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

EUPATI
European Patients' Academy
on Therapeutic Innovation

Клинические исследования:

- **Ретроспективные** (retrospective study) – оценивается 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

Клинические исследования
Обсервационные
Экспериментальные
Описательные
Аналитические
Контролируемые
Неконтроли-руемые
1.Сообщение о случае
2.Серии случаев
3.Одномоментные (поперечные)
1.Случай-контроль
2. Когортные
Рандомизи-рованные
Нерандомизи-рованные
1.Открытые исследования
2.Закрытые исследования:
а) простое слепое;
б) двойное слепое
в) тройное слепое
3.Мультицентровые

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
- Продолжительносить 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 распозновании 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 (исследованиия) - 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»** (doubl**-** blind) - о принадлежности к определенной группе не знают больной и врач;
- Тройно**е «слепое»** (triple**-** blind) - о принадлежности к определенной группе не знают больной, врач и организаторы (статистистическая 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 лонгитудиальное 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 интересуемой 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?

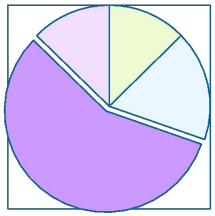
Методы сбора данных:

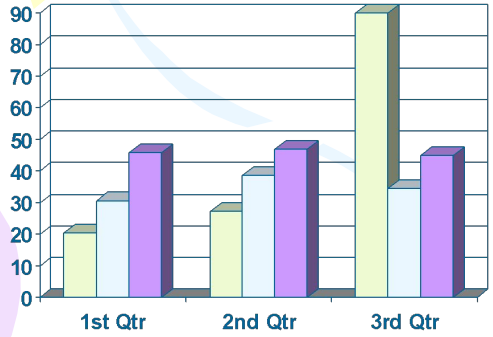
- ***Количественное***
- Тесты и различные методы измерения
- Анкеты, вопросники
- Формализованный сбор данных
- Важными элементами являются:
  - Наличие контрольной группы
  - Рандомизация

- ***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 доказательств

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