

# Методология планирования клинического исследования

О.И.Мохов, Д.Ю.Белоусов

Государственный научный центр по антибиотикам, Москва

Клинические исследования имеют первостепенное значение для выпуска на рынок нового эффективного и безопасного лекарственного средства, а также для получения одобрения регулирующих органов на новые показания к применению. Новые лекарственные средства и новые показания не будут одобрены органами контрольно-разрешительной системы без проведения серьезных научных исследований, соответствующих требованиям МЗ РФ и стандартам Качественной Клинической Практики (Good Clinical Practice/GCP).

В данной статье описан процесс планирования исследований. В зависимости от Вашей квалификации, часть представленного здесь материала может оказаться основополагающей, так как описывает конкретные процедуры. В процессе изучения этой статьи специалисты, имеющие начальную подготовку, и более опытные исследователи получают полезную информацию и навыки планирования клинических исследований.

Структура научных исследований имеет несколько стандартных элементов, каждый из которых способствует тому, чтобы клиническое испытание давало ответ на поставленный исследователем вопрос. Как правило, научные исследования по разработке лекарственного средства прежде всего дают ответы на вопросы об эффективности терапевтического средства и неблагоприятных реакциях. Предполагается, что план исследований исключает какие-либо иные объяснения, благодаря которым с высокой степенью уверенности исследователи могут судить о том, что воздействие лекарственного средства на организм не было случайным и не явилось результатом какого-либо иного воздействия. Исследователи делают выводы на базе принципа вероятности, а не на основе 100% доказательств, и статистическая обработка данных используется для обоснования достоверности выводов. Методы проведения статистического анализа определяются одновременно с планированием других разделов плана научных исследований.

**Характерные черты плана исследований.** План исследования должен включать в себя несколько общих положений. В основные из них входят:

- цели исследования;
- экспериментальный курс (курсы) лечения;
- контрольный (сравнительный) курс (курсы) лечения;
- социальный слой испытуемых;
- достоверность критериев определения исходов;
- оценка критериев исходов;
- контроль погрешностей исследования.

При проведении конкретного исследования необходимо принимать во внимание:

- социальную принадлежность пациентов, отобранных в качестве объектов исследования;
- критерии эффективности, клинически значимые для практикующих врачей;

- характер реакции, свидетельствующий о необходимости назначения нового лекарственного препарата.

План научного исследования представляет собой структуру, в соответствии с которой достигается главная цель исследований.

**Цель исследования.** При клинической оценке лекарственного средства каждая стадия клинического исследования имеет свою собственную научную цель. Первостепенной целью обычно является определение терапевтического воздействия нового лекарственного вещества на конкретную группу пациентов по сравнению с контрольным курсом лечения. Предполагается, что в результате исследований должна быть получена информация и о неблагоприятных реакциях нового лекарственного вещества. Эта цель также может включать вопросы, связанные с качеством жизни пациентов в зависимости от стоимости курса лечения.



Рис. 1. Цель научного исследования и его составляющие.

В соответствии с целью научного исследования Протокол исследования должен четко определять:

- исследуемое лекарственное средство, включая диапазон дозирования;
- контрольный препарат (это могут быть плацебо,

используемый ранее препарат на рынке, либо архивные материалы);

- группу пациентов, на которых будет испытываться данное лекарственное средство;
- критерии определения эффективности и безопасности препарата;
- способы оценки результатов.

*Цели исследования должны быть предельно конкретными. Если в рамках одного исследования пытаться найти ответы на множество вопросов, то полученные данные могут не дать достоверных ответов.*

**Экспериментальные и контрольные курсы лечения.** Специалисты в области медицины знают, что назначенный пациенту курс лечения обычно производит эффект независимо от того, является ли этот курс активным или инертным. Этот «эффект плацебо» должен быть проверен до того, как будет дана оценка эффективности и безопасности лекарственных средств. При проведении клинических исследований такая проверка осуществляется посредством соответствующих технологий контроля. При проведении контролируемых клинических исследований контрольный курс лечения применяется при тех же условиях, что и экспериментальное лечение. Таким образом, исследование позволяет определить воздействие данного экспериментального курса лечения в сравнении с контрольным. В некоторых исследованиях должна быть использована технология контроля, не относящаяся к условиям проведения исследования - контроль по архивной статистике.

Для оценки воздействия экспериментального курса лечения при проведении клинических исследований используется четыре типа контроля. В их состав входят:

- Контроль исходного состояния
- Плацебо-контроль
- Активный контроль
- Контроль по архивной статистике

**Контроль исходного состояния (Baseline Control).** При проведении каждого клинического исследования в той или иной форме используется технология контроля исходного состояния. Клинические измерения производятся по каждому испытуемому до проведения экспериментального лечения с целью получения исходных данных, которые затем будут сравниваться с результатами после окончания лечения. Измерение до лечения называется также измерением исходного состояния. Исходные состояния имеют огромное значение при проведении клинических испытаний. Они могут осуществляться либо с учетом безлекарственного периода лечения, либо, что предпочтительнее, с учетом периода лечения плацебо (т.е. неактивным, замаскированным) перед проведением рандомизации.

**Все параметры эффективности и безопасности должны быть подтверждены документально, начиная с момента исходного состояния для последующего сравнения с изменениями, проводимыми в процессе экспериментального лечения.**

**Плацебо-контроль (Placebo Control).** Технология плацебо-контроля, известная как технология «негативного контроля» (negative control), включает лечение испытуемого неактивным веществом, которое невозможно отличить от экспериментального лекарственного средства ни по каким признакам (например, по внешнему виду, вкусу, запаху). Контролируемые исследования с применением плацебо обеспечивают сравнение эффектов нового лекарственного средства с эффектами плацебо. Контролируемые исследования с применением плацебо представляют собой точный способ демонстрации эффективности экспериментального лекарственного средства. В тех случаях, когда такие исследования этичны, они необходимы, чтобы получить одобрение контролирующих органов на применение данного препарата. Регистрируемые показатели эффекта плацебо должны быть меньше, чем эффект лекарственного средства, и поэтому для их демонстрации требуется меньшее количество пациентов. Контролируемые исследования с применением плацебо представляют собой надежный способ демонстрации эффективности лекарственного средства на стадии его регистрации.

**Плацебо-контроль является этичным только в тех случаях, когда испытуемые не наносят себе существенного вреда, обходясь без лекарств.**

Например, было бы неэтично в конкретной группе пациентов заменить существующие курсы лечения СПИДа или рака на плацебо с целью оценки нового лекарственного вещества. В таких случаях для изучения эффективности лечения используются технологии активного контроля или контроля по архивной статистике, что будет подробно описано ниже. Иногда эффективность новых курсов лечения оценивается в сравнении с существующими стандартными курсами.

