

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ И МЕТОДОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Клинические исследования — это исследования, организованные для оценки различных вмешательств, условия проведения которых направлены на устранение влияния систематических ошибок на результаты.

Цель клинических исследований - оценка терапевтической или профилактической эффективности и переносимости нового лекарственного средства, установление наиболее рациональных доз и разработка схем его применения, сравнение с уже существующими препаратами.

Фазы клинических исследований.

Фаза I - клинико-фармакологические исследования

Фаза I служит для изучения фармакологических свойств и подтверждения безопасности нового лекарственного средства у здоровых добровольцев. Ее задача - оценить переносимость исследуемого препарата, установить наличие у него терапевтического действия и создать рациональную основу для выбора доз и схем применения. Исследования проводят на ограниченном числе добровольцев (5-10 человек).

Фаза II — пилотные и контролируемые исследования

Цель фазы II - показать эффективность и безопасность лекарственного средства на определенном контингенте больных (100—200 человек) и установить оптимальные режимы дозирования.

Фаза III - расширенные клинические исследования

Цель - получить дополнительную информацию об эффективности и безопасности новых ЛС у больных в условиях, максимально приближенных к клинической практике.

Фаза III клинических исследований завершается представлением препарата на регистрацию, в связи с чем она делится на две фазы:

- **фаза IIIa** охватывает период до представления заявки на регистрацию;
- **фаза IIIb** - период с момента подачи заявки на регистрацию и до окончательной регистрации препарата.

Фаза IV - пострегистрационные исследования

После разрешения применения нового препарата в медицинской практике и его внедрения возможно проведение фазы IV клинических исследований. Цель - изучение возможностей для расширения показаний к применению лекарственного средства, усовершенствование режимов назначения и схем лечения, а также длительное наблюдение (в течение многих лет).

ВИДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФАЗЫ II.

Фаза II включает 2 вида клинических исследований:

- пилотные исследования (фаза IIa);
- контролируемые исследования (фаза IIb).

Пилотные исследования проводятся с целью поиска дополнительных фармакологических свойств лекарственного средства у больных. В ходе этих исследований выявляется необходимость дальнейших контролируемых исследований в этом направлении.

Контролируемые исследования. Они предусматривают наличие контроля или контрольной группы, что позволяет избежать погрешностей связанных с влиянием различных зависимых или независимых факторов на результаты лечения.

ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОГУТ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ЧЕТЫРЕ ТИПА КОНТРОЛЯ:

1. Контроль исходного состояния

Контроль исходного состояния в той или иной форме используется при проведении всех клинических исследований.

2. Плацебо-контроль

Заключается в назначении испытуемому плацебо - неактивного вещества, которое невозможно отличить от экспериментального лекарственного средства.

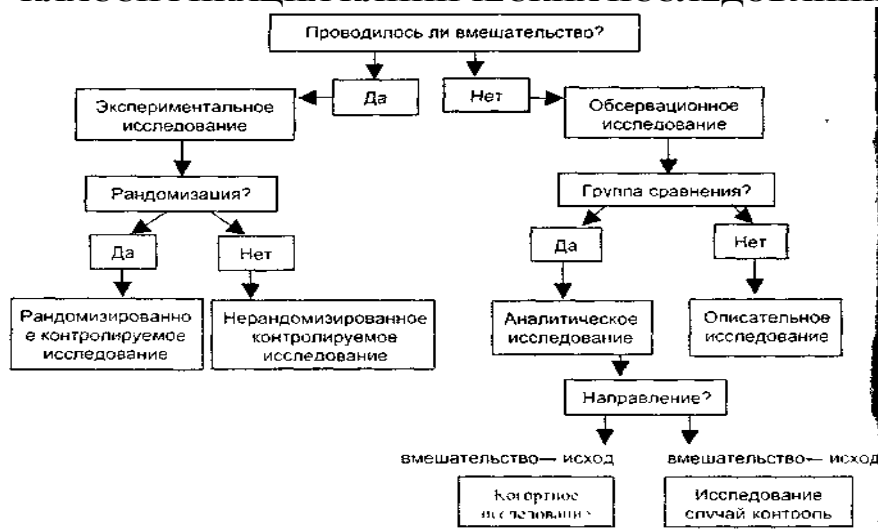
3. Активный контроль

В активный контроль, включается лечение с применением лекарственного средства, которое является эффективным относительно исследуемого показания.

