



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Общие принципы проведения клинических исследований

Фармацевтический факультет

- **С момента возникновения научной медицины прошло 2,5 тыс. лет (Гиппократ)**
- **В разных странах произошло формирование методов доказательств (начиная от мнения специалиста до формирования национальных стандартов)**
- **Глобализация процессов в формировании критериев оценки эффективности лекарственных средств и методов их производства (GLP, GCP, GSP, GMP и т.д.)**

Доказательная медицина

(evidence based medicine)

— это раздел медицины, основанный на доказательствах, предполагающий поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение полученных доказательств для использования в интересах больных

(Evidence Based Medicine Working Group, 1993)

Принципы доказательной медицины:

- достоверность
- обобщаемость

Достоверность

- определяется тем, в какой мере полученные результаты справедливы в отношении данной выборки и зависит от количества и выраженности **СИСТЕМАТИЧЕСКИХ** и **СЛУЧАЙНЫХ** ошибок, правильности разработки плана исследования, сбора и анализа данных.
- Популяция - большая группа людей, проживающих в определенном географическом регионе или обладающих некоторым одинаковым признаком (общая, госпитальная, популяции пациентов с конкретным заболеванием)
- Выборка - часть популяции, полученная путем отбора /клинические исследования обычно выполняются на выборках/.

Обобщаемость

- показатель, позволяющий определить, в какой мере результаты данного исследования применимы к другим группам больных или конкретным больным.
- Для повышения обобщаемости:
 - обеспечение достоверности проводимого исследования;
 - подбор популяции, соответствующей поставленным задачам;
 - избегать работы с группами, значительно, отличающимися от общей популяции.
- Для повышения обобщаемости проводятся **МНОГОЦЕНТРОВЫЕ** исследования /в разных точках страны или мира/

Методы исследования, применяемые в доказательной медицине

- **ОБСЕРВАЦИОННЫЕ** (observation - наблюдение) – суть в наблюдении за проявлениями болезни в их естественном течении;
- **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ** - предполагают преднамеренное вмешательство в ход наблюдаемых явлений - заблаговременное планирование КИ и дальнейшее проведение эксперимента по этому плану;

Обсервационные

■ ОПИСАТЕЛЬНЫЕ

- "описание случаев" (выборка не более 10 случаев);
- исследование серии случаев (изучение группы 10 пациентов и более с определенным заболеванием);

■ АНАЛИТИЧЕСКИЕ

- Одномоментные (обследование каждого пациента или группы больных выполняется однократно);
- ретроспективные исследования "случай-контроль";
- проспективные (когортные) исследования;

Экспериментальные

- **Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) /исследования, в которых участников в случайном порядке /рандомизированно/ распределяют на две группы - основную (где применяется испытываемое ЛС) и контрольную (где применяется плацебо или стандартное лечение либо никакого лечения);**
- **Неконтролируемые исследования /не предусматривают сравнения ЛС с другим лечением/;**

Уровни достоверности эффективности лекарственных средств

A. Высокая достоверность

Основана на заключениях систематических обзоров. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения методом мета-анализа

B. Умеренная достоверность

Основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний

C. Ограниченная достоверность

Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации

D. Неопределенная достоверность

Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют

Правила надлежащей клинической практики (GCP) Евразийского экономического союза (ЕвразЭС)

- **Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 79**

Основные этапы создания лекарственных препаратов:

- **Создание биологически активной субстанции (экстракт из растений или животных тканей, биотехнологический или химический синтез, использование природных минералов)**
- **Фармакологические исследования (фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические исследования)**
- **Экспертиза документов о доклинических исследованиях в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»)**
- **Клинические испытания (1-4 фазы)**
- **Экспертиза документов о клинических испытаниях в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения») Приказ МЗ и РФ и внесение в государственный реестр лекарственных средств**
- **Внедрение в медицинскую практику (организация производства и использование в лечебных учреждениях)**

Требования к проведению клинических исследований новых лекарственных препаратов

- **Контрольная группа больных.**
- **Рандомизация больных по группам исследований.**
- **Использование «двойного слепого метода» исследования и плацебо.**
- **Четкие критерии включения и исключения больных из исследования (для подбора гомогенной популяции больных со сходной тяжестью патологии).**
- **Четкие критерии достигаемого эффекта.**
- **Количественная оценка эффектов.**
- **Сравнение с эталонным препаратом.**
- **Соблюдение этических принципов (информированное согласие).**

Права пациентов, участвующих в клинических исследованиях.