**Активный контроль (Active Control).** В активный, или «позитивный контроль» (positive control), включается лечение с применением лекарственного препарата, являющегося эффективным относительно исследуемого показания. Как и плацебо, лекарство активного контроля не отличается от изучаемого препарата благодаря применению технологии «двойной маскировки» (double dummy). В соответствии с этой технологией, позволяющей соблюдать принципы слепого исследования при назначении двух различных лекарственных форм, которые внешне не идентичны, подготавливаются препараты для лечения А (активный препарат и неотличимое от него плацебо) и лечения Б (активный препарат и плацебо). Испытуемые получают два одинаковых набора препаратов: либо активный препарат А и плацебо Б, либо плацебо А и активный препарат Б.

Лекарства активного контроля используются в случаях, когда:

- неэтично применять плацебо;
- в интересах маркетинга желательно применять препарат, эквивалентный какому-либо другому продукту;

- сравнение эквивалентности требуется для контрольно-разрешительных органов или для фармакоэкономического анализа.

Значение термина «эквивалентность» определяется при планировании исследования и должно быть отражено в Протоколе. Например, лекарственное средство против рака может быть определено в качестве эквивалента другого лекарственного средства на основе коэффициента реакции в пределах 15% от коэффициента реакции на лекарство активного контроля. Если число наблюдений было достаточным, чтобы исключить разность в 15%, данное лекарство активного контроля может быть использовано для демонстрации эффективности экспериментального препарата. Кроме того, подобное исследование может выявить преимущество в меньшей токсичности или другой преобладающий признак по отношению к препарату активного контроля. *Активный контроль более значим для маркетинговых целей, чем контроль плацебо.*

**Контроль по архивной статистике, или исторический контроль (Historical Control).** Контроль по архивной статистике позволяет сравнить экспериментальный курс лечения с существующими данными об исходах конкретного заболевания. При многолетних наблюдениях технология контроля по архивной статистике используется в том случае, когда не существует другого эффективного метода лечения известной патологии или редкого заболевания. Например, исходы операций по пересадке органов и применение соответствующих лекарств на ранних этапах развития трансплантологии оценивались с использованием технологии контроля по архивной статистике. Эта технология иногда может применяться при оценке лекарств против рака.

**Экспериментальный курс лечения (Experimental Treatment).** Экспериментальный курс лечения, представляющий собой лечение изучаемым лекарственным средством, должен быть изучен по следующим параметрам:

- лекарственная форма;
- способ применения;
- режим приема;
- сроки лечения;
- тип дозировки (например, фиксированный, гибкий, титрованный).

Большинство характеристик экспериментального курса лечения относится к проблемам, которые решаются в клинике, например:

- Следует ли лечить, применяя различные лекарственные формы: таблетки? капсулы? жидкую суспензию?
- Следует ли лечить, назначая лекарство внутрь? Ректально? Подкожно? (способ применения)
- Следует ли лечить, назначая его раз в день? Четыре раза в день? По необходимости? (режим дозирования)
- Следует ли лечить, назначая продолжительный курс терапии в течение недели? 10 дней? И т.д. (сроки лечения).

Анализ типа дозировки представляется особенно важным при проведении клинического исследования. Существуют определенные типы исследований, которые соответствуют двум типам дозровок - фиксированному и титрованному. *Исследования фиксированного типа дозировки характеризуются рандомизацией испытуемых в зависимости от лечебной дозы экспериментального препарата.* Такое исследование позволит получить информацию о реакции на лечебную дозу. *В исследовании титрованного типа дозировки все испытуемые отобраны случайной выборкой и титруются либо по максимально переносимой, либо по оптимальной дозе.* При таком типе исследований шансы получения лечебного эффекта значительно увеличиваются.

**Планирование этических, эффективных технологий контроля.** Контрольный курс лечения также должен отвечать условиям экспериментального курса. Дополнительные сведения о приведении этих курсов в соответствие будут представлены далее. При планировании исследований с использованием контрольных курсов лечения необходимо руководствоваться следующими основными принципами, характеризующими этические и эффективные контрольные курсы лечения.

- Оба курса лечения должны быть этически оправданными.
- Оба курса лечения должны учитывать интересы охраны здоровья испытуемых.
- Каждый курс лечения должен быть приемлемым для пациента, исследователя и Этического Комитета.
- Эффективность и безопасность экспериментального курса лечения должны быть обоснованы.
- Предполагается, что польза от применения данного курса лечения будет значительно больше, чем связанные с лечением риски.
- Способ введения препарата при экспериментальном лечении должен быть одинаковым для всех лечебных групп (исключение составляет сравнительное исследование эффективности препарата при приеме внутрь и внутривенном введении, например, отдельных антибиотиков).

**Испытуемые.** Теоретически, испытуемые в качестве объектов исследования являются представителями конкретной группы пациентов. Группы формируются на основе отбора по показателям, которые оказывают или могут оказать влияние на исход заболевания или эффект лекарственного средства (хотя исследование фазы I на здоровых добровольцах не дают информации об эффектах действия лекарственного средства на пациентов). При исследовании новых лекарственных средств группы пациентов отбираются по более строгим критериям, особенно на ранних этапах исследования. Обычно это делается из соображений безопасности.

Конкретный этап исследований лекарственного средства определяет выбор критериев отбора пациентов. Исследовательская группа обычно расширяет критерии включения/исключения в ходе разработки лекарствен-

ного средства. Таким образом, определяемая в самом широком смысле принадлежность испытуемого к конкретной группе населения находит свое отражение в критериях приемлемости, которые характеризуют постмаркетинговые исследования IV фазы.

На ранних фазах исследования испытуемые, отобранные по строгим критериям принадлежности к конкретной группе населения, являются более однородными по своим характеристикам, что позволяет определить эффект лекарственного средства даже при небольших выборках и защитить пациентов от возможных рисков и осложнений. Результаты исследований со строгими критериями отбора (включения) пациентов легче интерпретировать, так как, чем меньше количество переменных, тем меньше искажение результатов. Однако с практической точки зрения, когда критерии отбора пациентов определены достаточно строго, могут возникнуть значительные трудности с подбором испытуемых в группы.

Приемлемость набора определяется по критериям включения (inclusion criteria) и исключения (exclusion criteria).

Критерии включения определяют основные характеристики, которые должны быть представлены в интересующей исследователя конкретной группе населения.

Критерии исключения обеспечивают безопасность исследований благодаря исключению тех пациентов, у которых действие лекарственного средства может привести к проблемам, связанным со здоровьем. Они также обеспечивают исключение тех факторов, которые могут нанести ущерб результатам исследования. Критерии включения/исключения обычно используются для определения групп населения, подлежащих исследованию, исходя из следующих показателей:

- возраст,
- пол,
- диагноз,
- длительность заболевания,
- тяжесть заболевания,
- исключение из группы в связи с болезнью или наличием в анамнезе ранее перенесенных заболеваний,
- исключение из группы в связи с различными видами лечения и другими обстоятельствами.

