

Разработка и реализация клинического испытания

Профессор Бакумов Павел Анатольевич

ВолГМУ
2006

Монографии по планированию и организации клинических исследований содержат от 300 до 600 страниц.

«Организация, проведение и оценка результатов клинических исследований, выполненных на основе достижений доказательной медицины – сложный и дорогостоящий процесс, поэтому крайне важно использовать в широкой практике уже полученные данные».

Обзор клинического испытания

(принимаются во внимание)

- Гипотеза и конкретные цели.
- Основополагающие/преклинические данные и данные, собранные в начальной стадии клинического испытания.
- Разработка структуры испытания.
- Подготовка бюджета.
- Начало испытания.
- Анализ данных, собранных в ходе испытания.
- Толкование данных и переход к следующему этапу.
- Взаимодействие с отраслью.

Гипотеза и конкретные цели

- Должно существовать убедительное научное обоснование.
- Цели должны быть достижимыми.
- Данные должны поддаваться толкованию.
 - Результаты должны вести к определенной заключительной точке или к следующему этапу.
 - Помогать более точному определению целей и структуры следующего испытания.

Исходные данные: преклинические данные и данные, собранные в начальной стадии клинического испытания

- Чем больше известно о механизме заболевания и механизмах действия нового средства, тем выше вероятность успешного проведения испытания.
- Лабораторные данные и данные, полученные в ходе испытаний на животных, должны отвечать условиям планируемого исследования на людях:
 - *Токсикология*
 - *Действенность*
- Должно существовать четкое видение потенциальной токсичности для человека.

КИ должно дать ответ на вопрос об эффективности терапевтического средства и неблагоприятных реакциях.

План КИ должен исключить какие-либо иные объяснения, благодаря которым с высокой степенью уверенности исследователи могут судить о том, что воздействие лекарственного средства на организм не было случайным и не явилось результатом какого-либо иного воздействия.

Общие положения плана исследования

- Цели исследования
- Экспериментальный курс лечения
- Контрольный (сравнительный) курс лечения
- Достоверность критериев определения исходов
- Оценка критериев исходов
- Контроль погрешностей исследования
- Критерии эффективности, клинически значимые для практических врачей

Цели исследования

Определить терапевтические эффекты лекарственного вещества по сравнению с контролем.

Выявить побочные эффекты лекарственного средства.

Оценить динамику качества жизни.

Определить стоимость лечения.

Типы контроля

- Контроль исходного состояния.
- Плацебо-контроль.
- Активный контроль.
- Контроль по архивной статистике.

Контроль исходного состояния

- Осуществляется с учетом безлекарственного периода наблюдения
- С учетом периода лечения плацебо (т.е. неактивным, замаскированным) перед проведением рандомизации
- Этичность плацебо-контроля (негативный контроль)

Активный контроль (позитивный контроль)

- Применяют когда назначать плацебо неэтично.
- В интересах маркетинга
- Сравнение эквивалентности для фармако-экономического анализа
- Требуется определения значения показателя «эквивалентность» (в пределах 15%)
- Требуется проведения процедуры двойной маскировки (double dummy) – А (активный препарат и его плацебо). Б - (активный препарат и его плацебо).
- Пациенты получают либо препарат А и плацебо Б или плацебо А и препарат Б.

Контроль по архивной статистике (исторический контроль)

Позволяет сравнивать экспериментальный курс лечения с существующими данными об исходах заболевания.

Используется когда не существует другого эффективного метода лечения или заболевание очень редко встречается.

Экспериментальный курс лечения

- Лекарственная форма
- Способ применения
- Режим приема
- Сроки лечения
- Анализ типа дозировки
 - **Исследование фиксированного типа дозировки** – необходима рандомизация в зависимости от дозы препарата.
 - **Исследование титрованного типа дозировки** – испытуемые отбираются случайно и титруются по максимально переносимой, либо по оптимальной дозе.

Испытуемые

(критерии включения и исключения)

Чем более строгие критерии отбора – тем легче интерпретировать данные, меньше искажение результатов – при этом возникают трудности с подбором пациентов.

«....реальная клиническая практика».

Испытуемые

(критерии включения и исключения)

Критерии включения - определяют основные характеристики, которые должны быть представлены в интересующей исследователя группе пациентов.

Критерии исключения – обеспечивает безопасность исследований.

Учитывают –

- **Пол**
- **Возраст**
- **Диагноз**
- **Длительность заболевания**
- **Тяжесть заболевания**
- **Сопутствующие заболевания**
- **Сопутствующее лечение**

Согласие на стандартную форму контрацепции (до, во время и после исследования).

«... при наличии каких либо сомнений – необходимо сужать критерии».

Конечные точки исследования

- **Твердые конечные точки** – (снижение количества летальных исходов, увеличение продолжительности жизни, инвалидизация, КЖ, снижение длительности госпитализации).
- **Суррогатные (мягкие) конечные точки** - % снижения АД и т.д., П/Э, лаб. данные.

Проблема суррогатных точек – требуется подтверждение их достоверности.

Применение СТ следует считать рискованным, пока не установлена их корреляция с фактическими клиническими исходами.

Критерии надежности

Критерий, подтверждающий стабильность полученных результатов в ходе нескольких курсов применения лекарственного средства.

«...чем меньше результаты одного измерения противоречат всем полученным данным, тем более надежным считается избранный критерий»

Критерии объективности

Технологии оценки (измерения), позволяющие исключить субъективный фактор.

Определение степени воздействия

- Определяют параметры ожидаемого воздействия препарата на организм (степень снижения ДАД).
- *Оценка ответной реакции испытуемого:*
испытуемые с ответной реакцией (респондеры) – пациенты, у которых улучшение здоровья наступает при достижении определенного порога (снижение АД на 10 мм рт.ст. и более).

