

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сведения, касающиеся правил проведения клинических исследований достаточно полно представлены в специализированной литературе, различных медицинских сайтах и сайтах законодательных органов, регулирующих юридические аспекты данного вопроса. Наиболее полную информацию о клинических исследованиях (их характеристика, правила организации и проведения, методы объективизации результатов и пр.) можно получить в следующих документах и руководствах:

- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств евразийского экономического союза. Версия 2.0 от 20.02.2015
- Федеральный закон от 9.11.2011 N323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;
- Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;
- Приказ Минздрава России от 01.04.2016 N200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»;
- Приказ Минздрава России от 01.04.2016 №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».
- Приказ Минздравсоцразвития России №750н от 26 августа 2010 г. «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов».
- Национальный стандарт РФ ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», утвержденный приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 №23;
- Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания МЗ и СР РФ от 10.08.2004
- Страус Ш.Е. и др. Медицина, основанная на доказательствах. – М., ГЭОТАР.-2010.-320с.

В настоящих методических рекомендациях приведены основные положения, имеющиеся в вышеуказанных документах, касающиеся методологии проведения клинических исследований.

### Клинические исследования.

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 ЛС, установление наиболее рациональных доз и разработка схем его применения, сравнение с уже существующими препаратами.

Общепринятым во всем мире является выполнение требований качественной клинической практики при проведении любых клинических испытаний лекарственных средств.

Основными элементами Качественной клинической практики (GCP) являются:

- защита прав субъекта исследования
  - информированное согласие
  - этический комитет
- спонсор – монитор – исследователь
- стандартные рабочие инструкции
- сообщение побочных явлений

### Фазы клинических исследований.

В процессе клинических исследований новых лекарственных средств выделяют 4 взаимосвязанные фазы.

Фаза I - клинико-фармакологические исследования

Фаза I служит для изучения фармакологических свойств и подтверждения безопасности нового ЛС 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 ЛС на определенном контингенте больных, включающем 100—200 человек, и установить оптимальные режимы дозирования.

Фаза II включает 2 вида клинических исследований:

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

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

Контролируемые исследования. Они предусматривают наличие контроля или контрольной группы (контроль исходного состояния, плацебо-контроль, активный контроль), что позволяет избежать погрешностей связанных с влиянием различных зависимых или независимых факторов на результаты лечения. Основная и контрольная группы не должны различаться по полу, возрасту, тяжести заболевания и другим факторам, что достигается с помощью метода рандомизации.

Используется четыре типа контроля:

- контроль исходного состояния;
- плацебо-контроль;
- активный контроль;
- контроль по архивной статистике.

Контроль исходного состояния

Контроль исходного состояния (baseline control) в той или иной форме используется при проведении всех клинических исследований. Клинические измерения до начала лечения (измерения исходного состояния) производятся у каждого испытуемого до проведения лечения с целью получения исходных данных, которые затем будут сравниваться с результатами после окончания лечения. Оценка исходного состояния может осуществляться либо с учетом безлекарственного периода лечения, либо, что предпочтительнее, с учетом периода лечения плацебо перед проведением рандомизации.

Плацебо-контроль

Способ плацебо-контроля (placebo control), известный как технология "негативного контроля" (negative control), заключается в назначении испытуемому плацебо - неактивного вещества, которое невозможно отличить от экспериментального ЛС ни по каким признакам (по внешнему виду, вкусу, запаху).

Активный контроль

В активный (позитивный) контроль [active (positive) control], включается лечение с применением лекарственного средства, которое является эффективным относительно исследуемого показания (ЛС активного контроля). Как и в случае применения плацебо, ЛС активного контроля не отличается от изучаемого препарата.

Контроль по архивной статистике

Контроль по архивной статистике, или исторический контроль (historical control), позволяет сравнить экспериментальный курс лечения с существующими данными об исходах конкретного заболевания.

При многолетних наблюдениях способ контроля по архивной статистике ис-

пользуется в том случае, когда не существует другого эффективного метода лечения известной патологии или редкого заболевания.

Контролируемые исследования часто носят сравнительный характер: сравнение эффективности и переносимости с другими препаратами, сравнение эффективности разных доз ЛС, сравнение переносимости и качества жизни и др. В качестве препарата сравнения может использоваться плацебо или другое ЛС, а также разные дозы одного препарата.

