

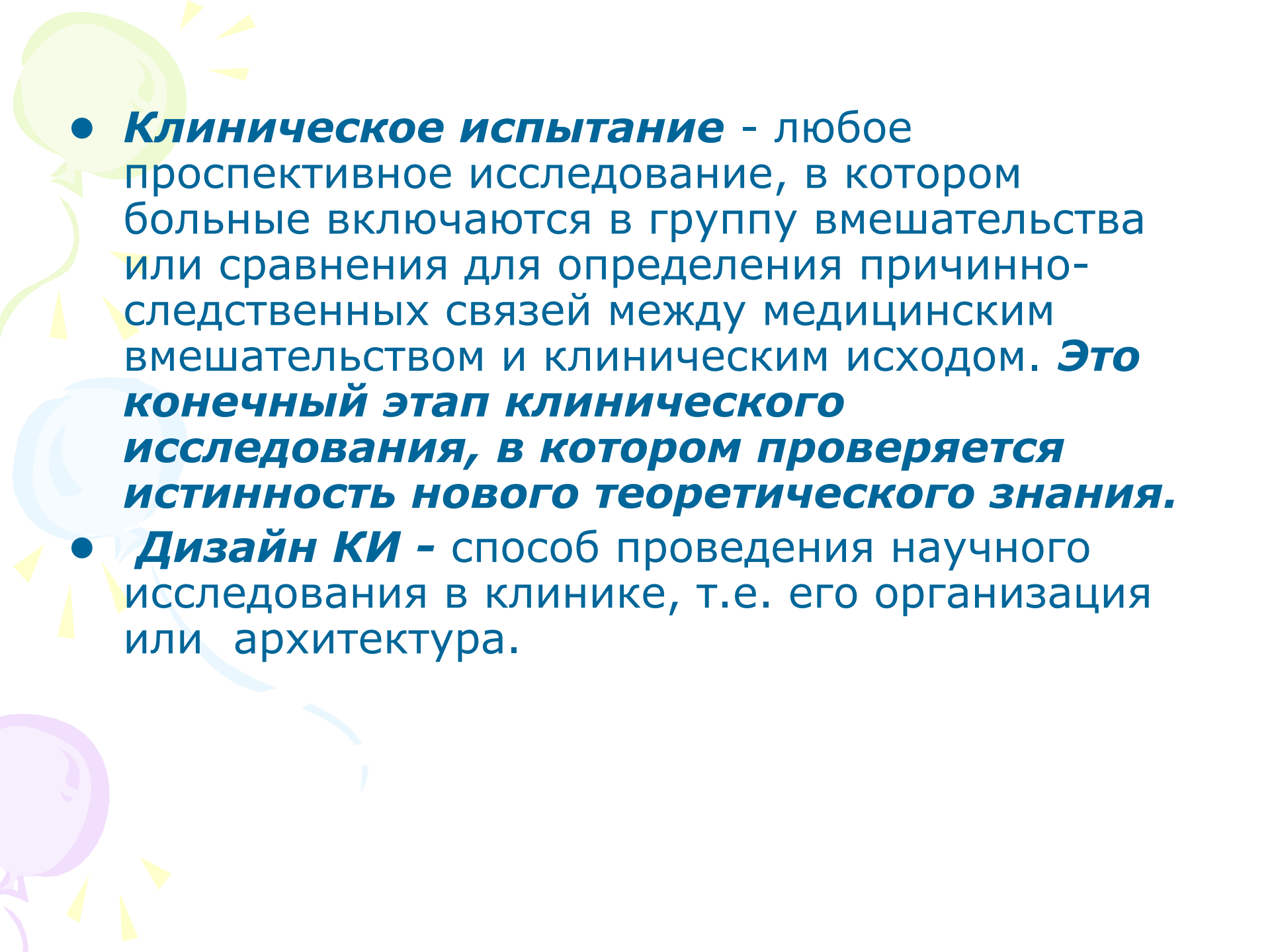
The background features several large, overlapping, semi-transparent shapes in shades of green, purple, and light blue. Interspersed among these are numerous small, yellow, triangular rays pointing outwards, creating a sense of energy and movement.

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.