Выявление источников погрешности

- Рандомизация испытуемых лиц

- помогает избежать погрешности лечения

- «ложное» лечение испытуемых лиц

- помогает выявить погрешности использования плацебо

- «Ослепление» исследователей и испытуемых лиц по отношению к лечению

- помогает сократить погрешности наблюдателя

- Обеспечение полного динамического наблюдения и отчетности

- помогает избежать погрешности, связанные с пропущенными данными

Контроль погрешности

(слепое исследование, рандомизация, стратификация)

Методики слепого исследования:

Простое слепое

Двойное слепое

«Ослепление» третьих лиц

Рандомизация

Метод непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов;

Централизованный компьютерный метод
(процедура рандомизации на основе метода случайных чисел проводится специалистом, непосредственно не участвующим в лечении);

Метод пронумерованных идентичных контейнеров,
подготовленных фармацевтической фирмой
(код и истинное содержание контейнеров неизвестны ни пациентам, ни врачам, участвующим в исследовании);

Централизованная рандомизация по телефону
специалистом фармацевтической фирмы.

Стратификация

(стратификационная рандомизация)

Обеспечивает распределение испытуемых по группам лечения с учетом факторов, существенно влияющих на исход –

Возраст

Анамнез

Избыточный вес

Стратификация предполагает поиск соответствующих пар испытуемых

Некоторые этические вопросы клинических испытаний

- Определенные **неразрешимые** противоречия клинических испытаний
 - лечение с использованием плацебо
 - исследование с участием групп населения, находящихся в неблагоприятных условиях (дети, умственно отсталые, заключенные, лица, страдающие психическими заболеваниями)
 - женщины детородного возраста
 - генетическое обследование на наличие заболевания
 - необоснованное использование побудительных стимулов для испытуемых лиц

Планирование клинического испытания: процесс информированного согласия

- Необходимость в рассмотрении со стороны ЭК соотношения между риском и пользой для испытуемых лиц
- Стандарты могут различаться, но должны соответствовать Хельсинской декларации
- Обязательно письменное информированное согласие, получаемое после обсуждения между испытуемым лицом и исследователем

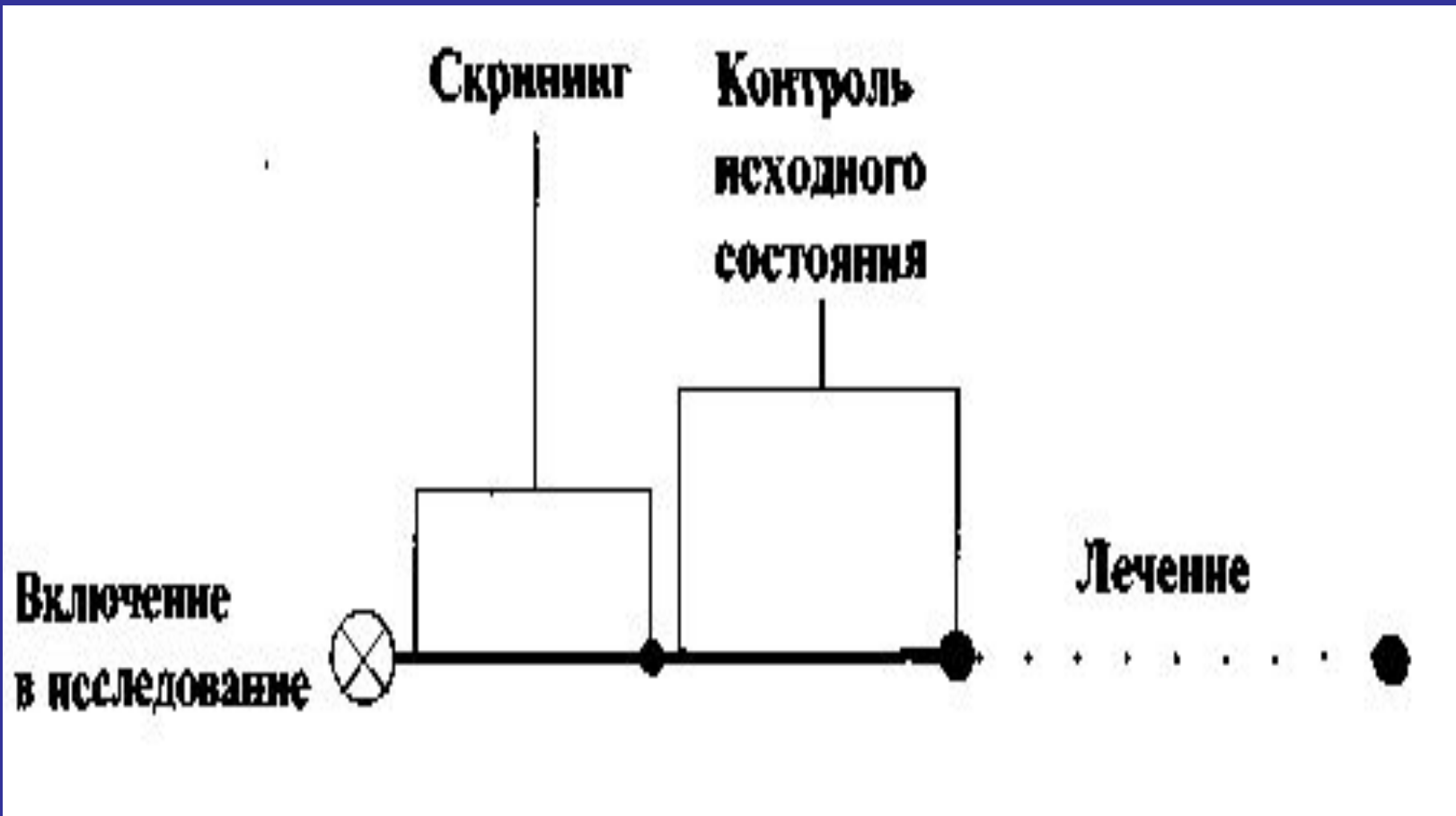
Основные стадии исследования

- Включение (после подписания ИС)
- Долечебный период (рандомизация):
Скрининг на соответствие критериям включения/исключения
Решение вопросов о приемлемости
Подготовительный период (возможно назначение плацебо)
Оценка исходного состояния
- Фаза лечения
- Ликвидационный период (отмывочный)

Ликвидационный период (отмывочный)

- 1.Используется при перекрестных исследованиях.
- 2.Длительность отмывочного периода определяется периодом полувыведения препаратов.
- 3.В качестве адекватного ликвидационного периода рассматриваются 5 периодов полувыведения.

