

Клинические исследования: классификация, дизайн, оценка эффекта

Белорусский государственный медицинский университет

Медицинские исследования, ориентированные на разработку технологий, позволяющих улучшить существующие результаты лечения, диагностики и предупреждение болезней, называют клиническими. В том смысле, который мы привыкли вкладывать в понятие клиническое исследование, они, в основном, получили развитие после второй мировой войны, хотя известны и гораздо более ранние примеры. Считается, что уже в трудах средневекового ученого, врача и философа Ибн Сины (980-1037 гг.) содержались упоминания о технологии проведения клинических исследований.

Клиническое исследование должно быть спланировано так, чтобы принести достоверные и значимые результаты. Общественная полезность получаемых научных результатов является этическим оправданием исследований с привлечением людей в качестве испытуемых. Но если просчеты в методике исследования таковы, что получаемые данные имеют малую достоверность или недостоверны, то риск или даже дискомфорт испытуемых от участия в таком исследовании является этически неоправданным [3, 7].

В целом научные исследования разделяют на поисковые и проверяющие гипотезы.

Поисковое исследование (exploratory study) проводится, когда необходимо понять суть проблемы и выработать какие-то идеи, выдвинуть нуждающиеся в проверке гипотезы, установить приоритеты в будущем исследовании, выделить ключевые переменные для дальнейшего изучения, собрать информацию по практическим вопросам выполнения исследований в конкретных направлениях. Поисковое исследование, как правило, очень гибкое в отношении методов, используемых для понимания вопросов и выдвижения гипотез. Выводы поискового исследования носят предварительный характер, многие из них впоследствии не подтверждаются.

Исследование, проверяющее гипотезу, (analytical study) подвергает статистической проверке сформулированные до начала исследования гипотезы. Такие исследования позволяют выявить и количественно оценить взаимосвязи между явлениями.

Гипотезы о возможных способах лечения возникают в результате любой медицинской деятельности. Основой гипотез могут быть знания о механизмах заболевания, наблюдения проницательных врачей либо результаты поисковых исследований. Гипотезы могут возникать в результате проб и ошибок.

Предварительное выдвижение гипотезы, ограничение числа изучаемых сравнений, обязательная проверка связей, выявленных в ходе анализа данных одной группы больных, на другой группе больных придают исследованию проверочный характер. Выводы исследования, проверяющего гипотезу, считаются убедительными.

Все исследования на людях разделяют на вмешательства (экспериментальные исследования) и наблюдения (обсервационные исследования) [2, 3, 5, 7, 8].

Экспериментальное исследование (experimental study) – заранее спланированное исследование, посвященное изучению влияния одного или нескольких медицинских вмешательств. В экспериментальном исследовании исследователь сам формирует группы и сам оказывает то или иное воздействие. Сравнения могут проводиться между двумя и более группами или внутри одной группы до и после назначения вмешательства.

Обсервационное исследование (observational study) – исследование без преднамеренного вмешательства. В обсервационном исследовании исследователь собирает данные без предварительного разделения больных на группы путем простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно. Главное преимущество обсервационного исследования – относительная простота проведения.

По соотношению времени изучения интересующих явлений к моменту их развития выделяют проспективные и ретроспективные клинические исследования.

Проспективное исследование (prospective study)-исследование, в котором группа, сформированная в настоящее время, прослеживается в будущем (группу наблюдения формируют до того как наступили исходы). Основное достоинство проспективных исследований — полная определенность наблюдаемой группы, выявляемых состояний, методов обследования и прочих деталей до начала исследования. Вместе с тем это самые дорогостоящие исследования.

Ретроспективное исследование (retrospective study) – исследование, которое опирается на информацию о событиях, имевших место в прошлом (исходы наступили до того, как начато исследование). Ретроспективное исследование, естественно, всегда является обсервационным. Такие исследования недороги и позволяют получить большой объем информации в короткий срок. Последнее особенно важно в случае редкого заболевания: при проспективном исследовании на сбор данных уйдут годы.

Одним из ключевых моментов клинических исследований является их валидность. Исследование считается валидным, если его структура адекватна цели исследования. Под структурой исследования понимают такое его планирование, которое позволяет получить ответ на поставленные вопросы. Выделяют следующие основные типы структур клинического исследования: описание случая, описание серии случаев, одномоментное исследование, исследование случай-контроль, когортное исследование, клиническое испытание [4, 5, 6, 7, 8].

