

УДК 616-092.4:519.25

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИИ: ПЛАНИРОВАНИЕ, ОБРАБОТКА ДАННЫХ, ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

© 2016 г. ¹К. К. Холматова, ^{1,2}О. А. Харьковская, ^{1,3-5}А. М. Гржибовский¹Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск;²Арктический Университет Норвегии, г. Тромсё, Норвегия; ³Национальный институт общественного здравоохранения, г. Осло, Норвегия; ⁴Северо-Восточный федеральный университет, г. Якутск;⁵Международный казахско-турецкий университет им. Х. А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан

В статье рассматриваются основы планирования, организации, проведения и статистического анализа данных экспериментальных исследований в медицине и здравоохранении. Представлены основные варианты экспериментальных исследований и возможности интерпретации полученной информации, а также основные преимущества и недостатки этого типа исследований. На практическом примере разбираются главные этапы экспериментальных исследований и статистические методы обработки информации с использованием доступного программного обеспечения. Приводятся примеры различных вариантов экспериментальных исследований, проведенных российскими и зарубежными исследователями в области здравоохранения.

Ключевые слова: экспериментальное исследование, клиническое испытание, рандомизация, маскирование, плацебо

EXPERIMENTAL STUDIES IN MEDICINE AND PUBLIC HEALTH: PLANNING, DATA ANALYSIS, INTERPRETATION OF RESULTS

¹K. K. Kholmatova, ^{1,2}O.A. Kharkova, ^{1,3-5}A. M. Grjibovski¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; ²Arctic University of Norway, Tromsø, Norway;³Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway; ⁴North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;⁵International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan

In this paper we present the basics of planning, carrying out and statistical analysis of experimental studies. We describe the most common types of experimental studies, interpretation of results as well as the main advantages and disadvantages of these studies. Practical examples of experimental studies with step-by-step algorithms of sample size calculation and statistical data analysis using formulas and free software are presented. Moreover, we present a few international and local examples of experimental studies in the fields of clinical medicine and public health.

Key words: experimental study, clinical trial, randomization, blinding, placebo

Библиографическая ссылка:

Холматова К. К., Харьковская О. А., Гржибовский А. М. Экспериментальные исследования в медицине и здравоохранении: планирование, обработка данных, интерпретация результатов // Экология человека. 2016. № 11. С. 50–58.

Kholmatova K. K., Kharkova O. A., Grjibovski A. M. Experimental Studies in Medicine and Public Health: Planning, Data Analysis, Interpretation of Results. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 11, pp. 50-58.

Экспериментальное исследование (experimental study) – эпидемиологическое аналитическое динамическое (проспективное) исследование [4, 7, 14, 17]. Основное его отличие от различных обсервационных исследований [8–11, 13] заключается в том, что автор исследования не является пассивным наблюдателем интересующих его явлений, а сам воздействует на изучаемые объекты с целью оценки последующих изменений. При этом автор самостоятельно волен выбирать объект и характеристики воздействия. Например, если изучается эффект применения какого-либо лекарственного средства, исследователь выбирает препарат, его дозировку, частоту и продолжительность его приема. В связи с тем, что экспериментальные исследования призваны проверять научные гипотезы, прежде всего о наличии или отсутствии связи между факторным и результативным признаками, в области медицины их чаще всего используют для оценки

эффективности проводимых лечебных и профилактических мероприятий. Именно экспериментальное исследование (при надлежащем его проведении) имеет наивысшую степень доказательной способности согласно доктрине доказательной медицины [1, 4, 5]. Краткую характеристику данного типа исследований мы давали в первой статье цикла [12].

В современной литературе можно встретить различные термины, используемые для описания экспериментальных исследований. При изучении работ в области медицины и здравоохранения наиболее часто встречается термин «клинические испытания» (clinical trials) – исследования, которые организовываются для изучения свойств и клинического действия различных лекарственных препаратов. Не следует их путать с клиническими исследованиями (clinical studies), так называют любые исследования с участием человека. В доклинических исследованиях в качестве объекта

исследования используются лабораторные животные или какие-либо биологические или химические модели. Экспериментальные исследования на популяционном уровне (community trials) характеризуются тем, что какое-либо вмешательство направлено на коррекцию факторов риска, действующих одновременно на значительные группы людей, при этом эффект от воздействия на популяцию в целом превосходит воздействие на индивидуальном уровне. В качестве примера можно привести программы по коррекции образа жизни. «Полевые» испытания (field trials) – исследования, которые проводятся не в лечебных учреждениях, а в естественных условиях проживания. В профилактических испытаниях (preventive trials) используются профилактические меры воздействия [2, 4, 7].