4. Контроль по архивной статистике

Контроль по архивной статистике позволяет сравнить экспериментальный курс лечения с существующими данными об исходах конкретного заболевания.

КЛАССИФИКАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.



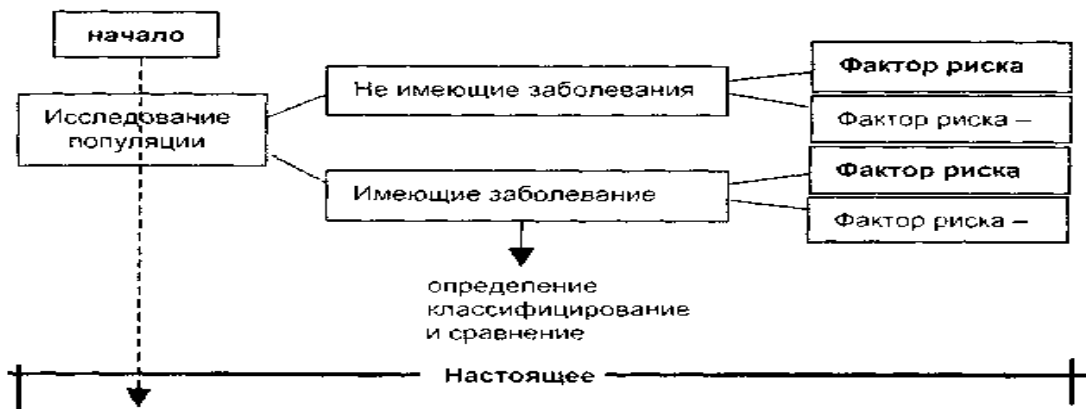
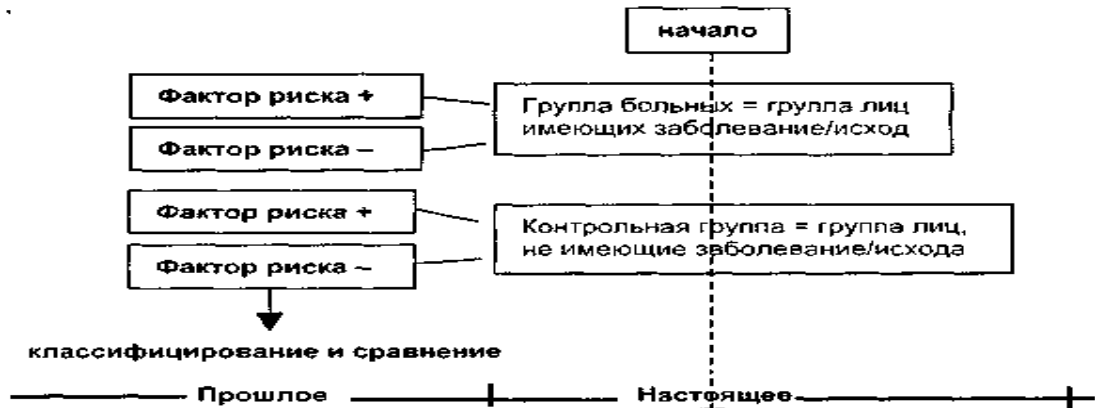