Описание случая (case report, case study) – наиболее старый способ медицинского исследования, представляет собой подробное изложение данных, полученных путем наблюдения одного или нескольких больных (не более 10). Такие исследования обеспечивают описание необычных проявлений болезни, помогают изучать

патогенез и выдвигать гипотезы об этиологии и способах лечения.

Описание серии случаев (case series) – наблюдательное исследование, в котором представлен количественный анализ (чаще всего описательная статистика) группы больных численностью 10 человек и более. Серия случаев – самый распространенный способ описания клинической картины заболевания. Такие исследования могут давать важные результаты, но это только предварительные, а не окончательные наблюдения. Недостаток такого исследования заключается в отсутствии групп сравнения, а также в том, что случаи изучаются в разные моменты времени и на разных стадиях течения заболевания.

Одномоментное исследование (cross-sectional study) – наблюдательное исследование, которое рассматривает взаимоотношение между заболеваниями (или иными характеристиками состояния здоровья) и другими изучаемыми переменными в определенной популяции в данное конкретное время (и болезнь, и факторы, ее вызывающие, оцениваются одновременно). Такие исследования относительно просты и недороги. Основной проблемой является неопределенность последовательности событий во времени. Например, если в одномоментном исследовании у 30% больных с инсультом выявлена депрессия, это еще не значит, что у 30% больных с инсультом без депрессии она наступит в будущем. Это может означать, что депрессия предрасполагает к развитию инсульта или же инсульт способствует депрессии, либо что больные с инсультом без депрессии выздоравливают быстрее.

Исследование случай – контроль (case control study) – ретроспективное исследование, в котором по архивным данным, воспоминаниям или суждениям пациентов производится сравнение двух групп, в одну из которых отобраны пациенты с определенной патологией, а в другую – лица без нее. При этом сначала производится отбор группы пациентов с изучаемым заболеванием и сходной по остальным признакам группы лиц без этого заболевания. Затем ретроспективно оценивается частота воздействия возможного фактора риска в обеих группах. Полученные данные позволяют рассчитать относительный риск развития заболевания в связи с изучаемым фактором.

Исследование случай-контроль обычно применяют для изучения этиологии и клинического течения заболеваний. Такие исследования позволяют выявлять случаи и делать сравнения независимо от распространенности заболевания, кроме того экспериментальную группу можно набирать в специализированных клиниках или из регистров заболеваний, а не искать или ожидать появления случаев в определенной популяции риска. К числу недостатков исследований случай-контроль относят подверженность систематическим ошибкам.

Когортное исследование (cohort study) – проспективное наблюдательное исследование, в котором выделенную группу людей, изначально объединенных каким-либо общим признаком (когорту), наблюдают в течение некоторого времени, и сравнивают исходы у тех, кто подвергнулся и не подвергнулся действию изучаемого вмешательства или другого фактора, либо подвергнулся в разной степени. Когорты

можно составить в настоящем времени и наблюдать в будущем (concurrent cohort study – параллельное когортное исследование), или же выделить по архивным документам и проследить до настоящего момента (historical cohort study – историческое когортное исследование).

Применительно к клиническим вопросам различают когортные исследования риска и прогностические когортные исследования. Риск и прогноз описывают различные явления. Для риска учитываемым событием является возникновение заболевания. Когортное исследование риска называют также исследованием заболеваемости (incidence study), поскольку основным способом оценки является регистрация новых случаев заболевания в течение определенного срока. С точки зрения прогноза рассматривается множество исходов, включая смерть, осложнения, рецидивы, инвалидность, снижение качества жизни. Исследования факторов риска обычно проводятся на здоровых людях, тогда как прогностические факторы (состояния, связанные с конкретными исходами заболевания), по определению, изучаются у больных. Хотя когортные исследования с научной точки зрения предпочтительны, этот подход не всегда можно применить на практике, поскольку такие исследования требуют значительных затрат времени, сил и средств.

Клиническое испытание (clinical trials) – экспериментальное исследование эффективности и безопасности медицинских вмешательств (применения новых лекарств, медицинской техники, методов лечения или профилактики). Методология проведения клинических испытаний позволяет получать объективные данные, это аналитическое исследование с рандомизацией испытуемых и ослеплением его участников [1, 2, 4, 5, 6, 7].