- **Добровольность участия в исследовании (письменное согласие)**
- **Информированность пациента об исследовании**
- **Обязательное страхование здоровья пациента.**
- **Право на отказ от участия в исследовании.**
- **Не допускаются клинические исследования новых лекарственных средств на несовершеннолетних.**
- **Запрещены клинические исследования новых лекарственных препаратов на:**
 - **несовершеннолетних, не имеющих родителей**
 - **беременных женщинах**
 - **военнослужащих**
 - **заключенных.**

Стадии клинических исследований

(проводятся только в клиниках, имеющих сертификат и подготовленный персонал)

I фаза – клинико-фармакологическое исследование

- **(служит для изучения фармакокинетических свойств и подтверждения безопасности нового лекарственного средства (5-10 добровольцев))**

II фаза – пилотные (фаза IIa) и контролируемые (фаза IIб) исследования (100-200 больных)

IIa – поиск дополнительных фармакологических свойств изучаемых веществ

IIб – контролируемые исследования (контроль исходного состояния, плацебо-контроль, активный контроль); обязательна рандомизация для исключения отличий больных в группах по половому признаку, возрасту, тяжести заболевания и т.д.

- **Открытые исследования – врач и больной знают способ лечения.**
- **Слепые исследования – простые и двойные.**
- **Заранее определяются критерии эффективности – клинические, лабораторные и инструментальные**

Стадии клинических исследований

- **III фаза – расширенные клинические исследования (рандомизация, плацебо-контролируемые, неконтролируемые, иногда многоцентровые)**
- **IV фаза – пострегистрационные исследования**
 - **Ретроспективные исследования проводятся на основании прошлого опыта.**
 - **Перспективные исследования планируются на перспективу (до начала набора больных) и проводятся по общему протоколу. Используются для проведения многоцентровых международных исследований с последующим мета-анализом.**

Контроль за отдаленными последствиями использования лекарственных препаратов

- **Сбор информации о побочных и токсических свойствах.**
- **Проведение фармакоэпидемиологических исследований (изучение фармакотерапевтических и токсических свойств).**
- **Заявка производителя или иных организаций о снятии препарата с регистрации.**

«Золотым стандартом»
клинического испытания признано
рандомизированное двойное слепое
плацебо-контролируемое исследование

Ключевые процессы, обеспечивающие успешное проведение рандомизированных контролируемых испытаний

- **Соответствие плана (дизайна) цели исследования**
- **Четкие критерии включения/не включения**
- **Выборка, хорошо отражающая свойства популяции**
- **Достаточная выборка**
- **Точная установка границ исследования**
- **Статистический анализ**
- **Публикация результатов в рецензируемых источниках**

Требования GCP к методическому уровню и ходу рандомизированных контролируемых исследований

- **Контрольная группа**
- **Рандомизация**
- **«Слепота»**
- **Структура исследования**
- **Определение клинического фенотипа (критерии включения/не включения в исследование)**
- **Границы исследования (жесткие, мягкие)**

Контрольная группа

- **Плацебо-контроль**
- **Контроль другими методами лечения (например, лечение разными лекарственными препаратами сравнения)**
- **Контроль с отсутствием лечения (когда нельзя применять плацебо)**
- **Параллельный контроль (при исследовании в разных дозах)**
- **Исторический контроль (используют проведенное в прошлом большое широкомасштабное исследование)**

Рандомизация

- случайное распределение больных в экспериментальную и контрольную группы, чем достигается отсутствие различия между двумя группами, следовательно, снижается вероятность систематической ошибки

Методы рандомизации

- Простая (разделение больных на группы с помощью датчиков (таблиц) случайных чисел; недостаток – формируются группы различные по численности больных)
- Последовательность номеров (присваивается номер, является случайным из таблицы случайных чисел; равные группы к концу процедуры рандомизации)
- Адаптивная (поддерживает равное число пациентов в группе)
- Блочная (рандомизация групп больных)
- Стратификация на группы (равномерное распределение по группам наиболее значимых показателей)
- Метод «игра на лидера»
- Метод «однорукий бандит»
- Мультицентровая

«Слепота»

- **Открытая**
- **Одиночный слепой**
- **Двойной слепой**
- **Тройной слепой**

Структура исследования

■ параллельное исследование

- в одной группе больные принимают испытуемое ЛС, в другой - средство сравнения или плацебо;

■ перекрестное исследование

- каждый больной в определенном для него порядке получает сначала одно ЛС, затем после небольших перерывов /периода выведения ЛС/ одно или несколько средств сравнения либо плацебо;