Модель исследования в одной группе



Модель исследования в одной группе

Все испытуемые получают одинаковое лечение.

Испытуемых не рандомизируют.

Нет необходимости маскировать лекарство.

Результаты сравнивают с исходом по каждому пациенту.

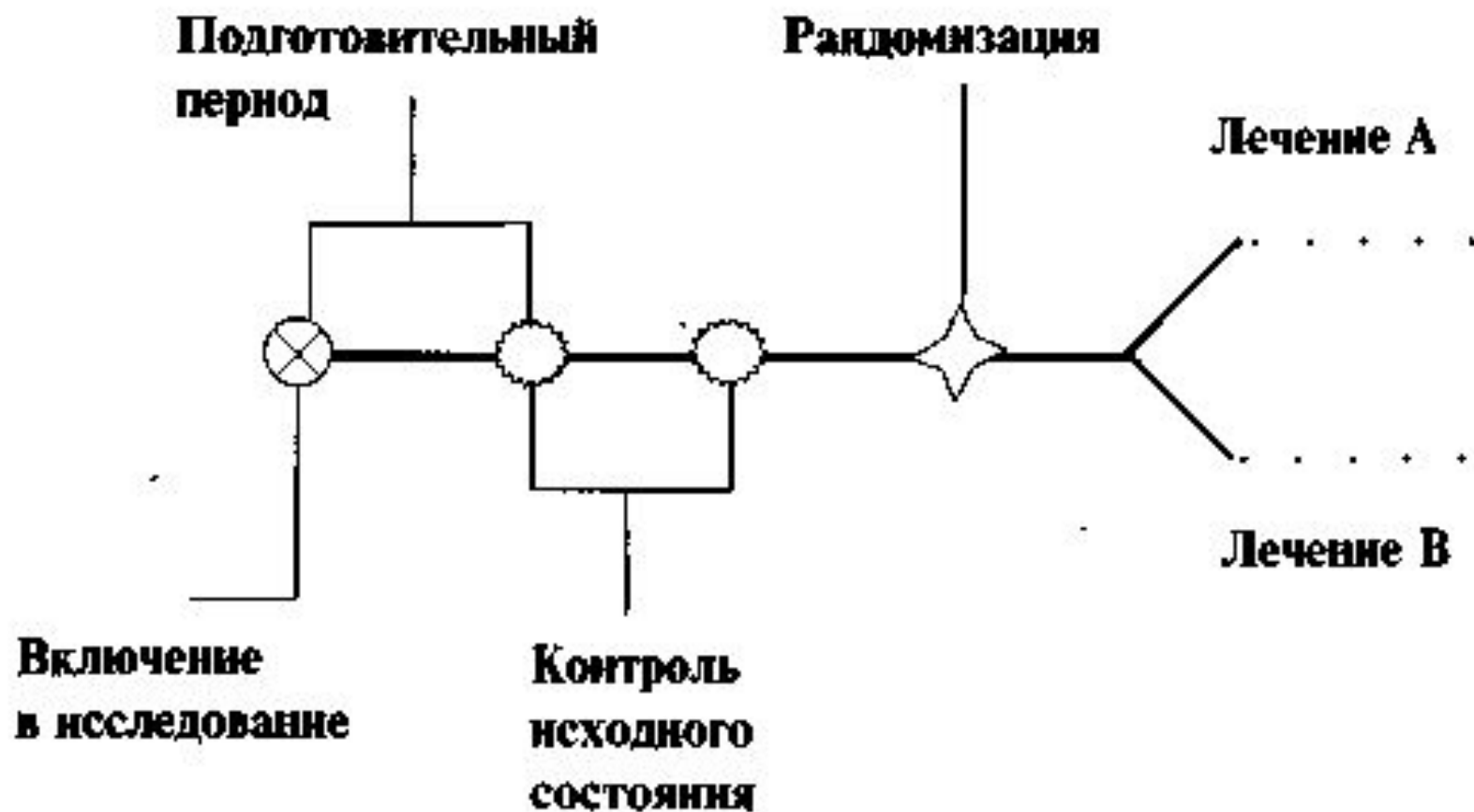
Желательно сравнивать с контролем «по архивной статистике».

Модель используют в I фазе КИ.

Не используют в III фазе КИ.

Наиболее предпочтительна при исследовании антибиотиков.

Модель исследования в параллельных группах



Модель исследования в параллельных группах

Используют несколько групп лечения.

Испытуемые получают либо разное лечение или разные дозы.

Необходима рандомизация.

Большинство КИ проводится в параллельных группах.

Может использоваться ослепление.

Требуется больше испытуемых, времени и затрат.

Результаты предельно ясны.