#### Фаза III - расширенные клинические исследования

Главная цель расширенных клинических исследований - получить дополнительную информацию об эффективности и безопасности новых ЛС у больных в условиях, максимально приближенных к клинической практике. В ходе этих исследований изучаются особенности действия препарата у больных с сопутствующими заболеваниями, нарушениями кровообращения, функции печени и почек, оцениваются терапевтические преимущества, влияние на качество жизни, выявляются относительно редко встречающиеся побочные реакции и особенности взаимодействия нового препарата с другими ЛС, а также изучаются фармакоэкономические аспекты.

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, целью которых является изучение возможностей для расширения показаний к применению ЛС, усовершенствование режимов назначения и схем лечения, а также длительное наблюдение (в течение многих лет).

Особое внимание обращается на сбор и анализ информации о побочных действиях изучаемых ЛС. Еще более важным представляется изучение отдаленной эффективности препаратов на выживаемость, которое проводится у многих сотен и тысяч больных.

Контролируемые исследования фазы IV могут включать разное число больных (от нескольких десятков до тысяч) и быть:

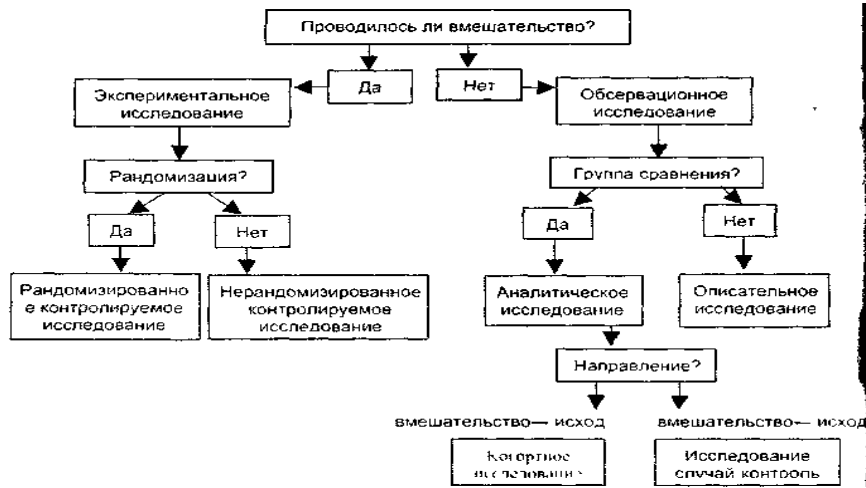
- ретроспективными,
- проспективными.

Ретроспективные исследования проводятся на основе прошлого опыта применения разных ЛС или видов терапии по данным историй болезни.

Проспективные исследования планируются на перспективу (до начала набора больных) и проводятся по общему протоколу в сбалансированных группах больных, что значительно повышает надежность полученных результатов.

Большинство диссертационных исследований являются пострегистрационными, проспективными.

## КЛАССИФИКАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.



### Алгоритм определения типа клинического исследования

Все клинические исследования делятся на две основные группы:

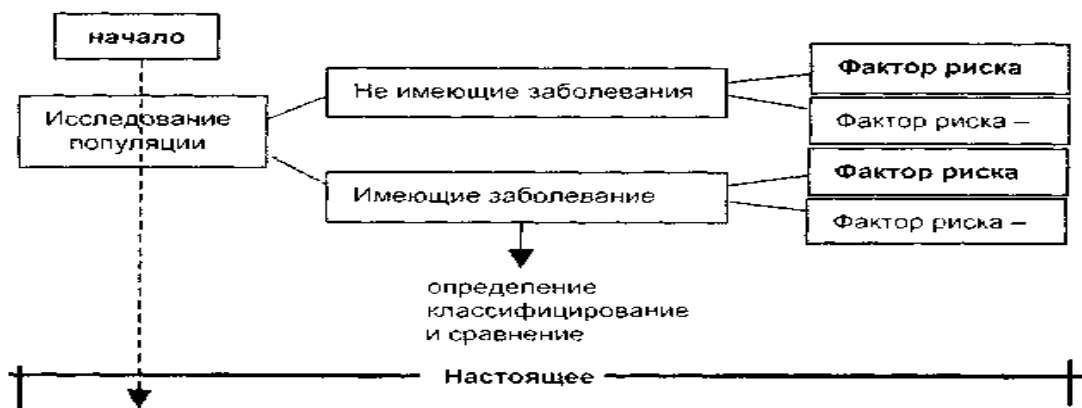
I. Обсервационные - исследования без преднамеренного вмешательства

1. Описательные - без контрольной группы сравнения

- описание случаев - это описание одного или нескольких (менее 10) случаев из клинической практики, которые, по мнению исследователя, должны быть представлены вниманию коллег.