Существуют различные варианты планирования экспериментальных исследований, которые определяются следующими факторами [1, 12, 14]:

Наличие контроля в значительной степени помогает оценить непосредственный эффект проводимого воздействия. Если в исследовании отсутствует группа сравнения, состояние пациентов группы вмешательства после лечения соотносят с их исходным состоянием. В данном случае существует высокий риск некорректно оценить результат, который также может быть обусловлен воздействием каких-либо неучтенных факторов, а не только изучаемого вмешательства. Наличие группы сравнения позволяет этого избежать.

1. *Сравнение изучаемого воздействия* может проводиться: а) в контрольной группе с отсутствием лечения; б) с плацебо – внешне аналогичной формой лекарственного препарата, не содержащей в себе действующего фармакологического вещества; в) контролем с назначением стандартной или наилучшей на момент проведения исследования терапии (если на момент исследования в клинической практике существуют официально признанные методы лечения изучаемой патологии); г) дополнительным контролем с назначением различных доз изучаемого препарата. Наличие плацебо, стандартного или контрольного лечения позволяет корректно оценить частоту развития нежелательных исходов, которое можно отнести к эффекту изучаемого воздействия. Отдельным вариантом является проведение перекрестного

экспериментального исследования, когда участники двух групп получают сначала один препарат, а после периода выведения препарата начинают прием препарата другой группы. Мы рассмотрим пример такого исследования в нашей следующей статье.

2. *Наличие случайного распределения* участников на группы воздействия и группы контроля (рандомизация) также приводит к устранению систематических ошибок формирования групп. Основные методы рандомизации подробно описаны в литературе [4, 5].

3. *Процедуры маскирования* (ослепления – blinding) позволяют снизить вероятность субъективной реакции на принадлежность к группе контроля или лечения со стороны как участника, так и персонала исследований. Исследование может быть открытым (open, когда и врач, и участник знают, какое лечение получает последний), простым слепым (single-blind, когда участник не знает, какая терапия назначена, тогда как его лечащий врач этой информацией владеет), двойным слепым (double-blind, когда ни участник, ни врач не осведомлены о типе лечения), тройным слепым (triple-blind, когда участник, врач и организатор исследования, в том числе и тот, кто проводит статистическую обработку информации, не имеют представления о применяемой терапии) [1, 4, 5, 14].

На основании этих факторов можно привести следующую классификацию экспериментальных исследований [1, 4, 7]: 1) пре-эксперимент (нет контрольной группы и соответственно рандомизации); 2) квази-эксперимент (есть контроль, но нет рандомизации); 3) истинный эксперимент (есть контроль и рандомизация), например, рандомизированное контролируемое испытание.

Схема проведения истинного экспериментального исследования представлена на рис. 1.

В связи с тем, что ранее мы приводили подробную характеристику основных этапов исследования [11], рассмотрим только особенности проведения экспериментальных исследований.

Основные этапы проведения экспериментального исследования и статистического анализа результатов:

1. Анализ литературы.
2. Определение основной цели и задач исследования.

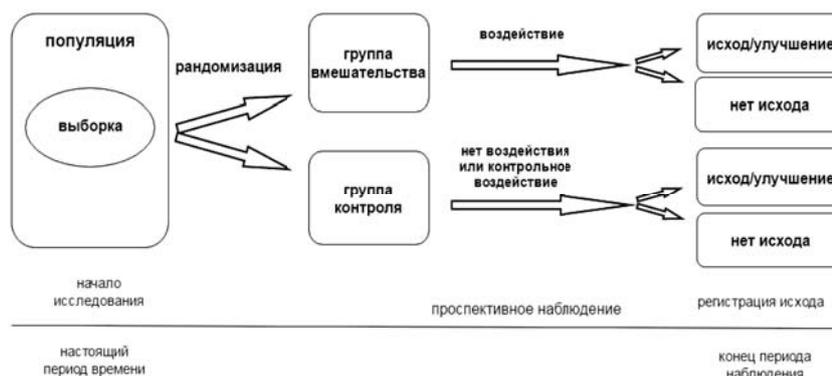


Рис. 1. Схема проведения классического экспериментального исследования

3. Формулировка рабочей гипотезы.

4. Разработка методологии исследования: а) — определение изучаемой популяции; б) — процесс формирования и определение объема выборки (обеспечение принципов достаточности и репрезентативности); в) — определение метода распределения участников на группы вмешательства (основная группа) и контроля. Участники основной группы будут подвергаться изучаемому воздействию (например, им будет назначен изучаемый препарат), а в группе контроля воздействия не будет (данный препарат не будет назначен). Необходимо добиться максимальной сопоставимости (однородности) двух групп, чтобы можно было сделать вывод о том, что потенциально выявленные по окончании исследования различия обусловлены именно изучаемым воздействием, а не другими факторами, при этом соблюдая условие репрезентативности; г) — определение характеристик воздействия изучаемого фактора (определение формы, дозы, режима и длительности приема препарата); д) — определение контрольного вмешательства; е) — определение изучаемого исхода/исходов. Выделяют следующие исходы (конечные точки):