Возможность сравнительной оценки результатов клинического испытания обеспечивается разделением его участников на две или несколько групп, сопоставимых по основным прогностическим признакам. Одни группы (экспериментальные или группы лечения) подвергаются разным вмешательствам или разным режимам одного вмешательства. Другие группы (контрольные или группы сравнения), находятся точно в таких же условиях, как и первые, за исключением того, что составляющие их пациенты не подвергаются изучаемому вмешательству. Во всех группах наблюдают клиническое течение заболевания, и любые отличия в исходах приписывают изучаемому вмешательству. Эффект исследуемого вмешательства сравнивают с отсутствием вмешательства (группа сравнения не находится под медицинским наблюдением), с обычным наблюдением (группа сравнения находится под медицинским наблюдением без какого-либо вмешательства) либо с лечением плацебо. В клинических испытаниях плацебо назначают в группе контроля для того, чтобы маскировать отсутствие вмешательства.

Сопоставляемые группы больных должны быть однородны по всем признакам, которые могут оказать влияние на исход заболевания. Это условие выполнимо, если каждый из участников испытания имеет равный шанс попасть как в экспериментальную, так и в контрольную группу. Процедура, обеспечивающая случайное распределение людей в основную и контрольную группу, называется

рандомизацией. Задача рандомизации состоит в том, чтобы обеспечить такой подбор больных, при котором контрольная группа отличалась бы от экспериментальной группы только методом лечения. В клиническом исследовании важно скрыть результаты рандомизации. Маскирование или ослепление исследования позволяет исключить влияние субъективных факторов на результаты лечения. Уровень слепых методов исследования может быть различным, и от этого зависит достоверность анализа и интерпретация конечных результатов. При простом слепом методе только пациент не знает, какое именно лечение ему выбрано, при двойном слепом методе этого не знает пациент и исследователь, при тройном слепом методе – не знает пациент, исследователь и статистик в период проведения анализа результатов испытания.

При планировании клинических испытаний в зависимости от конкретных условий и целей может быть выбран различный порядок их проведения или дизайн. Для каждого дизайна исследования сегодня сформировались определенные требования к его подготовке, специфические стандарты качества проведения, обработки и представления данных. Чаще всего применяют три варианта дизайна испытаний:

- клиническое исследование в одной группе (single group design);
- клиническое исследование в параллельных группах (parallel group design);
- клиническое исследование в «перекрестной модели» (crossover group design).

При проведении клинического исследования в одной группе для всех пациентов используется один и тот же терапевтический режим. При этом на основании полученных результатов возможны лишь наблюдение и оценка динамики заболевания, но не принятие решения о наличии, отсутствии или величине конечного эффекта лечения. Главным недостатком модели исследований в одной группе является отсутствие группы сравнения.

Клиническое исследование в параллельных группах наиболее приемлемый и удобный в практическом отношении дизайн для демонстрации эффекта лечения, так как здесь действуют минимальные ограничения по основной патологии и меньше проблем, связанных с организацией. В этом случае каждый пациент попадает под одну из схем лечения, проходящих испытания. Каждой схеме лечения соответствует своя терапевтическая группа, и все пациенты, отнесенные к той или иной терапевтической группе, получают одинаковое лечение. Несмотря на то, что клинические исследования в дизайне параллельных групп дорогостоящие, продолжительные и требуют большого количества испытуемых, они применяются широко, поскольку являются наиболее объективными в определении эффективности лечения и точными в формулировании выводов.

Клиническое исследование в «перекрестной модели» позволяет оценить эффекты, как изучаемых лекарственных препаратов, так и сравнительных курсов лечения на одних и тех же испытуемых. Для этого их рандомизируют в группы, в которых проводят одинаковое курсовое лечение, но с различной последовательностью. Такой

подход обеспечивает более надежное тестирование терапевтического эффекта при меньшей численности пациентов, чем схема параллельного группового анализа. Перекрестные варианты дизайна часто находят свое место при проведении клинико-фармакологических испытаний. В целом они в наибольшей степени удовлетворяют задачам анализа эффективности различных комбинаций активных компонентов в испытаниях на здоровых добровольцах.

При планировании клинического исследования важно определить показатели, которые позволят оценить полученный эффект. С позиции эффекта выделяют показатели процесса и показатели результата. Показатели процесса – это всевозможные измерения биохимических, физиологических и прочих параметров, которые как полагает исследователь, играют положительную или отрицательную роль. Показатели результата – это данные, обладающие реальной клинической значимостью. Так, при диабете лечение не может быть оценено по стойкости и величине гипогликемического эффекта; нужно знать, как оно влияет на уровень смертности. Самый блестящий гипогликемический эффект перечеркивается даже небольшим повышением смертности. К сожалению, подмена «конечных» результатов (истинных критериев оценки — клинических исходов) «промежуточными» (косвенными критериями оценки вроде снижения уровня глюкозы или холестерина в крови, артериального давления) весьма распространена [2, 3, 7].