Схема неоднородной модели исследования

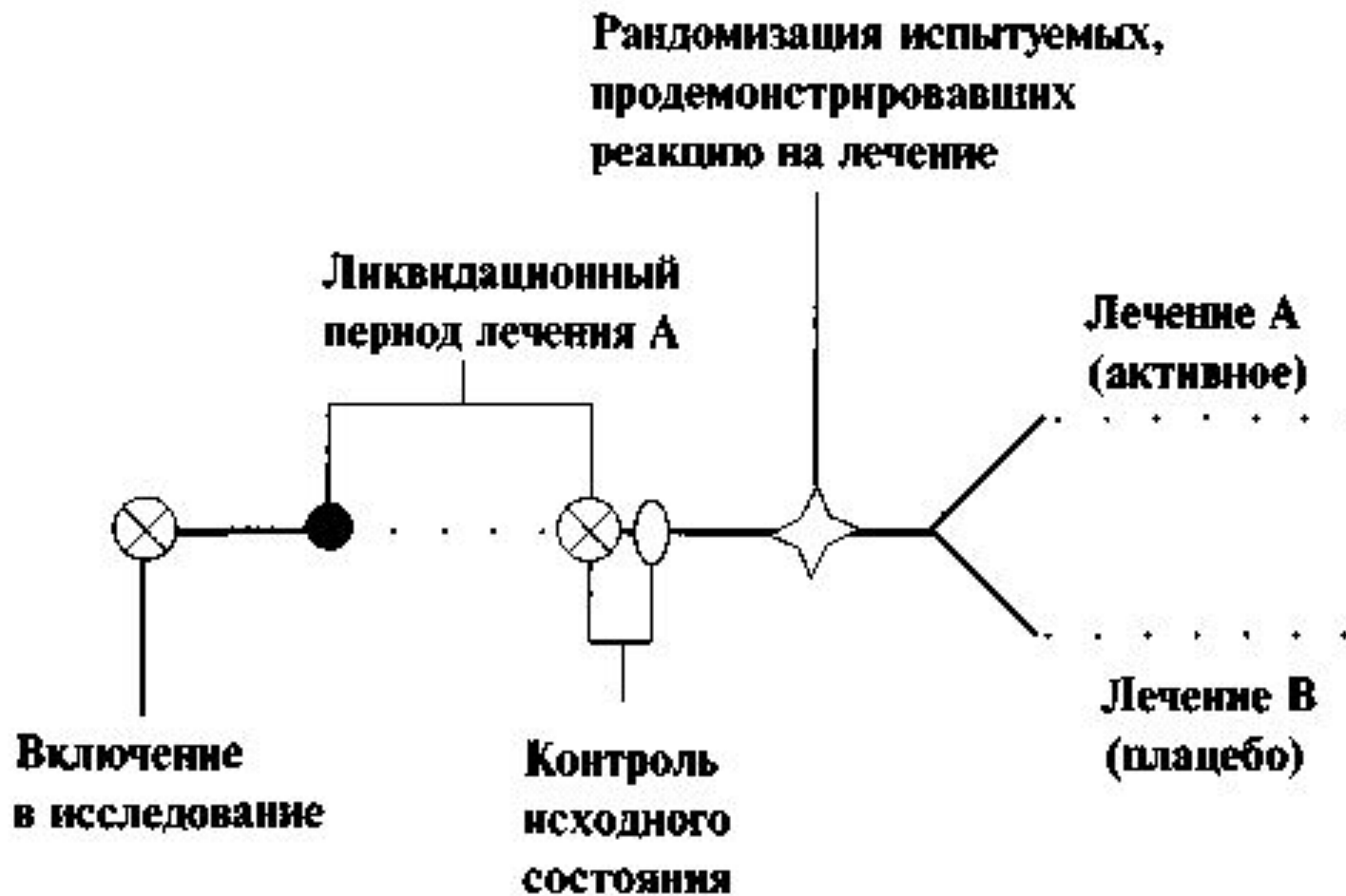


Схема неоднородной (прерываемой) модели «прекращения терапии»

Наиболее эффективна при терапии трудноизлечимых болезней.

Оценивают эффективность после прекращения терапии в результате появления реакции, регистрации рецидива или ремиссии.

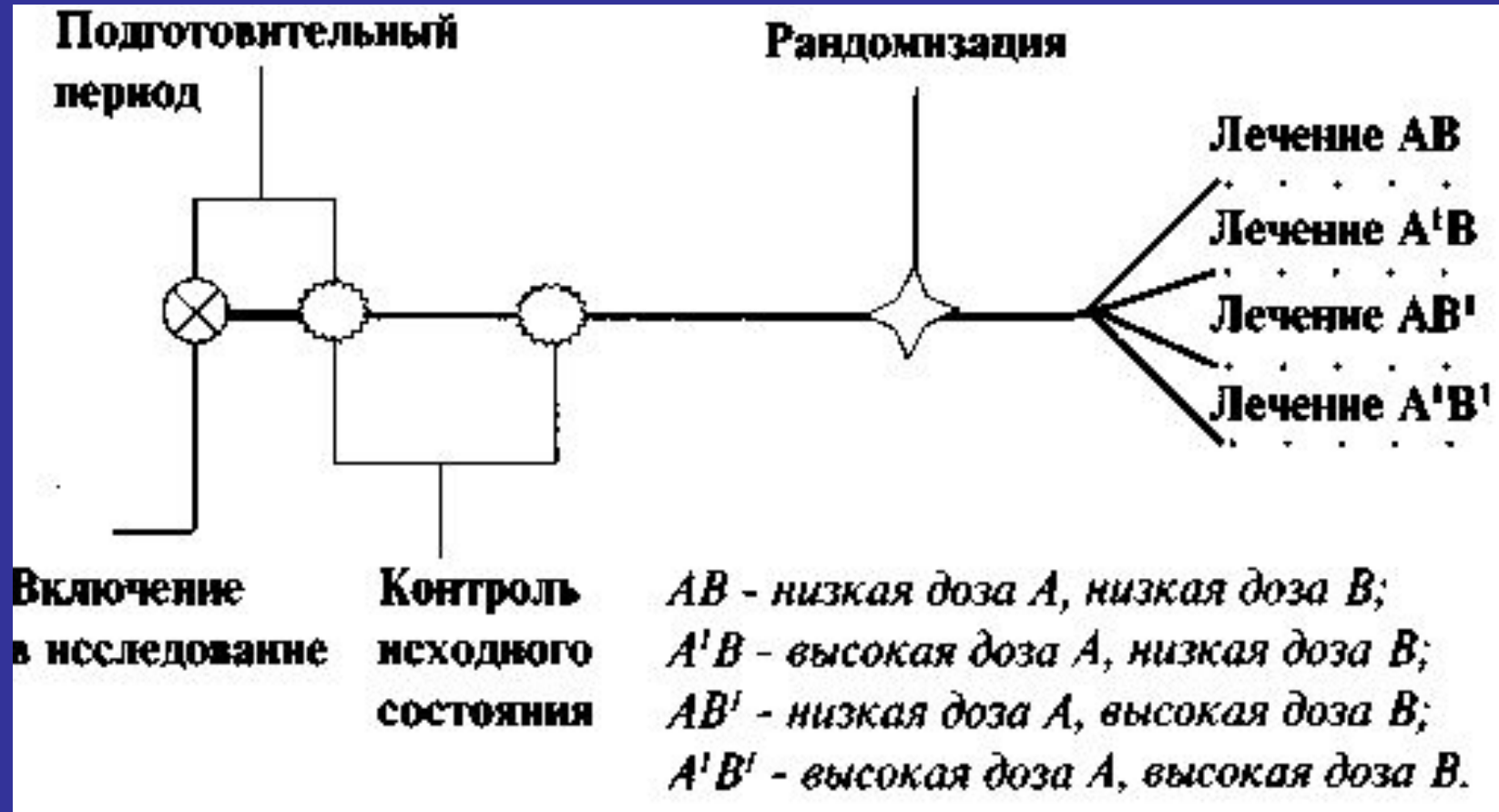
Только небольшой процент больных демонстрирует реакцию на лечение.

