

КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ФИЛИППЕНКО Н.Г., ПОВЕТКИН С.В.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ И СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ
ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АСПИРАНТОВ И СОИСКАТЕЛЕЙ
МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ.

КУРСК – 2010.

Сведения, касающиеся правил проведения клинических исследований достаточно полно представлены в специализированной литературе, различных медицинских сайтах и сайтах законодательных органов, регулирующих юридические аспекты данного вопроса. Наиболее полную информацию о клинических исследованиях (их характеристика, правила организации и проведения, методы объективизации результатов и пр.) можно получить в следующих документах и руководствах:

- Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;
- Федеральный закон от 22.08.2004 N 122-ФЗ «Страхование гражданской ответственности лиц, осуществляющих проведение клинических исследований лекарственных средств»;
- Национальный стандарт РФ ГОСТР 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»;
- Приказ МЗ РФ №266 от 19.06.2003 г. «Правила клинической практики в РФ»;
- Приказ МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Правила лабораторной практики в РФ»;
- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Часть 1. Фармакокинетические аспекты.
Часть 2. Организационные аспекты испытаний на здоровых добровольцах.
- Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии./Под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леонова.- М. Литтерра.-2002.- 356с.
- Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Клинические исследования по артериальной гипертонии.-М.- 2003.- 158с.
- Страус Ш.Е. и др. Медицина, основанная на доказательствах. – М., ГЭОТАР.- 2010.-320с.

В настоящих методических рекомендациях приведены основные положения, имеющиеся в вышеуказанных приказах и монографиях, касающиеся методологии проведения клинических исследований.

Клинические исследования.

Клинические исследования — это исследования, организованные для оценки различных вмешательств, условия проведения которых направлены на устранение влияния систематических ошибок на результаты.

Цель клинических исследований - оценка терапевтической или профилактической эффективности и переносимости нового ЛС, установление наиболее рациональных доз и разработка схем его применения, сравнение с уже существующими препаратами.

Общепринятым во всем мире является выполнение требований качественной клинической практики при проведении любых клинических испытаний лекарственных средств.

Основными элементами Качественной клинической практики (GCP) являются:

- защита прав субъекта исследования
 - информированное согласие
 - этический комитет
- спонсор – монитор – исследователь
- стандартные рабочие инструкции
- сообщение побочных явлений

Фазы клинических исследований.

В процессе клинических исследований новых лекарственных средств выделяют 4 взаимосвязанные фазы.

Фаза I - клинико-фармакологические исследования

Фаза I служит для изучения фармакологических свойств и подтверждения безопасности нового ЛС у здоровых добровольцев. Ее задача - оценить переносимость исследуемого препарата, установить наличие у него терапевтического действия и

создать рациональную основу для выбора доз и схем применения. Исследования проводят на ограниченном числе добровольцев (5-10 человек).

Фаза II — пилотные и контролируемые исследования

Цель фазы II - показать эффективность и безопасность ЛС на определенном контингенте больных, включающем 100—200 человек, и установить оптимальные режимы дозирования.

Фаза II включает 2 вида клинических исследований:

- пилотные исследования (фаза IIa);
- контролируемые исследования (фаза IIb).

Пилотные исследования проводятся с целью поиска дополнительных фармакологических свойств ЛС у больных. В ходе этих исследований выявляется необходимость дальнейших контролируемых исследований в этом направлении.

Контролируемые исследования. Они предусматривают наличие контроля или контрольной группы (контроль исходного состояния, плацебо-контроль, активный контроль), что позволяет избежать погрешностей связанных с влиянием различных зависимых или независимых факторов на результаты лечения. Основная и контрольная группы не должны различаться по полу, возрасту, тяжести заболевания и другим факторам, что достигается с помощью метода рандомизации.

Используется четыре типа контроля:

- контроль исходного состояния;
- плацебо-контроль;
- активный контроль;
- контроль по архивной статистике.

Контроль исходного состояния

Контроль исходного состояния (baseline control) в той или иной форме используется при проведении всех клинических исследований. Клинические измерения до начала лечения (измерения исходного состояния) производятся у каждого испытуемого до проведения лечения с целью получения исходных данных, которые затем будут сравниваться с результатами после окончания лечения. Оценка исходного состояния может осуществляться либо с учетом безлекарственного периода лечения, либо, что предпочтительнее, с учетом периода лечения плацебо перед проведением рандомизации.

Плацебо-контроль

Способ плацебо-контроля (placebo control), известный как технология "негативного контроля" (negative control), заключается в назначении испытуемому плацебо - неактивного вещества, которое невозможно отличить от экспериментального ЛС ни по каким признакам (по внешнему виду, вкусу, запаху).

Активный контроль

В активный (позитивный) контроль [active (positive) control], включается лечение с применением лекарственного средства, которое является эффективным относительно исследуемого показания (ЛС активного контроля). Как и в случае применения плацебо, ЛС активного контроля не отличается от изучаемого препарата.

Контроль по архивной статистике

Контроль по архивной статистике, или исторический контроль (historical control), позволяет сравнить экспериментальный курс лечения с существующими данными об исходах конкретного заболевания.

При многолетних наблюдениях способ контроля по архивной статистике используется в том случае, когда не существует другого эффективного метода лечения известной патологии или редкого заболевания.

Контролируемые исследования часто носят сравнительный характер: сравнение эффективности и переносимости с другими препаратами, сравнение эффективности разных доз ЛС, сравнение переносимости и качества жизни и др. В качестве препарата сравнения может использоваться плацебо или другое ЛС, а также разные дозы одного препарата.

Фаза III - расширенные клинические исследования

Главная цель расширенных клинических исследований - получить дополнительную информацию об эффективности и безопасности новых ЛС у больных в условиях, максимально приближенных к клинической практике. В ходе этих исследований изучаются особенности действия препарата у больных с сопутствующими заболеваниями, нарушениями кровообращения, функции печени и почек, оцениваются терапевтические преимущества, влияние на качество жизни, выявляются относительно редко встречающиеся побочные реакции и особенности взаимодействия нового препарата с другими ЛС, а также изучаются фармакоэкономические аспекты.

Фаза III клинических исследований завершается представлением препарата на регистрацию, в связи с чем она делится на две фазы:

- **фаза IIIa** охватывает период до представления заявки на регистрацию;
- **фаза IIIb** - период с момента подачи заявки на регистрацию и до окончательной регистрации препарата.

Фаза IV - пострегистрационные исследования

После разрешения применения нового препарата в медицинской практике и его внедрения возможно проведение фазы IV - клинических исследований, целью которых является изучение возможностей для расширения показаний к применению ЛС, усовершенствование режимов назначения и схем лечения, а также длительное наблюдение (в течение многих лет).

Особое внимание обращается на сбор и анализ информации о побочных действиях изучаемых ЛС. Еще более важным представляется изучение отдаленной эффективности препаратов на выживаемость, которое проводится у многих сотен и тысяч больных.

Контролируемые исследования фазы IV могут включать разное число больных (от нескольких десятков до тысяч) и быть:

- ретроспективными,
- проспективными.

Ретроспективные исследования проводятся на основе прошлого опыта применения разных ЛС или видов терапии по данным историй болезни.

Проспективные исследования планируются на перспективу (до начала набора больных) и проводятся по общему протоколу в сбалансированных группах больных, что значительно повышает надежность полученных результатов.

Большинство диссертационных исследований являются пострегистрационными, проспективными.

КЛАССИФИКАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.



Алгоритм определения типа клинического исследования

Все клинические исследования делятся на две основные группы:

I. Обсервационные - исследования без преднамеренного вмешательства

1. Описательные - без контрольной группы сравнения

- описание случаев - это описание одного или нескольких (менее 10) случаев из клинической практики, которые, по мнению исследователя, должны быть представлены вниманию коллег.

- описание серий случаев - это описание нескольких (10 и более) случаев одной патологии, которые, в силу своей схожести, могут быть сгруппированы.

- одномоментные (поперечные) исследования - это проведение оценки распространенности определенных исходов, показателей, факторов риска в определенный момент или в течение короткого промежутка времени.

