

Т.П. Павлович, Н.Н. Пилипцевич, Я.М. Мотузова, Н.А. Сосновская
**ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ РАНДОМИЗИРОВАННОГО
КОНТРОЛИРУЕМОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Белорусский государственный медицинский университет

В последние десятилетия систематизации научных исследований в медицине уделяется большое внимание, и с целью улучшения их качества многие вопросы подвергаются ревизии. Золотым стандартом оценки эффективности того или иного метода (вида) профилактики и лечения в настоящее время является рандомизированное контролируемое клиническое исследование (РККИ).

Клиническое исследование (испытание) – это особый тип кагортных исследований, представляющий собой планируемый эксперимент, предназначенный оценить эффективность нового лечения посредством одних и тех же исходов в группах пациентов, которым рекомендуется новое (тестируемое) и контрольное (стандартное или плацебо) лечение. При этом пациенты обеих групп должны быть обследованы, подвергнуты лечению и наблюдению в течение одного и того же периода времени.

Под рандомизацией понимают случайное, то есть независимое от желания врача-исследователя и больного разделение пациентов на экспериментальную и контрольную группы. Цель рандомизации - избежать селекции больных и создать условия для сравнения эффекта того или иного вида вмешательства с плацебо или другим видом, что позволяет добиться эквивалентности (по полу, возрасту, сопутствующей

патологии и т.д.) групп между собой и максимально уменьшить субъективность полученных данных.

Выделяют 2 типа РККИ: параллельный и перекрестный. При параллельном дизайне наблюдаются параллельно 2 группы, в каждой из которых методы воздействия не изменяются. При перекрестном (crossover) дизайне вначале в течение некоторого времени используется параллельный дизайн, затем делают перерыв, после которого методы воздействия меняются таким образом, что участники 1-й группы получают лечение, которое ранее применяли во второй группе, и наоборот.

Некоторые термины и критерии, применяемые в РККИ.

Терминология, применяемая в клинических испытаниях, со временем меняется, при этом перевод на русский язык иногда осуществляется лицами, далекими от медицины, вследствие чего переводы некоторых терминов могут искажать смысл, что затрудняет их восприятие.

Искажение (смещение) (bias). Смещением считается систематическое (не случайное) отклонение результата от его истинного значения. К наиболее часто встречающимся типам смещений относят смещения, возникающие при наборе пациентов в исследование (selection bias), смещение измерения (measurement bias) вследствие неправильной калиб-

ровки приборов, ряд так называемых вмешивающихся, то есть не учтенных, факторов (confounding bias) и др. Уже при планировании любого исследования следует думать о тех методах, которые помогут их избежать. Иногда это сделать практически невозможно, поэтому наличие искажений в исключительных ситуациях необходимо выявить и попытаться нивелировать с помощью статистических методов.

Не только систематические искажения могут изменять результаты исследования, но и **случайные ошибки (chance or random error)**, которые невозможно предсказать. Случайность может приводить к отклонению результата в любую сторону от истинного значения, при котором смещение и случайность не взаимоисключают друг друга. Уменьшить влияние случайных ошибок можно за счет увеличения объема выборки.

Воспроизводимость (reliability) подразумевает возможность проведения идентичного исследования в других учреждениях, точной повторяемости.

Достоверность (validity) включает такие параметры, как внешняя достоверность (external validity) и внутренняя достоверность (internal validity).

Внешняя достоверность, или обобщаемость (generalizability), характеризуется тем, на сколько полученные в конкретной популяции (target population) данные могут отражать действительность в общей популяции (general population), на сколько подобранные группы не отличаются от общей популяции. Другими словами, в какой мере полученные результаты можно экстраполировать на окружение. Внутренняя достоверность определяется непосредственно качеством исследования. Под внутренней достоверностью эпидемиологии, прежде всего, имеют в виду достоверность всех показателей внутри сравниваемых групп, то есть отсутствие искажений и случайных ошибок, правильную организацию работы на всех ее этапах. Иными словами, внутренняя достоверность характеризует то, в какой мере полученные результаты справедливы в отношении данной конкретной выборки.

Поиск литературы

Планирование любого РККИ следует начинать с четкого формулирования его цели (гипотезы) и задач. Цель исследования должна отличаться как научной новизной, так и практической значимостью. Поэтому первым этапом планирования РККИ является тщательный и системный обзор литературы по изучаемой проблеме. Прежде чем исследователь начинает составлять протокол исследования, он обязан провести поиск научной информации, используя все современные возможности, которые включают в себя:

- электронные базы данных, в том числе Cochrane Collaboration;
- данные журналов, материалов конференции, книг, учебных пособий;
- библиографические ссылки;
- материалы, публикуемые фармацевтическими компаниями и производителями медицинской аппаратуры;
- личный контакт с коллегами и исследователями.