- описание серий случаев - это описание нескольких (10 и более) случаев одной патологии, которые, в силу своей схожести, могут быть сгруппированы.

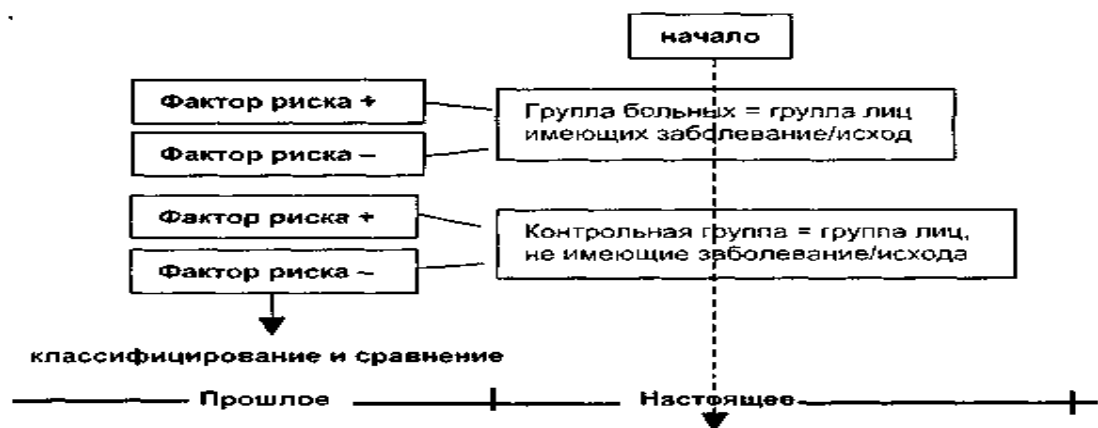
- одномоментные (поперечные) исследования - это проведение оценки распространенности определенных исходов, показателей, факторов риска в определенный момент или в течение короткого промежутка времени.



### Схема дизайна одномоментного (поперечного) исследования

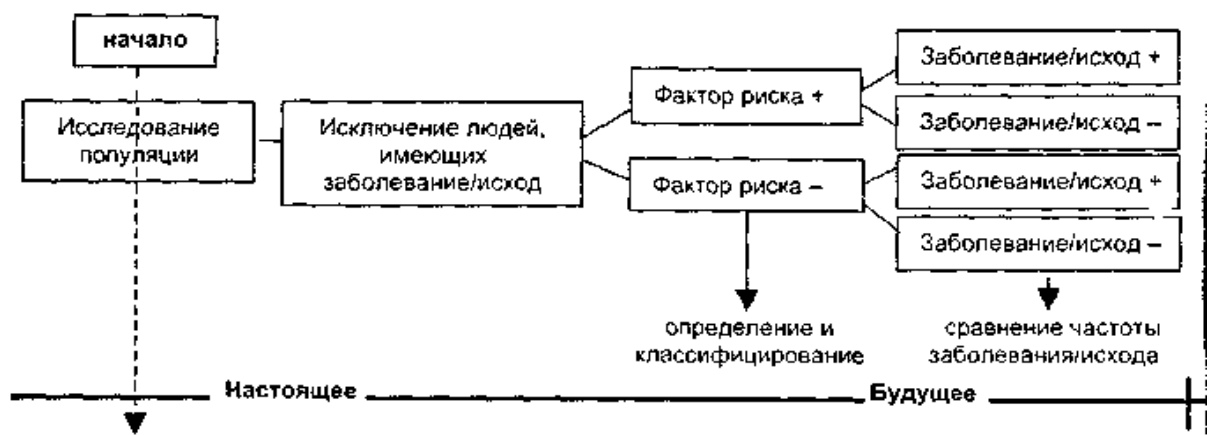
2. Аналитические - с формированием контрольной группы

- исследования случай-контроль - это исследование, структура которого предусматривает сравнение двух групп участников с развившимся и не развившимся клиническим исходом с целью выявления различий во влиянии определенных факторов (обычно факторов риска) на развитие этого исхода.



