***Тема №3. Клинические испытания.***

**Как наука доказательная медицина базируется на двух основополагающих направлениях: клинической эпидемиологии и медицинской статистике.**

**Клиническая эпидемиология –** это наука, разрабатывающая методы клинических исследований, минимизирующие влияние систематических и случайных ошибок.

**Клиническое исследование** проводится с целью изучения эффективности, безопасности и переносимости медицинской продукции у людей. В здравоохранении **клинические испытания** проводятся для того, чтобы собрать данные по безопасности и эффективности для новых лекарственных препаратов или устройств. Подобные испытания производятся только после того, как собрана удовлетворяющая информация о качестве продукта, о его доклинической безопасности, а соответствующий орган здравоохранения (Этический Комитет той страны, где проводится это клиническое испытание) дал разрешение на проведение данного исследования.

В зависимости от типа такого продукта и стадии его разработки, исследователи зачисляют здоровых добровольцев и/или больных вначале в небольшие "пилотные" исследования, за которыми следуют более крупные испытания. По своему размеру клинические исследования могут варьировать от единственного центра в одной стране до многоцентровых испытаний, охватывающих центры во многих странах.

Каждый новый медицинский продукт (лекарственное средство, аппарат) должны пройти клинические исследование. Особое внимание клиническим испытаниям стали уделять в конце XX века в связи с разработкой концепции доказательной медицины.

**Виды клинических исследований**

**Пилотное** исследование предназначено для получения предварительных данных, важных для планирования дальнейших этапов испытания (определение возможности проведения исследования у большего числа испытуемых, размера выборки в будущем исследовании, необходимой мощности исследования и т.д.).

**Рандомизированное** клиническое исследование, в котором пациенты распределяются по группам лечения случайным образом (процедура рандомизации) и имеют одинаковую возможность получить исследуемый или контрольный препарат (это может быть препарат сравнения или плацебо).

**Контролируемое** (иногда используется синоним «сравнительное») клиническое испытание, в котором исследуемое лекарственное средство, эффективность и безопасность которого до конца еще не изучены, сравнивают с препаратом, эффективность и безопасность которого хорошо известны (препарат сравнения). Это может быть плацебо (плацебо-контролируемое испытание), стандартная терапия или отсутствие лечения вообще. В неконтролируемом (несравнительном) исследовании группа контроля / сравнения (группа испытуемых, принимающих препарат сравнения) не используется. В более широком смысле под контролируемым исследованием имеется в виду всякое исследование, в котором контролируются (по возможности минимизируются или исключаются) потенциальные источники систематических ошибок (то есть оно проводится в строгом соответствии с протоколом, мониторируется и т.д.).

При проведении **параллельных исследований** испытуемые в различных группах получают либо только изучаемое лекарственное средство, либо только препарат сравнения / плацебо. В **параллельном** исследовании сравниваются две или более группы испытуемых, одна или более из которых получают исследуемый препарат, а одна группа является контрольной. В некоторых параллельных исследованиях сравнивают различные виды лечения, без включения контрольной группы (такой дизайн называют дизайном независимых групп). В **перекрестных исследованиях** каждый пациент получает оба сравниваемых препарата, как правило, в случайной последовательности.

В зависимости от количества исследовательских центров, в которых проводится исследование в соответствии с единым протоколом, исследования бывают **одноцентровыми** и **многоцентровыми**. Если исследование проводится в нескольких странах, его называют международным.

По способу набора данных исследования можно разделить на проспективные и ретроспективные. **Проспективные исследования** – исследования, при которых данные накапливаются после того, как было решено провести исследование. Таким образом, в проспективном исследовании деление участников на группы, которые будут или не будут получать исследуемое лекарственное средство, проводится до того, как наступили исходы. В отличие от этого, в **ретроспективном** (историческом) исследовании изучаются исходы проведенных ранее клинических исследований (то есть исходы наступают до того, как начато исследование). **Ретроспективные исследования** – исследования, при которых данные накапливаются до проведения исследования (это в первую очередь выкопировка данных из медицинской документации).

**Когортное исследование** — это обсервационное исследование, в котором выделенную группу людей (когорту) наблюдают в течение некоторого времени. Исходы у испытуемых в разных подгруппах данной когорты – тех, кто подвергался или не подвергался (или подвергался в разной степени) лечению исследуемым препаратом – сравниваются. В проспективном когортном исследовании когорты составляют в настоящем и наблюдают их в будущем. В ретроспективном (или историческом) когортном исследовании когорту подбирают по архивным записям и прослеживают их исходы с того момента по настоящее время. Когортные исследования (cohort trials) не используются для тестирования [лекарств](http://gmpnews.ru/terminologiya/medical-products/), скорее - для определения воздействия факторов риска, которые невозможно или не этично контролировать (курение, лишний вес и т.д).

В исследовании **случай-контроль** (исследование сходных случаев) сравнивают людей с определенным заболеванием или исходами («случай») с людьми из этой же популяции, не страдающими данным заболеванием, или у которых не наблюдался данный исход («контроль»), с целью выявления связи между исходом и предшествующим воздействием определенных факторов риска. В исследовании серии случаев наблюдают несколько индивидуумов, обычно получающих одинаковое лечение, без использования контрольной группы. В описании случая (случай из практики, история заболевания, описание единичного случая) ведется исследование лечения и исхода у одного человека.