Фаза рандомизации используется для демонстрации реальности полученной реакции, а не реакции на плацебо.

Используют для демонстрации рецидивов.

Используют редко, высокий процент выбывания.

Факториальная модель исследования



Факториальная модель исследования

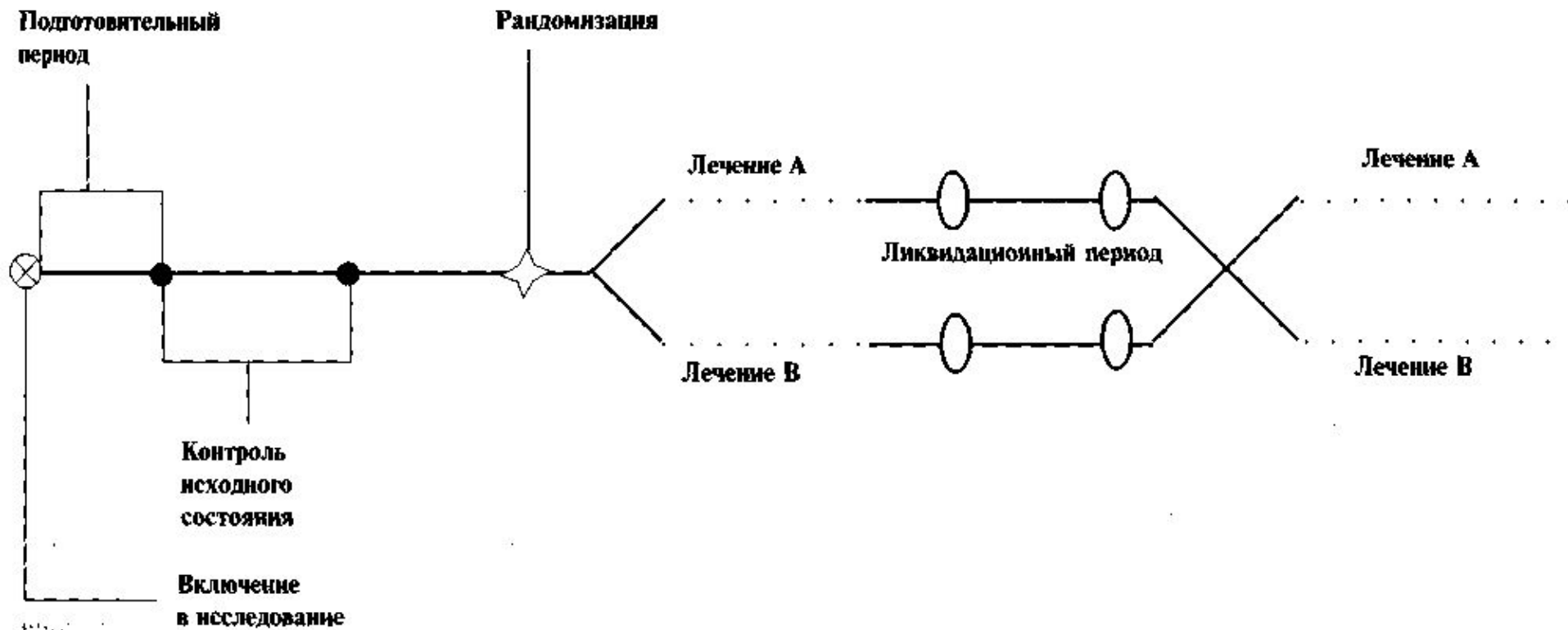
Участвуют несколько групп пациентов.

Наиболее полезна при изучении комбинаций препаратов и схем лечения (антидепрессант + транквилизатор или антигистаминный + анальгетик – для демонстрации аддитивного эффекта).

Вместо препаратов А и В в низких дозах можно взять плацебо.

Требуется больше испытуемых, времени и затрат.

Перекрестная модель исследования



Перекрестная модель исследования

Используют для изучения ф/динамики и ф/кинетики препаратов с учетом вариабельности в популяции.

Требуется достаточный ликвидационный период.

Данные модели более «экономичны».

Более затратные по времени.

Требует большего количества характеристик пациента.

Может предшествовать проведению «параллельных» исследований.

Приемлемы для оценки безопасности.

Объем выборки

Большинство проведенных к настоящему времени РККИ являются недостаточными по размеру для получения статистически значимых результатов.

Размер РККИ в основном определяется по ожидаемому клинически значимому эффекту вмешательства (изменение в желательную сторону относительного риска исхода заболевания на 20% обычно считается клинически значимым),

Объем выборки

Размер РККИ, в котором критерием эффективности лечения выбраны дискретные показатели исхода заболевания, обычно больше, чем размер такого же РККИ, в котором критерием эффективности лечения выбраны продолженные показатели исхода заболевания (например, средние величины какого-нибудь лабораторного или функционального исхода).