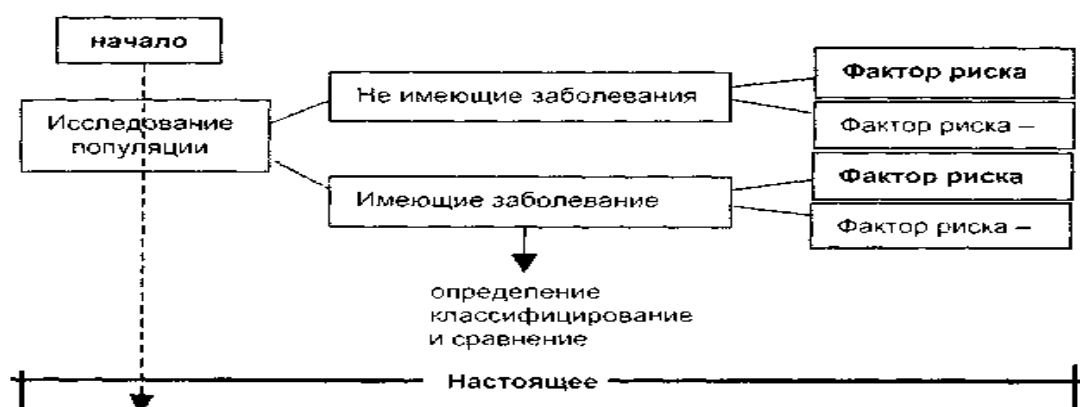
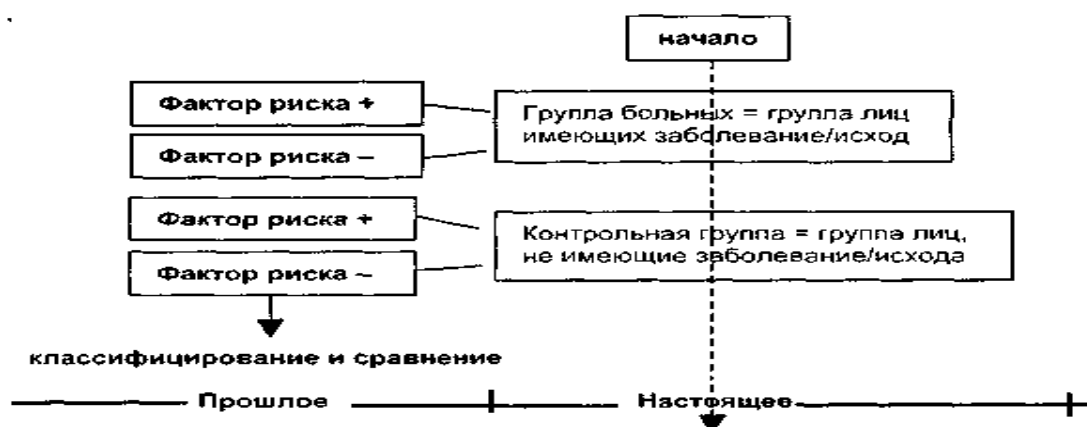


Схема дизайна одномоментного (поперечного) исследования

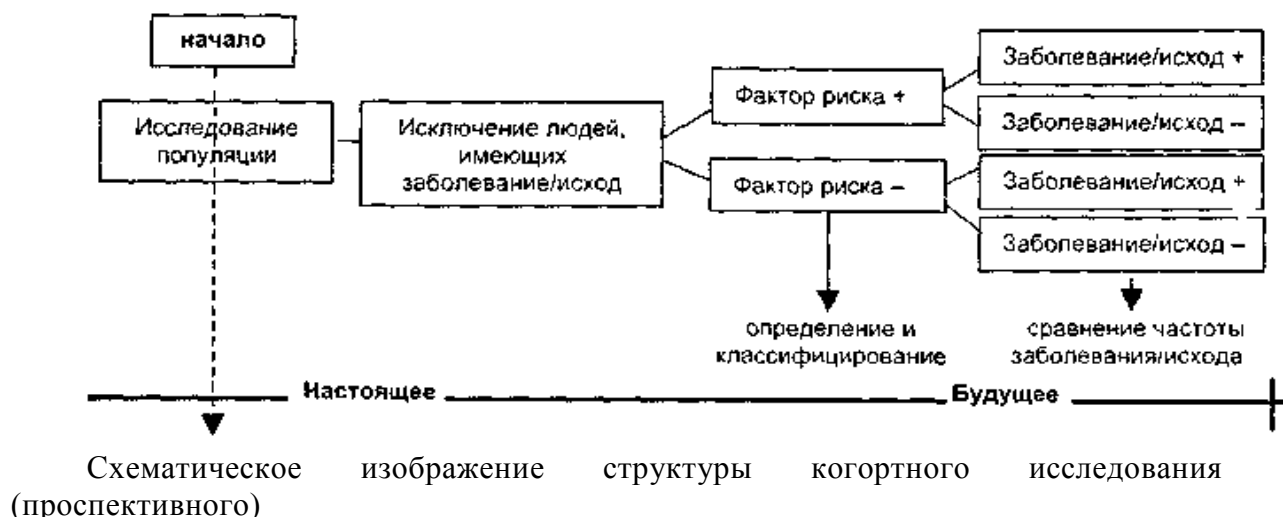
2. Аналитические - с формированием контрольной группы

- исследования случай-контроль – это исследование, структура которого предусматривает сравнение двух групп участников с развившимся и не развившимся клиническим исходом с целью выявления различий во влиянии определенных факторов (обычно факторов риска) на развитие этого исхода.



Схематическое изображение исследования случай-контроль

- когортное исследование – это исследование, структура которого позволяет проследить за группой (когортой) участников и выявить различия в частоте развития у них определенных клинических исходов.

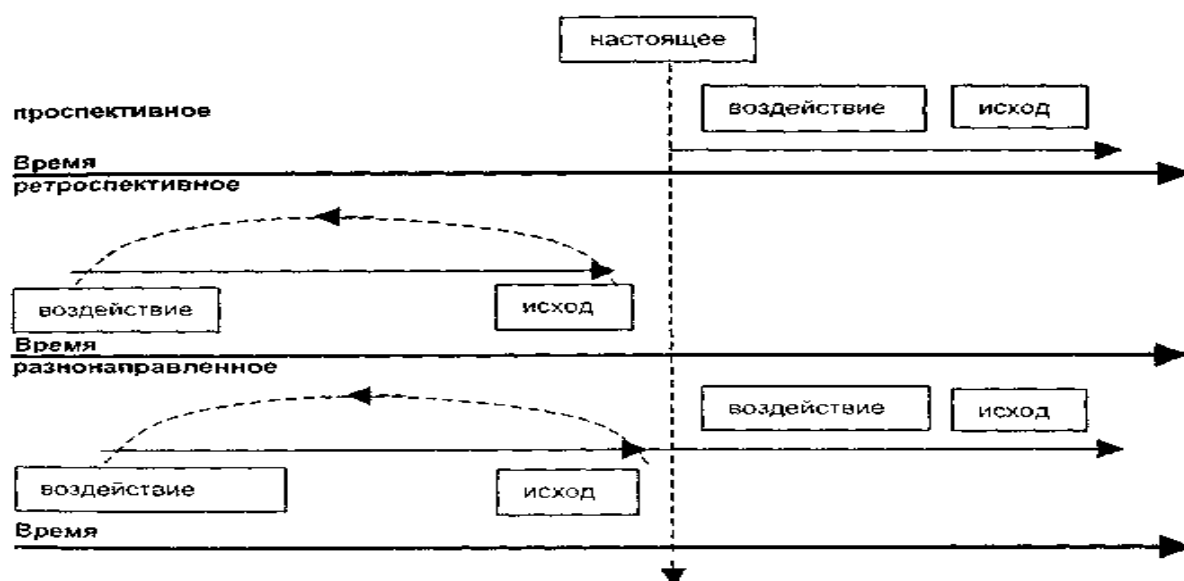


Типы когортных исследований

— *Проспективное* — группы пациентов сформированы в настоящее время и будут прослежены в будущем

— *Ретроспективное* — группы пациентов формируются по данным статистики прошедших лет (в условиях неизвестности их исходов), прослеживается последующая судьба (также по данным статистики)

— *Разнонаправленное* — формирование групп осуществляется по данным медицинской документации, наблюдение же больных происходит в настоящее время (обычно применяется при учете двух исходов)