Этические соображения иногда суживают рамки критериев приемлемости или предъявляют специфические требования к участникам исследования. Например, женщины в детородном возрасте должны быть исключены из исследований на ранних фазах разработки лекарственного средства, когда его воздействие на плод еще до конца не изучено в экспериментах на животных. На более поздних стадиях участие женщин детородного возраста должно оцениваться отдельно в каждом конкретном случае. Кроме того, они должны дать согласие на применение стандартной формы контрацепции в течение конкретного периода времени до, во время и после проведения исследования. То же самое касается и лиц, которые юридически или этичес-

ки не имеют права давать информированное согласие - например, несовершеннолетние или лица с ограниченными умственными способностями - они могут быть включены в исследование только в том случае, если родитель или законный опекун дает согласие от их имени.

Последнее правило, которым следует руководствоваться при отборе испытуемых: при наличии каких-либо сомнений - сужать критерии. Четкое и однозначное доказательство пользы лекарственного средства в пределах правильно и тщательно отобранной группы пациентов представляет большую ценность, чем неоднозначные результаты, полученные при исследовании лиц, принадлежащих к слишком разнородным группам населения.

#### Критерии конечных показателей (Endpoint Measures).

В плане исследований необходимо указать основной конечный показатель эффективности, по отношению к которому будет оцениваться изучаемое лекарственное средство, должна быть также указана временная точка (точки), когда такая оценка должна производиться. Также необходимо провести оценку безопасности. Выбор окончательного показателя эффективности представляет самый важный и предельно значимый элемент исследования. В конечном итоге от него зависит принятие решения по планированию всей исследовательской деятельности.

Конечные показатели эффективности и безопасности, которые отвечают требованиям контролирующих органов и потребностям рынка, должны опираться на достоверные, надежные, максимально объективные и клинически релевантные (значимые) критерии.

Критерий достоверности (Valid Measures) - критерий, посредством которого осуществляется оценка исходной характеристики, для определения которой он вводится. Определение научно-обоснованной достоверности подтверждает объективность оценки результатов эксперимента.

В ряде исследований для определения конечного показателя используется критерий-заменитель - суррогатные, или «мягкие» точки (surrogate measure), предназначенный для оценки лечения. Например, в исследованиях препарата для лечения артериальной гипертензии вместо конечного показателя - снижения количества летальных исходов, используется критерий-заменитель, характеризующий снижение объективных показателей артериального давления. Критерий-заменитель широко используется вместо конечных показателей, так как с его помощью можно оперативно в ходе клинических испытаний продемонстрировать эффективность нового лекарственного средства. Применение критериев-заменителей для определения основного конечного показателя требует подтверждения их достоверности.

В остальных случаях применение критериев-заменителей представляется рискованным, пока не установлена их корреляция с фактическими клиническими исхо-

дами. Примером подобного риска служит ситуация, в которой факт уменьшения приступов аритмии был использован в качестве критерия заменителя при оценке частоты случаев внезапной смерти, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Было показано, что исследуемые антиаритмические препараты улучшают сердечный ритм, и на этом основании они были рекомендованы к применению. Однако дальнейшие исследования показали, что при лечении аритмии новыми препаратами частота смертельных исходов в группе больных с аритмией увеличивается.

Поскольку существует риск неправильного выбора критериев-заменителей, органы контрольно-разрешительной системы требуют проводить *целенаправленные* клинические исследования, либо представлять *достоверные* доказательства того, что заменители конечных показателей объективны. Если возможно, при выборе критерия необходимо использовать наиболее прямой, обоснованный и широко применяемый критерий. На решающих этапах исследования (например, исследования фазы III, которые дают подтверждение безопасности и эффективности лекарственного средства) не следует вводить новые критерии оценки полученных данных. Как правило, *органы контрольно-разрешительной системы подвергают сомнению результаты исследований эффективности, если они основаны на только что разработанных и недостаточно достоверных критериях.*

**Критерии надежности (Reliable Measures)** - это критерий, подтверждающий стабильность полученных результатов в ходе нескольких курсов применения лекарственного средства. Чем меньше результаты одного измерения противоречат всем полученным данным или чем меньше оценка одного специалиста противоречит результатам другого, тем более надежным является избранный критерий.

**Критерии объективности (Objective Measures).** Чем объективнее критерий, тем выше вероятность его надежности. Оценка объективности основывается на такой технологии измерения, при которой субъективный фактор минимален, или он вообще исключен. Объективные оценки (например, показания прибора) предпочтительнее субъективных.

**Клинически значимые критерии (Clinically Relevant Measures).** Критерии должны быть **клинически значимыми**, если они впоследствии будут влиять на принятие решения врачами и пациентами. При проведении исследований, направленных на получение официального одобрения, эти критерии должны восприниматься органами контрольно-разрешительной системы как клинически значимые. Если после получения одобрения зафиксированные клинические данные не значимы для медицинского сообщества, то исследование не принесет существенной пользы для достижения маркетинговых целей.

В других статьях журнала Вы можете получить более подробную информацию об исследовании исходов (**outcomes research**). Их результаты имеют отношение к

эффектам лечения на основе конечных показателей, таких как уровень качества жизни пациентов, использование финансовых ресурсов или другие показатели экономического характера. Критерии качества жизни считаются наиболее клинически значимыми конечными показателями.

**Определение степени воздействия.** После утверждения курсов лечения, определения состава испытуемых, которым лечение будет назначено, и методов оценки реакций испытуемых на лечение определяются параметры ожидаемого воздействия экспериментального препарата на организм.

Например, в исследовании антагониста  $Ca^{++}$  с использованием в качестве контроля плацебо ожидаемым эффектом от приема лекарственного средства может быть снижение диастолического артериального давления на 4 мм рт.ст. в сравнении с плацебо. Это численное выражение эффекта вместе с критерием изменчивости позволит позднее определить эталонную величину эффекта. При проведении исследования с использованием активного контроля ( $\beta$ -блокатор) основная цель достигается определением параметров эквивалентности между антагонистом  $Ca^{++}$  и  $\beta$ -блокатором. Эквивалентность может быть определена как снижение диастолического артериального давления в пределах 2 мм рт.ст. в сравнении с эффектом  $\beta$ -блокатора. В результате эталонная величина эффекта станет больше.

Обратите внимание на разницу между численным выражением эффекта и конкретной ответной реакцией испытуемого. Определение численного выражения эффекта - это то, что с точки зрения критерия ожидается от проведения экспериментального курса лечения. Правильная оценка эффекта является залогом успеха любого клинического исследования. Цель ряда исследований заключается в оценке ответной реакции испытуемого. **Испытуемые с ответной реакцией (responders)** - это пациенты, у которых улучшение здоровья наступает при достижении определенного порога. Необходимо помнить, что не требуется определять сам порог реакции. Если в ходе исследований будет использоваться критерий эквивалентности, например, показатель артериального давления, а не будут сводиться критерии эффективности к ответным реакциям у различных категорий больных, то полученные данные будут анализироваться иначе. Например, больного, у которого диастолическое артериальное давление упало, по меньшей мере, на 10 мм рт.ст., следует отнести к категории испытуемых с ответной реакцией.