Не всегда легкодоступным показателем, необходимым для расчета размера РККИ, является ожидаемый исход заболевания при стандартном лечении (то есть лечении без применения тестируемого препарата или метода).

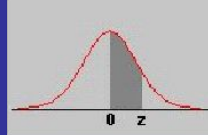
Объем выборки

Приведенные в формулы предназначены для оценки числа пациентов, необходимого для установления различий в эффекте. Если критерии эффекта в контролируемых клинических исследованиях служат количественные признаки, выражаемые статистическими средними величинами, то формула расчета минимального объема групп для сравнения показателя в двух независимых группах:

$$n = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \frac{S_{x0}^2 + S_{xk}^2}{\Delta^2}$$

где S_{x0} и S_{xk} - стандартные отклонения сравниваемых опытной и контрольной групп, *дельта* - требуемая величина различий между средними значениями сравниваемых групп, Z_{α} и Z_{β} - критические значения нормального распределения, соответствующие заданным уровням ошибок 1 и 2 рода, которые определяются по таблицам.

Интегралот 0 до z



	0.00	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09
0.0	0.0000	0.0040	0.0080	0.0120	0.0160	0.0199	0.0239	0.0279	0.0319	0.0359
0.1	0.0398	0.0438	0.0478	0.0517	0.0557	0.0596	0.0636	0.0675	0.0714	0.0753
0.2	0.0793	0.0832	0.0871	0.0910	0.0948	0.0987	0.1026	0.1064	0.1103	0.1141
0.3	0.1179	0.1217	0.1255	0.1293	0.1331	0.1368	0.1406	0.1443	0.1480	0.1517
0.4	0.1554	0.1591	0.1628	0.1664	0.1700	0.1736	0.1772	0.1808	0.1844	0.1879
0.5	0.1915	0.1950	0.1985	0.2019	0.2054	0.2088	0.2123	0.2157	0.2190	0.2224
0.6	0.2257	0.2291	0.2324	0.2357	0.2389	0.2422	0.2454	0.2486	0.2517	0.2549
0.7	0.2580	0.2611	0.2642	0.2673	0.2704	0.2734	0.2764	0.2794	0.2823	0.2852
0.8	0.2881	0.2910	0.2939	0.2967	0.2995	0.3023	0.3051	0.3078	0.3106	0.3133
0.9	0.3159	0.3186	0.3212	0.3238	0.3264	0.3289	0.3315	0.3340	0.3365	0.3389
1.0	0.3413	0.3438	0.3461	0.3485	0.3508	0.3531	0.3554	0.3577	0.3599	0.3621
1.1	0.3643	0.3665	0.3686	0.3708	0.3729	0.3749	0.3770	0.3790	0.3810	0.3830
1.2	0.3849	0.3869	0.3888	0.3907	0.3925	0.3944	0.3962	0.3980	0.3997	0.4015
1.3	0.4032	0.4049	0.4066	0.4082	0.4099	0.4115	0.4131	0.4147	0.4162	0.4177
1.4	0.4192	0.4207	0.4222	0.4236	0.4251	0.4265	0.4279	0.4292	0.4306	0.4319
1.5	0.4332	0.4345	0.4357	0.4370	0.4382	0.4394	0.4406	0.4418	0.4429	0.4441
1.6	0.4452	0.4463	0.4474	0.4484	0.4495	0.4505	0.4515	0.4525	0.4535	0.4545
1.7	0.4554	0.4564	0.4573	0.4582	0.4591	0.4599	0.4608	0.4616	0.4625	0.4633
1.8	0.4641	0.4649	0.4656	0.4664	0.4671	0.4678	0.4686	0.4693	0.4699	0.4706
1.9	0.4713	0.4719	0.4726	0.4732	0.4738	0.4744	0.4750	0.4756	0.4761	0.4767
2.0	0.4772	0.4778	0.4783	0.4788	0.4793	0.4798	0.4803	0.4808	0.4812	0.4817
2.1	0.4821	0.4826	0.4830	0.4834	0.4838	0.4842	0.4846	0.4850	0.4854	0.4857
2.2	0.4861	0.4864	0.4868	0.4871	0.4875	0.4878	0.4881	0.4884	0.4887	0.4890
2.3	0.4893	0.4896	0.4898	0.4901	0.4904	0.4906	0.4909	0.4911	0.4913	0.4916
2.4	0.4918	0.4920	0.4922	0.4925	0.4927	0.4929	0.4931	0.4932	0.4934	0.4936
2.5	0.4938	0.4940	0.4941	0.4943	0.4945	0.4946	0.4948	0.4949	0.4951	0.4952
2.6	0.4953	0.4955	0.4956	0.4957	0.4959	0.4960	0.4961	0.4962	0.4963	0.4964
2.7	0.4965	0.4966	0.4967	0.4968	0.4969	0.4970	0.4971	0.4972	0.4973	0.4974
2.8	0.4974	0.4975	0.4976	0.4977	0.4977	0.4978	0.4979	0.4979	0.4980	0.4981
2.9	0.4981	0.4982	0.4982	0.4983	0.4984	0.4984	0.4985	0.4985	0.4986	0.4986
3.0	0.4987	0.4987	0.4987	0.4988	0.4988	0.4989	0.4989	0.4989	0.4990	0.4990

Объем выборки

Формулы для расчета необходимого объема выборок являются приближенными и применимы для объема выборок больше 20. Можно сказать, что они дают только приближенную оценку объема.

Кроме того, оцененное таким образом необходимое количество пациентов должно быть увеличено (обычно на 20%) с учетом возможного выбывания в процессе исследования.

Анализ и интерпретация результатов

В целом статистический анализ РКИ сводится к установлению разницы в исходах (конечных точках) заболевания между основной и контрольной группами больных и определению величины достоверности этой разницы.

