
Клинические исследования

Учебное пособие для активистов

МАРТ 2009



Содержание

8.1 Введение	3
8.2 Цели этой сессии	3
8.3 Почему важны исследования	4
8.4 Разработка нового лечения: фазы: I, II, III и IV исследования	4
8.5 Гипотезы и конечные точки	5
8.6 Основные типы дизайна исследования	6
8.7 Рандомизированные, двойные слепые, плацебо контролируемые исследования	8
8.8 Другие типы исследований	11
8.9 Классификация различных типов доказательств	13
8.10 Глоссарий других терминов	13
8.11 Как составляются отчеты об исследованиях	14
8.12 Вовлечение пациентов в клинические исследования	15
8.13 Конфиденциальность результатов исследования и защитники прав	16
8.14 Краткое изложение различных адвокативных ролей	17
8.15 Вопросы и ответы	17
8.16 Оценочная форма	21

Данное пособие является одной частью пособия по адвокации, созданного i-Base (www.i-Base.info). Другие части включают: Иммунная система и CD4; Вирусология, ВИЧ и вирусная нагрузка; Введение в АРВ терапию; АРВ и побочные эффекты; Оппортунистические инфекции и коинфекции; ВИЧ и беременность; ПИН и АРВ и Научное обоснование. Все они переведены на русский и доступны на сайте: www.i-Base.info

Воспроизведение, передача, распространение или дублирование любой части содержащихся в публикации материалов допускается при условии их некоммерческого использования.

Авторский и редакторский коллектив: Саймон Коллинз, Полли Клэйден, Свилен Конов, Роман Дудник, Бэн Ченг и Сифо Мтати. Благодарности Каролине Сейбин и Нику Патону за комментарии, NEAT и Monument Trust за финансовую поддержку и petworld.co.uk за фотографию на обложке.

8.1 Введение

Данный буклет предоставляет информацию о клинических исследованиях.

Он предоставляет основную информацию для всех, кто заинтересован в адвокации этого вопроса.

Он также включает в себя информацию о том, как представляется исследование, как анализировать и интерпретировать результаты исследований.

Вовлечение сообщества в исследования ВИЧ играет важную роль. Защитники прав всегда боролись за активное участие пациентов и репрезентативность сообщества, за вовлечение их на всех этапах здравоохранения, включая исследования.

Участие в разработке типа исследования и дизайна исследований, помогает гарантировать то, что:

- Исследования проводятся правильно
- Все участники получают лечение, соответствующее современным стандартам лечения
- Мы можем наблюдать как за зачислением для участия в исследовании, так и за процессом его проведения
- Мы можем проводить мониторинг исследования, и увидеть даже самые ранние результаты

Как пациенты и защитники прав, мы имеем представление о том, как последние усовершенствования в области лечения будут влиять на стандарты ухода в будущем. Это поможет планировать исследования таким образом, чтобы они оставались своевременными и уместными к моменту их начала.

Даже после того, как дизайн исследования полностью разработан, часто требуется год или более до того, как зачисление для участия начнется, и еще несколько лет, чтобы провести всё исследование. Следовательно дизайн исследования должен быть разработан с учетом наших ожиданий о том каковы будут стандарты по уходу, в течение проведения всего исследования.

Чтобы защитники прав со стороны сообщества были активно вовлечены, а не просто включены в состав, чтобы показать следование хорошей клинической практике, либо, чтобы исследователям одобрили грант, им требуется обучение и поддержка.

8.2 Цели этой сессии

После прочтения 8-ой части, у защитников прав должно сформироваться понимание о:

- Том, как разрабатывается дизайн исследования, чтобы в результате его проведения получить достоверную и точную информацию
- Том, почему нужны исследования для правильного выбора лечения
- Основных концепциях, используемых в исследованиях
- Основных типах исследований и качестве различных типов исследований
- Преимуществах и недостатках различных исследований
- Общих характерных составляющих частях всех исследований
- Информированном согласии и уходе за пациентом
- Интерпретации результатов исследования
- Различных ролях, которые могут играть защитники прав

8.3 Почему важны исследования?

Современную медицину часто называют «доказательной медициной». Её так называют, поскольку она основывается на стратегиях и методах лечения, которые были подтверждены и продемонстрировали преимущества по сравнению с другими подходами.

Исследования, имеющие хороший дизайн могут, дать результаты, которые могут быть еще более подробно исследованы, и в различных повторных исследованиях их результаты будут идентичными. Без результатов исследований, решения о лечении будут приниматься на основании предположений, надежды, что лечение сработает, на нетипичных результатах, либо на базе коммерческого маркетинга.

Чтобы знать, как именно улучшить уход требуются неоспоримые доказательства.

Исследования могут ясно показать, какие препараты лучше других. Например, более высокий риск побочных эффектов при использовании d4T по сравнению с tenofovir-ом в терапии первой линии.

Исследования могут показать, какие именно стратегии лучше других – например, комбинации, включающие три препарата лучше комбинаций из двух препаратов.

8.4 Разработка нового лечения: фазы: I, II, III и IV исследования

В процессе разработки нового лекарства, оно проходит 4 основных фазы клинических исследований. Исследования идут по порядку – Вы должны начать с фазы I, потом II и т.д.

До-клинические исследования – это термин, используемый для описания целого ряда исследований, включая исследования в пробирках и исследования на животных, проводимые до того, как препарат допускается к исследованиям на людях.

Фаза исследования I

Фаза исследования I – это первые исследования на людях.

Она включает в себя исследования единичной дозы, которые часто называют Фазой исследования Ia. Маленькая группа пациентов (5-10) принимают одну дозу, после чего за их состоянием тщательно наблюдают. 1-2 пациента обычно получают плацебо.