1) первичные («твердые», истинные) конечные точки — клинические состояния, связанные с жизнью участников и/или развитием заболеваний, осложнений заболевания, угрожающих жизни состояний (например, смерть, развитие инфаркта, инсульта, сахарного диабета, метастазы и т. д.). Характеризовать их наличие можно с помощью дихотомических переменных (есть исход / нет исхода); 2) вторичные («мягкие», «суррогатные») конечные точки — различные количественные параметры, связанные с «твердыми» конечными точками, но не всегда отражающие истинную динамику клинических состояний (например, уровень артериального давления, частота сердечных сокращений, концентрация сахара в крови и т. д.). Характеризовать их можно с помощью количественных или порядковых переменных. При оценке эффективности лекарственных препаратов основные выводы должны опираться на первичные конечные точки; ж) — определения периода проведения исследования, сотрудников, сметы и т. д.

5. Получение одобрения протокола исследования этическим комитетом.

6. Сбор фактического материала.

7. Выбор статистических методов для анализа данных (сравнения групп по выбранным показателям для определения влияния изучаемого воздействия на исходы). Подробно с различными методами обработки информации экспериментальных исследований можно ознакомиться самостоятельно [6, 7].

При расчетах в экспериментальных исследованиях применяют тот же принцип распределения значений по четырехпольной таблице и основные показатели, что и в когортных исследованиях (риск развития исхода в группе воздействия, риск развития исхода в контрольной группе, относительный риск развития исхода) [13]. Для оценки терапевтических эффектов

препаратов, видов лечения и профилактики применяют следующие показатели, основанные на изучении первичных конечных точек:

1. Снижение абсолютного риска (absolute risk reduction, ARR) :

$$ARR = \text{Частота исходов в контрольной группе} - \text{Частота исходов в основной группе}$$

2. Снижение относительного риска (relative risk reduction, RRR):

$$RRR = \frac{\text{Частота исходов в контрольной группе} - \text{Частота исходов в основной группе}}{\text{Частота исходов в контрольной группе}}$$

Показатель количества больных, которых необходимо пролечить за определенный период времени для предотвращения одного неблагоприятного исхода (number needed to treat, NNT):

$$NNT = \frac{1}{\text{Добавочный риск}} = \frac{1}{\text{Частота исходов в контрольной группе} - \text{Частота исходов в основной группе}}$$

Для расчета показателя NNT можно использовать бесплатные онлайн-калькуляторы (например, <http://clincalc.com/Stats/NNT.aspx?example>), где представляется также подробное описание проводимых расчетов.

8. Обработка данных.

9. Анализ полученных результатов, формулировка выводов и представление рекомендаций.

С целью практического изучения этапов экспериментальных исследований рассмотрим два гипотетических примера.

В первом случае мы будем изучать препарат для лечения хронической сердечной недостаточности в сравнении со стандартной терапией. Критерии включения: возраст старше 18 лет, любой пол, наличие установленного диагноза хронической сердечной недостаточности (2–4 функциональный класс по классификации NYHA), подписание информированного согласия. Критерии невключения: невозможность следовать протоколу исследования, неблагоприятный прогноз в связи с наличием другого заболевания, несогласие принимать участие в исследовании. В качестве исхода будем учитывать летальный исход от изучаемого заболевания в течение 5-летнего периода наблюдения (твердую конечную точку, качественный признак (да/нет)).

Для расчета размера выборки участников, которых необходимо включить в исследование, можно использовать формулу J. L. Fleiss (1981) и формулу с поправкой на непрерывность (1981) [16]:

$$n = C \frac{p_c q_c + p_e q_e}{d^2} + \frac{2}{d} + 2,$$

где: n – количество участников, которое необходимо будет включить в каждую группу; C – коэффициент, который зависит от требуемой величины альфа-ошибки и статистической мощности исследования. В стандартных медицинских исследованиях используются показатели мощности 80 % и альфа-ошибки 5 %, при которых значение коэффициента – 7,85; p_c – частота (вероятность) наступления события в группе контроля; p_e – частота (вероятность) наступления события в группе воздействия; $q_c = 1 - p_c$; $q_e = 1 - p_e$; $d = |p_c - p_e|$ – так как используется модуль числа, в формулу всегда подставляется положительное значение этого показателя.