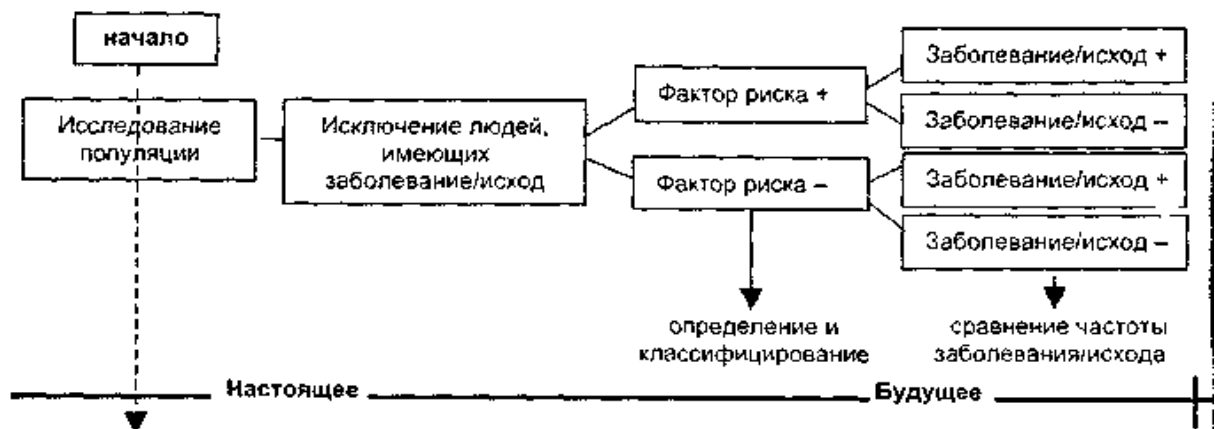
Схема дизайна одномоментного (поперечного) исследования.

Оно служит для оценки распространенности определенных исходов, показателей, факторов риска в определенный момент или в течение короткого промежутка времени.



Схематическое изображение аналитического исследования случай-контроль.

Структура данного исследования предусматривает сравнение двух групп участников с развившимся и не развившимся клиническим исходом с целью выявления различий во влиянии определенных факторов на развитие этого исхода.

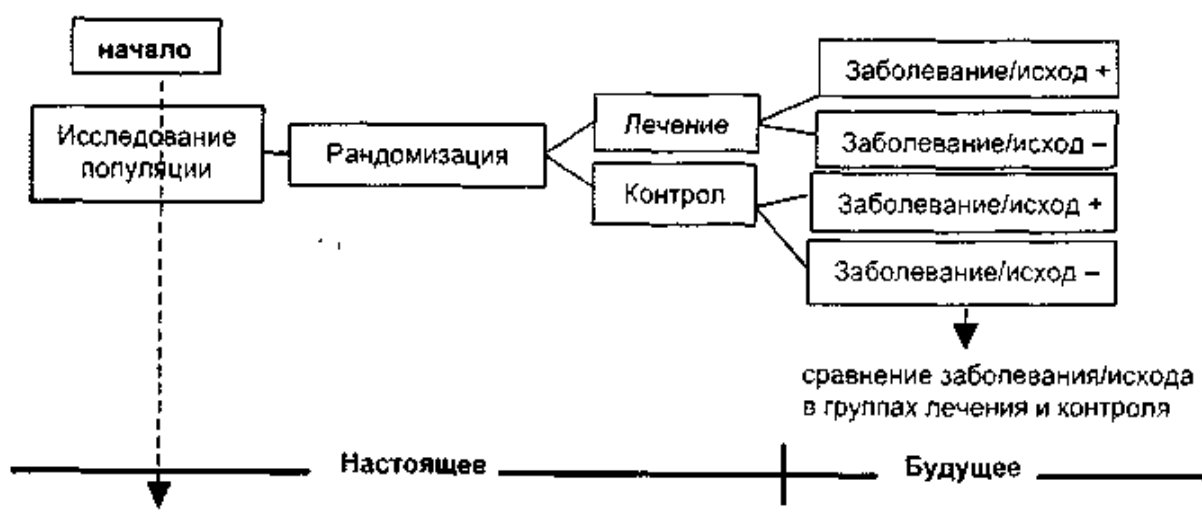
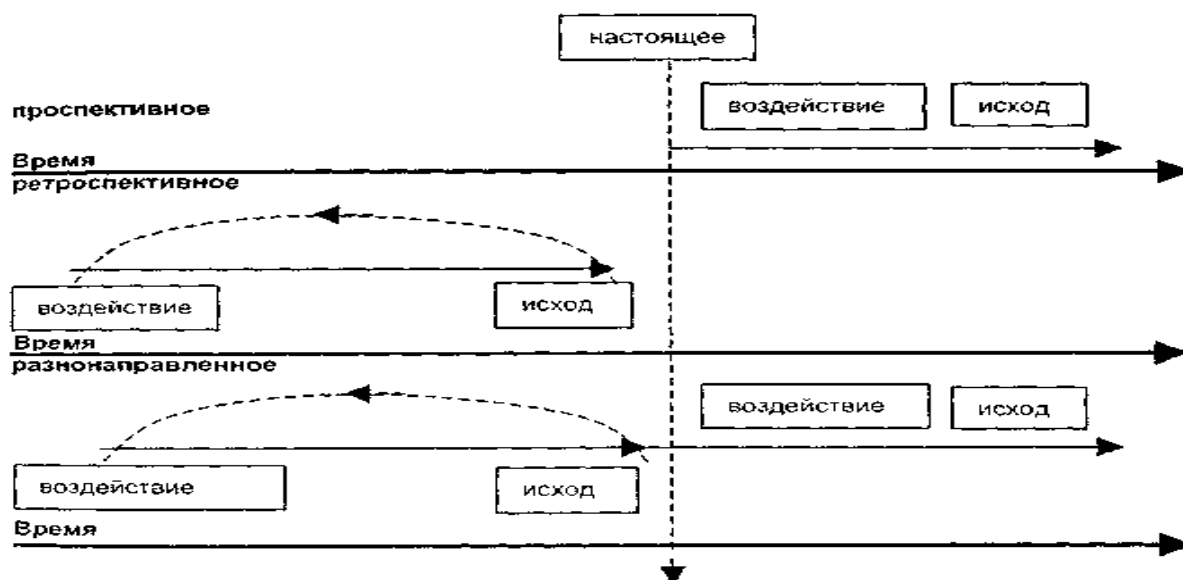