■ факторное исследование

- является разновидностью параллельного исследования и используется при испытании эффективности комплексных лекарственных препаратов (в первой группе больные принимают препарат А, во второй - В, в третьей - А+В и в четвертой - плацебо)

Структура исследования (типы моделей клинических исследований)

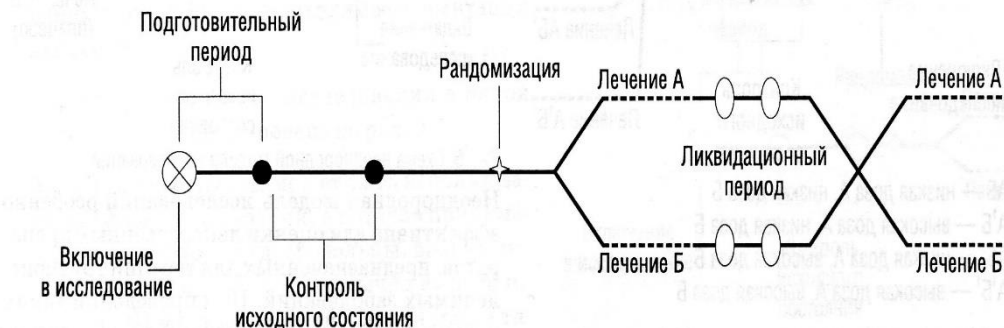
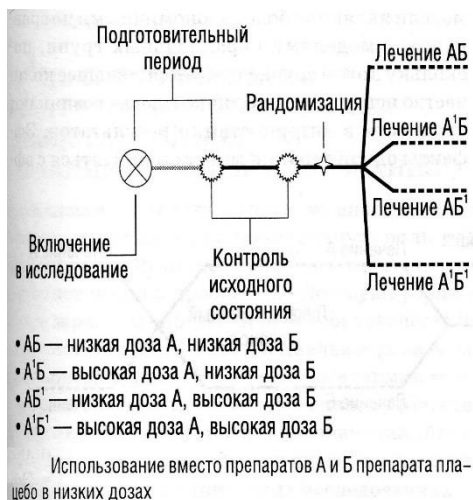
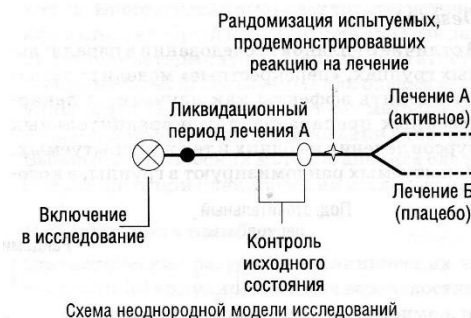
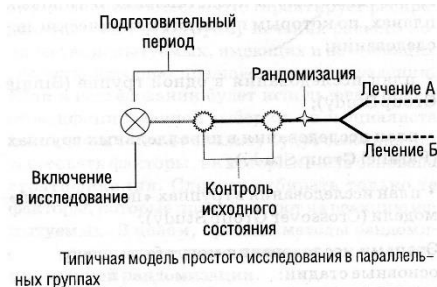
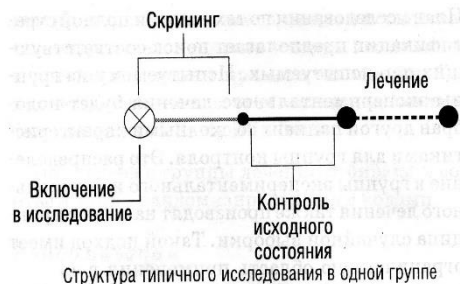


Рис. 6. Схема типичной «перекрестной» модели исследований

Определение клинического фенотипа

- Рандомизированные контролируемые испытания (**РКИ**) проводятся на основании четких критериев включения/не включения в исследование на пациентах, однородных по возрасту, полу, сопутствующей патологии и т.д.