Для расчетов с использованием данной формулы можно использовать онлайн-калькуляторы. В связи с тем, что нас интересуют вероятности наступления событий в двух группах, можно также воспользоваться методом расчета размера выборки для когортных исследований [13]. Для этого можно воспользоваться бесплатной программой «Epi Info™» (официальный сайт <http://www.cdc.gov/epiinfo/>). Установив программу, необходимо открыть раздел «StatCalc» – «Sample Size and Power» – «Cohort or cross-sectional». При расчете объема выборки (рис. 2) используются следующие показатели: доверительный интервал («Two-sided confidence level») 95 % и мощность исследования («Power») 80 %; соотношение количества лиц в группах подверженных и неподверженных воздействию фактора, в нашем случае лечению новым препаратом (при равном количестве участников в группах соотношение равно единице); частота исходов в контрольной группе («% outcome in unexposed group»): показатель желательности найти в опубликованной литературе (вероятность смерти в течение пяти лет у лиц с сердечной недостаточностью предполагается 50 %); отношение рисков («Risk Ratio»): по результатам нашего исследования мы ожидаем, что вероятность развития смертельного исхода в группе лечения будет в 1,5 раза ниже по сравнению с контрольной группой 34 % (значение 0,68).

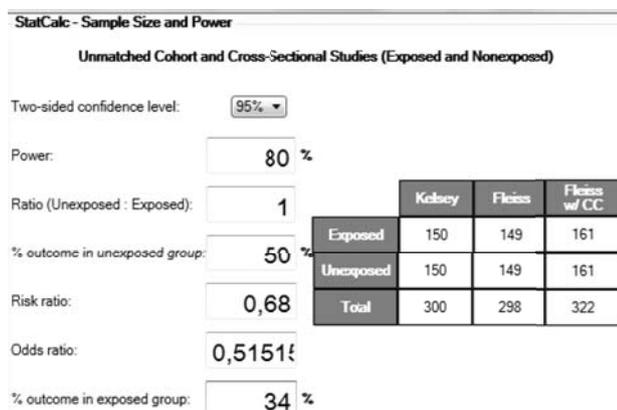


Рис. 2. Расчет объема выборки в программе «Epi Info».

Калькулятор автоматически рассчитывает объем выборки по трем формулам: Kelsey, Fleiss и Fleiss с поправкой на непрерывность. Воспользуемся значе-

нием последней, согласно которой в каждую группу необходимо включить по 161 участнику. С учетом возможного «истощения» выборки (выбывания участников из исследования в связи с переездом, отказом от участия и т. д.) за длительный период наблюдения мы увеличиваем объем выборки на 25 %. Таким образом, для решения поставленной задачи в исследование необходимо включить 400 человек (по 200 человек в каждой группе).

Результаты данного исследования представлены в табл. 1. За период наблюдения из исследования выбыло 18 участников.

Таблица 1

Четырехпольная таблица результатов гипотетического экспериментального исследования

		Смерть (исход)		
		Да	Нет	Всего
Лечение (фактор)	Да (основная группа)	65	125	190
	Нет (контрольная группа)	90	102	192
	Всего	155	227	382

Для сравнения результатов терапии в группах необходимо использовать критерий χ^2 , так как нас интересует сравнение пропорций. Для этого можно воспользоваться онлайн-калькуляторами или вновь программой Epi Info, куда переносим данные из табл. 1 (рис. 3).

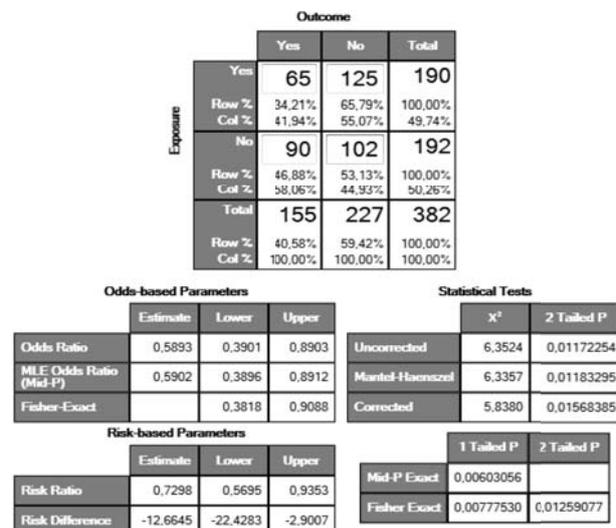


Рис. 3. Расчет критерия χ^2 в программе «Epi Info»

Результаты показывают, что использование нового препарата в дополнение к стандартной терапии для лечения хронической сердечной недостаточности является более эффективным по сравнению со стандартной терапией, так как позволяет снизить частоту летальных исходов до 34 % (65/190) по сравнению с таковой в контрольной группе 47 % (90/192), межгрупповые различия статистически значимы ($\chi^2 = 6,35$, $p = 0,012$).

Мы также можем рассчитать показатели, отражающие эффективность терапии:

1. Снижение абсолютного риска (absolute risk reduction, ARR) :

$$ARR = 0,47 - 0,34 = 0,13.$$

Использование нового препарата для лечения хронической сердечной недостаточности в дополнение к стандартной терапии позволит снизить смертность в течение пяти лет на 13 % по сравнению со стандартным лечением.