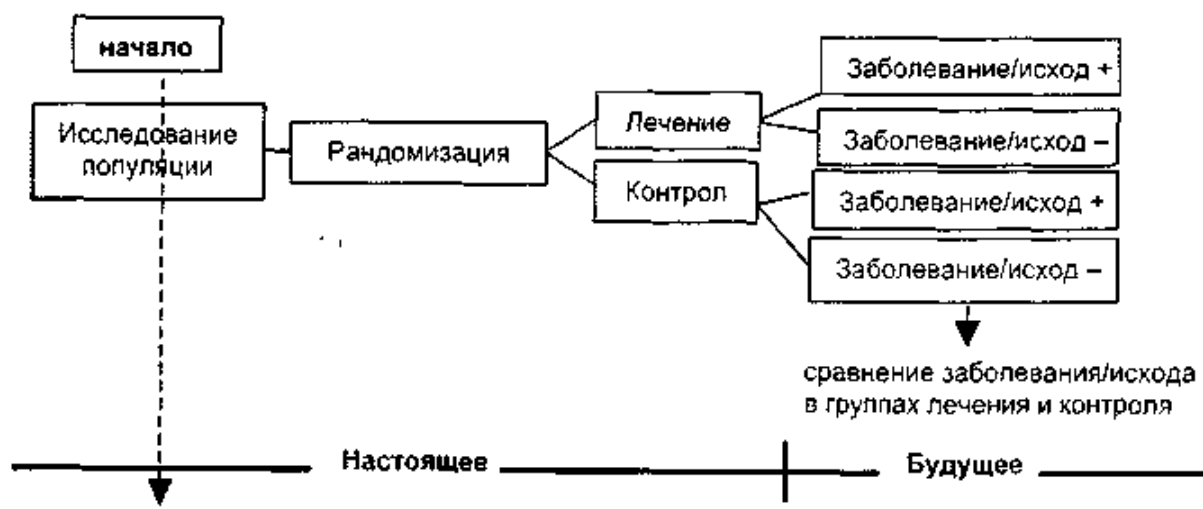
Схематическое изображение типов когортных исследований

II Экспериментальные - исследования, в котором изучаются влияния определенного вмешательства

1. *Рандомизированные* - проводится технически правильная рандомизация.

Рандомизированное контролируемое исследование — дизайн исследования, в котором участников в случайном порядке (рандомизированно) распределяют в, как минимум, две группы — одну основную (где применяется изучаемое вмешательство) и контрольную (где применяется плацебо или другое вмешательство).

2. *Нерандомизированные* - рандомизация не проводится или некачественно организована.



Схематическое изображение дизайна рандомизированного контролируемого исследования.

Типовые модели клинических исследований.

Выделяют следующие типовые модели клинических исследований:

- исследования в одной группе (single group study);
- исследования в параллельных группах (parallel group study);
- исследования в группах "перекрестной" модели (crossover group study).

Модель исследования в одной группе

При проведении исследования в одной группе все испытуемые получают одно и то же экспериментальное лечение. Вместо сравнения результатов в пределах одной группы с результатами контрольной группы эта модель исследования направлена на то, чтобы сравнить результаты лечения по каждому испытуемому с его исходным состоянием до лечения или, по возможности, с результатами контроля по архивной статистике. Таким образом, испытуемых не рандомизируют по группам лечения, и отсутствует необходимость "маскировки" ЛС.

Модель одной группы может быть использована в фазе I клинических исследований, в которой принимают участие здоровые добровольцы, но обычно не используются в фазе III испытаний. Тем не менее такие модели полезны при проведении некоторых экспериментальных курсов лечения.

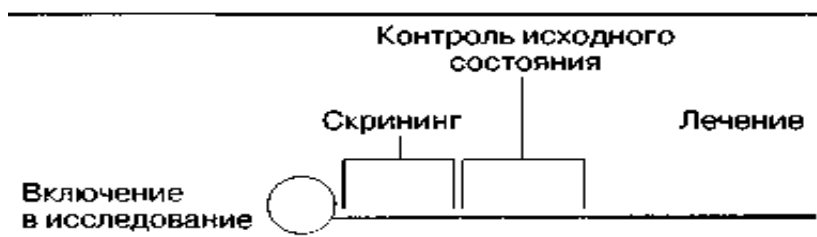


Схема модели исследований в одной группе

Модель исследования в параллельных группах

При проведении исследований в параллельных группах испытуемые двух или более групп получают различные курсы лечения или различные дозы ЛС. Для достижения статистической достоверности испытуемые распределяются по группам методом случайной выборки.

Модели исследований в параллельных группах считаются оптимальными для определения эффектов лечения и формулирования выводов на основе полученных результатов. В большинстве случаев клинические исследования про-

водятся в параллельных группах. Контролирующие органы чаще всего отдают предпочтение этой модели исследования ЛС, которая в основном применяется в фазе III испытаний.

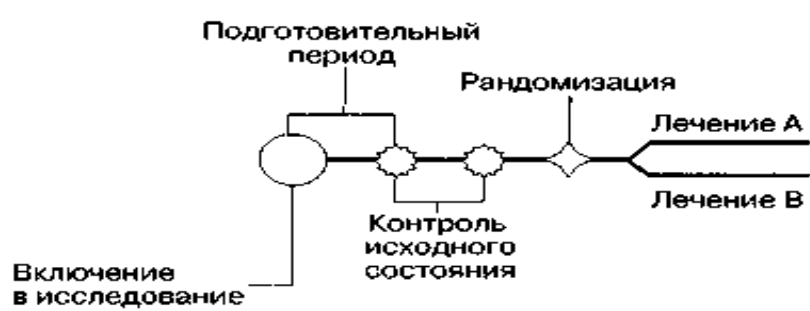


Схема модели исследования в параллельных группах

В определенных ситуациях клинического тестирования в параллельных группах могут быть использованы два варианта простых исследований:

- факториальные модели;
- неоднородные модели.

Модели реализуются в параллельных группах, и полученные данные обосновываются специфическими приемами сравнения

Факториальная модель - это модель исследований, в которых принимают участие несколько параллельных групп. Исследования на этой модели полезны, когда предстоит изучить действие комбинации различных препаратов и разработать схемы лечения.



Схема факториальной модели исследований

Неоднородная (прерываемая) модель "прекращения терапии" [withdrawal (discontinuation) design] - это вариант исследований в параллельных группах, где все испытуемые вначале получают изучаемое лечение; затем для продолжения изучаемого лечения пациенты с соответствующими реакциями рандомизируются в группы с применением метода слепого исследования с двойным контролем или использованием плацебо. Данная модель обычно используется для оценки эффективности экспериментального лечения путем прекращения приема препарата сразу после появления реакции и регистрации рецидива или ремиссии.

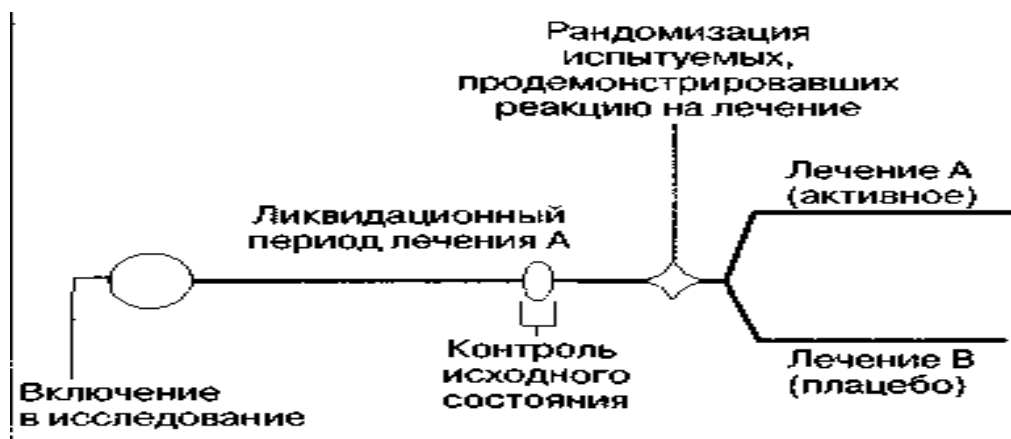


Схема неоднородной модели исследований

Перекрестная модель

В отличие от исследований в параллельных группах, перекрестные модели позволяют оценить эффекты как изучаемых ЛС, так и сравнительных курсов лечения на одних и тех же испытуемых.

Испытуемых рандомизируют в группы, в которых проводят одинаковое курсовое лечение, но с различной последовательностью. Как правило, между курсами необходим ликвидационный период, чтобы пациенты вернулись к исходным показателям, а также чтобы исключить нежелательное влияние остаточных явлений предшествующего лечения на эффекты последующего. Ликвидационный период необязателен, если анализы индивидуальных реакций испытуемого ограничиваются их сравнением в конце каждого курса, а период лечения длится достаточно долго.