Уровни подтверждающих данных





Клинические исследования:

- **Ретроспективные** (retrospective study) – оцениваются уже прошедшие события (например, по историям болезни)
- **Проспективные** (prospective study) – вначале составляется план исследования, устанавливается порядок сбора и обработки данных, а затем проводится исследование по этому плану.



Структура исследований

По времени:

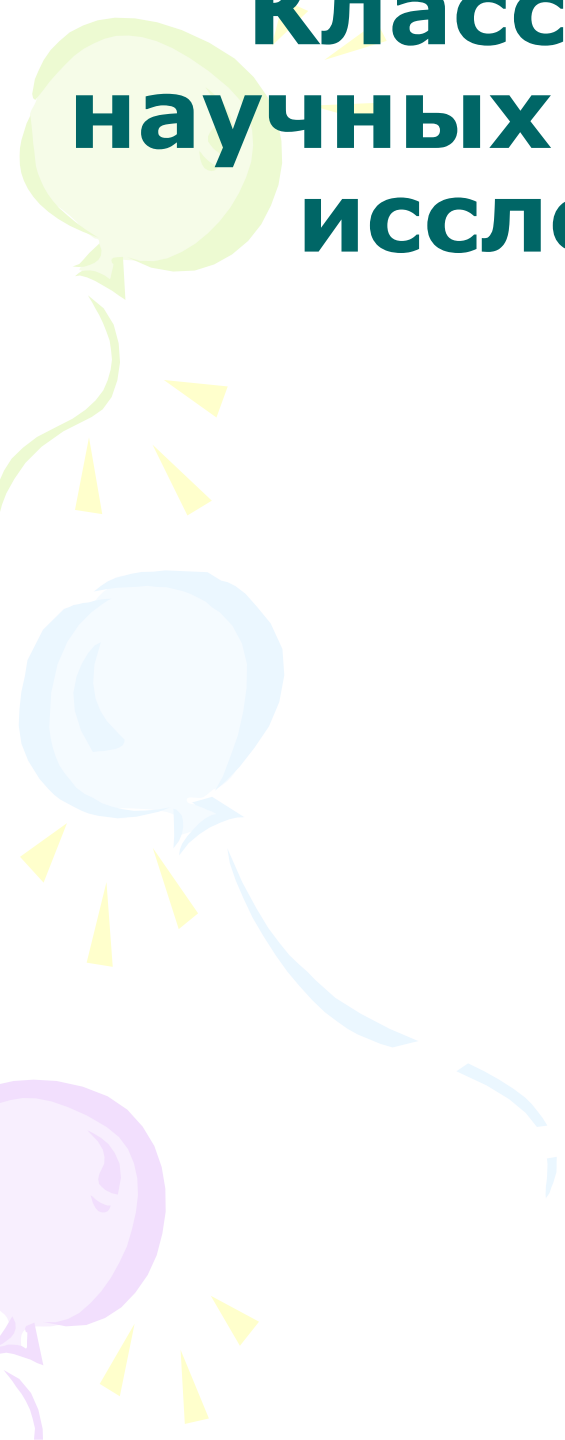
***Поперечные
исследования***

***Продольные
исследования***

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.

Классификация научных клинических исследований





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 распространенные, вероятность выявления различий в лечении больше