2. Снижение относительного риска (relative risk reduction, RRR):

$$RRR = (0,47 - 0,34) / 0,47 = 0,28 (28 \%).$$

Риск развития летального исхода при использовании нового препарата в дополнение к стандартной терапии на 28 % ниже, чем при использовании только стандартного лечения в течение пятилетнего периода.

3. Количество больных, которых необходимо пролечить в течение определенного периода времени для предотвращения одного неблагоприятного исхода:

$$NNT = 1 / (0,47 - 0,34) = 7,69.$$

Для предотвращения смертельного исхода у пациентов с сердечной недостаточностью необходимо, чтобы восемь больных принимали изучаемый препарат в дополнение к основной терапии в течение пяти лет.

В качестве второго гипотетического примера рассмотрим исследование эффективности лечения инфекционного заболевания новым антибактериальным препаратом, конечной точкой в котором будет «суррогатный исход» — количество часов гипертермии от начала лечения антибактериальными препаратами. Пациенты группы вмешательства будут получать новый препарат, а контрольная группа — традиционное лечение существующим эффективным антибиотиком. Кратко разберем математические расчеты.

Провести расчет объема выборки можно по формуле Snedecor-Cochrane (1989) [16]:

$$n = 1 + 2C \left(\frac{s}{d} \right)^2,$$

где: n — количество участников, которое необходимо включить в каждую группу; C — коэффициент, который зависит от желаемой величины альфа-ошибки и статистической мощности исследования. Традиционно используются показатели мощности 80 % и альфа-ошибки 5 %, при которых значение коэффициента равно 7,85; s — стандартное отклонение изучаемого показателя; d — ожидаемое различие между средними значениями показателей в основной и контрольной группе.

Например, из опубликованных статей известно, что стандартное отклонение показателя длительности гипертермии при классической терапии составляет 8 часов, а значимым эффектом будет уменьшение периода повышения температуры на 7 часов.

При расчете получаем $n = 1 + 2 \times 7,85 \times (12/8)^2 = 29$.

С учетом возможного выбывания участников увеличим количество участников в каждой группе до 36 человек. Результаты исследования можно представить в виде вариационных рядов, в которых для каждого участника исследования представлена длительность гипертермии:

1 группа: 68, 55, 71, 67, 70, 54, 57, 64, 66, 73, 72, 62, 67, 74, 55, 70, 68, 65, 63, 71, 72, 67, 65, 68, 63, 59, 50, 44, 70, 68, 52, 73, 58, 61, 69, 62

2 группа: 72, 68, 74, 79, 67, 58, 79, 73, 70, 67, 64, 58, 53, 69, 67, 60, 73, 79, 88, 91, 67, 69, 74, 56, 75, 72, 70, 64, 59, 77, 73, 65, 70, 55, 70, 83

Для проведения статистического анализа можно применить онлайн-калькулятор для расчета критерия Стьюдента (<http://www.socscistatistics.com/tests/studentttest/Default2.aspx>).

T-Test Calculator for 2 Independent Means

Note: You can find further information about this calculator, here.

Success!

Explanation of results

The output of this calculator is pretty straightforward. The values of t and p appear at the bottom of the page. If the text is blue, your result is significant; if it's red, it's not. The only thing that might catch you out is the way that we've rounded the data. The data you see in front of you, apart from the t and p values at the page bottom, has been rounded to 2 significant figures. However, we did not round when actually calculating the values of t and p. This means if you try to calculate these values on the basis of the summary data provided here, you're likely going to end up with a different, less accurate, result. This is especially the case if you're dealing with numbers that are fractions of 1.

Treatment 1 (X)	Diff (X - M)	Sq. Diff (X - M) ²
68	3.75	14.06
55	-9.25	85.56
71	6.75	45.56
67	2.75	7.56
70	5.75	33.06
54	-10.25	105.06
57	-7.25	52.56
64	-0.25	0.06
66	1.75	3.06
73	8.75	76.56
72	7.75	60.06
62	-2.25	5.06
67	2.75	7.56
74	9.75	95.06
55	-9.25	85.56
70	5.75	33.06
68	3.75	14.06
65	0.75	0.56
63	-1.25	1.56
71	6.75	45.56
72	7.75	60.06

Treatment 2 (X)	Diff (X - M)	Sq. Diff (X - M) ²
72	2.33	5.44
68	-1.67	2.78

Рис. 4. Расчет значения критерия Стьюдента с использованием онлайн-калькулятора <http://www.socscistatistics.com/tests/studentttest/Default2.aspx>.

В окна вводим показатели длительности гипертермии у пациентов основной группы («Group 1») и контрольной группы («Group 2»), уровень статистической значимости равен 0,05, и отмечаем, что тип теста двусторонний (рис. 4).