Схематическое изображение исследования случай-контроль

- когортное исследование — это исследование, структура которого позволяет проследить за группой (когортой) участников и выявить различия в частоте развития у них определенных клинических исходов.



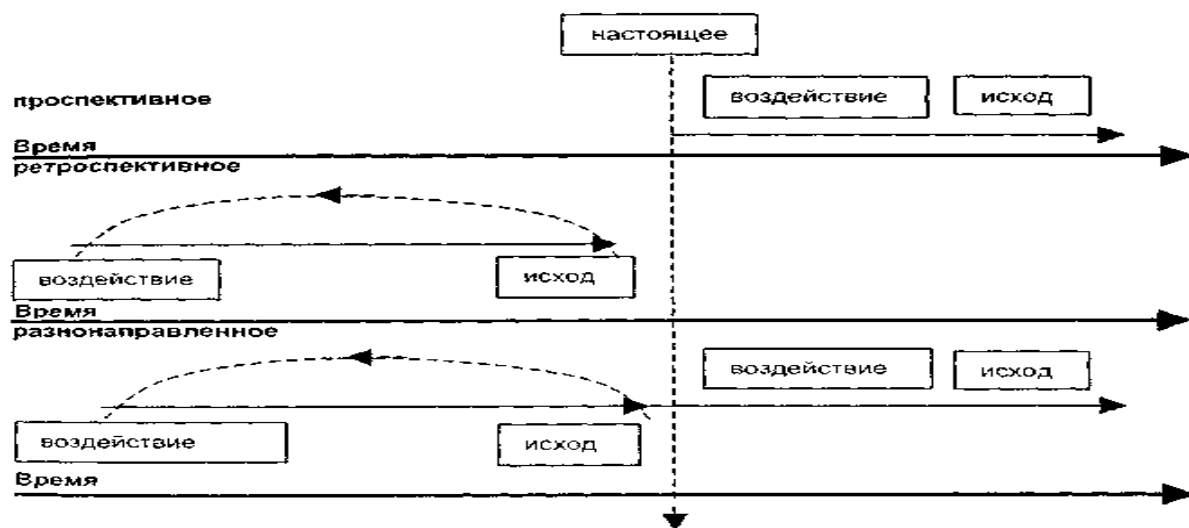
Схематическое изображение структуры когортного исследования (проспективного)

### Типы когортных исследований

—Проспективное — группы пациентов сформированы в настоящее время и будут прослежены в будущем

—Ретроспективное — группы пациентов формируются по данным статистики прошедших лет (в условиях неизвестности их исходов), прослеживается последующая судьба (также по данным статистики)

—Разнонаправленное — формирование групп осуществляется по данным медицинской документации, наблюдение же больных происходит в настоящем времени (обычно применяется при учете двух исходов)



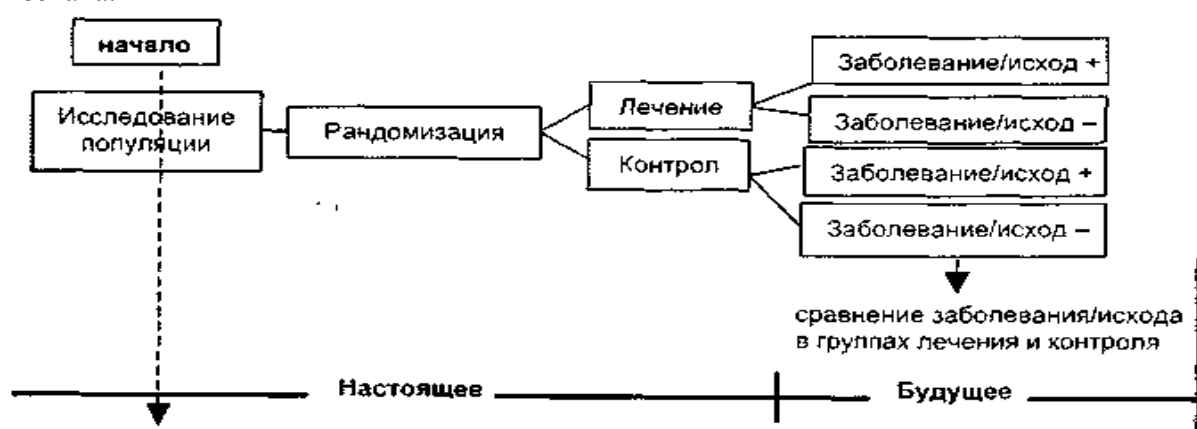
Схематическое изображение типов когортных исследований

II Экспериментальные - исследования, в котором изучаются влияния определенного вмешательства

1. Рандомизированные - проводится технически правильная рандомизация.