Краткосрочные много-дозовые исследования, примерной протяженностью 1-2 недели, называются фазой Ib. Здесь группа немного увеличивается (возможно, 10-20 пациентов), и её участники принимают некоторое количество доз препарата, при этом за ними внимательно наблюдают.

Эти исследования обычно проводятся при участии «здоровых добровольцев» - например, препарат для лечения ВИЧ: первые люди, принимающие этот препарат имеют ВИЧ-отрицательный статус.

Фаза исследования II

Фаза исследования II обычно первой рассматривает активность – является ли исследуемый препарат действительно активным.

Эта фаза краткосрочна и проводится при участии ВИЧ-позитивных людей. Фаза исследования IIa обычно проводится при участии 20-50 ВИЧ-позитивных людей.

Фаза исследований IIb рассматривает различные дозировки препарата – называемые исследованиями «обнаружения дозировки». В них могут участвовать уже 200-300 человек.

Фаза исследования III

Фаза исследования III – это большие исследования, используемые органами государственного регулирования для того, чтобы решить, будет ли одобрен препарат.

Исследование препарата для лечения ВИЧ обычно включает 1,000 - 2,000 пациентов.

Если одни и те же люди из Фазы исследования II, продолжают участвовать и наблюдаться в Фазе исследования III, исследование называют Фаза II/III.

Если одно исследование приводит к другому, его называют «исследованием с продолжением»-англ. «roll-over».

Фаза исследования IV

Фазы исследования IV обычно называют «пост-маркетинговыми» исследованиями

Они состоят из длительного наблюдения за пациентами в целях выявления побочных эффектов и других угрожающих безопасности факторов. Иногда, редкие побочные эффекты, либо побочные эффекты, развивающиеся в течение нескольких лет, не обнаруживаются в Фазе исследования III.

До недавно Фаза исследования IV обычно рекомендовалась органами государственного регулирования. Хотя в прошлом Европейское регулирующее агентство (ЕМЕА) имело очень мало власти, чтобы удостовериться, что компании в полной мере взяли на себя все обязательства, недавно принятые законные акты дали им большую власть. Фаза исследования IV теперь является обязательной, и ЕМЕА может изъять препарат, если обязательства по его безопасности выполнены не в полной мере.

8.5 Гипотезы и конечные точки

Несколько ключевых концепций в исследовании являются важными.

Вопрос исследования - гипотеза

Это та теория, которую мы пытаемся доказать, либо опровергнуть.

Каждое исследование должно начинаться с вопросов. Например:

- Происходит ли что-то? Например: Влияет ли на здоровье курение/диета/определенная деятельность?
- Может ли что-то улучшить здоровье?
- Можно ли сказать, что одно лечение лучше (такое же хорошее) другого?

Первичные конечные точки

Это основные индикаторы, по которым будут оцениваться результаты исследования. Их нужно определить и обозначить в процессе разработки дизайна исследования, до того, как будут вовлечены пациенты.

Первичная конечная точка обозначает уровень доказательств, либо результатов, которые будут приняты для доказательства, или опровержения вопроса

исследования. Выбранные конечные точки могут повлиять на то, насколько полезными будут финальные результаты.

Например, в случае с новыми препаратами, первичной конечной точкой часто может быть процент людей, имеющих неопределяемую вирусную нагрузку в назначенной точке времени. Восемь недель может быть точкой раннего эффекта, либо сорок восемь недель - точкой более длительного эффекта.

Но также это могут быть среднее снижение вирусной нагрузки, либо повышение количества CD4 или даже количество людей, отмечающих улучшение или ухудшение здоровья.

Вторичные конечные точки

Вторичные конечные точки могут оценивать всё остальное.

- Безопасность препарата, побочные эффекты
- Влияние на количество CD4
- Влияние на качество жизни
- Экономическая целесообразность лечения и многие другие факторы

Вовлечение сообщества в разработку дизайна исследования может помочь и гарантировать включение важных вторичных конечных точек в начальное планирование исследования.

8.6 Основные типы дизайна исследования

Исследования поделены на три основных категории. Каждый тип исследований имеет свои преимущества и недостатки. Все они предоставляют различные типы информации.

Наблюдательное исследование в противовес экспериментальному (или еще интервенционному)

Наблюдательное исследование ищет доказательства того, что что-то произошло, либо отслеживает состояние людей, чтобы определить происходит ли что-то. Исследование не несет в себе никаких других специальных интервенций, кроме нормального стандартного ухода.

Примеры наблюдательного исследования включают в себя:

- Наблюдение за группой пациентов в целях выявления количества людей, имеющих липодистрофию
- Наблюдение за группой пациентов в целях выявления количества людей, у которых развивается липодистрофия

Экспериментальное (или интервенционное) исследование – это исследование, в процессе которого сделано что-либо специфическое – а именно, использование лечения, стратегии, или интервенции, которые записываются и анализируются.

Примеры экспериментального исследования включают в себя:

- Сравнение того, влияет ли переход с одного препарата на другой на развитие диареи
- Определить влияют ли диеты и упражнения на улучшение жировой аккумуляции

Поперечное исследование в противовес продольному

Поперечное исследование занимается сбором информации в одной точке времени.

Примеры поперечных исследований включают:

- Наблюдение за группой пациентов с целью выявления количества людей, имеющих остеопороз (болезнь костей) в одной временной точке
- Выявление процента курильщиков среди ВИЧ-позитивных пациентов

Продольное исследование индивидуально наблюдает за тем, как именно меняется что-либо во времени.

Примеры продольного исследования включают:

- Наблюдение за группой пациентов в целях выявления количества людей, у которых развивается липодистрофия
- Наблюдение за группой пациентов в целях выявления, повлияет ли интервенция по прекращению курения на снижение процента пациентов с риском развития сердечных болезней

Ретроспективное (назад во времени) исследование в противовес проспективному (вперед во времени)

Ретроспективные исследования оглядываются назад во времени.