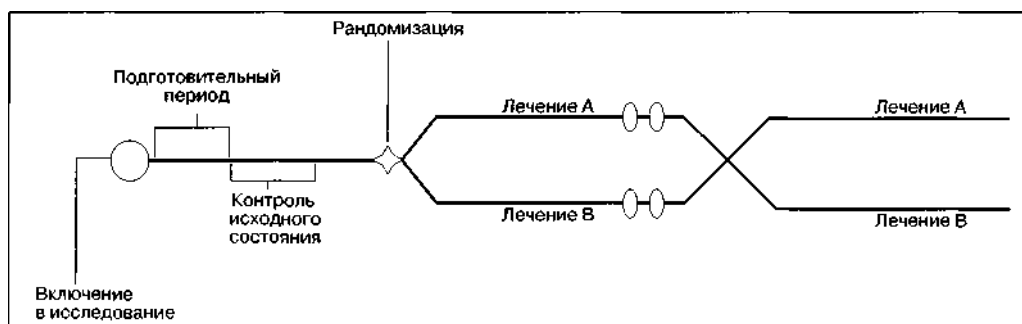


Схема "перекрестной" модели исследований

В некоторых перекрестных моделях используют предварительное "перекрещивание", которое означает, что пациенты, исключенные из исследований на стадии лечения, могут быть переведены в группы альтернативного лечения раньше запланированных сроков.

Перекрестные модели обычно используют для изучения фармакокинетики и фармакодинамики, когда надо рассматривать изменчивость эффекта внутри популяции испытуемых. Кроме того, справедливо допущение, что эффекты первого курса не оказывают влияние на второй в фармакокинетических и фармакодинамических исследованиях, имеющих достаточный ликвидационный период.

Если имеется явная позитивная корреляция в группах пациентов при снятии характеристик ответных реакций, то перекрестные модели являются более экономичными по сравнению с моделями параллельных групп, поскольку в этом случае требуется меньшее количество испытуемых. При относительно постоянных клинических условиях перекрестная модель является эффективной и надежной. Поскольку все испытуемые получают изучаемое лекарственное средство, то "перекрестные" исследования также эффективны и для оценки безопасности.

Способы контроля погрешности.

Погрешность — это воздействие любого фактора, который систематически приводит к неправильным заключениям в отношении эффектов применяемого лечения.

Наиболее распространенным источником погрешностей являются ожидания исследователей и испытуемых. Погрешность в результате неоправданных ожиданий пациента или исследователя, а также погрешность по другим причинам уменьшается при использовании стандартных способов контроля. Методики контроля включают использование:

- контрольных групп;
- метода слепого исследования;
- рандомизации (со стратификацией или без нее).

О применении контрольных групп указано выше.

Слепое исследование

Слепое исследование (blinding) предполагает, что испытуемый не имеет информации о методах лечения и, таким образом, исключает влияние на результаты лечения субъективных факторов. В отличие от слепого исследования, открытый метод подразумевает информирование пациента о характере назначенного лечения.

Исследование называется **простым слепым** (single-blind), когда только пациент "слеп" относительно назначенного лечения, а исследователь знает, какое лечение было назначено.

Если пациент и исследователь оба "слепы" относительно лечения, исследование называют **слепым с двойным контролем или двойным слепым** (double-blind). При проведении испытания с двойным контролем заказчик не должен раскрывать информацию о сущности лечения членам группы, которые осуществляют исследование, проводят мониторинг или обрабатывают данные.

Метод слепого исследования требует, чтобы все условия проведения испытаний были идентичны для всех испытуемых и все нюансы лечения были неразличимы.

Рандомизация

Технология рандомизации предполагает назначение испытуемых в группы методом случайной выборки и одинаковое распределение переменных, которые могут оказать влияние на исходы лечения в группах. Рандомизированные контролируемые исследования сходны с когортными исследованиями, за исключением наличия такого важного момента, как рандомизация в отношении проводимого воздействия

Преимущества рандомизации

Исключает систематические ошибки при назначении лечения, что является более важным преимуществом рандомизированных контролируемых исследований. Исключает систематическую ошибку, связанную с выбором лечения для пациента. Исключает систематическую ошибку, вследствие воздействия вмешивающихся факторов. Обеспечивает непредсказуемость порядка распределения участников в группы. Обеспечивает ослепление исследователей, участников и аналитиков, в том числе, и при назначении плацебо. Позволяет использовать теорию вероятностей для расчета правдоподобия того, что любые различия в исходах между группами обусловлены случайностью.

Методы рандомизации

- Простая (неограниченная) рандомизация
- Ограниченная рандомизация
- Дизайн «подбрасывания монетки» со смещением
- Дизайн «урна»
- Стратифицированная рандомизация

Простая (неограниченная) рандомизация

Аналогична киданию кубика, подбрасыванию монеты, или вытаскиванию карты из колоды. На практике используют список случайных чисел или специально разработанную компьютерную программу случайных чисел. Но при небольшом размере выборки при данном методе может произойти нарушение баланса между группами. При выборке более 200 человек эта возможность сводиться к минимуму

Пример 1.

Следуя по таблице случайных чисел, всем нечетным номерам вы определяете вмешательства А, всем четным - Б.

Пример 2.

Номера 00-49 могут определять вмешательство А, а 50-99 — вмешательство Б.

Ограниченная рандомизация

Обеспечивает случайное распределение участников в равные группы, в зависимости от общего количества включенных.

Достигается формированием блоков. Например, если блок равен 6, значит из каждых 6 участников, включенных подряд, 3-е будут распределены в группу вмешательства А, другие 3 — в группу вмешательства Б. Порядок же распределения участников по группам сохраняется случайным.

Рандомизация, при которой используются конверты, половина из которых приписывает вмешательство А, а другая — вмешательство Б, также является ограниченной

Дизайн «смещенной монеты» со смещением

Производится простая рандомизация участников между группами с определенной вероятностью (например, в 2-е группы с вероятностью 0,5/0,5). Когда различие между группами достигает определенного предела, вероятность распределения в группы оставшихся участников меняют (например, на 0,6/0,4).

Дизайн рандомизации «урна»:

Обозначается как UD (α , β), где α — число синих и зеленых шаров, изначально находящихся в урне, и β — число шаров, добавляемых в урну в процессе рандомизации.

Например, при рандомизации UD (2,1) в урне изначально содержится 2 синих шара и 2 зеленых шара — вероятность 0,5/0,5 ($\alpha = 2$). Синий шар предписывает вмешательство А, зеленый — Б. Шары перемешиваются, один шар извлекается случайным образом, он определит группу вмешательства 1-ого участника. Если из урны был извлечен синий шар, то к ее изначальному содержимому добавляется 1 зеленый шар (дополнительный) ($\beta = 1$). Следовательно, перед вторым изъятием в урне будут находиться 2 синих шара и 3 зеленых шара — вероятности 0,4/0,6. Если опять будет извлечен синий шар, тогда перед третьим выбором в урне будут 2 синих и 4 зеленых шара — вероятности 0,33/0,67. Этот процесс позволяет достигнуть баланса между формируемыми группами.

Стратификация (стратифицированная рандомизация).

Иногда формирование групп на основе метода случайной выборки стратифицируется. Стратификация (stratification) обеспечивает распределение испытуемых по группам лечения с учетом факторов, существенно влияющих на исход, например возраста, анамнеза, избыточного веса (когда предполагается, что вес пациента может быть связан с исходом заболевания). Стратификация гарантирует равномерное распределение указанных факторов в группах лечения.

ПАРАМЕТРЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ.

Могут использоваться различные критерии оценки эффективности вмешательства:

1. Окончательные, «жесткие» критерии:

а) изменение показателей здоровья в группе, на которую направлено действие лекарственного средства или нелекарственной медицинской технологии (смертность,

выживаемость, продолжительность жизни, инвалидизация, число сохраненных лет без инвалидности и т.п.);

б) изменение качества жизни, обусловленного здоровьем (например, число сохраненных лет качественной жизни (QALY).

2. Промежуточные, «суррогатные» критерии:

а) прямые клинические эффекты (например, сдвиг физиологических и биохимических параметров, на изменение которых направлено действие лекарственного средства или нелекарственного метода лечения - снижение артериального давления, прирост гемоглобина, изменение симптомов заболевания; потеря или восстановление функций);

б) опосредованные клинические эффекты (снижение частоты осложнений, сокращение числа повторных госпитализаций и т.п.).

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Научная ценность результатов, получаемых в ходе клинических исследований, не должна противопоставляться соблюдению этических норм, направленных на защиту каждого пациента, участвующего в исследовании. Этические стандарты, соответствующие современным требованиям к проведению клинических испытаний, являются результатом международных усилий по согласованию различных методов разработки ЛС и рационализации клинических исследований. Они затрагивают область защиты прав и безопасности испытуемых и должны применяться во всех исследованиях. Возможны лишь небольшие отклонения от этих норм, связанные с особенностями местного законодательства и их толкованием.