**Технология контроля погрешности: слепое исследование, рандомизация, стратификация**

**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. Например, испытуемые, которые верят в то, что их ле-

чат более эффективно, могут участвовать в исследовании в течение более продолжительного времени, сообщать о лучших результатах и о меньшем количестве побочных эффектов. Исследователи, представляя характер лечения, также могут делать различные умозаключения относительно эффективности, неблагоприятных реакций, коррекций доз или прилагать различного рода усилия, чтобы удержать испытуемого в исследовании.

Погрешность в результате неоправданных ожиданий пациента или исследователя, а также погрешность по другим причинам уменьшается при использовании технологии стандартного контроля, которая включается в большинство клинических исследований.

Методики контроля включают использование контрольных групп, метода слепого исследования, рандомизации со стратификацией (или без нее).

### Методика слепого исследования

**Слепое исследование (blinding)** предполагает, что испытуемый не имеет информации о методах лечения. Слепое исследование исключает влияние субъективных факторов на результаты 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 «слепы» относительно лечения, исследование называют **слепым с двойным контролем или двойным слепым (double-blind)**. При проведении испытания с двойным контролем заказчик/спонсор не должен раскрывать информацию о сущности лечения членам проектной группы, которые руководят исследованием, 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. Например, внешний вид и количество назначенных капсул (таблеток), частота клинических визитов, типы и частота оценок, а также длительность последующего наблюдения должны быть одинаковыми для всех испытуемых в экспериментальной и контрольной группах.

Способы применения плацебо или лекарства активного контроля не должны отличаться от применения исследуемого препарата.

**Двойная маскировка (double dummy)** представляет процедуру «ослепляющего» прикрытия при помощи лекарственного средства активного контроля. Как таблетки, так и капсулы могут быть использованы в качестве двойной маскировки для прикрытия специфики лечения с использованием лекарства активного контроля. Например, если бы капсулы нифедипина сравнивались с таблетками пропранолола, то можно было бы применить методику двойной маскировки. Капсула активного нифедипина и таблетка плацебо назначались бы одной группе, а капсула плацебо и таблетка активного пропранолола - другой. По внешнему виду

и режиму дозировки ни испытуемые, ни исследователь не могли бы отличить лечение с применением нифедипина от лечения пропранололом.

Не все клинические исследования требуют использования маскировки или рандомизации в контрольных группах. Например, испытания фазы I на здоровых добровольцах часто являются слепым исследованием с простым контролем, и период последующего наблюдения после II или III фазы может быть **незамаскированным (открытым) (open-label)**.

Маскировку исследований проводят с соблюдением следующих положений.

- Используют максимальную степень маскировки, соответствующую конкретной ситуации; то есть, метод слепого исследования с двойным контролем (double blinding) предпочтительнее, чем метод слепого исследования с простым контролем (single blinding), соответственно метод слепого исследования с простым контролем лучше, чем открытый метод (open-label). Иногда стоимость лекарственных препаратов может влиять на принятие соответствующего решения.

- Сотрудники, проводящие мониторинг, а также персонал, занимающийся обработкой данных, не должны знать информацию по исследованию.

- Когда требуются объективные оценки результатов лечения, все участвующие в исследовании находятся в неведении. Если есть вероятность того, что исследователь может сделать вывод о характере лечения на основании видимых реакций, например, сухость во рту из-за приема психотропных лекарств (антихолинергические эффекты), другой эксперт дает субъективные оценки эффективности по другим критериям. Все участвующие в исследовании не должны оценивать те аспекты испытания, к которым не имеют прямого отношения. Такая технология называется «**ослеплением» третьих лиц (third-party blinding)**.

- Пациенты в группы лечения выбираются в соответствии с рандомизационными кодами.

**Рандомизация** - назначение испытуемых в группы методом случайной выборки. Она является основой статистического сравнения групп. **Технология рандомизации (randomization)** также предполагает одинаковое распределение переменных, которые могут оказать влияние на исход в группах лечения. Присвоение каждому испытуемому номера по случайному принципу является обязательным при назначении соответствующего лечения. Использование случайных номеров гарантирует, что вероятность попадания в конкретную группу лечения одинакова для всех испытуемых.

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, возраст, анамнез, избыточный вес (когда предполагается, что вес пациента может быть связан с исходом заболевания). Стратификация гарантирует равномерное распределе-

ние указанных факторов в группах лечения. Например, при химиотерапии рака испытуемые могут быть стратифицированы в соответствии с прежней историей болезни, при которой они уже получали определенный класс лекарственных средств. Это гарантирует попадание в каждую группу лечения равного количества испытуемых, имеющих и не имеющих сходную историю предшествующего лечения. Если в Вашем исследовании будет использован прием стратифицированной выборки, то специалиста по статистическому анализу будут особенно интересовать факторы, на которых была основана стратификация. Отбирайте только те факторы, которые прямо влияют на реакцию испытуемых. В целом, простые методы рандомизации предпочтительнее, чем методы стратифицированной рандомизации.

План исследования по технологии полной стратификации предполагает поиск соответствующих пар испытуемых. Испытуемому из группы экспериментального лечения будет подобран другой пациент со сходными характеристиками для группы контроля. Это распределение в группы экспериментального и контрольного лечения также производится на основе принципа случайной выборки. Такой подход имеет ограниченную область применения в связи с тем, что критерием сочетаемости могут обладать только определенные факторы, влияющие на исход лечения, и количество пациентов, необходимое для формирования значимого числа сочетаемых пар, может быть недопустимо большим. Рандомизация позволяет равномерно распределить *все* факторы - известные и неизвестные - среди всех групп лечения.

При технологии слепого исследования испытуемые, исследователь и монитор остаются в неведении относительно характера лечения, которое получает испытуемый. Технология рандомизации исключает чье-либо влияние на процесс распределения испытуемых по группам лечения. Совместное применение технологий слепого исследования и рандомизации предотвращает воздействие на результаты исследования наиболее грубых погрешностей.

#### **Планы клинических исследований**

План исследования включает в себя ранее описанные элементы и прежде всего отражает необходимость использования контрольных групп, способы их формирования и последовательность назначения курсов лечения. Вам необходимо иметь представление о типовых планах, по которым проводят клинические исследования.

- **План исследования в одной группе (single group study)**
- **План исследования в параллельных группах (parallel group study)**
- **План исследования в группах «перекрестной» модели (crossover group study)**

План исследования может состоять из следующих основных стадий:

- **Включение (enrolment)** пациента в исследование происходит в том случае, если он дает Информированное Согласие на участие в испытаниях. Пациент должен добровольно дать информированное согласие и быть включенным в испытание *до того*, как будут произведены какие-либо оценки, определенные Протоколом.

- **Долечебный период (pretreatment period)** включает в себя все процедуры, которые осуществляются перед распределением испытуемых по группам лечения (обычно рандомизация).

- В течение этого периода может быть проведен **скрининг (screening)** на соответствие **критериям включения (inclusion) и исключения (exclusion)**, а также даны оценки, определенные Протоколом, для решения вопроса о приемлемости.

