

УДК 616-071:608.1

Рандомізовані клінічні дослідження з позицій біоетики

І.В. Котульський, О.А. Нікольченко, Г.М. Дем'яненко

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМН України», Харків

Ключові слова: доказова медицина, рандомізація, біоетика

З кінця минулого сторіччя в наукових клінічних дослідженнях значного поширення набуло застосування принципів клінічної епідеміології, науки, яка відбирає та систематизує вірогідні результати різних методів діагностики і лікування, а також розробляє та застосовує такі прийоми клінічного спостереження, які дозволяють уникати систематичних і випадкових помилок [9, 10]. Для виключення систематичних помилок відпрацьовано підходи до відбору пацієнтів, згідно з якими враховують лише ознаку, що підлягає вивченню. Крім того, беруть до уваги наявність інших факторів, які можуть впливати на результат. За наявності таких факторів пацієнти мають бути виведені з дослідної та контрольної груп.

Згідно з основною вимогою клінічної епідеміології кожний висновок клінічного дослідження має бути підкріплений чітко доведеними науковими фактами. Цей принцип одержав назву доказової медицини (evidence-based medicine). Відповідно до принципів доказової медицини в діагностиці, лікуванні і профілактиці захворювань слід використовувати лише ті методи, ефективність яких доведена об'єктивними порівняльними дослідженнями [1, 3, 8]. Тому дослідження, результати яких можуть бути сприйняті з довірою, мають характеризуватись такими ознаками:

- 1) обґрунтований дизайн (організація) дослідження;
- 2) чітко окреслені і застосовані в дослідженні критерії введення і виведення пацієнтів дослідної і контрольної групи;
- 3) правильний вибір критеріїв розвитку хвороби під впливом лікування і без нього;
- 4) коректне застосування статистичних методів обробки даних.

З погляду дизайну розрізняють експериментальні (або контрольні із запланованим втручанням) та обсерваційні дослідження. Основні типи обсерва-

ційних досліджень — когортне дослідження і дослідження «випадок-контроль» тощо [1, 2]. У когортному дослідженні певну групу людей (когорту) спостерігають протягом деякого часу. У проспективному когортному дослідженні спочатку складають план дослідження та визначають порядок збирання і обробки даних, потім складають когорти і проводять дослідження [6].

Експериментальні дослідження в плані одержання вірогідного результату мають певні переваги над обсерваційними. Однак добре організоване обсерваційне дослідження є більш інформативним, ніж погано виконане експериментальне.

Обов'язковою умовою експериментального клінічного дослідження є проведення рандомізації. Під рандомізацією розуміють процедуру, яка забезпечує випадковий розподіл хворих в експериментальну і контрольну групи. Рандомізацію проводять уже після того, коли хворого було включено в дослід відповідно до протоколу клінічного дослідження. Фахівці, які займаються цією проблемою, підкреслюють, що випадковий або рандомізований розподіл не є синонімом безладного, коли процес розподілу не підлягає математичному описуванню. У процесі рандомізації найкраще користуватись таблицею випадкових чисел, методом жеребкування заклесених конвертів або шляхом централізованого комп'ютерного розподілу варіантів лікування [4, 7]. Іноді пацієнтів спочатку розподіляють на групи з однаковим прогнозом і тільки після цього здійснюють рандомізацію в кожній групі внаслідок простого випадкового відбору, наприклад шляхом застосування таблиці випадкових чисел, або механічного (систематичного) відбору, впорядкованого за якоюсь ознакою (наприклад алфавітний порядок у списку осіб). В останньому випадку перший елемент відбирається випадково, а потім з кроком «n» відбирається кожний наступний елемент.

Рандомізовані дослідження можуть бути відкритими або «сліпими». Відкритим рандомізоване дослідження вважається тоді, коли пацієнт і лікар зразу ж після проведення рандомізації дізнаються про те, який вид лікування буде застосовано у цього хворого. У разі «сліпого» дослідження хворому не повідомляють про вид лікування, яке буде застосоване у нього, і цей момент обговорюється з пацієнтом після одержання інформаційної згоди на дослідження. Лікар дізнається про вид лікування пацієнта після процедури рандомізації. Під час виконання подвійного сліпого дослідження ні лікар, ні пацієнт не знають, яке із втручань застосовується у конкретного пацієнта. У потрійному «сліпому» дослідженні про тип втручання не знає ні хворий, ні лікар, ні фахівець, який здійснює статистичний аналіз.