Схематическое изображение структуры когортного исследования.

Когортное исследование позволяет проследить за группой (когортой) участников и выявить различия в частоте развития у них определенных клинических исходов.

ТИПЫ КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Проспективное — группы пациентов сформированы в настоящее время и будут прослежены в будущем
2. Ретроспективное — группы пациентов формируются по данным статистики прошедших лет (в условиях неизвестности их исходов), прослеживается последующая судьба (также по данным статистики)
3. Разнонаправленное — формирование групп осуществляется по данным медицинской документации, наблюдение же больных происходит в настоящем времени.



Схематическое изображение рандомизированного контролируемого исследования.

Дизайн исследования, в котором участников в случайном порядке (рандомизированно) распределяют, как минимум, в две группы — одну основную (где применяется изучаемое вмешательство) и контрольную (где применяется плацебо или другое вмешательство).

ТИПОВЫЕ МОДЕЛИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

- исследования в одной группе;
- исследования в параллельных группах;
- исследования в группах «перекрестной» модели.

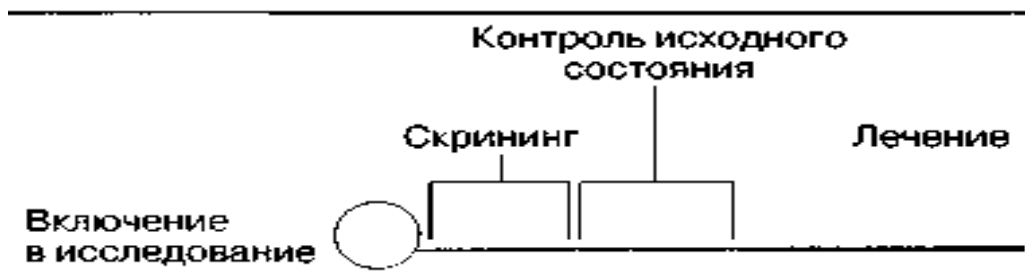


Схема модели исследований в одной группе

При проведении исследования в одной группе все испытуемые получают одно и то же лечение. Эта модель исследования направлена на то, чтобы сравнить результаты лечения по каждому испытуемому с его исходным состоянием до лечения.