Для статистического анализа дискретных конечных точек обычно используют четырехпольные таблицы с вычислением χ^2 -квadrата (при числе больных менее 30 в каждой из групп вмешательства лучше использовать тесты, предназначенные для малых выборок, например, точный тест Фишера или тест Йатса).

В статистический анализ важно включать всех первоначально рандомизированных больных (intention-to-treat analysis), а не только тех больных, которым лечение проведено в строгом соответствии с протоколом исследования (on protocol analysis).

Анализ и интерпретация результатов

Практически в любом относительно крупном РКИ часть больных будет в силу тех или иных причин выпадать из исследования (например, по причине отказа от дальнейшего участия в исследовании, в силу плохой переносимости лечения, по причине установления ранее не выявленных критериев исключения или в силу нарушения режима приема препарата).

Исследование, в котором **более 15%** первоначально рандомизированных больных в конечном итоге выбыло или не получило лечение в строгом соответствии с протоколом исследования, считается некачественно выполненным.

Толкование данных: Что обнаружено в ходе исследования?

- **Отрицательный результат:** отсутствие действенности или чрезмерная токсичность
 - пересмотр гипотезы
 - пересмотр состава
 - прекращение разработки
- **Положительный результат:** продемонстрирована действенность препарата в отсутствии токсичности
 - переход к следующему исследованию
 - регистрация лекарственного препарата

Толкование данных: Что обнаружено в ходе исследования?

Результаты анализа дискретных показателей представляются в виде:

- **снижения абсолютного риска (АР) неблагоприятного (нежелательного) исхода заболевания.** АР определяется как процент больных с анализируемым исходом в контрольной группе минус процент больных с этим исходом в основной группе;
- **числа больных, которых необходимо пролечить тестируемым препаратом (ЧНЛ) для того, чтобы предотвратить 1 нежелательный исход заболевания** (ЧНЛ определяется как производное от деления 1 на процент снижения абсолютного риска нежелательного исхода);
- **относительного риска (ОР) нежелательного исхода.** ОР определяется как производное от деления АР нежелательного исхода в основной группе на АР нежелательного исхода в контрольной группе;
- **относительного риска (ОР) снижения нежелательного исхода** (определяется как 100% минус ОР нежелательного исхода, выраженный в процентах). Абсолютные показатели ЧНЛ и ОР желательно представлять вместе с 95% доверительным интервалом.

Толкование данных: Что обнаружено в ходе исследования?

Пример:

в гипотетическом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании лечение тестируемым препаратом привело к следующим результатам:

в основной группе к концу 6-го месяца заболевания умерло 24%, в контрольной группе 29% больных. Таким образом, снижение АР смертельного исхода за счет тестируемого лечения составляет $29\% - 24\% = 5\%$.

Для предотвращения 1 смертельного исхода нужно пролечить тестируемым препаратом 20 больных.

Относительный риск нежелательного исхода при лечении тестируемым препаратом составляет: $24\% : 29\% = 0,83$, или 83%, а относительный риск снижения нежелательного исхода равняется: $100\% - 83\% = 17\%$.

Требования по КИ растительных средств (особенности)

- Отсутствуют данные о тератогенности – в противопоказаниях включают **беременность и вскармливание.**
- Литературная справка должна отражать данные об использовании растений в новом лек. средстве за последние 8-10 лет.
- Нельзя указывать примерную схему лечения (по 1-2 ч.л., 5-6 раз в день).
- Как правило, эффект растительных препаратов развивается медленно.

Требования по КИ гомеопатических средств (особенности)

- Объем КИ определяет лек. форма – обязательно для инъекционной формы (150-200 пациентов. 3-4 центра).
- КИ для новых препаратов.
- КИ по новым показаниям.
- КИ при изменении разведений.
- Указывается «время ожидания клинического эффекта».
- Возрастает роль субъективного фактора (больно/не больно и т.д.). Вводится система шкал и балльной оценки. Тест САН. Гериатрическая шкала «Сандоз»

Требования по КИ для БАД (особенности)

- Целесообразно разделять БАД на **ВМК** и **парафармацевтики**.
- Заключение **Госэкспертизы** не содержит данных об эффективности БАД?
- Создан **Российский консультативный центр по БАД**, представляющий данные об эффективности БАД в Европейскую комиссию.
- Гарантией эффективности БАД является **медаль П. Эрлиха**.
- В США финансируются исследования компонентов БАД – *зверобой, гинкго-билоба, карликовая пальма, хондроитин-сульфат с глюкозамином, вит. E+селен, ВМК.*

Примеры формулировки целей и задач исследования (1)

- Целью исследования является сравнительная оценка антигипертензивного действия, безопасности и переносимости лизиноприла, лозартана и сверхмалых доз к С-концевому фрагменту AT₁-рецептора AT II (КАРДОС) у пациентов с АГ 1-2 степени.
- **Основные задачи исследования:**
 - 1. В дизайне рандомизированного плацебо-контролируемого исследования провести оценку антигипертензивного действия, безопасности и переносимости СМД антител к С-концевому фрагменту AT₁-рецептора AT II при монотерапии у пациентов с АГ 1-2 степени.
 - 2. Провести сравнительный анализ антигипертензивного действия лизиноприла, лозартана и СМД антител к С-концевому фрагменту AT₁-рецептора AT II у пациентов с АГ 1-2 степени.
 - 3. Оптимизировать режим дозирования и схему применения СМД к С-концевому фрагменту AT₁-рецептора AT II при монотерапии у пациентов с АГ 1-2 степени.
 - 4. Оценить антигипертензивное действие и безопасность СМД антител к С-концевому фрагменту AT₁-рецептора AT II при комбинированном применении с гипотиазидом и/или эналаприлом у пациентов с АГ 1-2 степени при неэффективности монотерапии.
 - 5. Разработать практические рекомендации по клиническому применению СМД к С-концевому фрагменту AT₁-рецептора AT II у пациентов с АГ 1-2 степени.