Примеры ретроспективных исследований включают:

- Анализ базы данных в целях выявления процента пациентов, потерпевших неудачу с первой комбинацией.
- Возвращение к медицинским записям в целях выявления, встречался ли текущий побочный эффект у других пациентов в прошлом.

Проспективное исследование решает, что именно будет исследоваться и потом наблюдает за людьми во времени, чтобы увидеть, что именно будет происходить.

Примеры проспективных исследований включают:

- Сравнение нового препарата для лечения ВИЧ с уже существующим препаратом
- Исследование препарата New-fill для лечения потери жира лица (липоатрофия)
- Наблюдение за группой пациентов в целях выявления взаимосвязи между лечением ВИЧ и сердечными заболеваниями.

Один термин из предыдущих трёх пар должен быть включен при описании исследования, например:

Наблюдательное, продольное, проспективное исследование
Интервенционное, продольное, проспективное исследование

8.7 Рандомизированные, двойные слепые, плацебо контролируемые исследования

Наиболее надежные доказательства – к которым часто прибегают, как к «золотому стандарту» - предоставляет проспективное рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование.

Рандомизация (зачисление на случайном принципе)

Рандомизация пациентов в исследовании – это наиболее подтвержденный способ, понизить риск того, что некоторые из результатов исследования – как и в жизни – произошли случайно.

Когда в исследовании имеется две или более группы, пациенты в исследовании часто рандомизируются.

Рандомизация разработана, чтобы сбалансировать факторы, которые могут повлиять на результаты исследования в каждой группе. Это включает в себя как известные факторы, такие, как пол, статус курения или социальные различия, так и неизвестные факторы, такие, как генетические различия, о которых мы можем ничего не знать.

Правильно осуществленная рандомизация, и, особенно в больших группах, обычно должна повлиять на приблизительный баланс всех этих факторов.

Это одна из самых сложных концепций, но также одна из самых важных для понимания.

Она не дает возможности пристрастности. Например, она предохраняет докторов от направления наиболее больных и нуждающихся в лечении пациентов в группу, получающую активное вещество, а не плацебо (имитации таблетки). Если такое произойдет, несмотря на то, что это будет «справедливо», обе группы будут отличаться друг от друга уже на старте, поэтому в конце у Вас не будут достоверные результаты.

Клинические исследования, по определению, вовлекают различных людей, получающих различное лечение. Часто люди, впервые получившие доступ к препарату в исследовании, не получают лучших результатов по сравнению с людьми, которые принимают препарат уже после его регистрации. Здесь однако есть баланс, так как получая более ранний доступ к лечению, они могут получить преимущества от других более поздних исследований.

Рандомизация должна проводиться таким образом, чтобы не ставить одну группу выше другой.

Самый обычный вид рандомизации пациента в одну или другую группу – это бросание монетки каждым пациентом – «орёл» идет в одну группу, «решка» – в другую.

Поскольку бросание монеты – это действие наугад, то результат нельзя предсказать.

По прошествии времени, чем больше монеток кидается, тем больше становится понятным, что примерно 50% будут «орлы» и 50% будут «решки».

Плохим примером рандомизации может быть этот – разделение пациентов на группы по признаку «пришедших в клинику в понедельник» и «пришедших в клинику во вторник». В этом примере, люди, пришедшие в понедельник, по социальным причинам, могут отличаться от людей, пришедших во вторник. Они могут быть более хорошо организованными людьми, а «группа вторник» может страдала от похмелья после выходных. Это в свою очередь привнесет серьезные отличия между группами – например, в потреблении алкоголя – и может повлиять на результаты исследования.

Когда объявляются результаты исследования, также объявляются характеристики людей, участвовавших в исследовании. Иногда, даже после рандомизации, можно заметить, что одна из групп имеет отличительные характеристики. Обычно это выверяется в финальном анализе, либо должно приниматься во внимание во время интерпретации результатов исследования.

Слепые и двойные слепые исследования

Ослепление (иногда называют «маскирование») – это термин, означающий, что врач, пациент, или исследователь не знают, к какой из исследуемых групп относится пациент.

Слепое исследование – исследование, где пациент не знает, к какой группе он причислен, либо какое лечение он получает.

Двойное слепое исследование – исследование, в котором ни врач, ни пациент не знают, к какой группе относится пациент.

Ослепление предохраняет от различного ухода и лечения, которые могут назначаться в соответствии с убеждениями врача, или пациента.

В качестве примера, объясняющего важность применения метода ослепления может быть этот: если кто-то знает, что получает активное вещество, и доктор, и пациент, скорее всего будут сообщать чаще о побочных эффектах.

Эти знания также будут влиять на приверженность пациента к лечению.

Плацебо

Плацебо – это термин, обозначающий имитацию таблетки, а именно, таблетка ни по виду, ни по вкусу, ни по запаху не отличается от исследуемого препарата, но при этом не имеет активного ингредиента.

Использование плацебо помогает увидеть, действительно ли активный препарат действует. А также позволяет интерпретировать побочные эффекты.

Если 10% людей из группы активного препарата сообщают о появившихся у них головных болях, и 2% людей в группе плацебо также говорят о головной боли, есть причины всерьез задуматься о том, что активное вещество может вызывать головные боли.

Если 10% из группы плацебо также сообщают о головной боли, тогда есть причины полагать, что активное вещество не вызывает головных болей.