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

2. Нерандомизированные - рандомизация не проводится или некачественно организована.



Схематическое изображение дизайна рандомизированного контролируемого исследования.

Типовые модели клинических исследований.

Выделяют следующие типовые модели клинических исследований:

- исследования в одной группе (single group study);
- исследования в параллельных группах (parallel group study);
- исследования в группах "перекрестной" модели (crossover group study).

Модель исследования в одной группе

При проведении исследования в одной группе все испытуемые получают одно и то же экспериментальное лечение. Вместо сравнения результатов в пределах одной группы с результатами контрольной группы эта модель исследования направлена на то, чтобы сравнить результаты лечения по каждому испытуемому с его исходным состоянием до лечения или, по возможности, с результатами контроля по архивной статистике. Таким образом, испытуемых не рандомизируют по группам лечения, и отсутствует необходимость

"маскировки" ЛС.

Модель одной группы может быть использована в фазе I клинических исследований, в которой принимают участие здоровые добровольцы, но обычно не используются в фазе III испытаний. Тем не менее такие модели полезны при проведении некоторых экспериментальных курсов лечения.

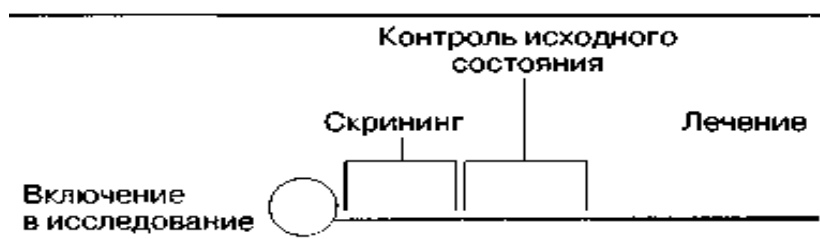


Схема модели исследований в одной группе

Модель исследования в параллельных группах

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

Модели исследований в параллельных группах считаются оптимальными для определения эффектов лечения и формулирования выводов на основе полученных результатов. В большинстве случаев клинические исследования проводятся в параллельных группах. Контролирующие органы чаще всего отдают предпочтение этой модели исследования ЛС, которая в основном применяется в фазе III испытаний.

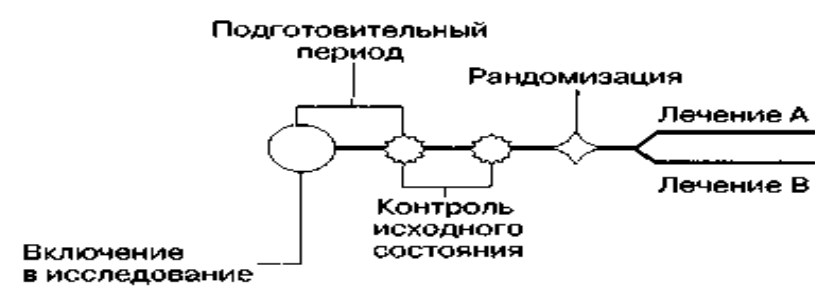


Схема модели исследования в параллельных группах

В определенных ситуациях клинического тестирования в параллельных группах могут быть использованы два варианта простых исследований:

- факториальные модели;
- неоднородные модели.

Модели реализуются в параллельных группах, и полученные данные обосновываются специфическими приемами сравнения

Факториальная модель - это модель исследований, в которых принимают участие несколько параллельных групп. Исследования на этой модели полезны, когда предстоит изучить действие комбинации различных препаратов и разработать схемы лечения.



Схема факториальной модели исследований

Неоднородная (прерываемая) модель "прекращения терапии" [withdrawal (discontinuation) design] - это вариант исследований в параллельных группах, где все испытуемые вначале получают изучаемое лечение; затем для продолжения изучаемого лечения пациенты с соответствующими реакциями рандомизируются в группы с применением метода слепого исследования с двойным контролем или использованием плацебо. Данная модель обычно используется для оценки эффективности экспериментального лечения путем прекращения приема препарата сразу после появления реакции и регистрации рецидива или ремиссии.