- **Подготовительный период (run-in period)** используется для снижения влияния предшествующего лечения или подготовки потенциального испытуемого к применению исследуемого препарата. Во время подготовительного периода возможно назначение пациенту плацебо. Определение приемлемости может осуществляться на основе оценок, данных во время или после подготовительного периода.

- **Исходное состояние (baseline)** - это оценка эффективности, производимая до начала лечения. Критерии исходных состояний используются для различных целей, включая сравнительную оценку групп перед началом лечения, а также сравнение полученных результатов после лечения.

- Назначение курса лечения происходит *после того*, как испытуемые успешно проходят оценку по критериям включения и исключения. В случае применения рандомизации используются документированные данные для распределения испытуемых в группы (обычно вслепую). Исследовательская группа рассматривает кандидатуры испытуемых, набранных методом рандомизации.

- В фазе лечения проводятся все процедуры, которые следуют за набором испытуемых в группы лечения. Важно, что эта фаза включает лечение и может включать другие этапы:

- **период лечения (treatment period)** - это время, на протяжении которого испытуемый получает исследуемый препарат, являющийся для него экспериментальным или контрольным;

- **ликвидационный («отмывочный») период(ы) (washout period)** используется при «перекрестных» испытаниях и спланирован таким образом, чтобы элиминировать или «ликвидировать» эффекты какого-либо лекарственного средства перед назначением нового лечения. Длительность ликвидационного периода зависит от периода полувыведения лекарственных препаратов.

**Период полувыведения (half-life period)** - время, необходимое для того, чтобы половина дозы лекарственного средства была выведена из сыворотки крови. Обычно в качестве адекватного ликвидационного периода лекар-

ственного средства рассматриваются *пять периодов полувыведения*;

- **период с нефиксированной продолжительностью (open extension period)** - это фаза открытого исследования, в течение которой все испытуемые получают экспериментальное лечение. Она следует за фазой слепого исследования с двойным контролем и служит для сбора данных, характеризующих долговременную безопасность лекарственного средства.

**Модель исследования в одной группе (Single Group Design)**

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 лекарства. Структура типичного исследования в одной группе приведена ниже (рис. 2).

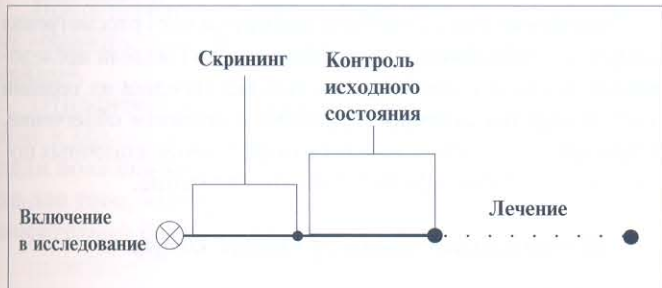


Рис. 2. Схема модели исследований в одной группе.

Модель одной группы может быть использована в I фазе исследований, в которой принимают участие здоровые добровольцы. Модели исследований в одной группе обычно не используются в III фазе испытаний. Тем не менее, такие модели полезны при проведении некоторых экспериментальных курсов лечения, например, с применением антибиотиков. В одной группе может быть достаточно выделения возбудителя в чистой культуре, а эффективность антибиотика можно оценить на изолированном штамме микроорганизма после завершения курса лечения. Такая модель служит дополнением к другому типу исследований, при котором клиническое улучшение оценивается в ходе испытаний, контролируемых методом активного лекарственного контроля.

Главным недостатком модели исследований в одной группе является отсутствие группы сравнения. Эффекты экспериментального лечения не могут быть дифференцированы от эффектов других переменных.

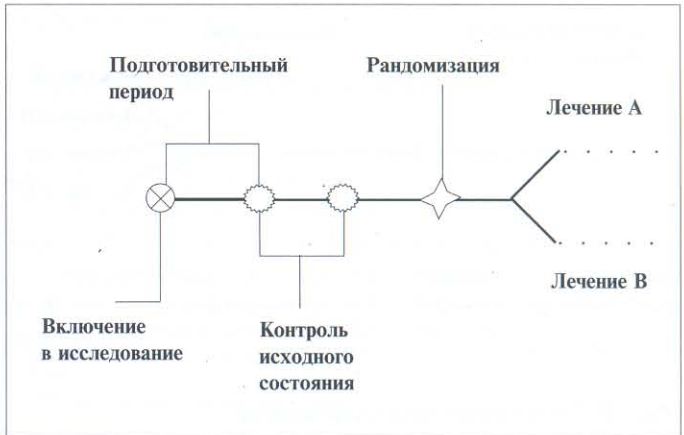


Рис. 3. Схема модели исследований в параллельных группах.

**Модель исследования в параллельных группах (Parallel group Design)**

При проведении исследований в параллельных группах испытуемые двух или более групп получают различные курсы лечения или различные дозы лекарственного средства. Для достижения статистической достоверности испытуемые распределяются по группам методом случайной выборки. Рис. 3 иллюстрирует типичную модель простого исследования в параллельных группах.

Модели исследований в параллельных группах считаются наиболее оптимальными для определения эффектов лечения и формулирования выводов на основе полученных результатов. Большинство клинических испытаний относится к исследованиям в параллельных группах. Контролирующие органы чаще всего отдают предпочтение данному типу клинического изучения лекарственных препаратов, поэтому основные исследования III фазы проводят в параллельных группах.

Исследования в параллельных группах являются дорогостоящими, требуют длительного времени и большого количества испытуемых. Однако высокая стоимость работ в этом случае часто является оправданной, поскольку их результаты, как правило, предельно ясны.

В определенных ситуациях клинического тестирования в параллельных группах могут быть использованы два варианта простых исследований. Этими вариантами являются факториальные и неоднородные модели. Модели реализуются в параллельных группах, и полученные данные обосновываются специфическими приемами сравнения.

**Факториальная модель**

**Факториальная модель (Factorial Design)** - это модель исследований, в которых принимают участие несколько параллельных групп. Исследования на этой модели полезны, когда предстоит изучить комбина-



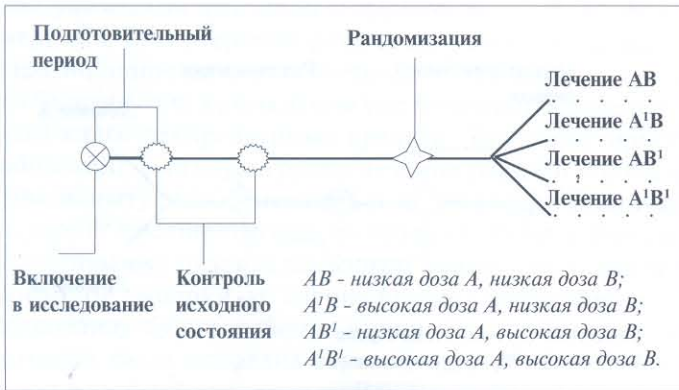


Рис. 4. Схема факториальной модели исследований.