Международные научные и исследовательские сообщества совместно отказались от неэтичных и ненаучных методов ведения испытаний. Ряд документов содержит нормативы практики исследований, в которых принимают участие испытуемые, включая клинические испытания ЛС. В перечень этих документов входят:

- Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненная в 1975, 1983, 1989 и 2000 гг.;
- Международные правила GCP (документы ВОЗ и Европейского экономического сообщества);
- Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;
- Федеральный закон от 22.08.2004 N 122-ФЗ «Страхование гражданской ответственности лиц, осуществляющих проведение клинических исследований лекарственных средств»;
- Федеральный закон от 27.12.2002 N 184-ФЗ «О техническом регулировании»;
- Национальный стандарт РФ ГОСТР 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»;
- Приказ МЗ РФ №266 от 19.06.2003 г. «Правила клинической практики в РФ»;
- Приказ МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Правила лабораторной практики в РФ»;
- Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных».

Согласно вышеперечисленным документам при проведении клинических исследований необходимо выполнение двух условий, которые играют важную роль в защите прав и обеспечении безопасности испытуемых:

- получение одобрения этического комитета (ЭК). Любое биомедицинское исследование с участием людей в качестве испытуемых может быть инициировано только после одобрения этим комитетом;
- получение информированного согласия. Пациенты могут включаться в научное исследование только после того, как они получили полную информацию о нем и дали

осознанное и добровольное согласие на участие;

- должна обеспечиваться конфиденциальность информации, касающаяся состояния здоровья пациентов.

Принципы этической оценки клинических исследований.

Основные принципы этической экспертизы, реализуемой этическим комитетом, научных исследований на людях включают в себя:

- оценку и минимизацию рисков;
- оценку ожидаемой пользы,
- анализ соотношения риска и пользы;
- рассмотрение информированного согласия и процесса его получения, подбора испытуемых и их стимулирования к участию в исследованиях.

Этический комитет – это независимый компетентный орган, рассматривающий каждое клиническое исследование. Цель работы этического комитета - обеспечение защиты прав и состояния здоровья субъектов, подвергающихся клиническим исследованиям (здоровых добровольцев и больных). Без разрешения этического комитета начинать клиническое исследование нельзя.

Документы, предоставляемые в региональный этический комитет:

1. Заявление.
2. Протокол исследования (или аннотация диссертации), содержащий дизайн исследования.
3. Информированное согласие пациента.
4. Информация для пациента.
5. Инструкция по препарату или методу вмешательства, разрешающие документы федеральных надзорных органов на их использование.
6. Индивидуальная карта испытуемого.

Дизайн исследования – это схематичное представление последовательности действий исследователя по первичному обследованию и отбору пациентов, распределению их по группам (с указанием способа распределения), назначению различных схем терапевтического вмешательства, сроков лечения и методов контроля эффективности и безопасности терапии.

Добровольное информированное согласие (согласие информированного пациента) гарантирует, что будущие испытуемые понимают характер исследования и могут со знанием дела и добровольно принять решение о своем участии или неучастии. Эта гарантия защищает все стороны: как испытуемого, к самостоятельности которого проявляется уважение, так и исследователя, который в противном случае вступает в противоречие с законом.

Основные положения информированного согласия:

- использовать можно только одобренную этическим комитетом версию информированного согласия.
- информацию надо представить в письменном и устном виде.
- предоставьте достаточное время больному или родственникам для принятия решения.
- информированное согласие должно быть получено в письменном виде, раньше любых процедур, связанных с исследованием.
- больной/доброволец и исследователь должны каждый собственной рукой подписать и датировать информированного согласия.
- больной должен получить копию подписанного информированного согласия.

В последние годы уточнены требования к диссертационным работам о порядке проведения биомедицинских исследований у человека.

Экспертный совет по медицине ВАК Минобразования России обращает внимание руководителей диссертационных советов, что при принятии к рассмотрению

и защите диссертаций, тематика которых связана с использованием лекарственных средств (как зарегистрированных, так и новых, находящихся на рассмотрении), методов диагностики и лечения у человека, необходимо проверять их соответствие международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека.

Любая научно-исследовательская работа, связанная с изучением действия лекарственных средств у людей, является клиническим исследованием и должна соответствовать предъявляемым к ней требованиям.

При планировании проведения биомедицинского исследования у людей законодательством регламентировано обязательное получение письменного информированного согласия лиц, участвующих в исследовании.

Все планируемые биомедицинские исследования у людей должны быть одобрены комитетом по этике. Основная задача комитета по этике – защита прав и здоровья испытуемых, а также гарантия их безопасности.

В том случае, если целью запланированной научной работы является изучение нового лекарственного средства, включая изучение новых показаний, режимов дозирования, путей введения зарегистрированных лекарственных препаратов, либо новых методов диагностики и лечения, необходимым является получение разрешения Минздрава России.

Без соблюдения всех вышеуказанных требований диссертация не может быть принята к рассмотрению диссертационными советами.

Отклонения от требований информированного согласия

В некоторых случаях отказ от получения информированного согласия может быть обусловлен формой проведения исследования (т.е. необходимостью скрыть часть информации от пациента с целью повышения достоверности результатов). ЭК может одобрить такой отказ при следующих условиях.

- исследование связано с риском для испытуемых, не превышающим минимальный риск;
- отказ или изменение процедуры не окажет негативного влияния на права и благополучие испытуемых;
- исследование практически неосуществимо без отказа или изменения процедуры получения согласия;
- при первой удобной возможности испытуемым сообщат соответствующую дополнительную информацию об окончании их участия в исследовании. Такие ситуации возникают при проведении следующих видов исследований:
 - эпидемиологические исследования;
 - исследования, при которых требуется наблюдать за испытуемыми, которые не знают, что за ними наблюдают, либо не знают, что их поведение фиксируется для исследовательских целей;
 - исследования с использованием плацебо, рандомизации и двойные слепые клинические исследования.

Исследователям, изучающим поведение людей, иногда требуется **наблюдать за испытуемыми**. Поскольку поведение испытуемых может измениться, если они будут знать, что за ними наблюдают, исследователи могут просить отмены требований по получению согласия.

Когда конкретный вид лечения для испытуемого будет определяться путем **рандомизации**, испытуемым объясняется процедура выбора понятным для них языком. Простого упоминания о том, что назначение на процедуру будет применяться путем произвольной выборки, математическими методами или при помощи лотереи может быть недостаточно.

Когда испытуемые привлекаются к клиническим испытаниям, в которых они могут получить **плацебо** вместо экспериментального лечения или когда они могут оставаться в неведении, какой именно из нескольких видов лечения они получают, можно говорить об элементах обмана. Большинство комментаторов в

настоящее время придерживается той точки зрения, что если испытуемых предупредить о возможном получении плацебо или о форме проведения исследования, можно говорить об отсутствии обмана в таком исследовании.

В двойных слепых исследованиях важно, чтобы испытуемые понимали, что ни они, ни их терапевт, ни исследователи не будут знать, какое лечение они получают. Испытуемые должны понимать, что хотя они могут в любой момент прервать свое участие в исследовании, никто не будет сообщать им никаких сведений о том, какой вид (виды) лечения лучше или хуже, до тех пор, пока исследование не будет закончено.

Одним из условий отклонения от требований по информированному согласию является **сообщение испытуемым всей информации при первом удобном случае после окончания исследования**. В каждом случае решается, должен ли состояться отчет исследователей перед испытуемыми после их невольного участия в исследовании или после их информированного участия в исследовании, включавшем отдельные элементы обмана.

Информация для пациента содержит сведения об общей концепции проводимого исследования, методах и схемах лечебного вмешательства, объеме и частоте обследования, положительных и возможных отрицательных аспектах терапии, соотношении польза/риск, способах страхования пациента.

Индивидуальная карта испытуемого представляет собой формализованный бланк, в который вносятся паспортные данные о пациенте, результаты различных методов обследования, критерии контроля эффективности и безопасности проводимой терапии.

Примеры форм информированного согласия для различных клинических исследований.

СОГЛАСИЕ С ОБЩИМ ПЛАНом ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

Я, _____, находясь на лечении в _____ отделении ознакомлен лечащим врачом с намеченным мне планом обследования и лечения, включающие:

- 1) взятие крови из пальца и вены;
- 2) внутривенные и внутримышечные инъекции;
- 3) лучевые методы исследования;
- 4) консультации специалистов и возможные инструментальные методы осмотра.