На практиці дослідники, які виконують рандомізовані дослідження, відзначають труднощі, пов'язані з відбором пацієнтів. Через те, що в дослідженні бере участь обмежене число осіб, одержані результати можна впевнено поширювати лише на пацієнтів із подібним перебігом досліджуваного захворювання.

Отже, результати однієї клінічної практики не завжди можна рекомендувати для використання в інших умовах без перевірки новим експериментальним дослідженням. Слід також відзначити, що сам принцип рандомізованих досліджень не виключає помилкових результатів у процесі аналізу та можливостей статистичних маніпуляцій [11–13].

На сьогодні у світовій практиці «золотим стандартом» вважають рандомізовані контрольні (проспективні) дослідження з подвійним чи потрійним «сліпим» контролем. Ці дослідження відносять до так званого I класу досліджень. Матеріали цих досліджень повинні використовуватись у медичній практиці як джерело найбільш вірогідної інформації.

Відкриті експериментальні та обсерваційні дослідження відносять до II класу. Результати цих досліджень можуть застосовуватись на практиці з певною часткою критичного ставлення до них.

Дослідження, у дизайні яких припущено значні помилки, описи окремих випадків і серій випадків відносяться до III класу. Вони розглядаються як такі, що не мають достатньої наукової бази [12].

Для того щоб результати доказових досліджень могли бути запроваджені в практику, слід чітко виокремити клінічну характеристику тих хворих, лікування яких вивчалось. Для вирішення цього завдання обов'язковим є детальне описування і дотримання критеріїв включення і виключення хворих із дослідження.

Слід підкреслити, що методологічний підхід на підставі рандомізації є прерогативою виключно рандомізованого клінічного дослідження, для якого обов'язковим є протокол клінічного випробування, висновок комітету з біоетики, інформована згода пацієнта, зовнішній моніторинг дослідження і т.ін., недотримання чого зводить нанівець результати клінічного експерименту. Використання терміна «рандомізація» без зазначення цих атрибутів свідчить про методологічну неспроможність дослідження, суттєво підвищує вірогідність систематичних помилок і порушень етичних норм. Бажання дослідника перевести результати свого клінічного дослідження на більш високий рівень доказовості і неповні знання методології доказової медицини часто призводять до використання терміна «рандомізація» у процесі описування структури обсерваційних клінічних досліджень, тобто в тому випадку, коли це поняття не може використовуватися [10].

Результати, що одержано на обмеженій вибірці пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, можна екстраполювати на всю популяцію завдяки використанню спеціальних статистичних методів [12]. До планування клінічного дослідження завжди залучають фахівців із біомедичної статистики. Вони розробляють методики збирання та аналізу інформації, що дозволяє зробити результати дослідження репрезентативними. Перш ніж почати повномасштабні клінічні дослідження, проводять серію пошукових досліджень. Вони є необхідними для правильного планування подальших досліджень. Рішення про те, із чим слід порівнювати досліджуваний препарат — з одним, декількома препаратами чи плацебо, а також які групи пацієнтів слід залучати до участі в дослідженні, приймається з урахуванням рекомендацій експертів — учених, які вивчають це захворювання, а також фахівців у сфері клінічних досліджень. У більшості досліджень порівнюють два препарати, у деяких — три і більше препарати.

Упродовж багатьох років проведення клінічних досліджень, у тому числі їх етичні аспекти, не було регламентовано законодавчо. Норма про тільки то добровільну участь у клінічних дослідженнях уперше була закріплена Нюрнберзьким кодексом у 1947 році, а згодом Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації у 1964 році. Гельсінську декларацію покладено в основу всіх подальших рекомендацій і нормативних актів, що визначають права людини й етичні зобов'язання лікарів під час проведення клінічних досліджень [14]. Призначений хворому курс лікування, як правило, виявляє

ефект незалежно від того, одержує він активний препарат чи ні. Ефект плацебо слід також брати до уваги. У наш час використовують дві основні технології контролю — плацебо-контроль і активний контроль. Плацебо-контроль означає, що пацієнти контрольної групи приймають плацебо-продукт, що не містить активного інгредієнта і який за формою, кольором, смаковими властивостями та запахом повністю імітує досліджуваний препарат. Якщо для контролю використовують активний метод лікування, то ефект досліджуваного препарату порівнюють з уже відомою і широко застосовуваною терапією (так званим «золотим стандартом»).