Значение критерия Стьюдента для данного примера составляет $-2,86$, что соответствует уровню статистической значимости $p = 0,006$, что, в свою очередь, позволяет отклонить нулевую гипотезу об отсутствии различий между группами в длительности гипертермии и сделать вывод о том, что есть статистически значимые межгрупповые различия в средних значениях длительности гипертермии.

Рассчитать средние значения и стандартные отклонения (SD) длительности гипертермии в группах можно с использованием любой статистической программы (например, MS Excel). Таким образом, средняя длительности периода гипертермии в основной группе составила 64,3 часа (SD = 7,3), а в контрольной группе – 69,7 часа (SD = 8,7). Разность между средними значениями длительности гипертермии составила 5,4 часа, то есть в экспериментальной группе продолжительность периода гипертермии была статистически значимо меньше, чем в контрольной, что может свидетельствовать об эффективности изучаемого препарата.

Применение параметрических критериев расчета возможно в случае нормального распределения изучаемого признака (в данном случае длительности гипертермии) в обеих группах. При несоблюдении данного условия необходимо производить расчеты с использованием непараметрического критерия U-критерия Манна – Уитни.

Сформулируем основные преимущества и недостатки экспериментальных исследований [1, 2, 7, 14]:

Преимущества экспериментальных исследований:

1. Наиболее точное выявление соотношения во времени воздействия определенного фактора с последующим возникновением исхода (возможность подтверждения причинно-следственной связи).
2. Возможность изучения неизменных во времени факторов риска (пол, генетические особенности, этническая принадлежность и т. д.).
3. Возможность изучения множества исходов.
4. Возможность прогнозирования развития исходов.
5. Возможность непосредственного измерения и оценки инцидентности, абсолютного, добавочного и относительного риска развития исхода.
6. Низкая вероятность наличия ошибок воспроизведения.
7. Высокая доказательная способность и низкая вероятность систематических ошибок при правильном осуществлении методологии.

Недостатки экспериментальных исследований:

1. Высокие финансовые затраты.
2. В некоторых случаях длительный период наблюдения за участниками.
3. Истощение выборки в течение периода наблюдения, способное снизить статистическую мощность исследования.

4. Соблюдение этической безопасности (невозможность изучения влияния вредных воздействий (факторов риска), невозможность использовать плацебо-контроль при наличии рекомендованных лекарственных препаратов в клинических экспериментальных исследованиях).

5. Невозможность изучения мер профилактики редких заболеваний, так как оно требует очень больших размеров выборки.

6. Невозможность изучения заболеваний с длинным промежутком времени от момента появления факторов риска до развития заболевания.

7. Сложность изучения изменяемых во времени факторов риска.

8. Возможность «смещения» результатов, если не будет учтено влияние каких-либо конфаундеров (факторов, связанных как с результативным, так и с факторным признаком).

9. Строгое применение критериев включения в изучаемые группы может приводить к снижению репрезентативности выборки, а значит, результаты, полученные в ходе экспериментальных исследований, не всегда легко экстраполировать на генеральную совокупность.

Таким образом, экспериментальное исследование является наиболее оптимальным для выявления причинно-следственных связей, а также для изучения действия лекарственных препаратов. Двойное слепое рандомизированное контролируемое испытание (РКИ, randomized controlled trial) с точки зрения его методологии является «золотым стандартом» для выявления эффективности лекарственных препаратов. Однако с учетом особенностей проведения исследования и его недостатков РКИ требует значительных финансовых и чаще всего временных затрат, поэтому в настоящий момент основная часть исследований проводится производителями лекарственных препаратов, которые крайне заинтересованы в продвижении своей продукции. На другой стороне «весов» находятся этические аспекты, так как участниками экспериментальных исследований являются люди. Невозможность в эксперименте изучать действие факторов риска развития заболеваний или осложнений не подвергается сомнению. Однако также неэтично использовать плацебо-контроль при исследовании нового препарата в случаях, когда уже существуют официально признанные методы лечения. В связи с тем, что получение одобрения комитета по этике является обязательным этапом планирования экспериментального исследования, данный вопрос строго отслеживается, поэтому в последние десятилетия использование контроля со стандартной терапией получает все более широкое применение. Также рекомендуется перед началом исследования зарегистрировать его на сайте www.clinicaltrials.com. В противном случае результаты будут практически невозможно опубликовать в престижных международных изданиях.

В связи с прогрессивным увеличением количе-

ства исследований к концу XX века и ужесточением требований к качеству выпускаемых лекарственных препаратов в 1996 году были разработаны правила проведения клинических исследований, получившие название «Международные гармонизированные трехсторонние правила надлежащей клинической практики» (ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice, или ICH GCP) [2]. На настоящий момент клинические испытания в интересах производителя чаще всего проводятся независимыми компаниями для получения максимально «прозрачных» результатов.

Примеры использования экспериментальных исследований в литературе.