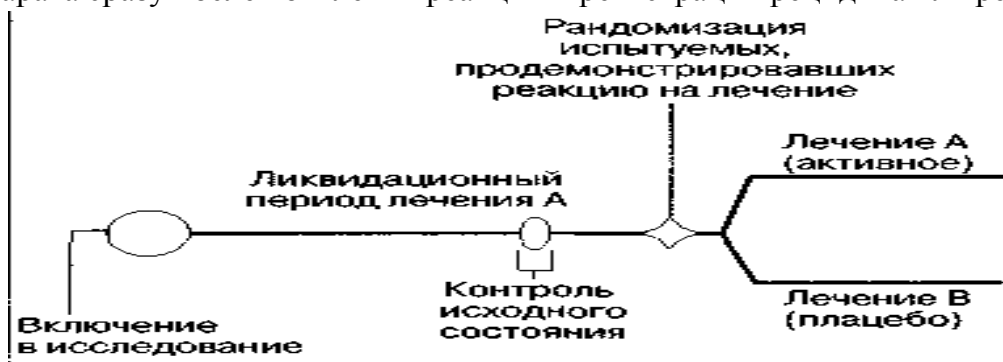


Схема неоднородной модели исследований

### Перекрестная модель

В отличие от исследований в параллельных группах, перекрестные модели позволяют оценить эффекты как изучаемых ЛС, так и сравнительных курсов лечения на одних и тех же испытуемых.

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.

В некоторых перекрестных моделях используют предварительное "перекрещивание", которое означает, что пациенты, исключенные из исследований на стадии лечения, могут быть переведены в группы альтернативного лечения раньше запланированных сроков.

Перекрестные модели обычно используют для изучения фармакокинетики и фармакодинамики, когда надо рассматривать изменчивость эффекта внутри популяции испытуемых. Кроме того, справедливо допущение, что эффекты первого курса не оказывают влияние на второй в фармакокинетических и фармакодинамических исследованиях, имеющих достаточный ликвидационный период.



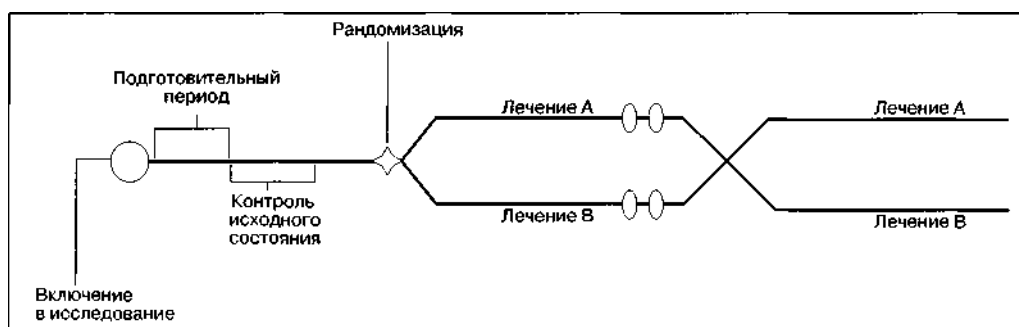


Схема "перекрестной" модели исследований

Если имеется явная позитивная корреляция в группах пациентов при снятии характеристик ответных реакций, то перекрестные модели являются более экономичными по сравнению с моделями параллельных групп, поскольку в этом случае требуется меньшее количество испытуемых. При относительно постоянных клинических условиях перекрестная модель является эффективной и надежной. Поскольку все испытуемые получают изучаемое лекарственное средство, то "перекрестные" исследования также эффективны и для оценки безопасности.

Способы контроля погрешности.

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

Наиболее распространенным источником погрешностей являются ожидания исследователей и испытуемых. Погрешность в результате неоправданных ожиданий пациента или исследователя, а также погрешность по другим причинам уменьшается при использовании стандартных способов контроля. Методики контроля включают использование:

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

О применении контрольных групп указано выше.

Слепое исследование

Слепое исследование (blinding) 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 (single-blind), когда только пациент "слеп" относительно назначенного лечения, а исследователь знает, какое лечение было назначено.

Если пациент и исследователь оба "слепы" относительно лечения, исследование называют слепым с двойным контролем или двойным слепым (double-blind). При проведении испытания с двойным контролем заказчик не должен раскрывать информацию о сущности лечения членам группы, которые осуществляют исследование, проводят мониторинг или обрабатывают данные.