Пример, почему исследования плацебо до сих пор важны, был продемонстрирован при разработке НИИОТ *capravirine*. В ранней (Фазе IIb) исследовании, люди, принимавшие *capravirine* плюс НИОТ режим, чувствовали себя не лучше, чем люди, имевшие тот же режим плюс плацебо. Это приостановило дальнейшее развитие исследования, чтобы не подвергать других пациентов риску от использования неэффективного лечения на более поздних этапах исследования.

Контрольная группа

Контрольная группа имеет отношение к группе пациентов в исследовании, с которой сравнивают любую осуществленную интервенцию. Это помогает наглядно показать, что данная интервенция на самом деле повлекла то, что мы видим, и по-другому этого произойти не могло.

Один общий тип контрольной группы – применение плацебо.



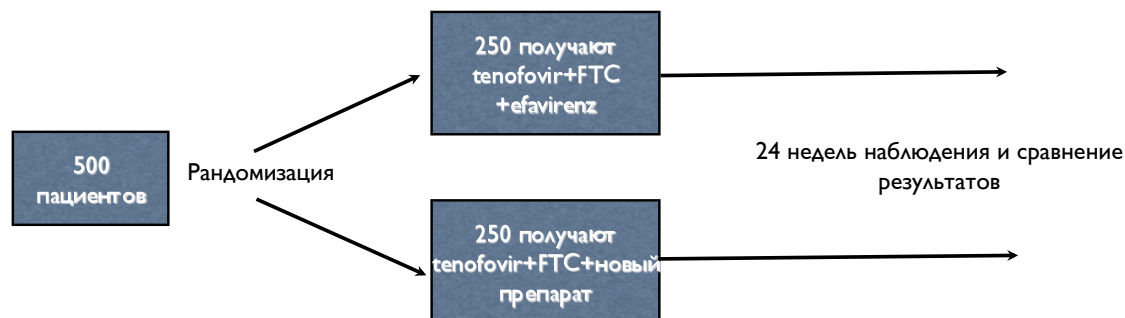
Несмотря на то что все пациенты получают лучшее лечение с применением нового препарата, или без него, если, например, это новый препарат для лечения ВИЧ, и лучшее лечение включает в себя 3 активных препарата, тогда крайне трудно будет увидеть разницу между новым препаратом и плацебо – обе группы будут на одинаково хорошем уровне.

Другой тип контрольной группы – это группа, в которой не проводятся интервенции.



Этот пример может применяться в тех случаях, когда использование плацебо проблематично – возможно, из-за того, что это внутривенный препарат. Сложность не использования рандомизации контрольной группы, которая принимала бы плацебо, заключается в том, что Вы никогда не можете быть уверены, являются ли происходящие с пациентами в группе активного препарата вещи (плохие, или хорошие) неслучайными. Более важно то, что люди могут по-разному вести себя, зная о том, что получают активный препарат, например, сообщая о большем количестве побочных эффектов.

Другим типом контрольной группы может быть группа, принимающая комбинацию препаратов, которые уже были исследованы ранее.



Это по-прежнему основной тип дизайна исследования, применяемый для изучения нового препарата для лечения ВИЧ у наивных (не принимавших до сих пор АРВТ) пациентов. В основном, этот тип хорош, поскольку новые препараты всегда лучше, либо также хороши, как и те, что применяются в соответствии с текущими стандартами ухода (например, tenofovir + FTC+ efavirenz).

По этой причине, ранние стадии исследований с таким дизайном не должны набирать для участия людей с сильно прогрессирующим ВИЧ (например, с количеством CD4 меньше, чем 100 клеток/мм³), этим людям требуется опробованное лечение.

Рандомизация пациентов должна означать, что такие важные факторы, как известные, так и неизвестные, одинаково распределены между группами. Например, иметь одинаковое количество женщин, белых, курильщиков, людей с одинаковым количеством CD4 клеток и т.д.

8.8 Другие типы исследований

Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование мы назвали золотым стандартом, но есть другие типы распространенных исследований, и часто имеет смысл сначала проводить их, чтобы оправдать стоимость проведения рандомизированного контролируемого исследования.

Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ)

Обычно это экспериментальные и проспективные исследования, сравнивающие две или более групп.

Рандомизация – наиболее важный фактор, позволяющий с самого начала сделать группы почти одинаковыми. Контрольная группа помогает подтвердить, есть ли какой-либо видимый эффект, помимо происходящего случайно, либо из-за внешних факторов.

Все потенциальные новые препараты должны быть исследованы РКИ до того, как будут одобрены.

Когортное исследование

Когортные исследования обычно являются наблюдательными и продольными. Они могут либо проспективно наблюдать за происходящими изменениями, либо смотреть в прошлое (ретроспективно), чтобы выявить эффект. Также они могут просматривать другие факторы, которые могут воздействовать на эффект.

Когортные исследования могут включать всех пациентов в одной, или нескольких больницах (таких, как когорты MACS или WINS в США), или пациентов одной страны (таких, как когорта UK-CHIC (Великобритания), либо могут включать в себя международное сотрудничество национальных когорт (таких, как исследования в Европе EuroSIDA или D:A:D).

Когорты могут предоставить различные типы результатов для РКИ. Они могут сообщать о том, что происходит в обычных клинических условиях, при наличии более широкой группы пациентов, чем группа, участвующая в клиническом исследовании.

Есть возможность более длительного наблюдения за людьми, при этом можно рассматривать более одного, или двух показателей. Однако, поскольку пациенты не рандомизируются, (то есть, всё происходит не в слепую), результаты должны интерпретироваться с особенной осторожностью, чтобы исключить другие вещи, которые могут объяснить результаты (так называемые «отягощающие факторы»).

Исследование методом случай – контроль

Эти исследования обычно наблюдательные и ретроспективные. Группу пациентов с имеющимися симптомами (случаями) сравнивают с такими же пациентами, не имеющими симптомов (контроля), чтобы попытаться выявить, какие факторы вызвали симптомы, либо защитили от них.