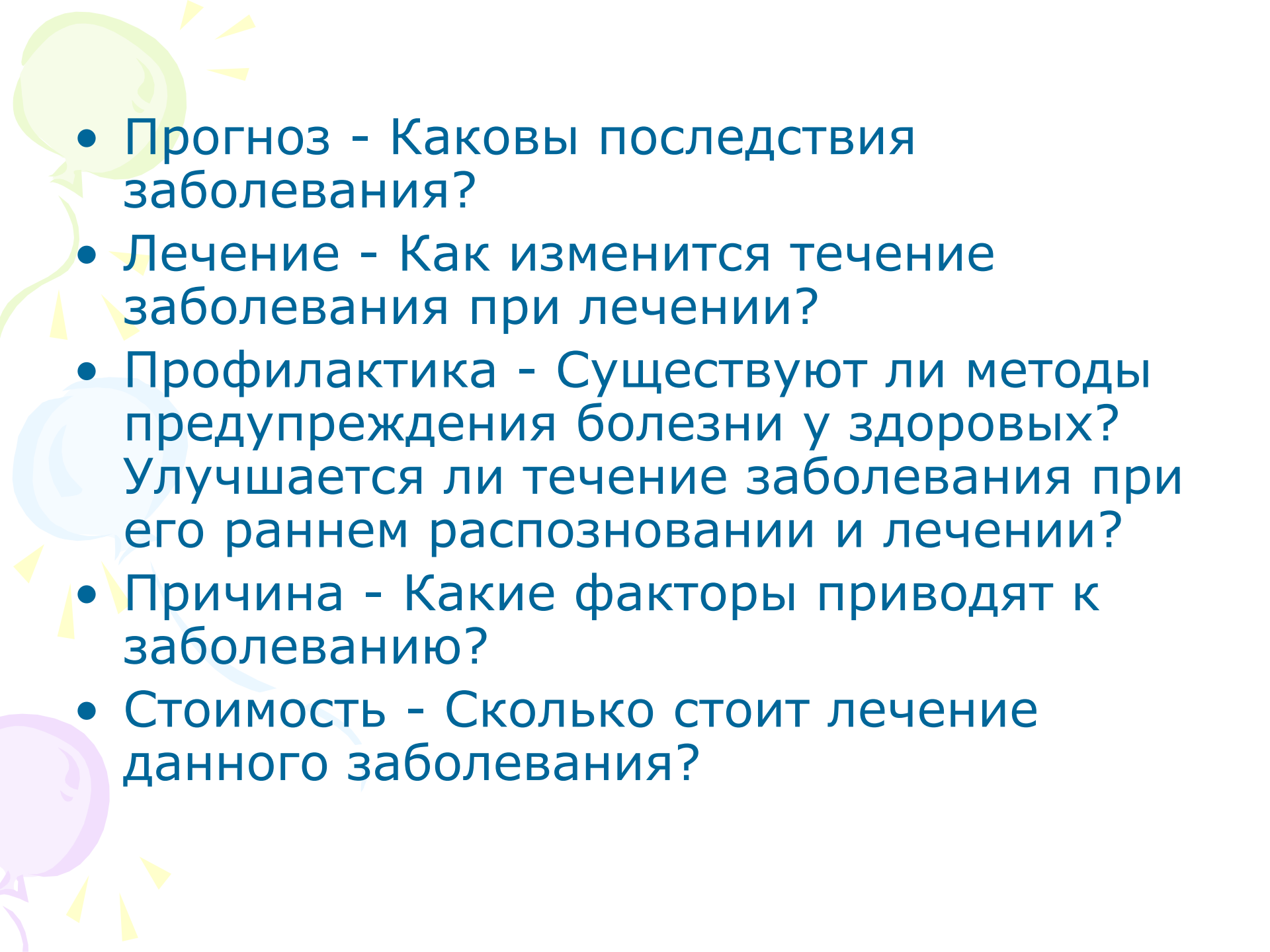
Неконтролируемые

- 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

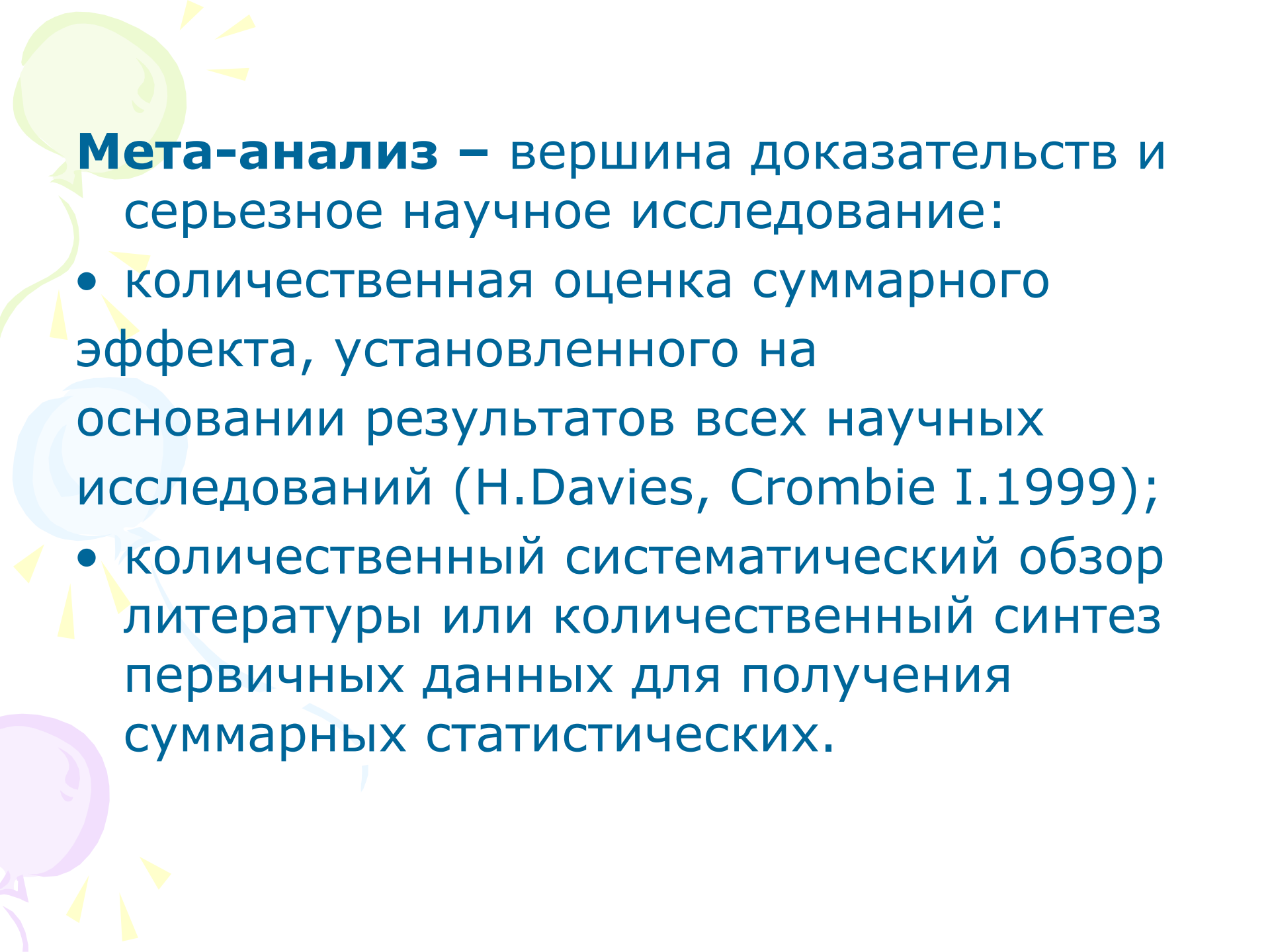
- Систематические обзоры, мета-анализ
- Рандомизируемые клинические исследования (РКИ)
- Когортные исследования
- Исследование случай-контроль
- Серии случаев, описание одного случая
- Исследование ин витро и на животных

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.

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).



Рандомизируемые контролируемые испытания (исследования) - РКИ

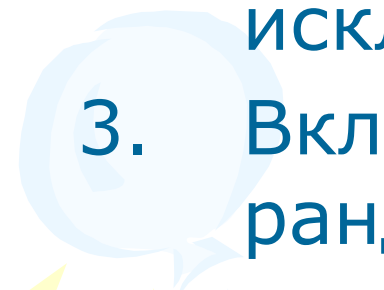

РКИ – в современной медицинской науке являются общепризнанным эталоном научного исследования для оценки клинической эффективности.