Хорошей практикой в этом отношении считается проведение мета-анализа ранее проведенных аналогичных клинических испытаний. В монографии I.Chalmers и D.Altman «Системные обзоры» мета-анализ определен как «количественный систематический обзор литературы или количественный синтез первичных данных с целью получения суммарных статистических показателей». Результаты мета-анализа, являясь более строгими и количественными, нередко не совпадают с выводами описательного обзора.

Достоинством мета-анализа является не только то, что он

максимально позволяет избежать ошибок, но и его прозрачность, то есть возможность каждому читателю проверить ход анализа и обоснованность сделанных допущений.

При проведении мета-анализа можно пользоваться разнообразными статистическими методами. В каждом случае их выбор зависит от характера отобранных для анализа данных и возможностей исследователя. Чаще для этих целей используют регрессионный анализ. Из статистических программ, позволяющих рассчитывать количественные показатели, наиболее популярны Review Manager и Epi Info (6-я версия). Результаты мета-анализа представляют в виде графика и отношения шансов (odds ratio) - суммарного показателя, отражающего выраженность эффекта. Результаты хорошего мета-анализа сопоставимы с результатами крупномасштабных, хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований (так называемых «мета-исследований»). В большинстве случаев выявлено четкое соответствие мета-анализа и мета-исследований.

При планировании любого исследования необходимо ответить на два вопроса:

- достаточно ли хорошо организовано исследование, чтобы можно было оценить полученные результаты?

- имеются ли доказательства (полученные в обсервационных исследованиях), позволяющие предположить с большой долей вероятности, что экспериментальное вмешательство будет иметь преимущество перед контролем, включая величину вероятного эффекта от лечения?

Этические аспекты РККИ.

Любой протокол РККИ обязательно должен рассматриваться и утверждаться членами Комитета по биомедицинской этике учреждения. Поскольку в практике РККИ были случаи судебных процессов, следовательно, все аспекты взаимоотношений участников исследования должны быть оговорены до его начала.

Для того чтобы не ущемлять прав больного, перед принятием решения об его участии в исследовании ему обязательно, должна предоставляться основная информация о предстоящей работе, причем в письменной форме, чтобы можно было обсудить различные аспекты исследования в домашней обстановке.

Взаимоотношения больного и врача должны быть основаны на желании последнего именно помогать, а не испытывать новый метод лечения.

Сбор данных

Сбор данных составляет основную часть методологии РККИ. Их качество зависит от того, насколько тщательно спланировано исследование и насколько аккуратно следуют правилам исследователя.

В первой фазе работы проводят набор больных в группы, собирают базовые данные, за тем наблюдают участников на протяжении определенного промежутка времени (follow-up), контролируя при этом интересующие параметры. Заключительная фаза работы - это анализ полученных данных и донесение результатов до научной общественности.

Подсчет выборки (sample size): основные подходы

После обобщения данных литературы и выработки основной идеи исследования приступают к подсчету числа пациентов, которое должно быть достаточным, чтобы доказать основную идею.

Чтобы избежать случайных ошибок, появление которых возможно в обеих группах, и правильно оценить роль случайности, используют два общих подхода, а именно: метод доверительных интервалов и метод тестирования гипотез.

Тестирование гипотез, при котором оцениваются предположения, что наблюдаемый результат имел случайный ха-

раक्टर, проводится после установления самих гипотез.

Гипотеза нулевая - обычно стандартная точка зрения на отсутствие различий между двумя видами лечения. Альтернативная гипотеза - положение о том, что новое лечение будет лучше стандартного. При этом данные, полученные при обследовании, призваны опровергнуть нулевую гипотезу. Для тестирования гипотез необходимо иметь определенную информацию и использовать некоторые допущения, основанные на собственном опыте и опыте других исследователей.

При сравнении двух методов лечения возможны два типа ошибок: α -ошибка (α -error) - ложноположительное заключение о том, что новый метод лучше, хотя на самом деле этой разницы не существует. И β -ошибка (β -error) - ложноотрицательное заключение, хотя в действительности новый метод лучше. Вероятность сделать α -ошибку иногда называют уровень α (α -level), ее уровень обычно составляет 0,05; β -ошибку - уровень β (β -level) - 0,1 соответственно.