ции различных препаратов и схем лечения. На рис. 4 представлена схема факториальной модели исследования.

Факториальная модель полезна при оценке комбинированных лекарственных средств: антидепрессант в комбинации с седативным препаратом или антигистаминный препарат в комбинации с анальгетиком. Модель демонстрирует аддитивный (взаимоусиливающий) эффект двух препаратов. Вместо препаратов А и В с низкими дозами может быть использовано плацебо (рис. 4). Недостатком факториальной модели является необходимость привлечения большого количества испытуемых и как следствие увеличение затрат на проведение исследований.

**Неоднородная (прерываемая) модель «прекращения терапии» (Withdrawal (Discontinuation) Design)**

Неоднородная модель - это вариант исследований в параллельных группах, где все испытуемые вначале получают экспериментальное лечение, затем для продолжения экспериментального лечения пациенты с соответствующими реакциями рандомизируются в группы с применением технологии 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. На рис. 5 представлена схема неоднородной модели исследований.

Неоднородная модель исследований особенно эффективна для оценки лекарственных средств, предназначенных для терапии трудноизлечимых заболеваний. При проведении таких исследований только небольшой процент испытуемых демонстрирует реакции на лечение. Период лечения используют для идентификации ответных реакций, а фаза рандомизации по неоднородной модели используется для демонстрации того, что данная реакция является реальной, а не реакцией на плацебо. Кроме того, неоднородные модели используют для изучения рецидивов.

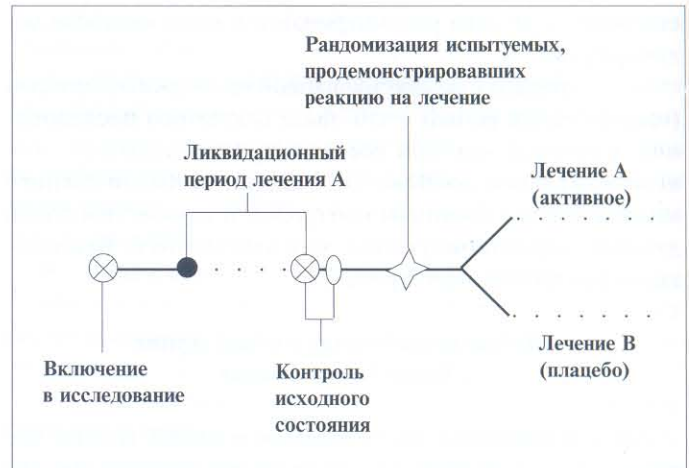


Рис. 5. Схема неоднородной модели исследований.

Недостатками неоднородных моделей является большое количество испытуемых, которые изначально получают лечение с целью выявления ответных реакций, а также большая длительность исследования.

Подготовительный период должен длиться достаточно долго, чтобы состояние пациентов стабилизировалось и более четко выявлялся эффект лекарственного средства. Следует отметить, что процент испытуемых, исключенных из этих исследований, может быть высоким.

**Этические нормы требуют внимательного рассмотрения вопросов, связанных с применением этой модели исследований, в связи с необходимостью исключения из терапии того лекарства, которое приносит пациентам облегчение.** Строгий мониторинг и четкое определение конечных показателей имеют первостепенное значение.

**«Перекрестная» модель (Crossover Design)**

В отличие от планов исследований в параллельных группах, «перекрестные» модели позволяют оценить эффекты как изучаемых лекарственных средств, 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. В некоторых «перекрестных» моделях используют предварительное «перекрещивание», это означает, что пациенты, которых исключают из исследований на стадии лечения, могут быть переведены в группы альтернативного лечения раньше запланированных сроков. На рис. 6 представлена схема типичной «перекрестной» модели исследований.

«Перекрестные» модели обычно используют для изучения фармакокинетики и фармакодинамики, когда ставится задача осуществить контроль variability 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. Однако иногда возникают трудности в интерпретации результатов. Эффекты одного лечения могут смешиваться с эффектами последующего. Бывает сложно отличить эффекты последовательного лечения от эффектов индивидуальных курсов. При проведении клинических испытаний «перекрестная» модель обычно требует больше времени, чем исследования в параллельных группах, ввиду того, что каждый пациент проходит, как минимум, два периода лечения плюс ликвидационный период. Также эта модель требует получения большего количества характеристик для каждого пациента.

При относительно постоянных клинических условиях «перекрестная» модель является эффективной и надежной.

Относительно низкие требования, предъявляемые к объему выборки, делают «перекрестные» модели полезными при ранней клинической разработке для того, чтобы облегчить принятие решений относительно более объемных моделей параллельных

исследований. Поскольку все испытуемые получают изучаемое лекарственное средство, то «перекрестные» исследования также эффективны и для оценки безопасности.

Опыт, знание литературы, отчетов по исследованиям и другой информации значительно поднимут уровень подготовки по рациональному применению знаний и опыта в выборе моделей исследования. Кроме того, специалист по статистическому анализу сможет подтвердить правильность выбора и предложить варианты решений, уместных для реализации сложных исследовательских задач.

**Роль специалиста по статистическому анализу при планировании исследования.** Специалист по статистическому анализу имеет исключительное значение для планирования исследования по всему набору статистических проблем. Существуют различные варианты определения данного эксперта по статистике. В данной статье термин «специалист по статистическому анализу» используется для обозначения специалиста по методам статистического анализа, применимым в клинических исследованиях.

Специалист по медико-биологической статистике является полезным источником информации по некоторым аспектам планирования исследования:

- методы анализа, включая статистические тесты (тест);
- объем выборки;
- мощность теста;
- план рандомизации;
- правила выполнения промежуточного анализа (если это необходимо).