В качестве классического примера рандомизированного контролируемого испытания рассмотрим двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, проведенное V. Kudiganti с соавт. в Индии. С целью оценки эффектов приема растительного препарата «Мератрим» для снижения веса авторы исследовали 60 здоровых участников в возрасте 21–50 лет с избыточной массой тела. Участников случайным образом распределили на две группы (1:1) с использованием рандомизационных кодов, генерированных с помощью программы SPSS. Участники и персонал исследования не владели информацией о том, какая группа принимает какой препарат. Длительность приема препарата (или плацебо) составила 16 недель, режим приема — два раза в день. Все участники в течение периода наблюдения должны были придерживаться калорийности дневного рациона около 2 000 ккал и определенного режима физической активности (прогулки в течение 30 минут пять дней в неделю). Первичной конечной точкой была потеря веса, в качестве вторичных конечных точек учитывали антропометрические и лабораторные (уровень липидов, адипоцитокитов, инсулина) показатели. Исследование было одобрено этическим комитетом в Бангалоре. По его итогам было выявлено, что у обследованных из группы приема препарата наблюдали статистически значимое снижение веса (5,9 против 1,1 кг в контрольной группе, $p < 0,0001$), индекса массы тела (1,91 против 0,43 кг/м²; $p < 0,0001$) и остальных антропометрических показателей, а также изменение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (–14,79 против –6,25 мг/дл, $p < 0,0001$), триглицеридов (–43,62 против –13,68 мг/дл, $p < 0,001$) и общего холестерина (–20,0 против –0,75 мг/дл, $p = 0,0002$). При этом не было обнаружено каких-либо побочных явлений приема изучаемого препарата, на основании чего авторы сделали вывод об эффективности и безопасности применения изучаемого препарата относительно снижения веса у данной категории пациентов [18].

Примером квазиэкспериментального исследования может служить исследование влияния на качество жизни интегративного подхода к оказанию медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией в сельской местности Китая, для чего были сформиро-

рованы две группы из жителей старше 18 лет (группа вмешательства из 1 006 человек и контрольная группа из 420 человек, не отличающихся от группы вмешательства по исходным характеристикам). При оказании медицинской помощи пациентам из группы вмешательства сельские врачи взаимодействовали с персоналом городских и национальных центров. При лечении больных из группы контроля врачи сельских больниц принимали решения самостоятельно. Период исследования составил два года, оценивались уровень артериального давления и качество жизни на основании опросника SF-36. Закончили исследование 75,9 % участников. Было выявлено, что у пациентов из группы вмешательства по отношению к контрольной группе к концу периода наблюдения снизились цифры систолического и диастолического давления в среднем на 5,62 ($p = 0,047$) и 5,43 ($p = 0,013$) мм рт. ст. соответственно, а также повысился общий уровень качества жизни ($p = 0,011$), физического, эмоционального и социального функционирования ($p = 0,027$, $p = 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно). В то же время в контрольной группе значимых изменений выявлено не было [19].

В качестве экспериментального исследования на уровне популяции представим работу J. Vilchis-Gil с соавт., проведенную в г. Мехико. В двух школах (226 детей) в течение года проводилась комплексная программа мер (лекции для учащихся и их родителей, постеры, раздаточные материалы, размещение информации на веб-сайте, еженедельное отправление смс-сообщений родителям, экскурсии в музей), способных привести к снижению веса. Ученики двух других школ, выступающие в качестве контроля (181 человек), не отличались от группы воздействия по демографическим, антропометрическим и социально-экономическим показателям. Повторные обследования проводились в начале исследования, а затем через 6 и 12 месяцев. Наряду с классическим индексом массы тела оценивали стандартизованный (в виде Z-отклонений) индекс массы тела с коррекцией на пол и возраст ребенка (BMIZ). В то время как BMIZ учеников из группы контроля увеличивался через 6 и 12 месяцев (+0,06 (95 % доверительный интервал: 0,0–0,11) и +0,05 (95 % ДИ: 0,01–0,10) соответственно), BMIZ учеников основной группы снижался через 6 и 12 месяцев (–0,13 (95 % ДИ: 0,19–0,06) и –0,10 (95 % ДИ: –0,16...–0,03) соответственно), причем максимальный эффект программы был выявлен через 6 месяцев. Таким образом, авторы пришли к заключению, что комплексная программа мер является эффективной для снижения распространенности ожирения и его профилактики у школьников с нормальными значениями индекса массы тела [20].