Исследования методом случай-контроль могут наблюдать за группой людей с липодистрофией и сравнивать её с похожей группой (тот же возраст, пол, продолжительность ВИЧ, статусом курения и т.д.), при этом, выявляя, имели ли место, например, различные схемы лечения ВИЧ; либо прослеживая особенные генетические факторы.

Поперечные исследования

Эти исследования обычно проводятся быстро, они изучают масштаб проблемы: какой процент населения живет с ВИЧ; у какого процента населения выявлена липодистрофия и т.д.

Они могут определить распространенность заболевания (у скольких людей выявлена болезнь в определенной точке и определенном времени), но не частоту заболеваемости (у скольких людей болезнь разовьется со временем).

Результаты поперечных исследований ограничены тем краткосрочностью их проведения. Мы можем увидеть явное и проанализировать, какие факторы относятся и ассоциируются с ним, но этот тип исследований не может доказать причинно-следственной связи (того, что одно повлекло другое, либо, того, что определенная интервенция повлекла изменения в лучшую сторону).

Ситуационное исследование и обзор заметок о ситуации

Нельзя назвать этот тип сильным с точки зрения доказательной базы, тем не менее, он может быть использован для сбора данных, которые в дальнейшем, возможно, приведут к другим типам исследований.

В ситуационное исследование в качестве доказательств включаются личные сообщения, поступающие от пациентов.

Даже если различные виды имеющихся факторов действительно могли повлечь за собой то, что мы видим, ситуационные исследования могут подтолкнуть исследователей, врачей и пациентов к чему-то новому.

Обзор заметок о ситуации – исследование, в котором ретроспективно рассматриваются медицинские заметки о пациентах, ограничением исследования является качество записанной информации.

Литературный обзор и систематический литературный обзор

Литературный обзор может предоставлять информацию о результатах, полученных в выбранных исследованиях, систематический обзор должен включать все относящиеся к делу исследования в области, которую мы изучаем.

Мета анализ

Он ссылается на анализ и сопоставление данных, полученных в нескольких исследованиях.

Интерпретироваться такие результаты должны с осторожностью, так как разные исследования обычно вовлекают разные типы пациентов, и просто сравнивать финальные результаты не эффективно.

И литературный обзор, и мета анализ полагаются на типы уже опубликованных исследований. Чтобы результаты были надежными, Вам необходимо увидеть весь спектр исследований, включенных в анализ.

8.9 Классификация различных типов доказательств

Различным типам исследований приписывают разные весовые категории, когда речь идет о рекомендациях в руководствах по лечению.

Для оценки различных доказательств, отличающихся по своей значимости, руководствами по лечению Великобритании используется система, приведенная ниже.

Рекомендация	Качество доказательной базы для выработки рекомендации
Обязательные, им всегда нужно следовать	(I) Как минимум одно рандомизированное исследование с клиническими конечными точками
Рекомендуемые, их обычно стоит придерживаться	(II) Как минимум одно рандомизированное испытание с суррогатными маркерами
Необязательные, по усмотрению специалиста	(III) Наблюдательные когортные данные (IV) Экспертное мнение, основанное на других доказательствах

8.10 Глоссарий других терминов

Перекрытое исследование – исследование, где пациенты могут «переворачиваться» и переходить во второе, связанное с первым, исследование. Например: это может быть после фиксированного периода (допустим, 48 недель), или после другого события (например, из-за отсутствия ответа на лечение).

Популяция всех пациентов, прошедших рандомизацию (ПППР) в сравнении с **популяцией под наблюдением/на-лечении** (НЛ) – это два очень важных пути, по которым анализируются результаты исследований лекарств. ПППР при подсчете коэффициента ответа на лечение включает всех пациентов. НЛ считает коэффициент только тех людей, кто всё ещё находится на рандомизированном лечении.

Например:

100 человек получают испытываемый препарат в одной группе исследования
 25 прекращают лечение, не дойдя до конца, по разным причинам
 50 имеет неопределяемую вирусную нагрузку на 48 неделе
 25 имеют определяемую вирусную нагрузку после 48 недель

По ПППР анализу у 50 % людей, участвовавших в исследовании, при использовании испытываемого препарата, вирусная нагрузка снизилась до неопределяемого уровня (у 50 из 100 пациентов).

По НЛ анализу у 66% людей, участвовавших в исследовании, при использовании испытываемого препарата, вирусная нагрузка снизилась до неопределяемого уровня (у 50 из 75 пациентов).

ПППР анализ более консервативен, но, пожалуй, наиболее важен при рассмотрении общей эффективности и безопасности. НЛ анализ всегда добавляет препарату большей привлекательности, поэтому всегда необходимо проверять, результаты какого именно анализа были Вам представлены.

Ин витро – Исследование в пробирке.

Ин vivo – Исследование на людях.

Уравненная выборка – группы схожи по возрасту, полу, этнической принадлежности, здоровью и т.д.

Нулевая гипотеза - иногда это относится просто к гипотезе исследования, но, если говорить о чем-то более конкретном, то термин передает идею, что любое различие между 2 исследуемыми группами могли возникнуть только случайно.

Открытое исследование – пациенты в исследовании знают, какое лечение они принимают.

Предвзятость публикаций – тенденция опубликованных результатов отличаться от других исследований. Например, об исследованиях, увенчавшихся позитивным эффектом, с большей вероятностью будут сообщать, и с большей охотой будут публиковать результаты, по сравнению с исследованиями, не обнаружившими эффекта.

Качественное – то, что исследовалось, измерялось, соответствует одной из нескольких категорий, либо включает описательные результаты.