**Принятие решения.** Специалист по статистическому анализу может указать на преимущества и недостатки

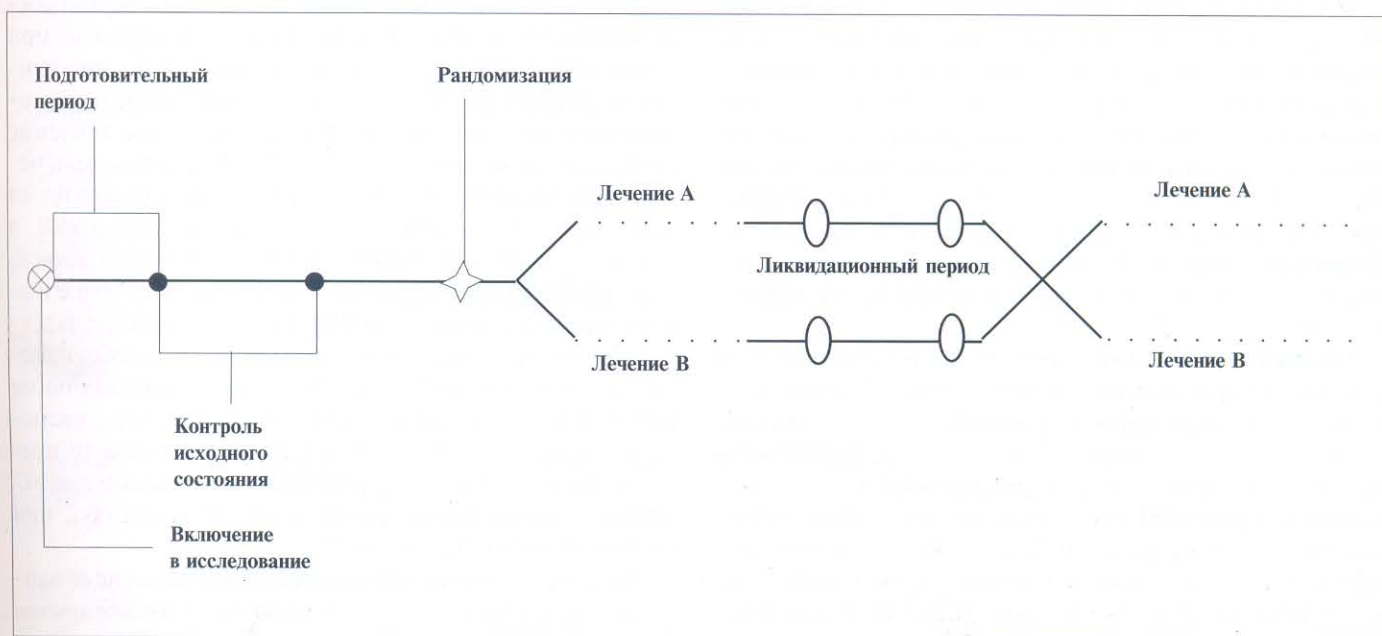


Рис. 6. Схема «перекрестной» модели исследований.

различных вариантов моделей исследования, но окончательное решение об использовании той или иной модели является результатом совместных усилий проектной группы. Подобное сотрудничество распространяется на определение целей исследования, вариантов статистического анализа, степени эффекта и объема выборки. Специалист по статистическому анализу включает в план статистического анализа медицинские формулировки и концепции.

**Статистические концепции.** Круг вопросов, раскрываемых в данной статье, ограничен основными концепциями, которые применяются при интерпретации всех этих тестов. Специалист по статистическому анализу отбирает тот статистический метод, который подходит для анализа данных в конкретном случае. Например, статистические методы, используемые для оценки величины эффекта, отличаются от методов, используемых при проверке гипотезы. Выбор статистических методов анализа должен проводиться при планировании исследования.

**Вероятность ошибки.** Статистические результаты клинических исследований формулируются в форме вероятностных утверждений, а не в форме аксиом. Например, результаты могут включать оценку вероятности того, что различия в параметрах являются следствием действия случайных факторов. Такие вероятностные положения действительно создают предпосылки для ошибочных утверждений в заключении.

Известно два типа возможных ошибок при проведении клинических исследований.

- Тип I (ложно-положительная), или ошибка первого рода, вероятность которой обычно называется альфа.
- Тип II (ложно-негативная), или ошибка второго рода, вероятность которой обычно называется бета.

**Ошибка первого рода (ложно-положительная/false positive)** представляет собой *неправильный вывод о том, что наблюдаемый эффект, который интересует исследователя, является следствием применения лекарственного средства, в то время как этот эффект лишь следствие случайности, или, другими словами, находим различия там, где их нет.* Вероятность совершения ошибки типа I обозначается как альфа ( $\alpha$ ). Максимально приемлемая вероятность ошибки I типа называется **уровнем значимости**. В клинических исследованиях величина вероятности ошибки I типа обычно не превышает 5%.

**Ошибка типа II (ложно-негативная/false negative)** - *не выявлен эффект, который интересует исследователя, в то время как этот эффект существует, или другими словами, не находили различия там, где они есть.* Вероятность совершения ошибки II типа обозначается как бета ( $\beta$ ). Контроль ошибок II типа представляет особую заботу при проведении испытаний III фазы, когда действительный эффект лекарственного средства может быть незамечен. Обычно проблемы решают за счет больших объемов выборки, что увеличивает мощность теста. Ее можно вычислить путем вычитания единицы вероятности

ошибки II типа. Например, несколько ранних исследований стрептокиназы не продемонстрировали пользу от раннего применения этого препарата после инфаркта миокарда. Как показали последующие исследования, причиной ошибки II рода (ложно-негативной) был небольшой объем выборки.

**Значение вероятности (P-value).** **P-значение** – вероятность ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий или, другими словами, вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии статистически значимых различий в эффектах. Если в результате статистического сравнения экспериментальной и контрольной групп значение P составляет менее 0,05, то вероятность различий, являющихся следствием только лишь случайности, составляет не более 5%, то есть различия статистически значимы.

При планировании исследования можно использовать общепринятые ориентиры для значений вероятности.

В клинических исследованиях принято:

- $p > 0,05$  не является статистически значимой;
- $p \leq 0,05$  является статистически значимой;
- $p \leq 0,01$  высокая степень статистической значимости.

**Доверительный интервал (Confidence Interval).** Для сравнения величины эффекта или оценки степени эквивалентности двух курсов лечения специалист по статистическому анализу часто рассчитывает доверительные интервалы, которые характеризуют диапазон изменений параметра в пределах границ погрешностей определений.

**Этот интервал дает определенную степень надежности, чаще всего 95%, показывающую, что показатель действительного эффекта располагается в пределах интервала.**

Доверительные интервалы и значения вероятности находятся в прямой зависимости. Например, при проведении определенного исследования экспериментальный препарат для лечения артериальной гипертонии понижает диастолическое артериальное давление на 8 мм рт.ст. больше, чем плацебо. Исследователь использует крайние значения артериального давления для определения доверительных интервалов в 95%, в пределах разности средних величин и делает вывод, что показатель варьирует от 4 до 12 мм рт.ст. Это означает, что с вероятностью 95% разность между эффектами экспериментального препарата и плацебо изменится от 4 до 12 мм рт.ст. Поскольку доверительные интервалы не содержат значения 0 (отсутствие разности), то исследователь делает вывод, что новый препарат является более эффективным средством для лечения артериальной гипертонии, чем плацебо, при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

**Мощность теста.** *Потенциал исследования по обнаружению разности в том случае, когда в результате лечения действительно обнаруживается разность, называется мощностью теста.* Мощность теста рассчитывается путем

Таблица 1.