Схема модели исследования в параллельных группах

При проведении исследований в параллельных группах испытуемые двух или более групп получают различные курсы лечения или различные дозы лекарственного средства. Для достижения статистической достоверности испытуемые распределяются по группам методом случайной выборки.

Перекрестная модель

Испытуемых рандомизируют в группы, в которых проводят одинаковое курсовое лечение, но с различной последовательностью. Как правило, между курсами необходим ликвидационный период, чтобы пациенты вернулись к исходным показателям, а также чтобы исключить нежелательное влияние остаточных явлений предшествующего лечения на эффекты последующего. Ликвидационный период необязателен, если анализы индивидуальных реакций испытуемого ограничиваются их сравнением в конце каждого курса, а период лечения длится достаточно долго.

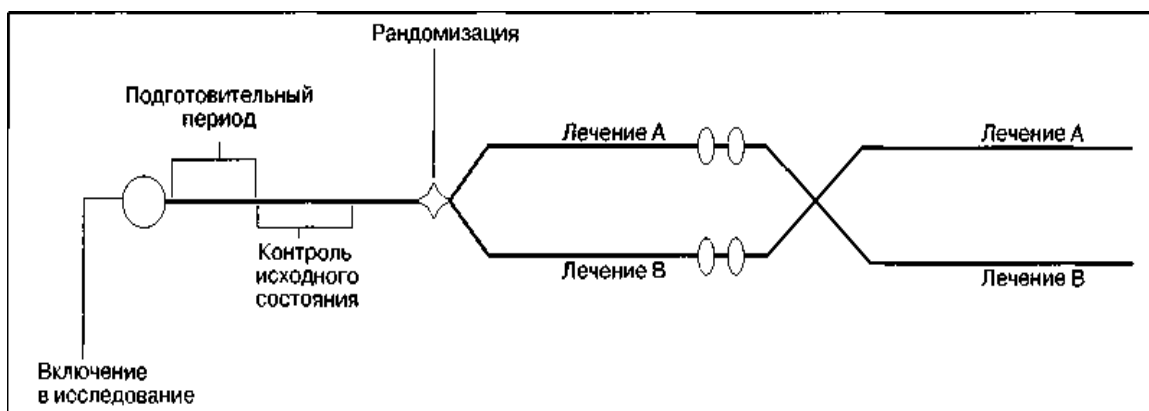


Схема «перекрестной» модели исследований

Отличительной особенностью перекрестной модели является возможность оценить эффекты как изучаемого лекарственного средства, так и сравнительных курсов лечения на одних и тех же испытуемых.

СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ ПОГРЕШНОСТИ.

Погрешность — это воздействие любого фактора, который систематически приводит к неправильным заключениям в отношении эффектов применяемого лечения.

Методики контроля включают использование:

- контрольных групп;
- метода слепого исследования;
- рандомизации (со стратификацией или без нее).

Метод контрольных групп.

Кроме основной группы, в исследование включается контрольная группа больных, которым назначают плацебо или альтернативное вмешательство.

Слепое исследование.

Данный метод предполагает, что испытуемый не имеет информации о методах лечения и, таким образом, исключает влияние на результаты лечения субъективных факторов.

В отличие от слепого исследования, открытый метод подразумевает информирование пациента о характере назначенного лечения.

Исследование называется **простым слепым**, когда только пациент не информирован («слеп») относительно назначенного лечения, а исследователь знает, какое лечение было назначено.

Если пациент и исследователь не информированы (оба «слепы») относительно лечения, то исследование называют **двойным слепым**. Протокол исследования известен только куратору.

Рандомизация

Технология рандомизации предполагает распределение испытуемых в группы методом случайной выборки и одинаковое распределение переменных, которые могут оказать влияние на исходы лечения в группах.