Количественное – то, что исследовалось, измерялось, имеет числовую ценность, либо соответствует масштабу, или объёму ответов.

Исследуемая популяция – группа людей в исследовании. Происходящее во всей исследуемой популяции не обязательно должно случиться с каждым отдельным человеком.

8.11 Как составляются отчеты об исследованиях

Отчеты о большинстве исследований составляются с использованием одного и того же формата или структуры.

Он включает в себя 5 основных разделов:

Обоснование – контекст исследования – что уже известно об этой сфере исследования, и почему было начато это исследование.

Метод – дизайн исследования – что именно и как именно изучалось в исследовании.

Результаты – что было выявлено или продемонстрировано.

Дискуссия – раздел может включать в себя дискуссию о сильных и слабых сторонах исследования: предостережения об интерпретации, что можно было бы сделать лучше, значение для клинической практики, руководства по лечению, либо по дальнейшему исследованию.

Вывод – финальное сжатое изложение результатов – что стало понятно в результате исследования, и, как это может повлиять на уход. Иногда исследователи прыгают от их результатов к выводам, которые не подкреплены никакими доказательствами. И за этим следует следить.

Абстракт

Абстракт исследования – это сжатое изложение всех основных точек исследования, ограничивающееся 500 словами. Обычно для обсуждения качества и значимости открытий, информации в абстракте недостаточно.

Постер

Презентация постера на медицинской конференции обычно должна включать в себя значительно больше деталей, и, чтобы дать информацию, представляя исследование на конференции, используется именно такой формат.

Рецензируемая научная публикация

Рецензируемая научная публикация – это наиболее детальная презентация исследования, в которой другие эксперты этой области проверили методы, результаты и выводы, чтобы проверить, что исследование было проведено правильно, и, что результаты выдерживают критическую проверку.

Составление рецензируемой научной публикации отнимает больше времени. Многие исследования, представляемые на конференциях, никогда не доходят до такой публикации.

Результаты исследований и реальная жизнь

Результаты, полученные в исследовании, всегда отличаются от результатов, которые Вы рассчитывали получить вне исследования – например, после того, как препарат был одобрен. Часто результаты лучше, потому что люди, находящиеся в исследованиях, более организованы и берут на себя обязательства по лечению, а также из-за того, что они получают более внимательный уход в клинике.

Конфликты интересов

Изучая результаты исследования, важно смотреть на его авторов, на место их работы, а также на явный конфликт интересов

8.12 Вовлечение пациентов в клинические исследования и исследования

Очевидно, что исследованиям нужны пациенты. Но пациенты – это живые люди, а не просто объекты исследований.

Любое клиническое исследование должно следовать руководствам, для обеспечения гарантий того, что данное исследование этично:

Пациенты готовы стать частью исследования и свободно соглашаются на это.

Именно поэтому о любом исследовании должна быть доступна информация не только технического характера, чтобы можно было вести обсуждение с врачами и исследователями, и она должна быть доступна в виде письменного материала, должна быть изложена понятным пациенту языком. Защитники прав со стороны сообщества должны привлекаться к написанию и утверждению этого материала.

Пациенты осознают риски и преимущества исследования.

Поэтому пациентам до начала участия в исследовании необходимо подписать «информированное согласие». Это форма, которая должна быть подписана каждым участником, соглашающимся на прохождение исследования, до его вовлечения в процесс исследований. В теории, это должно означать, что каждый пациент понимает риски и преимущества исследования, и добровольно соглашается принять в нём участие. На практике, форма информированного согласия бывает тяжела для восприятия и понимания, и многие пациенты счастливы подписать всё, что рекомендует им подписывать врач. Информированное согласие может быть отозвано назад в любое время, и это никак не должно повлиять получаемый ею или им уход в будущем.

Пациентам в исследовании заведомо не наносится ущерб.

Это подразумевает, что все пациенты как минимум получают базовый стандартный уход при разработке дизайна исследования, и то, что исследование будет видоизменяться в случае каких-либо изменений в стандартах оказания медицинской помощи в течение периода продолжительности исследования.

Это означает, что исследование будет прекращено раньше, если состояние одной из групп будет значительно лучшим, нежели состояние другой группы.

Это означает, что дизайн исследования изменится, либо усовершенствуется, если на текущее исследование повлияют результаты другого исследования.

Исследования должны располагать запланированными обзорами результатов исследования (как слепых, так и не слепых), приветствуется, чтобы эти обзоры были сделаны независимыми экспертами, не связанными с данным исследованием. Такая группа называется Советом по мониторингу данных и безопасности (СМДБ).

Поэтому защитникам пациентов необходимо быть включенными в наблюдение за процессом и первыми результатами исследования, а также включенными в управляющие комитеты исследований и встречи с исследователями.

Пациенты, принимающие участие в исследовании, смогут получить выгоду от результатов исследования. Например, компания не может провести недорогое исследование в бедной стране и не сделать потом это лекарство доступным для пациентов этой страны по завершению исследования.

Исследование отвечает на значимый вопрос.

Имеется в виду, что мы не делаем дизайн нового исследования для того, чтобы ответить на тот вопрос, ответ на который мы уже знаем.

С рандомизированными исследованиями, мы в самом начале должны удостовериться, что каждая группа исследования является самым хорошим вариантом и исследование было одобрено этическим комитетом, работающим с этим исследовательским центром.

8.13 Конфиденциальность результатов исследования и защитники прав

Для защитников прав, чтобы быть вовлеченными в исследование, требуется сформировать понимание важности всей конфиденциальности результатов исследования, особенно, что касается ранних результатов исследования еще до того, как о них узнает общественность. Иногда это включает формальное подписание соглашения о конфиденциальности.