Статистическая мощность (чувствительность) исследования - это вероятность того, что при проверке какой-либо статистической гипотезы (например, о равенстве средних, дисперсий, коэффициентов корреляции, долей и т.д.) исследование с данными объемами выборок выявит статистически значимое реально существующее различие между выборками. Статистическая мощность исследования равна $1-\beta$, где β - вероятность ошибки второго рода (т.е. вероятность ошибочного принятия нулевой гипотезы об отсутствии и различий между группами), допускаемая в исследовании. Если β принимается равной 0,2 (20%), то в этом случае статистическая мощность исследования равна $1-0,2=0,8$ (80%). Обычно статистическая мощность варьирует между 0,80 и 0,95. Чем она выше, тем более весомыми считаются результаты. Однако для того чтобы достичь высокой мощности, число пациентов в выборке должно быть достаточно большим, что обычно существенно повышает стоимость и без того недешевых РКИ.

Наиболее удобными являются специальные компьютерные программы, с помощью которых можно определить оптимальное число пациентов в каждой группе. В частности, с целью подсчета выборки может быть использована специальная программа Power and Precision или программа Epi Info.

Как снизить вероятность искажений в исследованиях

Существует множество способов, которые могли бы помочь исключить или хотя бы уменьшить искажения, которые снижают качество научной работы.

Наиболее часто применяется прием ограничений (restriction), состоящий в том, что при выборе больных задаются определенные критерии, согласно которым происходит зачисление пациентов в исследование. Еще один распространенный прием - подбор пар пациентов (matching), соответствующих друг другу по данным характеристикам. Этот прием часто используется в исследованиях типа случай-контроль. При проведении анализа полученных данных могут быть применены стратификация (stratification), а именно распределение на группы, имеющие сходные характеристики, что позволяет нивелировать другие, вмешивающиеся, факторы.

Стандартизация (standardization) или коррекция (adjustment) используются также в фазе анализа и подразумевают применение математических методов моделирования, нивелирующих ответ посторонних факторов. В некоторых ситуациях приблизиться к истинным результатам помогает анализ чувствительности (sensitivity analysis), при котором результаты оцениваются по допущению «наилучший» и «наихудший» вариант. Иногда искажение появляется ввиду использования разных ла-

бораторий или методов диагностики для оценки исходов, поэтому четкое ограничение методов диагностики, односторонняя сертификация учреждений, где проводится исследование, также является способом борьбы с искажениями.

Однако наиболее надежным методом, с помощью которого можно приблизить получаемые данные к истинным, является рандомизация.

Рандомизация

Рандомизация предполагает обязательное соблюдение двух условий: во-первых, случайный характер распределения больных в группы (исследователь не может предугадать, в какую группу будет отнесен следующий больной), во-вторых, исследователь, проводящий набор больных, не должен знать, в какие группы они включены (слепой отбор).

Одним из способов рандомизации является использование таблиц случайных чисел с последующей маскировкой, однако здесь имеет место риск набора неодинакового числа больных в группы, поэтому этот метод сочетают с применением блоков по 4-6-10 и т.п. участников в каждом блоке.

Очень хорошим способом рандомизации считается применение специальных компьютерных программ для определения порядка рандомизации, а затем маскировка предписанных методов лечения.

При этом используются следующие методы:

Открытое исследование - и врачу, и больному известно, каким препаратом осуществляется лечение.

Простой (одиночный) слепой метод - только больной не информирован о препарате, а врач знает, какое лекарство принимает его пациент.

Двойной слепой метод - исследование, когда ни врач, ни больной не знают, какой препарат принимает пациент согласно рандомизации.

Самыми доказательными исследованиями эффективности лекарственных средств являются рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования. Затем идут соответственно рандомизированные контролируемые одиночные слепые и рандомизированные открытые исследования.

В последние годы сокрытие факта размещения пациента в группы принято называть «маскировкой».

Менеджмент данных, полученных при РКИ (data management)

В русскоязычной литературе адекватного перевода для данного термина в отношении РКИ нет. Есть предложения назвать это управлением данными, организацией данных. Менеджмент данных включает в себя план подготовки документации, в которую будут вноситься данные, разработка предположительных методов анализа, подсчета выборок, подготовка технологий, обеспечивающих точное представление полученных данных в будущей электронной базе, обеспечение защиты данных от несанкционированного доступа и несанкционированных параметров, подготовка электронных файлов для внесения информации, их очищения и т.п.

Наибольшей популярностью для анализа результатов РКИ пользуются такие статистические пакеты, как SAS, SPSS, STATISTICA, S-PLUS, BioStat, Epi Info и др.

Статистический анализ данных и представление результатов исследования

Предпочтительным для РКИ представляется применение метода анализа «лечение, предписанное при рандомизации (intention-to-treat analysis-ИТТ)». Основная фундаментальная идея этого метода заключается в том, что исключение из анализа тех или иных рандомизированных пациентов может вызвать сильные искажения, которые в конеч-

ном итоге приведут к тому, что лечение в одной из групп будет казаться лучше, в то время как основные негативные данные останутся за пределами анализа. Поэтому ИТТ-анализ получил широкое распространение. Это консервативный подход, при котором анализируются данные всех рандомизированных пациентов. Считают, что при ИТТ-анализе уменьшается вероятность ложноположительного результата, то есть выявления эффекта лечения, когда на самом деле он отсутствует. Полагают, что если более 80% из включенных больных наблюдались до конца исследования, его результаты могут быть достаточно надежными.