Исследование может быть **открытым**, когда все участники исследования знают, какой препарат получает пациент, и **слепым** (замаскированным), когда одна (простое слепое исследование) или несколько сторон, принимающих участие в исследовании (двойное слепое, тройное слепое исследование) держатся в неведении относительно распределения пациентов по группам лечения.

**Одиночное (простое) слепое исследование** (англ. single blind) – исследование, в которомтолько пациенты не знают, какое лечение, экспериментальное или контрольное, они получают. В таком исследовании пациенты не догадываются, кто из них получает не исследуемое новое [лекарство](http://gmpnews.ru/terminologiya/medical-products/), а плацебо. В результате больные из группы плацебо также думают, что проходят лечение, хотя на самом деле получают пустышку. Поэтому положительная динамика от эффекта плацебо имеет место в обеих группах и выявляется при сравнении.

**Двойное слепое исследование** (англ. double blind) – ни врач, ни пациенты не знают, кто какое лечение, экспериментальное или контрольное, получает. В двойном слепом исследовании не только пациенты, но и врачи и медсёстры, дающие пациентам лекарство, и даже руководство клиники, сами не знают, что они им дают — действительно ли исследуемое лекарство или плацебо. Этим исключается положительное воздействие от уверенности со стороны врачей, руководства клиники и медперсонала. **Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание** — способ испытания медицинского препарата (или лечебной методики), при котором учитывается и исключается из результатов влияние на пациента как неизвестных факторов, так и факторов психологического влияния со стороны как пациентов, так и медицинского персонала. Целью испытания является проверка действия только препарата (или методики) и больше ничего.

**Тройной слепой метод -** когда ни пациент, ни врач, ни специалист, обрабатывающий результаты, не знают, какое лечение, экспериментальное или контрольное, получает тот или иной пациент.

**Нормы проведения клинических испытаний**

**Целью клинической эпидемиологии** являетсяразработка и применение таких методов клинического наблюдения, которые дают возможность делать справедливые заключения.

В отличие от фундаментальных биомедицинских наук, клиническую медицину интересуют вопросы, ответы на которые могут дать исследования только на живых людях, а не на экспериментальных животных, культурах тканей или клеточных мембранах. Клиническое исследование трудно отнести к “чистому эксперименту”. Здесь объект изучения – пациент, который волен сам определять свои поступки, а экспериментатор – врач с личным профессиональным опытом, склонностями и подчас ошибочными суждениями. Вот почему в клинических исследованиях всегда заложена опасность *систематических ошибок* (предвзятости), избежать которых можно лишь следуя четким научным принципам.

При испытании медицинского препарата или методики, экспериментаторы обычно не располагают достаточным временем и возможностями, чтобы достоверно установить, производит ли испытываемая методика достаточный эффект, поэтому используются статистические методы в ограниченном клиническом испытании. Многие болезни очень трудны в излечении и врачам приходится бороться за каждый шаг к выздоровлению. Поэтому, при испытании производится наблюдение за множеством симптомов болезни и за тем, как они изменяются при воздействии.

Злую шутку может сыграть тот факт, что многие симптомы не жёстко связаны с болезнью. Они не однозначны для разных людей и подвержены влиянию со стороны психики даже отдельного человека: под воздействием добрых слов врача и/или уверенности врача, степени оптимизма пациента, симптомы и самочувствие могут улучшиться, нередко повышаются объективные показатели иммунитета. Возможен также вариант, когда реального улучшения не будет, но субъективное качество жизни повысится. На симптомы могут оказать влияние неучтённые факторы, такие, как этническая принадлежность пациента, его возраст, пол, сопутствующие заболевания и др., что также будет говорить не о действии исследуемого препарата, а о чём-то другом.

Для отсечения этих и других смазывающих влияние лечебной методики эффектов, используются следующие приёмы:

* исследование делается плацебо-контролируемым. То есть пациенты делятся на две группы, одна (основная) получает исследуемое [лекарство](http://gmpnews.ru/terminologiya/medical-products/), а другая (контрольная группа) получает плацебо.
* исследование делается слепым.

На данный момент все клинические испытания проводятся на основании "Золотого стандарта" клинического исследования. **“Золотой стандарт”** клинических исследований – норма проведения клинических испытаний. **"Золотым стандартом" клинических исследований является рандомизированное, контролируемое, мультицентровое, проспективное исследование, проведенное по "двойному слепому" методу**.

**Контролируемое исследование** обязательно предполагает наличие опытной и контрольной групп. Пациентов распределяют по группам случайным образом (**рандомизированное исследование**), следя при этом, чтобы группы не различались по параметрам, влияющим на исход заболевания. Врач, а тем более сам пациент не знают, получает ли больной плацебо (безвредное неактивное вещество, предлагаемое под видом лекарства, которое не отличается от него по виду, запаху, текстуре) или лекарство (**двойной слепой метод**). Перед включением пациента в исследование он подписывает документ «Информированное согласие пациента», предусматривающий его согласие на использование плацебо. Все пациенты прослеживаются в течение определенного, часто весьма длительного отрезка времени (**проспективное исследование**), по истечении которого сравнивается частота наступления клинически важных конечных результатов (выздоровление, смерть, осложнения) в опытной и контрольной группах. Нередко для проведения подобных исследований привлекаются тысячи и десятки тысяч больных, в разных научных центрах и странах (**мультицентровое исследование**).

Согласно современным западным стандартам ни один новый метод лечения, профилактики или диагностики не может быть введен в использование без обязательной тщательной проверки в ходе рандомизированных контролируемых исследований.