Конечная цель лечения (границы исследования)

- **Излечение, предотвращение рецидива, снижение нетрудоспособности, предотвращение последствий и осложнений, облегчение симптомов и т.д. (исходы заболеваний по приказу МЗ РФ №303)**
- **Улучшение качества жизни пациентов (данные критерии считаются наиболее клинически значимыми конечными результатами)**
- **Показатели экономического характера (коэффициенты затрат и эффективности и т.д.)**

Промежуточный исход (суррогатный исход, суррогатная конечная точка)

- **это «относительно легко измеряемый параметр, предсказывающий редкий или отдаленный исход токсического фактора (например, загрязняющий агент), терапевтического вмешательства (например, лекарственный препарат, хирургическая процедура, совет), но не являющийся сам по себе прямым показателем клинической пользы или вреда»**
- **требуется обязательные доказательства клинической значимости промежуточных точек**

В оценке лекарственных препаратов наиболее часто применяют следующие промежуточные (суррогатные) точки:

- **Показатели фармакокинетики (например, кривые измерения концентрации препарата или его активных метаболитов в зависимости от времени)**
- **Измерения in vitro (например, определение средней ингибирующей концентрации антимикробного препарата в культуре бактерий)**
- **Макроскопический вид тканей (например, эрозия слизистой желудка при эндоскопическом исследовании)**
- **Изменения в уровне «биологических маркеров заболевания» (например, микроальбуминурия для определения диабетической болезни почек)**
- **Рентгенологические данные (например, затенение на рентгенограмме грудной клетки)**

(Триша Гринхальх, 2004)

Крупномасштабные (международные и национальные) клинические испытания

- **Мультицентровые клинические исследования**
- **Систематические обзоры и мета-анализ**

Крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования эффективности новых лекарственных средств (мультицентровые исследования)

План мультицентрового исследования включает на основе клинической гипотезы:

Цель исследования

- **Единый протокол исследования**
- **Выборку из нескольких тысяч пациентов во всех точках мира**
- **Наблюдение за выбывшими из исследования больными**
- **Электронную карту с круглосуточной технической поддержкой**
- **Аудит центров, проводящих исследования**

Преимущества:

Сокращение сроков сбора необходимого объема информации

Число пациентов возрастает не пропорционально

P.S. Некоторые авторы приравнивают результаты подобных исследований к мета-анализу

Систематические обзоры

- Совокупность результатов всех рандомизированных контролируемых исследований нового препарата позволяет провести адекватные обобщения научных результатов

Этапы обобщения результатов РКИ:

- Выявление всех надежных источников
- Оценка каждой статьи по установленным критериям (GCP: рандомизация, слепота и т.д.)
- Объединение количественных результатов многих исследований (с учетом числа наблюдений)
- С помощью статистических методов выводится объединенный результат (мета-анализ)
- (проводят, как правило, крупные международные или национальные центры доказательной медицины объединенные международной организацией «Кокрановское Сотрудничество»)

Разновидности мета-анализа

- **Кумулятивный мета-анализ**
позволяет построить кумулятивную кривую накопления оценок при появлении новых данных
- **Проспективный мета-анализ**
попытка разработки мета-анализа планируемых испытаний
- **Проспективно-ретроспективный мета-анализ**
объединение новых результатов с ранее опубликованными
- **Мета-анализ индивидуальных данных**
основан на изучении результатов лечения отдельных больных (ограничен изучением основных заболеваний, лечение которых требует крупномасштабных капиталовложений)

Фармакоэкономика

- **медицинская наука, определяющая возможность эффективного использования ресурсов и средств в здравоохранении. Учитывает прежде всего соотношение между затратами на лечение лекарственным средством и его эффективностью.**

Основным инструментом является фармакоэкономический анализ – комплексный клинико-экономический анализ результатов использования медицинских вмешательств.

Фармакоэпидемиология

- **наука, изучающая эффективность, безопасность и использование лекарственных средств в реальных условиях на уровне популяции или больших групп людей, способствуя при этом рациональному и приемлимому, с точки зрения соотношения «стоимость/эффективность», применению наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств.**

ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА

- Система управления лекарственным обеспечением, строго регламентирующая применение лекарственных средств с целью оптимизации фармакотерапии наиболее распространенных заболеваний и снижения финансовых затрат на ее применение с использованием принципов доказательной медицины, фармакоэкономического анализа и фармакоэпидемиологии

Цели внедрения формулярной системы

- сокращение номенклатуры используемых лекарств;
- оптимизация и преемственность на различных этапах (стационар - поликлиника - учреждение реабилитации);
- проведение тендерных закупок лекарств;
- перераспределение финансирования для закупки препаратов, в которых наиболее остро нуждается данное лечебное учреждение согласно его профиля;
- исключение небезопасных и неэффективных лекарств снижает уровень заболеваемости и смертности, а также сокращает продолжительность лечения и пребывания больных в стационаре;
- уменьшение возможности злоупотреблений при приобретении медикаментов

СТРУКТУРА ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ

- **Управление.**
- **Отбор лекарственных средств (ЛС).**
- **Закупка ЛС.**
- **Распределение ЛС.**
- **Рациональное использование лекарств.**
- **Создание и развитие службы информации по ЛС.**

ФОРМУЛЯРНЫЙ СПИСОК

- Особый список лекарственных средств, который носит ограничительный характер и позволяет использовать только те лекарства, которые входят в данный список.
- Формуляры разрабатываются отдельно для каждого типа лечебного учреждения.