В большинстве исследований результатом станет более хорошее состояние одной группы по сравнению с другой. Как защитник прав Вы сможете увидеть эти результаты раньше, чем они будут презентованы публично.

Очень часто ранние результаты не похожи на результаты в конце исследования.

До тех пор, пока исследование продолжается с соблюдением всех этических норм, и до тех пор, пока ответ на вопрос исследователей не найден, крайне важно, чтобы ранние результаты оставались конфиденциальными.

Публичное разглашение ранних результатов может привести к тому, что важное исследование никогда не будет доведено до конца и не придет к конечным результатам.

Это не должно останавливать Вас от выражения обеспокоенности относительно безопасности исследования группе специалистов, проводящей его и вовлеченной в процесс, либо другим коллегам со стороны сообщества, которые, подписав соглашение, находятся с Вами на одном уровне конфиденциальности.

Только как последнее средство можно распространить информацию о данных определенного исследования.

8.14 Краткое изложение различных адвокативных ролей

Защитники прав могут быть вовлечены в большое количество разных ролей:

- Разработка дизайна исследования до того, как исследование окончательно оформлено.
- Редакция информационных бюллетеней для пациентов и информированного согласия.
- Объявление о хорошем исследовании, чтобы помочь набрать участников.
- Освещение неудовлетворительных либо неправильных исследований.
- Образовательная роль – объяснение преимуществ и рисков исследования.
- Роль независимого советника: правильно ли проводится исследование с точки зрения одного единственного пациента.
- Управляющий комитет исследования - наблюдение за набором участников, практикой исследования, и ранними результатами.
- Совет по мониторингу данных и безопасности (СМДБ)
- Написание отчетов, сообщения и критическое комментирование результатов, которые публично презентуются на медицинских встречах, либо, когда финальные результаты уже опубликованы. Предложения по проведению дополнительного анализа результатов исследования.
- Обеспечение гарантий того, что участники исследования проинформированы о результатах исследований, в которые они были вовлечены.

8.15 Вопросы и ответы

Для каждого вопроса можете отметить больше чем одного ответа. Пожалуйста, отметьте все ответы, которые Вы думаете, что правильны.

1. Защитники прав сообщества должны быть вовлечены в исследования, потому что...
 - A. Это может помочь с грантовыми заявками.
 - B. Защитники тоже нуждаются в работе.

В. Защитники могут помочь сделать дизайн исследования таким образом сегодня, что результаты помогут предоставлять лучшее лечение даже через многих лет.

Г. Защитники могут независимым образом представлять пациентские интересы, если исследование не проводится правильно.

Д. Если защитники понимают исследования, они могут предоставлять независимую информацию, относительно рисков и выгод для отдельных пациентов, которые могут захотеть принять участие в исследовании.

2. Почему исследования важны для защитников прав?

А. Потому что, если исследование с хорошим дизайном, то оно может предоставить информацию о том, насколько эффективно и/или вредно может быть данное лечение или препарат.

Б. Потому что исследования помогут фармкомпаниям продать большее количество из данного препарата.

В. Потому что исследования могут показать, что новое лечение лучше старым.

Г. Потому что без доказательства, человек может только догадываться действует ли лечение или нет.

Д. Потому что без доказательства, люди становятся уязвимыми ложным претензиям на «чудотворство» некоторых препаратов.

3. Какие из следующих утверждений о разных исследованиях в области разработки препаратов правильны?

А. Фаза исследования IV проводится для того, чтобы получить одобрение на продажу лекарства.

Б. Фаза исследования II происходит до начала фазы исследования I.

В. Фаза исследования I проводится на животных.

Г. Фаза исследования III - это основная, большая часть исследования, которую фармкомпании проводят, чтобы получить одобрение на продажу нового препарата.

Д. Фаза исследования II рассматривает разные дозы нового препарата и проверяет какая из них наилучше.

4. Какие из следующих утверждений о гипотезе исследования правильны?

А. Каждое исследование должно начать с вопроса, который называется тоже «гипотезой».

Б. Гипотеза - это вопрос, который исследование то ли опровергнет, то ли подтвердит.

В. Гипотеза должна быть правильной с самого начала исследования.

Г. Гипотеза должна утверждать, что 'одно лучше другого'.

Д. Некоторые исследования не нуждаются в гипотезе.

5. Какие из следующих утверждений о дизайне исследований правильны?

А. Первичная конечная точка всегда видна только у группы, которая лучше всего реагирует на лечение.

- Б. Первичная конечная точка всегда определяется до начала исследования.
- В. Вторичная конечная точка используется только во время педиатрических исследований.
- Г. Первичная конечная точка решает какие уровни доказательств или результатов будут достаточны для опровержения или подтверждения ответа на вопрос исследования.
- Д. Вторичные конечные точки могут проследить широкий спектр важных вопросов, как побочные эффекты, качество жизни и т.п.
6. Какие из следующих утверждений об исследованиях правильны?
- А. Проспективное исследование оглядывается назад во времени, чтобы посмотреть что случилось в прошлом.
- Б. Новый препарат исследуется в экспериментальном исследовании.
- В. Ретроспективное исследование оглядывается назад во времени.
- Г. Поперечное исследование собирает информацию в одной точке времени.
- Д. Продольное исследование собирает информацию о росте людей.
7. Какое из следующих утверждений описывает исследование, которое рандомизирует пациентов получать новый препарат или плацебо, а потом следит за их эффект в течение времени?
- А. Проспективное, наблюдательное исследование.
- Б. Проспективное, экспериментальное исследование.
- В. Ретроспективное, поперечное исследование.
- Г. Проспективное, продольное исследование.
- Д. Поперечное, проспективное исследование.
8. Какое из следующих описывает поперечное, ретроспективное исследование?
- А. Исследование, при котором людям дают новый препарат, чтобы проверить меньше ли у него побочных эффектов.
- Б. Исследование, при котором проверяется, у скольких людей липодистрофия во время их следующего визита к врачу.
- В. Исследование, которое проверяет используя больничную базу данных, сколько людей курят.
- Г. Исследование, которое проверяет, используя больничную базу данных, сколько людей получили удар в течение прошлого года.
- Д. Исследование, которое пытается ответить на вопрос была ли комбинация из 4-х препаратов лучше, чем тройная комбинация у детей.
9. Какие из следующих утверждений о рандомизации правильны?
- А. Рандомизация помогает удостовериться, что люди в худшем состоянии получают наилучший шанс получить новый, активный препарат.
- Б. Рандомизация помогает удостовериться, что в каждой группе будет одинаковое количество женщин, в сходном возрасте и со сходным уровнем клеток CD4.