Метод слепого исследования требует, чтобы все условия проведения испытаний были идентичны для всех испытуемых и все нюансы лечения были неразличимы.

Рандомизация

Технология рандомизации предполагает назначение испытуемых в группы методом случайной выборки и одинаковое распределение переменных, которые могут оказать влияние на исходы лечения в группах. Рандомизированные контролируемые исследования сходны с когортными исследованиями, за исключением наличия такого важного момента, как рандомизация в отношении проводимого воздействия

Преимущества рандомизации

Исключает систематические ошибки при назначении лечения, что является более важным преимуществом рандомизированных контролируемых исследований. Исключает систематическую ошибку, связанную с выбором лечения для пациента. Исключает систематическую ошибку, вследствие воздействия вмешивающихся факторов. Обеспечивает непредсказуемость порядка распределения участников в группы. Обеспечивает ослепление исследователей, участников и аналитиков, в том числе, и при назначении плацебо. Позволяет использовать теорию вероятностей для расчета правдоподобия того, что любые различия в исходах между группами обусловлены случайностью.

#### Методы рандомизации

- Простая (неограниченная) рандомизация
- Ограниченная рандомизация
- Дизайн «подбрасывания монетки» со смещением
- Дизайн «урна»
- Стратифицированная рандомизация

#### Простая (неограниченная) рандомизация

Аналогична киданию кубика, подбрасыванию монеты, или вытаскиванию карты из колоды. На практике используют список случайных чисел или специально разработанную компьютерную программу случайных чисел. Но при небольшом размере выборки при данном методе может произойти нарушение баланса между группами. При выборке более 200 человек эта возможность сводится к минимуму

#### Пример 1.

Следуя по таблице случайных чисел, всем нечетным номерам вы определяете вмешательств А, всем четным - Б.

#### Пример 2.

Номера 00-49 могут определять вмешательство А, а 50-99 — вмешательство Б.

#### Ограниченная рандомизация

Обеспечивает случайное распределение участников в равные группы, в зависимости от общего количества включенных.

Достигается формированием блоков. Например, если блок равен 6, значит из каждых 6 участников, включенных подряд, 3-е будут распределены в группу вмешательства А, другие 3 — в группу вмешательства Б. Порядок же распределения участников по группам сохраняется случайным.

Рандомизация, при которой используются конверты, половина из которых приписывает вмешательство А, а другая — вмешательство Б, также является ограниченной

#### Дизайн «смещенной монеты» со смещением

Производится простая рандомизация участников между группами с определенной вероятностью (например, в 2-е группы с вероятностью 0,5/0,5). Когда различие между группами достигает определенного предела, вероятность распределения в группы оставшихся участников меняют (например, на 0,6/0,4).

#### Дизайн рандомизации «урна»:

Обозначается как UD ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), где  $\alpha$  — число синих и зеленых шаров, изначально находящихся в урне, и  $\beta$  — число шаров, добавляемых в урну в процессе рандомизации.

Например, при рандомизации UD (2,1) в урне изначально содержится 2 синих шара и 2 зеленых шара — вероятность 0,5/0,5 ( $\alpha = 2$ ). Синий шар предписывает вмешательство А, зеленый — Б. Шары перемешиваются, один шар извлекается случайным образом, он определит группу вмешательства 1-ого участника. Если из урны был извлечен синий шар, то к ее изначальному содержимому добавляется 1 зеленый шар (дополнительный) ( $\beta = 1$ ). Следовательно, перед вторым изъятием в урне будут находиться 2 синих шара и 3 зеленых шара — вероятности 0,4/0,6. Если опять будет извлечен синий шар, тогда перед третьим выбором в урне будут 2 синих и 4

зеленых шара — вероятности 0,33/0,67. Этот процесс позволяет достигнуть баланса между формируемыми группами.

Стратификация (стратифицированная рандомизация).

Иногда формирование групп на основе метода случайной выборки стратифицируется. Стратификация (stratification) обеспечивает распределение испытуемых по группам лечения с учетом факторов, существенно влияющих на исход, например возраста, анамнеза, избыточного веса (когда предполагается, что вес пациента может быть связан с исходом заболевания). Стратификация гарантирует равномерное распределение указанных факторов в группах лечения.

#### 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.).