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
- 
- 



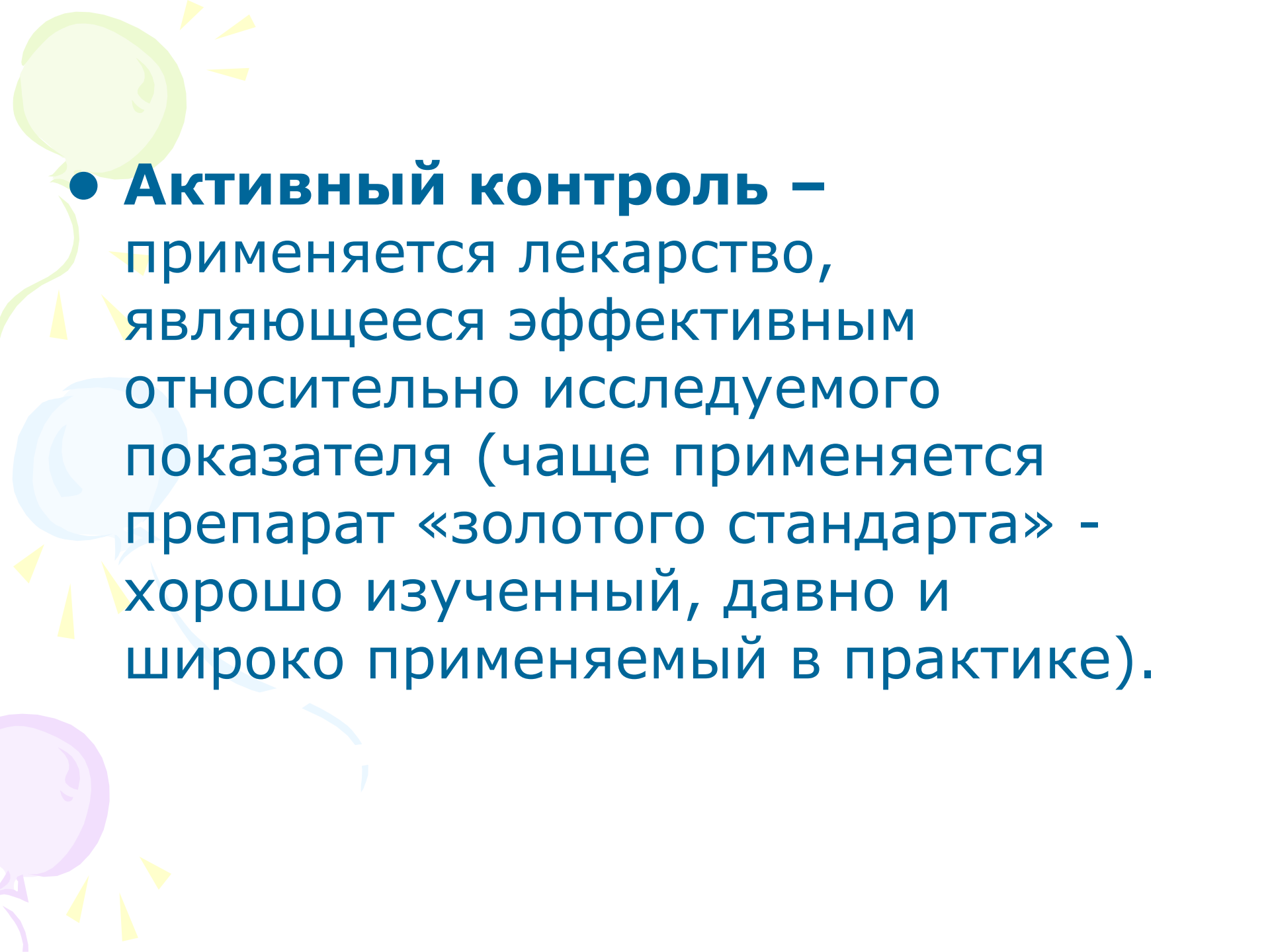
Структура исследования - представление результатов

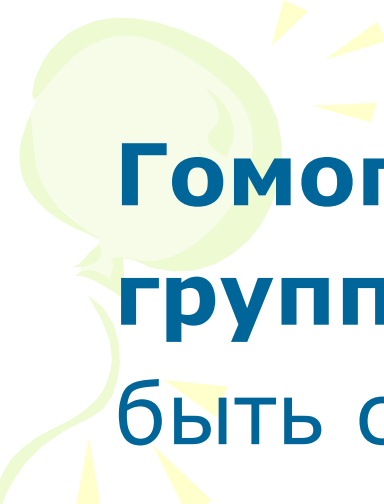
7. Информация об осложнениях и побочных эффектах лечения
8. Информация о числе больных, выбывших в ходе эксперимента
9. Адекватный статистический анализ, имеются ссылки на использование статьи, программы и т.д.
10. Информация о размере выявленного эффекта и статистической силе исследования

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).