Мне лично лечащим врачом были разъяснены цель, характер, ход и объем, а также способы планируемого обследования.

Я также ознакомлен с планом предлагаемого мне поэтапного медикаментозного лечения и действием данных лекарственных препаратов.

Я также ознакомлен с возможным изменением медикаментозной терапии в случае непереносимости мною тех или иных лекарственных препаратов, изменением состояния моего здоровья, требующего изменения тактики лечения, а также применения лекарственных препаратов и других методов лечения, которые могут быть назначены врачами-консультантами.

Кроме того, со мной были обсуждены последствия отказа от обследования и лечения. Я получил исчерпывающие и понятные мне ответы на вопросы и имел достаточно времени на обдумывание решения о согласии на предложенное мне обследование и лечение.

Подбор и осуществление медикаментозного и других видов лечения доверяю своему лечащему врачу.

(подпись пациента)

« ____ » _____ 20__ г.

СПИСОК
ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ/МАНИПУЛЯЦИЙ,
ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КОТОРЫХ НЕОБХОДИМО ЛЕЧАЩЕМУ ВРАЧУ
ОФОРМИТЬ ПИСЬМЕННОЕ
ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА

1. Установка катетера в периферические и центральные сосуды.
2. Установка катетера в мочевой пузырь и мочеточники.
3. Различные виды диагностических и лечебных пункций полостей и органов (стеральная, плевральная, люмбальная, брюшной полости, суставов).
4. Лучевые методы исследования органов, сосудов и суставов с использованием рентгенконтрастных веществ.
5. Диагностическое выскабливание матки и гистероскопия.
6. Все виды электрокоагуляций.
7. Переливание компонентов крови и кровезаменителей.
8. Подготовка и проведение эндоскопических исследований с возможной лечебно-диагностической биопсией.
9. Плановая электроимпульсная терапия.
10. Велоэргометрия, тредмил-тест.
11. Электроэнцефалография.
12. Все виды биопсий.
13. Все виды хирургических вмешательств.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ
НА ПРОВЕДЕНИЕ ГЕМОТРАНСФУЗИИ

Я, _____
(фамилия, имя, отчество)

19 __ года рождения, находясь на лечении в _____ отделении _____, даю добровольное согласие на проведение гемотрансфузии.

Я знаю, что гемотрансфузия – это переливание компонентов крови.

Мне объяснены лечащим врачом суть и цели предстоящих мне гемотрансфузий.

Я знаю, что переливание всех компонентов донорской крови сопряжено с определенным риском осложнений и заражения вирусами гепатитов, ВИЧ и другими гемоконтактными инфекциями, несмотря на то, что каждый контейнер с компонентами крови прошел обследование на станции переливания крови на наличие возбудителей сифилиса, гепатитов, ВИЧ.

Я понимаю необходимость применения в моем лечении гемотрансфузии, которая производится сейчас и/или может возникнуть в дальнейшем до момента моей выписки, и даю свое согласие на переливание мне компонентов донорской крови в необходимом количестве, которое определяется лечащим врачом.

Я предупрежден о последствиях отказа от предлагаемой мне гемотрансфузии.

Я прочитал и понял все вышеизложенное, удовлетворен ответами лечащего врача на мои вопросы.

Подпись пациента _____

Подпись лечащего врача _____

« ____ » _____ 20 __ г.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ИССЛЕДОВАНИЕ/МАНИПУЛЯЦИЮ

Я, _____
(Фамилия, Имя, Отчество)

19 __ года рождения, находясь на лечении в _____ отделении _____,
даю добровольное согласие на проведение исследования/манипуляции

_____,
которая(ое) позволит уточнить диагноз, оценить состояние моего здоровья,
определить ход дальнейшего лечения и прогноз.

Я информирован о характере предстоящего(ей) исследования/манипуляции и
возможном развитии неприятных ощущений и осложнений: 1) болевых
ощущениях; 2) повышенной кровоточивости, 3) тромбозе, эмболии (закупорке
сосудов); 4) воспалительных явлениях, 5) обострении сопутствующих заболеваний;
6) аллергических реакциях, 7) колебаниях артериального давления; 8)
механическом повреждении органа; 9) возможности неблагоприятного жизненного
прогноза.

Я предупрежден о последствиях отказа от предлагаемого метода
исследования/манипуляции.

Я прочитал и понял все вышеизложенное, удовлетворен ответами лечащего
врача на мои вопросы.

Подпись пациента _____

Подпись лечащего врача _____

« ____ » _____ 20 __ г.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ОПЕРАЦИЮ

Я, _____
(Фамилия, Имя, Отчество)

19 __ года рождения, находясь на лечении в _____ отделении _____,
информирован о состоянии моего здоровья и наличии у меня заболевания,
требующего хирургического лечения, и что в связи с этим мне показано
проведение оперативного вмешательства, так как другие методы лечения в данном
случае недостаточно эффективны.

Мне планируется операция _____

Мне лично лечащим врачом были разъяснены цель и характер операции,
возможные отклонения от намеченного плана хирургического вмешательства в
зависимости от интраоперационной ситуации.

Я предупрежден о возможных негативных ощущениях и осложнениях этой
операции, включая: 1) повышенную кровоточивость; 2) тромбоз, эмболию
(закупорку сосудов); 3) развитие инфекционно-воспалительных осложнений; 4)
обострение сопутствующих заболеваний; 5) аллергические реакции; 6) колебания
артериального давления; 7) возможность неблагоприятного жизненного прогноза.

Я поставлен в известность, что оперирующим хирургом будет

(Фамилия, Имя, Отчество)

и даю свое согласие.

Я информирован лечащим врачом и оперирующим хирургом о степени риска,
связанного с объемом оперативного вмешательства, вплоть до смертельного исхода.

Я предупрежден о режиме послеоперационного поведения и возможных
последствиях при его нарушении, а также о возможных болевых ощущениях и
методах обезболивания.

Мне объяснены возможные последствия отказа от предлагаемой мне операции.

Я прочитал и понял все вышеизложенное, удовлетворен ответами на все мои
вопросы и даю добровольное согласие на операцию.

Подпись пациента _____
Подпись лечащего врача _____
Подпись оперирующего хирурга _____
Подпись зав. отделением _____
« _____ » _____ 20 __ г.

УВАЖАЕМЫЙ ПАЦИЕНТ!

Вам предстоит пройти обследование и лечение в нашем учреждении. Надеемся, что представленная информация заложит основу нашего дальнейшего взаимопонимания и тесного сотрудничества.

Вам будут предложены современные методы обследования, необходимые для оценки Вашего здоровья и выявления имеющихся заболеваний. Вся информацию, касающуюся результатов обследования, характера Вашего заболевания, возможных вариантов и результата лечения Вы сможете получить у своего лечащего врача, заведующего отделением или специалиста, который Вас обследовал.

В ряде случаев необходимые для Вас исследования процедуры и манипуляции носят инвазивный характер и могут вызвать развитие неприятных ощущений, побочных эффектов и осложнений. Все диагностические и лечебные мероприятия необходимые Вам будут осуществляться только с Вашего добровольного согласия. Вся необходимая информация для принятия Вами добровольного согласия будет предоставлена лечащим врачом.

Вы имеете право отказаться по своим соображениям от той или иной диагностической или лечебной процедуры. Ваш письменный отказ должен быть соответствующим образом оформлен в истории болезни. Он не будет иметь административных последствий, однако может повлиять на правильность определения заболевания, или явиться причиной снижения эффективности лечения.

Просим Вас указать, кому из близких Вам людей может быть предоставлена информация о состоянии Вашего здоровья:

Желаем Вам успешного лечения и скорейшего выздоровления.
С данной информацией ознакомлен _____
(подпись пациента)

« _____ » _____ 20 __ г.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА МЕДИЦИНСКИХ ДАННЫХ.

В нижеприведенном материале отсутствует подробное изложение математической сущности и способов расчета того или иного статистического критерия, поскольку этот аспект подробно изложен в различных монографиях, посвященных статистическим методам исследования. Интересующихся математической стороной вопроса мы адресуем к списку литературы, помещенному в конце рекомендаций. Из большого числа компьютерных программ, мы рекомендовали бы использовать, как наиболее подходящие для анализа результатов медицинских исследований, следующие:

- BIOSTAT v 3.03
- STATISTIKA v 6.0

К сожалению, только в некоторых руководствах по статистическому анализу даются рекомендации по дифференцированному подходу к выбору конкретного метода или критерия в зависимости от условий проведения исследования, целей работы, статистических характеристик обследованной группы. Суммирование имеющихся в литературе данных по вопросам алгоритмического выбора методов статистического анализа, изложение его основных принципов простым языком, с использованием наглядных примеров и пояснений в форме вопрос-ответ, и являлось основной целью написания рекомендаций.