Основными критериями оценки результатов РККИ должны быть клинически важные исходы лечения, например выздоровление, продолжительность и качество жизни, частота возникновения осложнений лечения, отдаленных осложнений, степень трудовой, медицинской и социальной реабилитации, продолжительность жизни без рецидивов и другие. В отечественной литературе в качестве критериев оценки эффективности вмешательства не редко используются «суррогатные» исходы. Под «суррогатными» исходами в клинических испытаниях понимают лабораторный или выявляемый при физикальном исследовании показатель, заменяющий клинический значимый результат лечения. При этом предполагается, что изменения этого показателя в ходе лечения должны отразиться и на клинически значимом исходе. Например, при исследовании эффективности профилактики остеопороза «суррогатным» исходом является изменение плотности костей, клинически значимым - снижение частоты переломов; при изучении эффекта гиполипидемических препаратов «суррогатный» исход - снижение уровня холестерина в крови, клинически значимый - снижение смертности и заболеваемости инфарктом миокарда.

Перед проведением подсчета интересующих исходов всегда необходимо убедиться в том, что наиболее важные характеристики участников исследования распределились одинаково между группами. Если рандомизация была проведена корректно, а выборка имела достаточный объем, то различие должно быть статистически незначимым. Однако при небольшом количестве пациентов иногда обнаруживаются некоторые расхождения. В таких ситуациях эти различия нивелируются при анализе. При описании результатов рандомизированных исследований важна информация о методах их организации, проведения, терминологии, оценки эффекта лечения, чтобы иметь возможность сопоставить данные, полученные в разных учреждениях.

Публикация

Публикация результатов исследования в медицинских журналах должна быть непременным атрибутом любого РККИ независимо от его результатов.

Ограничения проведения РККИ

Хотя РККИ являются мощным инструментом оценки пре-

имуществ того или иного метода лечения, их использование ограничивается этическими и практическими соображениями. Часто считается неэтичным подвергать пациентов вмешательству (например, лечению каким-нибудь препаратом), в отношении которого предполагается, что оно будет менее эффективным по сравнению с традиционным.

При других обстоятельствах РККИ может соответствовать этическим требованиям, но быть неосуществимым на практике, например, из-за трудности с проведением рандомизации или отбора пациентов.

Третьим ограничивающим фактором является то, что для проведения РККИ, как правило, требуется больше средств и времени, чем для проведения исследований другого типа. Поэтому необходим тщательный анализ этих параметров.

Таким образом, следует отметить, что главное преимущество РККИ заключается в том, что каждый потенциальный участник имеет совершенно равные права и шансы попасть в ту или другую исследуемую группу. РККИ позволяют стандартизировать критерии включения/исключения, оценку лечения и исходов. Внешнее вмешательство не может исказить результаты, поскольку оно влияет в равной мере на обе группы. Кроме того, могут использоваться различные статистические тесты, поскольку больные распределяются в группы случайно. К сложности РККИ следует отнести их высокую стоимость, возможность снижения репрезентативности за счет того, что не все пациенты хотят участвовать в РККИ, а также продолжающуюся дискуссию по этическим вопросам.

Литература

1. Логунов, К.В. Оценка эффективности лечебных и диагностических методов. - СПб: «С-ПбМАПО», 1999 - 320с.
2. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. - М: «МедиаСфера», 2002 - 312 с.
3. Улащик, В.С., Цыбин, А.К. Доказательная медицина: основные понятия, первые шаги в Беларуси // Здоровоохранение. - 2000, №5. - С. 2-5.
4. Фейгин, В.Л. // Международный журнал медицинской практики. - 1999, №7. - С. 7-13.
5. Фейгин, В.Л. Основы дизайна рандомизированного клинического исследования: практический подход // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. - 2001, Т. 101, №4. - С. 32-35.
6. Флетчер, Р., Флетчер, С., Вагнер, Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины (пер. с англ. под ред. Бацинского С.Е., Варшавского С.Ю.) - М: «МедиаСфера», 1998 - 352 с.
7. Chalmers, I., Altman, D. Systematic Reviews. - BMJ Publishing Group: London. 1995 : 1.
8. Davis, H., Cromblie, J. // Клиническая фармакология и терапия. - 1999, Т. 8, №6. - С. 52-56.
9. Milne, R., Hicks, N. // Evid.Bas. Med. - 1996, №1. - P.101-103.