Методы рандомизации

- Простая (неограниченная) рандомизация
- Ограниченная рандомизация
- Дизайн «подбрасывания монеты» со смещением

- Дизайн «урна»
- Стратифицированная рандомизация

Простая (неограниченная) рандомизация

Данный метод подразумевает использование списка случайных чисел. Оптимально применение указанного метода при выборке более 200 человек.

Ограниченная рандомизация

Обеспечивает случайное распределение участников в равные группы, в зависимости от общего количества включенных. Используются два варианта: блочный метод или метод конвертов.

Дизайн «подбрасывания монеты» со смещением и дизайн рандомизации «урна»

Методы рандомизации участников между группами, осуществляемой с определенной вероятностью, которая может меняться в процессе рандомизации (когда различие между группами достигает определенного предела установленной вероятности).

Стратификация (стратифицированная рандомизация).

Распределение больных по группам осуществляется на основе стратификационных признаков, которые могут существенно влиять на исход, исследования.

ПАРАМЕТРЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ.

Могут использоваться различные критерии оценки эффективности вмешательства:

1. Окончательные, «жесткие» критерии:

а) изменение показателей здоровья в группе, на которую направлено действие лекарственного средства или нелекарственной медицинской технологии (смертность, выживаемость, продолжительность жизни, инвалидизация, число сохраненных лет без инвалидности и т.п.);

б) изменение качества жизни, обусловленного здоровьем (например, число сохраненных лет качественной жизни (QALY)).

2. Промежуточные, «суррогатные» критерии:

а) прямые клинические эффекты (например, сдвиг физиологических и биохимических параметров, на изменение которых направлено действие лекарственного средства или нелекарственного метода лечения - снижение артериального давления, прирост гемоглобина, изменение симптомов заболевания; потеря или восстановление функций);

б) опосредованные клинические эффекты (снижение частоты осложнений, сокращение числа повторных госпитализаций и т.п.).

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Документов, регламентирующие проведение клинических исследований:

- Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненная в 1975, 1983, 1989 и 2000 гг.;

- международные правила GCP (документы ВОЗ и Европейского экономического сообщества);

- национальные правила GCP (нормы FDA - Управления по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США, японская GCP, российские Правила организации клинических исследований, ОСТ № 42-511-99 от 29.12.98);

- закон РФ "О лекарственных средствах", 1998г.

Согласно вышеперечисленным документам при проведении клинических исследований необходимо выполнение двух условий, которые играют важную роль в защите прав и обеспечении безопасности испытуемых:

- получение одобрения комиссии по этике, или этического комитета. Любое биомедицинское исследование с участием людей в качестве испытуемых может быть инициировано только после одобрения этой комиссии;
- получение информированного согласия. Пациенты могут включаться в научное исследование только после того, как они получили полную информацию о нем и дали осознанное и добровольное согласие на участие.

Документы, предоставляемые в региональный этический комитет:

1. Заявление.
2. Протокол исследования (или аннотация), содержащий дизайн исследования.
3. Информированное согласие пациента.
4. Информация для пациента.
5. Инструкция по препарату или методу вмешательства.
6. Индивидуальная карта испытуемого.

Дизайн исследования – это схематичное представление последовательности действий исследователя по первичному обследованию и отбору пациентов, распределению их по группам (с указанием способа распределения), назначению различных схем терапевтического вмешательства, сроков лечения и методов контроля эффективности и безопасности терапии.

Добровольное информированное согласие (согласие информированного пациента) гарантирует, что будущие испытуемые понимают характер исследования и могут со знанием дела и добровольно принять решение о своем участии или неучастии. Эта гарантия защищает все стороны: как испытуемого, к самостоятельности которого проявляется уважение, так и исследователя, который в противном случае вступает в противоречие с законом.

Информация для пациента содержит сведения об общей концепции проводимого исследования, методах и схемах лечебного вмешательства, объеме и частоте обследования, положительных и возможных отрицательных аспектах терапии, соотношении польза/риск, способах страхования пациента.

Индивидуальная карта испытуемого представляет собой формализованный бланк, в который вносятся паспортные данные о пациенте, результаты различных методов обследования, критерии контроля эффективности и безопасности проводимой терапии.