РАЗДЕЛ 1

Статистический анонс

Какие основные группы методов статистического анализа существуют?

В медицинских исследованиях наиболее часто используют две группы методов:

1) Критерии, позволяющие выявить различия между исследуемыми препаратами и изучаемыми группами больных по каким-либо параметрам.

2) Методы, устанавливающие наличие и степень взаимосвязи между двумя или несколькими признаками.

Реже используется третья группа, к которой относятся более сложные способы анализа данных - многомерные методы исследования (факторный анализ, кластерный анализ и т.д.). Более подробно о них рассказано в разделе 4 рекомендаций.

От чего зависит выбор конкретного статистического критерия?

В первую очередь выбор критериев определяется тем, какие параметры Вы собираетесь анализировать:

- Количественные (например: уровень артериального давления и т.д.), их можно упорядочить и производить над ними арифметические действия.

- Порядковые (например: степень тяжести заболевания – легкая, средняя, тяжелая) их можно упорядочить, но арифметические действия над ними производить нельзя.

- Качественные (например: окраска бактерий по Граму – красная или синяя), их нельзя упорядочить и над ними нельзя производить арифметические действия, их можно описать, подсчитав число наблюдений, имеющих одно и то же значение, а затем оценить (сравнить) группы по количеству наблюдений, имеющих различные значения.

Вторым фактором, имеющим большее значение для количественных признаков, является характер распределения, наблюдаемых Вами объектов. Исходя из меркантильных соображений следует рассмотреть два вида распределений:

1) Нормальное

2) Ненормальное (которое включает ряд конкретных распределений, подробное рассмотрение которых не предусмотрено в настоящей работе)

Существуют несколько способов оценки принадлежности , полученного Вами распределения к нормальному:

1) Построение гистограммы частотного распределения признака и определение основных статистических параметров совокупности. Если Вы получите форму гистограммы близкую к той, что изображена на рисунке 1, то Вы имеете дело с нормальным распределением. При этом медиана близка или равна среднему, интервал $M \pm 2\sigma$ включает не менее 95% наблюдений, асимметрия близка к нулю.

2) Использование нормальной вероятностной бумаги (функция реализована в компьютерных статистических программах). Если при этом, полученные значения признака располагаются почти на одной прямой, то распределение близкое к нормальному.

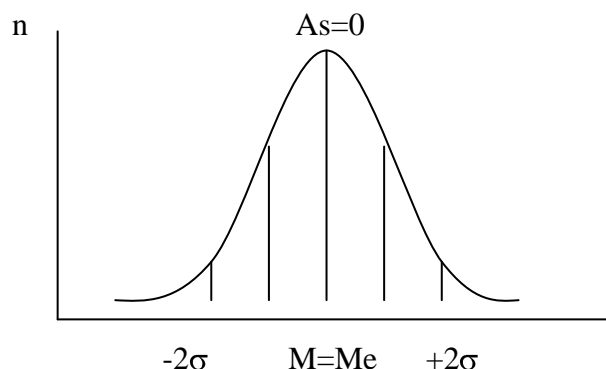


Рис.1 Графическое изображение нормального распределения.

Примечание. М – среднее арифметическое

Me - медиана

As - асимметрия

σ - стандартное отклонение

3) Использование различных критериев (χ^2 , Колмогорова-Смирнова), которые оценивают степень отклонения Ваших данных от теоретических, имеющих нормальное распределение с той же средней и дисперсией, что и в Вашей группе. Если различия невелики, то Ваши данные имеют распределение близкое к нормальному.

Обращаем внимание, что оценка характера распределения должна проводиться обязательно, если, конечно, Вас интересует достоверность исследования.

К числу других факторов, влияющих на выбор конкретного критерия относятся:

- Количество анализируемых групп,
- Сравнение зависимых или независимых групп.

Какую группу статистических методов следует выбрать для анализа данных, имеющих нормальное распределение?

В случае нормального (или близкого к нему) распределения Ваших данных, для их описания следует использовать среднее и дисперсию. Для сравнения и оценки различий между группами следует использовать параметрические критерии, т.е. те, которые для выявления различий оперируют параметрами распределения (средним и дисперсией).

Какую группу критериев следует использовать для оценки данных, имеющих распределение отличное от нормального?

При отсутствии нормальности распределения используют непараметрические методы исследования, то есть те, которые заменяют реальные значения рангами и производят расчеты над рангами. Для корректного описания Ваших данных, имеющих ненормальное распределение, следует использовать медиану и квартили (а не среднее и дисперсию).

При анализе порядковых и качественных признаков приоритет выбора остается за непараметрическими методами.

Можно ли использовать непараметрические методы для анализа показателей, имеющих нормальное распределение?

Да. Если Вы сомневаетесь в характере полученного Вами распределения, используйте непараметрические методы. Однако, следует помнить, что часто

непараметрические методы имеют ограничения по объему анализируемой выборки (как правило не более 30 наблюдений).

Если анализируется взаимосвязь между признаками, имеет ли значение характер распределения совокупности?

Да. Более подробно это обсуждается в разделе 3.

РАЗДЕЛ 2

Оценка различий между группами

А. Количественные признаки.

І. *Нормальное распределение*

І. Сравнение независимых групп.

а) Сравнение двух групп

ПРИМЕР 1. Оценить различия между мужчинами (первая группа) и женщинами (вторая группа) по уровню артериального давления

МЕТОД - Обычный двусторонний критерий Стьюдента (t-критерий) оценивает различия средних.

б) Сравнение трех и более групп.

ПРИМЕР 2. Оценить различия по уровню артериального давления в группах с различным возрастным цензом: 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет (соответственно 1-я, 2-я, 3-я группы).

МЕТОД - Дисперсионный анализ оценивает различия средних и дисперсии; устанавливает наличие отличий по всем группам (в ряду оцениваемых групп). Чтобы установить между какими двумя из трех групп существуют различия, а между какими отсутствуют, следует использовать критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони (для исключения ошибки связанной с множественным сравнением).

Поясним изложенное. Число попарных сравнений равно 3 (1 и 2 группы, 2 и 3 группы, 1 и 3 группы). Допустим, что уровень значимости в двух сравнениях был равен 0,02, в третьем – 0,01 (без применения поправки Бонферрони). Ошибочное выявление различий возрастает пропорционально числу сравнений. Таким образом, истинный уровень значимости будет равен произведению полученной достоверности на число сравнений, т.е. $0,02 \times 3 = 0,06$ и $0,01 \times 3 = 0,03$. Следовательно при уровне значимости принятом в медицине ($p < 0,05$), достоверные отличия выявлены только в одном сравнении.

При числе сравнений больше 8 (т.е. при числе сравниваемых групп более 4) следует использовать критерий Ньюмена-Кейлса.

в) Сравнение нескольких групп с контрольной.

ПРИМЕР 3. Сравнить массу миокарда левого желудочка у здоровых лиц (контрольная группа) с массой миокарда у больных І, ІІ, ІІІ степенью артериальной гипертензии (1, 2, 3 группы соответственно).

МЕТОД - Критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони при числе групп не более 4. При большем количестве групп – критерий Даннета.

2 Сравнение зависимых групп (сравнение повторных измерений)

а) Сравнение двух групп.

ПРИМЕР 4. Оценить достоверно ли изменился ударный объем у больных сердечной недостаточностью после лечения дигоксином.

МЕТОД - Парный критерий Стьюдента.

Оценивает различия средних разностей показателя. Требуется нормального распределения разностей.

б) Сравнение трех и более групп.

ПРИМЕР 5. Оценить достоверность изменения уровня холестерина при лечении правастатином в различные сроки наблюдения – через 1, 3, 6, 9 месяцев.

МЕТОД - Дисперсионный анализ повторных измерений. Выявляет различия во всей последовательности сравнений. Для определения между какими двумя группами достоверны различия, а между какими – нет, используют критерий Стьюдента или Ньюмена-Кейлса для повторных измерений (отличием от аналогичных критериев для независимых групп является то, что в качестве оценки дисперсии берут остаточную вариацию, а при нахождении критического значения используют число степеней свободы остаточной вариации).

II Ненормальное распределение выборки

1 Сравнение независимых групп

Примеры задач являются аналогичными при нормальном распределении

а) Сравнение двух групп

МЕТОД - Критерий Манна-Уитни. Альтернативными методами могут быть: критерии Уайта, Ван дер Вадена, Колмогорова-Смирнова.