Клинические исследования обычно выполняются на выборках пациентов, а не на общей популяции всех лиц с рассматриваемым состоянием. Выборку называют репрезентативной, если каждое свойство (или комбинация свойств) наблюдается в выборке с той же частотой, что и в популяции, из которой она извлечена. О выборке, которая не является репрезентативной, говорят, что она имеет смещение. Когда заключения относительно популяции делаются на основе наблюдений в смещенной выборке, возможны отклонения результатов от истинных значений, называемые систематической ошибкой. Систематическая ошибка может привести к недооценке реального эффекта, его переоценке, выявлению несуществующих взаимосвязей, демонстрации положительных взаимосвязей между факторами вместо отрицательных и наоборот. Источниками систематических ошибок являются несовершенство используемых методов, несоответствие выбранного типа исследования поставленным задачам, неадекватный отбор пациентов для участия в исследовании и влияние третьих переменных (не изучаемых непосредственно).

При планировании клинического исследования очень важно определить необходимый размер выборки. Если число пациентов в исследовании невелико, то маловероятно получение статистически значимых эффектов или различий. Это принято называть низкой статистической мощностью исследования. В результате такого исследования небольшой, но клинически значимый эффект может быть не обнаружен. Недостаточное число включенных в исследование больных делает отрицательный результат (ожидаемого эффекта не найдено) неубедительным, недостаточным для негативной оценки лечения, а в случае положительного результата (подтвержден ожидаемый лечебный эффект) делает неопределенной величину полученного эффекта. Бесполезность исследований на малом числе

больных делает их неэтичными.

В исследовании на большом числе больных необходимо оценивать не только статистическую значимость полученного эффекта, но и его клиническую значимость. Статистически значимо то, что действительно происходит с высокой вероятностью, при этом величина эффекта может быть небольшой. Клинически значимо то, что своими размерами (например, величиной снижения смертности) убеждает врача в необходимости изменить свою практику в пользу нового образа действий. Использование метода доверительных интервалов при представлении результатов клинического исследования позволяет среди статистически значимых эффектов, выделить те, которые сами по себе слишком слабы, чтобы иметь клиническое значение.

В последнее время в медицинской литературе широко обсуждается вопрос убедительности доказательств в зависимости от типа исследования, в котором они изучались. Оптимальной формой изучения эффекта лечения служат рандомизированные контролируемые исследования с двойным слепым контролем. Ценность доказательств последовательно снижается в ряду от рандомизированных контролируемых исследований, включающих достаточное количество больных, до описания ограниченного числа больных или отдельных больных без контрольной группы.

Совокупность методологических подходов к проведению исследований на людях, оценке и применению их результатов в клинической практике называют научно-доказательной медициной (evidence-based medicine). С позиций научно-доказательной медицины помощь конкретному больному рассматривается в контексте популяции аналогичных больных. Это помогает выбирать наиболее целесообразный путь использования ограниченных медицинских ресурсов для оптимальной помощи возможно большему числу людей. В ряде стран Европейского союза медицинские технологии, не имеющие убедительных доказательств эффективности, из общественных фондов не финансируются, хотя и не запрещаются. Со временем они становятся непопулярными и исчезают сами собой.

С примерами использования ненадежной, ненаучной медицинской информации и пациенты, и врачи сталкиваются ежедневно. Научно-обоснованная медицинская практика учит врача искусству критического анализа информации, умению соотнести результаты исследования с конкретной клинической ситуацией. Для современного врача навыки критической оценки столь же важны и необходимы, как, например, умение собрать анамнез болезни.

Внедрение научно-обоснованной медицинской практики имеет еще и экономический аспект. Даже в высокоразвитых странах ресурсы, выделяемые обществом на здравоохранение, ограничены. И наиболее эффективно направлять эти ресурсы на развитие методов профилактики, диагностики и лечения, практическая польза которых подтверждена исследованиями, удовлетворяющими критериям научно-обоснованной медицинской практики.

Литература

1. Бащинский С.Е. Качество российских научных публикаций, посвященных лечебным и профилактическим вмешательствам // Международный журнал медицинской практики. – 2005. – 1. – С. 32-36.
2. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 460 с.
4. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина. – 1985. – 143 с.
5. Мохов О.И., Белоусов Д.Ю. Методология планирования клинических исследований // Качественная клиническая практика. – 2001.-№ 1.
6. Сторожаков Г.И., Малышева Е.А. Оценка методик проведения исследований // Качественная клиническая практика. – 2001.-№ 2.
7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины). – М.: Медиа Сфера, 1998. – 345 с