Примеры формулировки целей и задач исследования (2)

Цель исследования

Первичная цель - определить влияние различных режимов применения Сумамеда как способа антибактериальной химиопрофилактики заболеваемости ВП.

Вторичные цели - оценить безопасность режимов профилактики и её влияние на резистентность назофарингеальных штаммов пневмококка.

Примеры формулировки дизайна и структуры исследования

- **Дизайн 1.** Открытое, проспективное, сравнительное исследование с параллельными группами (сумаamed).
- **Исследуемая популяция. Критерии включения.** Военнослужащие молодого пополнения в возрасте 18-24 лет. Предварительно, по данным заболеваемости ВП за предшествующие 3 года, были выбраны две части с наихудшими показателями.
- **Критерии исключения.** В исследование не включались лица с известной аллергией на макролиды, получающие на момент включения антибактериальную терапию, заболевшие, в первые 5 сут после прибытия в часть ВП или другой острой инфекцией дыхательных путей, потребовавшей госпитализации.
- В бактериологический анализ не включались лица, принимавшие антибактериальные препараты в течение предшествующих 8 нед.
- **Режимы профилактики.** Использованы два режима: 1) длительный режим профилактики (ДРП): препарат принимался по 500 мг 1 раз в нед. в течение 8 последовательных недель; 2) санационный режим профилактики (СРП): препарат принимался однократно, в дозе 1500 мг в первые 3 сут с момента прибытия в подразделение. Препарат выдавался каждому военнослужащему утром до или после завтрака, запивался 50-200 мл воды под контролем соисследователя.

Примеры формулировки дизайна исследования

- Двойное слепое, рандомизированное, амбулаторное исследование в параллельных группах.
- Сравнительное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое рандомизированное исследование.
- Открытое, проспективное, сравнительное исследование в параллельных группах.
- Многоцентровое, рандомизированное, сравнительное исследование, проводимое в параллельных группах (открытое).

Примеры формулировки критериев эффективности исследования

- **Определить клиническую эффективность и безопасность применения аспаркама-L на фоне стандартной терапии при лечении больных после острого инфаркта миокарда.**
- **Основные критерии эффективности**
- Снижение тяжести аритмий, отсутствие аритмий. Критериями высокой эффективности терапии, в плане купирования аритмий, следует считать: снижение количества и тяжести желудочковой экстрасистолии и тахикардии, в том числе тахикардии типа «пируэт», предсердной тахикардии или фибрилляции предсердий. Отсутствие вновь возникших аритмий, отсутствие аритмогенных эффектов при проведении лечения, отсутствие увеличения продолжительности интервала QT.
- **Отличной эффективностью** следует считать достоверное снижение числа экстрасистол, по сравнению с исходным значением, согласно t- критерия Стьюдента, равное или меньше 0,05.
- **Хорошая эффективность** – не достоверное (статистически) снижение числа экстрасистол.
- **Удовлетворительная эффективность** – нет изменения количества и степени тяжести экстрасистолии.
- **Не удовлетворительная эффективность** – увеличение числа экстрасистол.
 - **Увеличение показателей сократимости миокарда по данным ЭхоКГ** (ФВ, СИ, УИ, МОК, ΔS). Статистически значимое изменение по t- критерию Стьюдента, равное или меньше 0,05 – следует расценивать как отличную эффективность. Хорошая эффективность – не достоверное (статистически) улучшение показателей. Удовлетворительная эффективность – нет изменения показателей, при отсутствии ухудшения, в сравнении с исходом. Не удовлетворительная эффективность – ухудшение показателей в сравнении с исходом.
- Регресс симптомов стенокардии, ХСН.
- Улучшение качества жизни.
- **Дополнительные критерии эффективности**
- Улучшение клинического состояния.
- Уменьшение частоты и продолжительности ишемии миокарда и количества приступов стенокардии.
- Снижение потребности в дополнительной терапии.

Ошибки в планировании исследования

- Исследование «КОМПАС» - **отсутствие плацебо.**
- Опасность ориентирования на суррогатные исходы - испытания действия **флекаинида** для вторичной профилактики внезапной смерти после перенесенного инфаркта миокарда (CAST). Предпосылки для испытаний были вполне логичными: аритмии являются причиной внезапной смерти после инфаркта миокарда, **флекаинид** эффективно их купирует.

Многоцентровое исследование с использованием флекаинида пришлось прервать из-за того, что больные в экспериментальной группе умирали чаще, чем в контрольной. При детальном рассмотрении свойств препарата оказалось, что он, кроме антиаритмического эффекта, оказывал аритмогенное действие.

Ошибки в планировании исследования

Недостатки и преимущества исследования Сумамеда.

Исследуемая популяция характеризовалась значительной неравномерностью формирования, переводами курсантов из групп профилактики в группу контроля и наоборот. Это могло повлиять на показатель заболеваемости и распространение резистентных пневмококков. Диагноз ВП в большинстве случаев базировался на основании флюорографического исследования. Флюорографически сомнительные ВП подверглись рентгенологическому подтверждению только в 60% случаев.

Исследование имеет ряд преимуществ. С целью исключения недостоверных случаев ВП независимым исследователем, не осведомлённым в принадлежности пациента к какой-либо группе, изучались истории болезней, доступные рентгеновские снимки и выписные эпикризы пациентов. Это позволило сократить количество ошибочно диагностированных ВП как в контрольной, так и в экспериментальных группах.

Недостатки рандомизированных контролируемых КИ

- «Искусственность» формирования групп
- Отсев тяжелых больных (как не соответствующих критериям включения/исключения)
- Отсутствие альтернативы ККИ (что ужесточает требования к ним).



Эмпирические наблюдения показали, что использование парашюта снижает риск смертельного травмирования при падении с большой высоты. Однако для внесения данного подхода в официальные рекомендации необходимы рандомизированные плацебо - контролируемые исследования...

М. Pfeffer, из устного доклада, 2004

РАЗРАБОТКА НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