**Варианты и характеристики плана исследования**

Характеристика плана исследования	Варианты и критерии (условия)
Задачи исследования	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Экспериментальный курс лечения (изучаемое лекарственное средство)</li> <li>● Контрольный курс лечения</li> <li>● Испытуемые</li> <li>● Критерии эффективности и безопасности</li> <li>● Определение позитивного результата</li> </ul>
Экспериментальный курс лечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Форма дозировки</li> <li>● Способ применения</li> <li>● Режим приема</li> <li>● Дозировка</li> <li>● План подбора дозы</li> <li>● Срок лечения</li> </ul>
Контрольный курс лечения	<p><b>Контроль исходного состояния</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Основные оценочные замеры эффективности до начала лечения</li> <li>● Проводится после безлекарственного периода или после контролируемого подготовительного периода при помощи плацебо (<b>плацебо-контроль</b>)</li> <li>● Неактивное вещество</li> <li>● Неотлично по внешнему виду от экспериментального лекарства</li> <li>● Контроль эффекта плацебо</li> <li>● Обнаружение эффекта экспериментального лекарства в небольших объемах выборки</li> </ul> <p><b>Активный контроль</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Активное, с доказанной эффективностью лекарственное средство, распространяемое на рынке</li> <li>● Неотлично по внешнему виду от экспериментального лекарства</li> <li>● Контроль эффекта плацебо</li> <li>● Может продемонстрировать эквивалентность или превосходство экспериментального лекарства</li> </ul> <p><b>Контроль по архивной статистике</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Соответствующий экспериментальным испытуемым</li> <li>● Демонстрирует эквивалентность экспериментального лекарства</li> </ul>
Испытуемые	<p><b>Клинические характеристики выбранной группы населения</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Возраст</li> <li>● Пол</li> <li>● Диагноз</li> <li>● Длительность заболевания</li> <li>● Тяжесть заболевания</li> <li>● Исключенные из набора по истории болезни</li> <li>● Исключенные из набора в связи с другими видами лечения и обстоятельствами</li> </ul>
Критерии эффективности и безопасности	<p><b>Определение конечного показателя эффективности (или безопасности)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Достоверность</li> <li>● Надежность</li> <li>● Объективность</li> <li>● Клинически значимый</li> </ul> <p><b>Использование только обоснованного критерия-заменителя</b></p>
Определение испытуемых с позитивной реакцией	<p><b>Величина улучшения при измерении конечного показателя эффективности определяется как клинически значимая</b></p>
Технологии контроля погрешностей	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Группы контроля</li> <li>● Слепое исследование с двойным контролем</li> <li>● Рандомизация</li> </ul>
Модели исследования	<ul style="list-style-type: none"> <li>● В одной группе</li> <li>● В параллельных группах</li> <li>- Факториальная</li> <li>- Неоднородная (Прерываемая)</li> <li>● «Перекрестная»</li> </ul>
Роль специалиста по статистическому анализу	<p><b>Вклад специалиста по статистическому анализу</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Статистические методы</li> <li>● Объем выборки</li> <li>● Модели исследования</li> <li>● Мощность теста</li> </ul>

вычитания из единицы значения бета. Мощность теста на уровне 80% считается достаточной для большинства исследований.

Как мощность теста, так и ошибка первого типа (альфа) соотносятся с объемом выборки. Специалист по статистическому анализу может дать ответ, в какой степени увеличение мощности или уменьшение значения альфа зависит от объема выборки для получения статистически значимых различий. После этого можно рассчитать изменение финансовых затрат, связанное с увеличением объема выборки.

**Параметрические и непараметрические методы анализа.** Выбор типа статистического метода анализа, который рекомендуется специалистом по статистическому анализу, будет зависеть от характера данных, определяющих конечную цель исследования. Статистические методы подразделяются на два крупных класса: параметрические и непараметрические. Если замеры осуществляются в течение всего исследования и они равномерно распределены во времени или если объем выборки является достаточно большим, то применяются приемы параметрического (parametric) метода. Если замеры распределены во времени неравномерно или объем выборки ограничен, могут применяться процедуры непараметрического (nonparametric) статистического метода. Непараметрический метод анализа может использоваться для более надежного подтверждения выводов, сделанных на основе параметрического анализа.

**Специалист по статистическому анализу вычисляет объем выборки.** Количество испытуемых, необходимых для исследования, определяется четырьмя основными факторами:

- величиной эффекта лечения (т.е. разностью между курсами лечения в связи с первичной переменной эффективностью);
- уровнем значимости (ошибка I типа);
- вариабельностью показателя эффекта лечения;
- мощностью теста (единица минус вероятность ошибки II типа).

Оценка вариабельности параметра эффективности может быть получена из литературы или определена на основе данных предварительных исследований. Также она может быть известна отдельным специалистам, имеющим опыт в данной области. Вариабельность или изменчивость оказывает влияние на объем выборки: чем меньше изменчивость переменной эффективности, тем меньше объем выборки, необходимый для выявления различий в эффекте лечения.

Перед тем как приступить к определению объема выборки, специалист по статистическому анализу учитывает все аспекты плана исследования. Например, если в исследовании оценивается более одного параметра, то, скорее всего, потребуются больший объем выборки.

*Когда специалист по статистическому анализу определяет количество испытуемых для проведения исследо-*

*ваний, то это должны быть лица, которые отобраны для лечения по принципу случайной выборки и на которых эффективность препарата уже определялась по первичному критерию.*

Если ожидается повышенный уровень исключения испытуемых до того, как лекарственное средство начнет оказывать терапевтический эффект, объем выборки должен быть скорректирован в сторону увеличения. Хотя Протокол определяет критерии для одного «поддающегося вычислению» испытуемого, контролирующие органы могут в той или иной форме потребовать отчет обо всех рандомизированных испытуемых, с анализом *предварительно отобранных пациентов* (intent-to-treat-analyses). Существуют разные варианты определений такого анализа. Некоторые специалисты утверждают, что все испытуемые, подвергнутые этому анализу, не должны быть рандомизированы. Другие - что испытуемый должен быть подвергнут рандомизации и принять, как минимум, одну дозу изучаемого медикамента для того, чтобы быть включенным в группу.

**Планирование промежуточного анализа.** Не существует единого мнения по вопросу проведения **промежуточного анализа (interim analysis)** и того, как он может быть выполнен. Любой анализ данных после зачисления в группу исследования хотя бы одного испытуемого и до того, как он прошел всю процедуру оценки, считается промежуточным. Такой анализ должен быть предусмотрен во время планирования исследований и документирован в Протоколе. **Если при уточнении планов применения промежуточного анализа он не попадает в Протокол фазы III, то это может привести к возникновению организационных проблем, особенно в том случае, когда Протокол корректируется на основе данных, полученных в ходе промежуточного анализа.**

Проведение промежуточного анализа увеличивает вероятность ошибки I типа (ложно-положительной). Когда данные просматриваются несколько раз, в результате одного из просмотров может быть обнаружен эффект лечения с номинальным значением вероятности  $\leq 0,05$ . Вероятность того, что эффект лечения случаен, превышает показатель 0,05 и является следствием нескольких просмотров данных. Из-за проведения промежуточных анализов уровень значимости должен быть скорректирован в сторону снижения. Коррекция значения P в сторону снижения может привести к тому, что ошибка I типа будет существенно меньше 5% для каждого отдельного сравнения.

В данной статье описаны лишь основные принципы планирования клинических исследований. В табл. 1 суммированы характеристики и некоторые варианты планирования.