ВИДЫ ФОРМУЛЯРОВ

- **Национальный / *федеральный*/ формулярный справочник или формулярный список;**
- **Территориальный формулярный справочник или формулярный список субъекта федерации (*региональный, областной*,);**
- **Формуляр ЛПУ;**
- **Формуляр для льготной категории населения;**
- **Формуляр системы медицинского страхования;**
- **Формуляр для амбулаторных больных;**
- **Формуляр для специалистов узкого профиля и т. д.**

ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ ЛС

- перечень ЛС, которые рассматриваются "как наиболее важные и, следовательно, основные, незаменимые и необходимые для здоровья населения".
- **Жизненно-важные ЛС** - средства, без применения которых может наступить смерть больного или развиваться тяжелые, опасные с точки зрения жизни больного осложнения /АБ, инсулины, стероиды и т.д./.
- **Необходимые ЛС** - средства, эффективные при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний;
- **Второстепенные ЛС** - средства, предназначенные для лечения легких заболеваний, средства сомнительной эффективности и дорогостоящие ЛС с симптоматическими показаниями.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ

- **Схемы лечения определенных заболеваний и синдромов, разработанные и утвержденные главными и ведущими специалистами с целью достижения максимального терапевтического эффекта с наименьшими финансовыми затратами**

ФОРМУЛЯРНЫЕ СТАТЬИ ЛС

- **Стандартизированные клинические сведения о лекарственном препарате, содержащие как фармакологические данные, так и исчерпывающие сведения о клинических особенностях применения ЛС / биоэквивалентность, фармакокинетика, особенности применения у беременных и др./, данные фармакоэкономического анализа.**

ФОРМУЛЯРНЫЕ СТАТЬИ ЛС

- номер и наименование типа и класса фармакотерапевтической группы;
- международное название ЛС;
- все синонимы ЛС;
- основные фармакотерапевтические действия и эффекты;
- краткие сведения о доказательствах эффективности ЛС;
- краткие результаты фармакоэкономических исследований;
- фармакодинамика, фармакокинетика и биоэквивалентность;
- показания к применению ЛС;
- противопоказания к применению ЛС;

ФОРМУЛЯРНЫЕ СТАТЬИ ЛС

- **критерии эффективности, принципы подбора, изменения дозы, отмены ЛС;**
- **предостережения и информация для медицинского персонала;**
- **ограничения при беременности, кормлении грудью, у детей, в пожилом возрасте, при недостаточности функции почек, печени, при отдельных заболеваниях и др.;**
- **побочные эффекты и осложнения при применении ЛС;**
- **передозировка лекарственного препарата и методы ее коррекции;**
- **взаимодействие с другими ЛС;**
- **формы выпуска, дозировка, применение ЛС;**
- **особенности хранения ЛС;**

ФОРМУЛЯРНЫЙ СПРАВОЧНИК

- **формулярный список, дополненный информацией формулярных статей и другой клинически важной информацией по органотерапевтическому принципу.**



Информационные ресурсы

- Кокрановская электронная библиотека
- Кокрановская база данных систематических обзоров содержит завершённые обзоры и протоколы готовящихся обзоров
- Кокрановский регистр контролируемых испытаний представляет собой библиографическую базу данных всех выявленных публикаций контролируемых испытаний
- Реферативная база данных обзоров по эффективности медицинских вмешательств содержит структурированные рефераты тех систематических обзоров, которые прошли критическую оценку сотрудниками Йоркского Центра по составлению и распространению обзоров (Великобритания) либо сотрудниками журналов "American College of Physicians' Journal Club" и "Evidence-Based Medicine"
- Кокрановская база данных по методологии обзоров представляет собой библиографию статей, посвящённым методам синтеза и анализа результатов клинических исследований
- Официальный сайт Российского отделения Кокрановского сотрудничества
<http://www.cochrane.ru>

Информационные ресурсы

- **WWW сервер Московского центра доказательной медицины и фармакотерапии**
- **Методические материалы и публикации по доказательной медицине**
- **Практические рекомендации по терапии (подготовленные на основании систематических обзоров, с использованием методов доказательной медицины)**
- **Ссылки на Internet-ресурсы доказательной медицины**
- **<http://evbmed.fbm.msu.ru>**