В. Рандомизация помогает удостовериться, что в каждой группе есть одинаковое количество из близнецов, оводов и весов.

Г. Вероятно рандомизация будет эффективной если она сделана бросая монетку.

Д. Вероятно рандомизация будет эффективной если она сделана на базе дня посещения пациента.

10. Какие из следующих утверждений о терминах, которые используются при исследованиях правильны?

А. Плацебо-это препарат, который действует хорошо, но у него нет вкуса.

Б. В плацебо нет активного препарата и оно используется для сравнения результатов с результатами исследуемого препарата.

В. Ослепление обеспечивает то, что пациент знает какой препарат он будет получать.

Г. Двойное слепое означает, что ни врач, ни пациент знают в какую группу поставлен пациент.

Д. Контрольная группа-это наименование группы, которая используется для сравнения результатов новой интервенции.

11. Какие из следующих утверждений об этих разных типах исследований правильны?

А. Когортное исследование обычно наблюдательное исследование, которое наблюдает за группой людей в течение времени.

Б. Когортное исследование наилучший способ проверить действует ли новый препарат.

В. Проспективное, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование являются «золотым стандартом» для получения самого достоверного доказательства об интервенции.

Г. Поперечное исследование может дать быстрый ответ на вопрос замечали ли в больнице новый побочный эффект.

Д. Мета анализ сравнивает результаты разных исследований.

12. Какой из следующих терминов отвечает на более длинное описание внизу?

1 – результаты

2 - метод

3 - дискуссия

4 – исходные данные

5 – заключение

А. Финальные, сборные результаты - что показало исследование и как это может повлиять на лечение.

Б. Сильные и слабые стороны исследования: предостережения относительно интерпретации, что могло быть сделано лучше и влияние на клиническую практику, протоколы лечения или на будущие исследования.

В. Что именно было исследовано и каким образом.

Г. Что уже известно по данному вопросу и почему проводится исследование.

Д. Что именно было обнаружено или продемонстрировано.

13. Какие из следующих утверждений об информированном согласии правильны?

А. Основная причина для информированного согласия, это защитить исследователя от судебных дел в будущем.

Б. Основная причина для информированного согласия, это для того, чтобы пациенты поняли потенциальные риски и пользы от участия в исследовании, до того как они согласились принять участие в нем.

В. Информированное согласие должно быть написано на простом языке и еще таким образом, что документ внимательно объяснял все технические термины.

Г. Информированное согласие должно быть на языке, который пациент понимает.

Д. Даже после подписания информированного согласия, пациенты могут отказаться от участия в любое время.

14. Защитники прав могут быть вовлечены в исследования в следующих ролях...

А. Наблюдать набор участников и видеть ранние результаты с исследователями.

Б. Предлагать дополнительные анализы используя данных исследования.

В. Быть независимым советником насчет того подходит ли исследование отдельным пациентам.

Г. Помогать при дизайне исследования.

Д. Выделять плохие или неуместные исследования.

Если у Вас есть вопросы относительно ответов, пожалуйста, пишите нам по электронной почте: questions@i-Base.org.uk

Ответы

Вопрос 1: В, Г, Д

Вопрос 2: А, В, Г, Д

Вопрос 3: Г, Д

Вопрос 4: А, Б

Вопрос 5: Б, Г, Д

Вопрос 6: Б, В, Г

Вопрос 7: Б, Г

Вопрос 8: Г, Д

Вопрос 9: Б, В, Г

Вопрос 10: Б, Г, Д

Вопрос 11: А, В, Г, Д

Вопрос 12: 1-Д, 2-В, 3-Б, 4-Г, 5-А

Вопрос 13: Б, В, Г, Д

Вопрос 14: А, Б, В, Г

8.16 Оценочная форма

Пожалуйста, уделите несколько минут заполнить данную оценочную форму. Это поможет нам развить этот ресурс.

1. Насколько данная информация была новой для Вас?

Никак 1 2 3 4 5 Вся

2. Насколько полезной была информация?

Очень 1 2 3 4 5 Никак

3. Помог ли Вам материал понять новые концепции в области исследований?

Очень 1 2 3 4 5 Никак

4. Повысил ли материал Ваш интерес в области исследований?

Очень 1 2 3 4 5 Никак

5. Относилась ли информация к вопросам в области исследований, которые уже возникали у Вас?

Да 1 2 3 4 5 Нет

6. Ваш результат от проверки? ____ / 14 или ____ / 70

Быстрая оценка: Одно очко за каждый полностью правильный ответ.

Максимальный сбор = 14

Детальная оценка: Поставьте себе по одно очко за каждый правильный ответ на подусловие и минус одно очко за каждый неправильный или пропущенный ответ на подусловие.

Максимальный сбор = $14 \times 5 = 70$

7. Проверьте себя и через неделю, чтобы проверить изменился ли Ваш результат.

8. Лучше ли ваши результаты теперь? ДА НЕТ