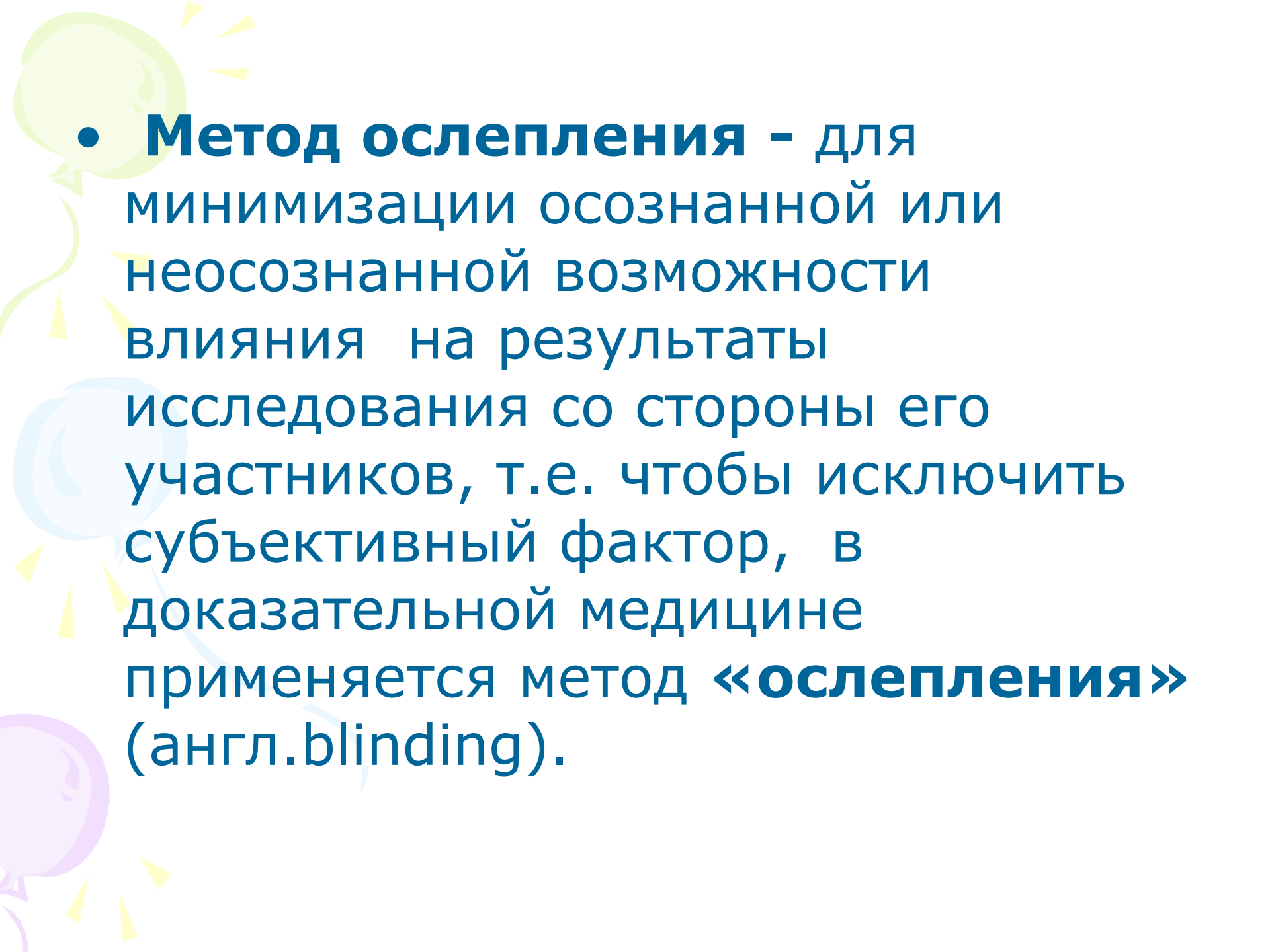
Гомогенность сравниваемых групп - группы пациентов должны быть сопоставимы и однородны по:

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



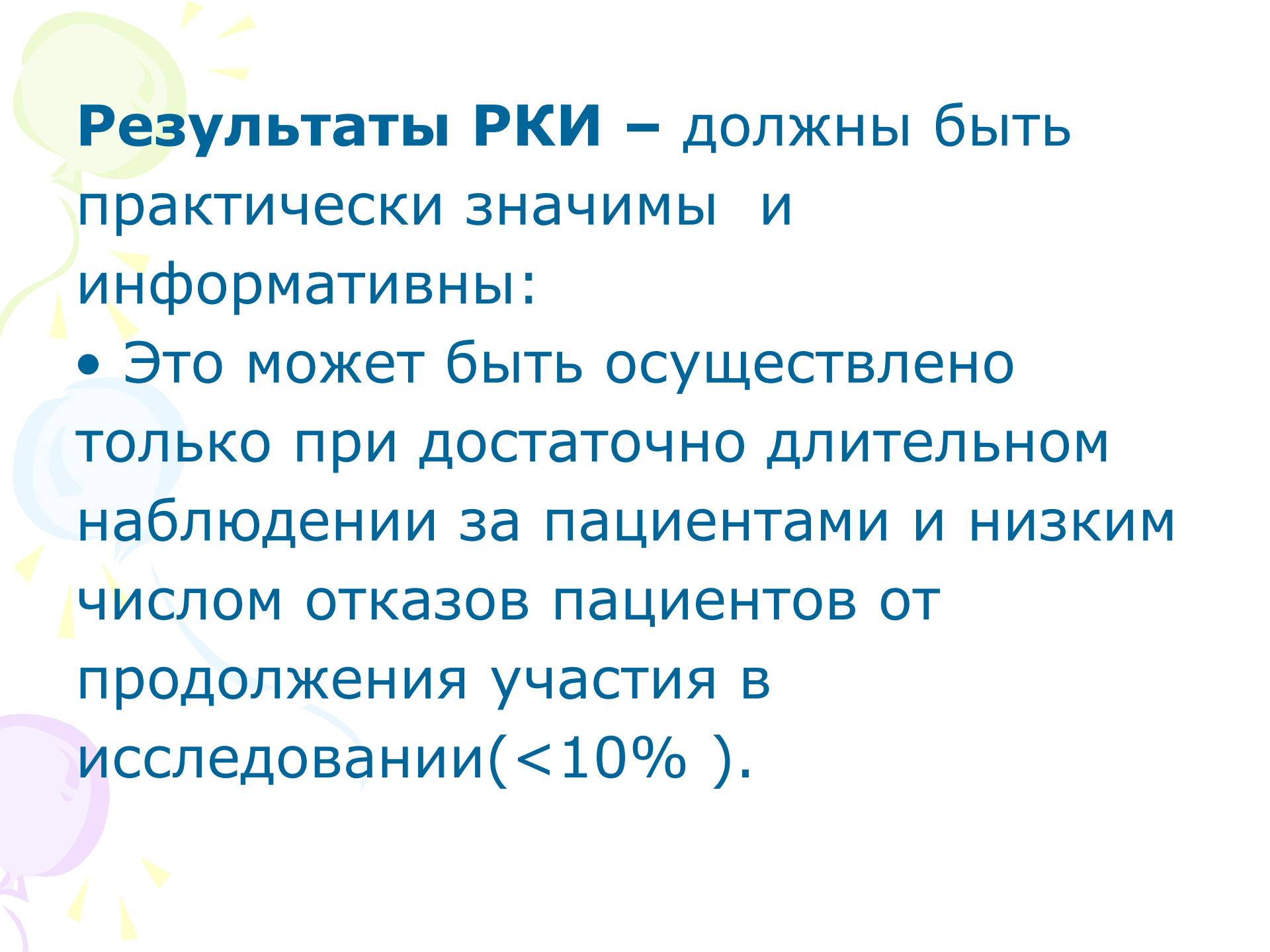
Репрезентативность групп

- 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 ($<10\%$).

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

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.