Призначення пацієнтам у контрольній групі плацебо стикається з певними етичними проблемами, оскільки може обмежити їх право на одержання кращого з доступних на даний час способів лікування. Можливості використання плацебо є обмеженими. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації вказує, що плацебо використовують лише у двох випадках:

- коли відсутній ефективний спосіб лікування;
- коли пацієнти, які одержують плацебо, не будуть наражатися на ризик серйозної і непоправної шкоди їхньому здоров'ю [5].

Велике значення під час проведення клінічних досліджень відіграють психологічні фактори. Так, знання пацієнта про те, що він одержує терапію активним препаратом, може вплинути на оцінку безпеки та ефективності терапії. Лікар-дослідник, який переконаний у перевагах одного з порівнюваних препаратів, може мимоволі трактувати на його користь покращення у стані здоров'я пацієнтів. Для мінімізації впливу суб'єктивних факторів використовують сліпий метод проведення досліджень.

За певних обставин рандомізоване контрольоване дослідження може відповідати етичним вимогам, але не може бути здійсненим, наприклад, через труднощі проведення рандомізації або набору пацієнтів. Крім того, лімітуючим фактором є також те, що рандомізовані контрольовані дослідження потребують порівняно великих матеріальних і часових затрат. Тому рішення про необхідність проведення такого дослідження повинно бути досить виваженим. У випадках дослідження ефективності нових лікарських засобів такий підхід сьогодні розглядається як єдино можливий. В інших ситуаціях, наприклад у разі обсерваційних спостережень, обмежуються вивченням репрезентативної вибір-

ки, утвореної шляхом простого випадкового або механічного відбору.

Таким чином, сучасна медична наука передбачає об'єднання індивідуального клінічного практичного досвіду з найкращими доступними незалежними клінічними доказами, які базуються на безпечних терапевтичних, реабілітаційних і профілактичних заходах і забезпечують максимальне дотримання прав пацієнтів.

Література

1. Власов В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. — М.: Медиа Сфера, 2001. — 392 с.
2. Воробьев К.П. Проблемы вхождения технологий доказательной медицины в украинское здравоохранение. Ч. II. Место технологий доказательной медицины в клиническом решении врача / К.П. Воробьев // Укр. мед. часопис. — 2006. — № 3(53). — С. 11–20. — ISSN 1562-1146.
3. Грингальх Т. Основы доказательной медицины / Т. Грингальх. — М.: ГЭОТАР-МЕД., 2004. — 240 с.
4. Методология доказательной медицины (evidence-based medicine) в клинической практике специалистов по медицине критических состояний / В.Н. Каменская, М.А. Каменская, Г.К. Болякина, Л.Ф. Борисова // Вест. интенс. терапии. — 2000. — № 2. — С. 3–11.
5. Ковальова О.М. Доказова медицина в клінічній практиці / О.М. Ковальова, В.М. Лісовий, Т.М. Амбросова // Внутр. медицина. — 2007. — № 4 (4). — Режим доступа к журналу: Internal.mif-ua.com/archive/issue.../article-2832.
6. Основные документы клинических испытаний / В.И. Мальцев, В.М. Алябьева, Т.К. Ефимцева, Л.И. Ковтун // Укр. мед. часопис. — 2001. — № 6 (26). — С. 17–33. — ISSN 1562-1146.
7. Самородская И.В. Клинические исследования: контролируемые и рандомизированные / И.В. Самородская // Новости науки и техники. — 2002. — № 2. — С. 19–22. — (Серия «Медицина. Вып. Реаниматология. Интенсивная терапия. Анестезиология»).
8. Трещинский А.И. Сущность доказательной медицины / А.И. Трещинский, Ф.С. Глумчер, Д.В. Гуляев // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2003. — № 1. — С. 3–15.
9. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.; пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 352 с.
10. Царенко С.В. Доказательная медицина и критические состояния / С.В. Царенко, Г.К. Болякина. — Режим доступа к журналу: <http://www.medolina.ru>.
11. Юрьев К.Л. Доказательная медицина. Кокрановское сотрудничество / К.Л. Юрьев, К.Н. Логановский // Укр. мед. часопис. — 2000. — № 6 (20). — С. 6–15. — ISSN 1562-1146.
12. McQuay H.J. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice / H.J. McQuay, R.A. Moore // Ann Intern Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 712–720.
13. Sibbald B. Understanding controlled trials: why are randomised controlled trials important? / B. Sibbald, M. Roland // BMJ. — 1998. — Vol. 316. — P. 201.
14. Operational guidelines for ethics committees that review biomedical research / World Health Organization. — Geneva, 2000. — 31 p.