б) Сравнение трех и более групп.

МЕТОД - Критерий Крускала-Уоллиса. Выявляет различия в ряду изучаемых групп. Для оценки различий между двумя конкретными группами проводят попарное их сравнение с помощью непараметрических вариантов критериев Ньюмена-Кейлса или Даннета (при равном числе наблюдений в группах); критерий Данна (при неодинаковом количестве наблюдений в группах).

2 Сравнение зависимых групп (повторные измерения)

а) Сравнение двух групп.

МЕТОД - Критерий Уилконсона (Вилконсона). Альтернативный метод – критерий знаков.

б) Сравнение трех и более групп.

МЕТОД - Критерий Фридмана. Выявляет различия между всеми группами. Для оценки различий между конкретными двумя группами проводят попарное сравнение с помощью адаптированных (непараметрических) вариантов критериев Ньюмена-Кейлса или Даннета.

Б. Порядковые признаки.

Алгоритм выбора метода анализа такой же, как при ненормальном распределении количественных признаков.

В. Качественные признаки.

1 Сравнение независимых групп

а) Сравнение двух групп

ПРИМЕР 6. Влияет ли назначение стрептокиназы на реканализацию коронарных артерий у больных острым инфарктом миокарда. Плацебо получали 40 больных, реканализация зарегистрирована у 8 человек. Стрептокиназу вводили 50 больным, реканализация отмечена у 20 человек.

МЕТОД - Критерий Z с поправкой Йетсена на непрерывность. Аналогичен по математическому выражению критерию Стьюдента, но используются долевые [p и $(1-p)$] значения признака. Табличный вариант примера 6 выглядит следующим образом:

Препарат	Эффект есть	Эффекта нет
Плацебо	0,2	0,8
Стрептокиназа	0,4	0,6

Критерий Z применим, если произведение числа наблюдений на значение доли больше 5 в каждой из клеток таблицы. При несоблюдении последнего правила следует использовать точный критерий Фишера (в этом случае поле таблицы вводят абсолютное число наблюдений).

б) Сравнение трех и более групп.

ПРИМЕР 7. Условие то же, что и в примере 6, но добавлен третий вариант лечения – стрептокиназа + гепарин, при котором из 45 лечившихся, реканализация наблюдалась у 25 человек.

МЕТОД - Таблица сопряженности с оценкой различий с помощью критерия χ^2 .

В поле таблицы вводят абсолютные числовые значения признака. Критерий χ^2 обладает высокой надежностью, если во всех полях таблицы нет значений признака меньше 5. При этом оценивается наличие различий между всеми группами. Для выявления между какими двумя группами достоверны различия, а между какими – нет, следует строить несколько четырехпольных таблиц (содержащих результаты двух из трех методов лечения) с оценкой каждой из них по критерию χ^2 с поправкой Бонферрони.

2. Сравнение зависимых групп. (повторные измерения)

а) Сравнение двух групп.

ПРИМЕР 8. При лечении 40 больных АГ анаприлином эффект наблюдался у 25 человек, а при лечении этих больных гипотиазидом эффект был отмечен у 16 человек.

МЕТОД - Критерий Мак-Нимара.

Критерий χ^2 также может быть использован, но в этом случае он обладает меньшей чувствительностью.

б) Сравнение трех и более групп

ПРИМЕР 9. Аналогичен примеру 8, но добавляется третий препарат празозин – при лечении которым эффект наблюдался у 18 больных. Оценить достоверны ли различия между препаратами по числу больных с наличием эффекта.

МЕТОД - Критерий Кокрена. Альтернативным методом может служить таблица сопряженности с оценкой различий по χ^2 .

Для выявления конкретных двух групп между которыми различия по числу больных с эффектом достоверны, общую таблицу следует разбить на несколько четырехпольных таблиц и сравнить их последовательно с помощью критерия χ^2 .

Раздел 3

Анализ зависимостей между признаками

I *Количественные признаки, нормальное распределение*

ПРИМЕР 10. Изучить наличие и характер взаимосвязи между ростом и весом взрослых мужчин.

МЕТОД - Регрессионный анализ.

Позволяет оценить характер связи (линейная, нелинейная) между изучаемыми признаками; построить уравнение регрессии, используя которое можно предсказать

степень изменения одного из изучаемых признаков (например вес) при изменении другого признака (роста) на определенную величину.

МЕТОД - Корреляционный анализ

Чтобы оценить силу связи между весом и ростом следует использовать корреляционный анализ, а именно определить коэффициент корреляции Пирсона. Данный метод кроме степени взаимосвязи показывает ее направленность (прямая или обратная).

II Количественные признаки, ненормальное распределение или порядковые признаки.

ПРИМЕР 11. Определить, есть ли зависимость между степенью тяжести пневмонии и числом осложнений этого заболевания.

МЕТОД - Коэффициент корреляции Спирмена.

При анализе нескольких групп использует коэффициент корреляции Кенделла.

III Качественные признаки.

ПРИМЕР 12. Оценить, есть ли зависимость между исходом заболевания (выздоровел, умер) и схемой лечения (традиционная, традиционная + новый препарат).

МЕТОД - Коэффициент сопряженности.

При четырехпольной таблице может использоваться коэффициент ассоциации Юла.

ВЫБОР МЕТОДА СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ ЭКСПЕРИМЕНТА

Признак и распределение	Определение различий достоверности различий между признаками				Взаимосвязь признаков
	Независимые группы		Зависимые группы (повторные измерения)		
	Две группы	Более двух групп	Одна группа до и после лечения	Одна группа, несколько видов лечения	
Количественный, нормальное распределение	Критерий Стьюдента	Дисперсионный анализ. Затем критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони или критерий Ньюмена-Кейлса	Парный критерий Стьюдента	Дисперсионный анализ повторных изменений, затем критерий Стьюдента или критерий Ньюмена-Кейлса для повторных изменений	Регрессионный анализ. Коэффициент корреляции Пирсона.
Количественный, ненормальное распределение или порядковый признак	Критерии Манна-Уитни, критерий Уайта, Ван дер Вадена, Колмогорова-Смирнова	Критерий Крускала-Уоллиса, затем непараметрические варианты критериев Ньюмена-Кейлса, Даннета или Данна.	Критерий Уилкоксона Критерий знаков	Критерий Фридмана, затем непараметрические варианты критериев Ньюмена-Кейлса или Даннета	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена, коэффициент корреляции Кендалла
Качественный признак	Критерий χ^2 критерий Z, точный критерий Фишера	Критерий χ^2 затем четырехпольные таблицы с оценкой различий по χ^2	Критерий Мак-Нимара	Критерий Кокрена, затем четырехпольные таблицы с оценкой различий по χ^2	Коэффициент сопряженности. Коэффициент ассоциации Юла

РАЗДЕЛ 4

Многомерные (многофакторные) методы анализа данных.

Дискриминантный анализ.

Позволяет на основе наиболее информативных признаков, выявленных из совокупности наблюдаемых признаков, отнести объект к одному из нескольких классов.

Факторный анализ.

Используют для выявления основных (главных) факторов, влияющих на изучаемые признаки какого-либо объекта.

Кластерный анализ

Используют для проведения иерархической классификации данных или выделения в них кластеров (подгрупп).

Лог-линейный анализ

Применяется для анализа сложных многоуровневых таблиц частот.

Анализ временных рядов и прогнозирование.

Используйте этот метод, если Вам необходимо прогнозировать динамику изучаемого процесса

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA – статистический анализ и обработка данных в среде Windows. – М, 1997.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М, 1999.
3. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Клинические исследования по артериальной гипертензии.-М.- 2003.- 158с.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М, 1980.
5. Национальный стандарт РФ ГОСТР 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».
6. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии./Под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леонова.- М. Литтерра.-2002.- 356с.
7. Плохинский Н.А. Биометрия. – М, 1970.
8. Приказ МЗ РФ №266 от 19.06.03 г. «Правила клинической практики в РФ».
9. Приказ МЗ РФ №267 от 19.06.03 г. «Правила лабораторной практики в РФ».
10. Страус Ш.Е. и др. Медицина, основанная на доказательствах. – М., ГЭОТАР.- 2010.-320с.
11. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. – М, 1975.
12. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
13. Федеральный закон от 22.08.2004 N 122-ФЗ «Страхование гражданской ответственности лиц, осуществляющих проведение клинических исследований лекарственных средств».
14. Федеральный закон от 27.12.2002 N 184-ФЗ «О техническом регулировании».