Преимущества и недостатки Когортные испытания

▶ Преимущества

- ▶ Лучший дизайн для изучения причин состояний, заболеваний, факторов риска и результатов.
- ▶ Достаточно времени для получения строгих доказательств
- ▶ Многих систематических ошибок можно избежать (возникают, если исход известен заранее)
- ▶ Позволяет оценить связь между воздействием фактора риска и несколькими заболеваниями

▶ Недостатки

- ▶ Лонгитудинальное
- ▶ Дорогое (исследования большего числа людей)
- ▶ Позволяет оценить связь между заболеванием и воздействием относительно небольшого числа факторов (тех, что были определены в начале исследования)
- ▶ Не могут использоваться для редких заболеваний (размер выборки должен быть больше, чем число лиц с изучаемым заболеванием)

Типы обсервационных исследований

Исследование серии случаев

- 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



Исследование случай-контроль (ретроспективное)

- ▶ **Случаи:** наличие заболевания или исхода
- Контроль:** отсутствие заболевания или исхода
- ▶ Ретроспективно оцениваются возможные причины или факторы риска заболевания, но это не исторический контроль
- ▶ Отвечает на вопрос «Что произошло?»



Преимущества и недостатки Случай-контроль

▶ Преимущества

- ▶ Лучший дизайн для редких заболеваний или условий, требующих длительные временные промежутки
- ▶ Используются для тестирования первичных гипотез
- ▶ Очень кратковременные
- ▶ Наименее дорогие

▶ Недостатки

- ▶ Большое количество смещений и систематических ошибок
- ▶ Зависит от качества первичных описаний и измерений
- ▶ Трудности в подборе соответствующей контрольной группы

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

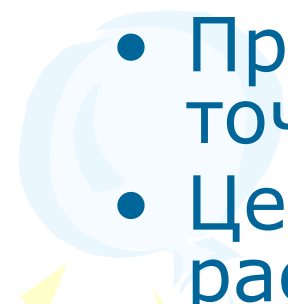
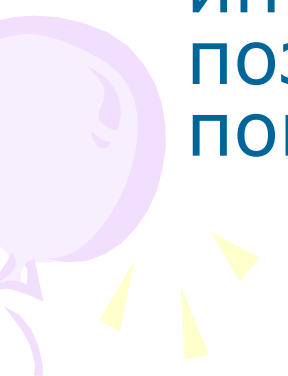
- Описание серии случаев – исследование одного и того же вмешательства у отдельных последовательно включенных больных без группы контроля
- Например, сосудистый хирург может описать результаты реваскуляризации сонных артерий у 100 больных с ишемией головного мозга
- Описывается определенное количество 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

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**



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.
- 
- 

исследование



Кого она оставила?

**Почему ее семья
переехала?**

Когда они переехали?

Куда они переехали?

**Чем отличается новая
школьная система?**

**Насколько хорошо она
адаптировалась?**

**Что можно было бы
сделать для лучшей
адаптации?**



Методы сбора данных:

- **Количественное**

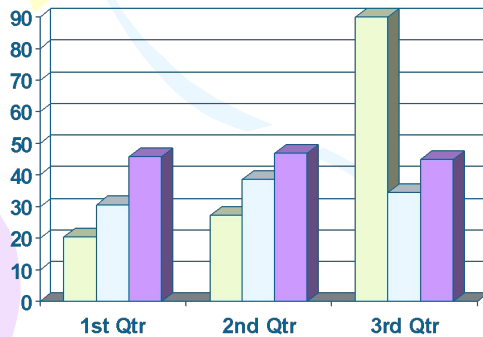
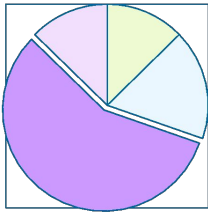
- Тесты и различные методы измерения
- Анкеты, вопросники
- Формализованный сбор данных
- Важными элементами являются:
 - Наличие контрольной группы
 - Рандомизация

- **Качественное**

- Широкий спектр методов
- Наблюдение за участниками
- Беседы
- Полу-формализованные интервью

Анализ полученных данных

- **Количественное**
- Статистика



- **Качественное**
- Данные группируют по тематическим категориям, статистические методы не применяются



Достоверность
рекомендаций

Уровень
достоверности

Достоверность доказательств

Мероприятие

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