Примером многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, одним из центров которого стал Архангельский областной клинический онкологический диспансер, является исследование, организованное для сравнения фармакокинетики и

безопасности отечественного препарата BCD-022 (Трастузумаб) и оригинального препарата Герцептин (Трастузумаб, Швейцария) при их комбинации с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2. В исследование включены 22 пациентки группы BCD-022 и 24 пациентки группы Герцептин в возрасте 29–71 года. Режим дозирования подробно описан авторами [3]. Безопасность оценивали после первого курса химиотерапии. При оценке как первичной конечной точки (площадь под кривой «концентрация-время» применения препарата после однократного применения), вторичных точек (максимальная концентрация в крови, период полувыведения и время достижения максимальной концентрации), так и частоты нежелательных явлений статистически значимых различий между препаратами выявлено не было.

Таким образом, мы рассмотрели теоретические основы и основные принципы планирования, проведения, обработки данных и интерпретации результатов экспериментальных исследований в медицине и общественном здравоохранении, а также их основные достоинства и недостатки, ограничивающие возможности широкого применения данного типа исследований.

Список литературы

1. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / [пер. с англ.], 3-е изд. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 282 с.
2. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP). Введ. 2006-04-01. М. : Изд-во стандартов, 2005. 38 с.
3. Игнатова Е. О., Фролова М. А., Бурдаева О. Н., Нечаева М. Н., Печеный А. П., Копп М. В., Удовитца Д. П., Котив Б. Н., Чубенко В. А., Строяковский Д. Л., Шевелева Л. П., Хоринко А. В., Прокопенко Т. И., Шаповалова Ю. С., Желвакова И. А. Результаты международного многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования первой фазы препарата BCD-022 по сравнению с препаратом Герцептин®, применяемых в сочетании с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 // Злокачественные опухоли. 2014. № 4. С. 62–70.
4. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / ред.: В. И. Покровский, Н. И. Брико. 2-е изд., испр. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 496 с.
5. Петров В. И., Недогода С. В. Медицина, основанная на доказательствах: учебное пособие. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 144 с.
6. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения : учеб. пособие для практических занятий / В. З. Кучеренко, В. Г. Петухов, О. А. Манерова [и др.] ; под. общ. ред. В. З. Кучеренко. 4-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 256 с.
7. Филиппенко Н. Г., Поветкин С. В. Методические основы проведения клинических исследований и статистической обработки полученных данных : методические рекомендации для аспирантов и соискателей медицинских вузов. Курс : Изд-во КГМУ, 2010. 26 с.
8. Холматова К. К., Гржибовский А. М. Применение

экологических исследований в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. 2016. № 9. С. 57–64.

9. Холматова К. К., Гржибовский А. М. Панельные исследования и исследования тренда в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. 2016. № 10. С. 57–64.

10. Холматова К. К., Гржибовский А. М. Применение исследований «случай-контроль» в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. 2016. № 8. С. 53–60.

11. Холматова К. К., Харьковская О. А., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Особенности применения одномоментных исследований в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. 2016. № 2. С. 49–56.

12. Холматова К. К., Харьковская О. А., Гржибовский А. М. Классификация научных исследований в здравоохранении // Экология человека. 2016. № 1. С. 57–64.

13. Холматова К. К., Харьковская О. А., Гржибовский А. М. Особенности применения когортных исследований в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. 2016. № 4. С. 56–64.

14. Beaglehole R., Bonita R. Basic epidemiology. 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 2006. 213 p.

15. Chatellier G., Zapletal E., Lemaitre D., Menard J., Degoulet P. The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context // BMJ. 1996. N 312 (7028). P. 426–429.

16. Ralph B., Dell R. B., Holleran S., Ramakrishnan R. Sample Size Determination // ILAR J. 2002. N 43 (4). P. 207–213.

17. Hulley S. B., Cummings S. R., Browner W. S., Grady D. G., Newman T. B. Designing clinical research. 4rd ed. Philadelphia : LWW, 2013. 378 p.

18. Kudiganti V., Kodur R. R., Kodur S. R., Halemane M., Deep D. K. Efficacy and tolerability of Meratrim for weight management: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy overweight human subjects // Lipids Health Dis. 2016. N 15 (1). P. 136.

19. Miao Y., Zhang L., Sparring V., Sandeep S., Tang W., Sun X. et al. Improving health related quality of life among rural hypertensive patients through the integrative strategy of health services delivery: a quasi-experimental trial from Chongqing, China // Int J Equity Health. 2016. N 15 (1). P. 132.

20. Vilchis-Gil J., Klünder-Klünder M., Duque X., Flores-Huerta S. Decreased Body Mass Index in Schoolchildren After Yearlong Information Sessions With Parents Reinforced With Web and Mobile Phone Resources: Community Trial // J Med Internet Res. 2016. N 18 (6). P. e174.

References

1. Greenhalh T. *Osnovy dokazatelnoi mediciny, perevod s angl.* [The basis of evidence-based medicine, English transl.]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009, 282 p.
2. *GOST R 52379-2005. Nadlezhashaya klinicheskaya praktika Good Clinical Practice (GCP). Vvedenie 2006-04-01* [State standard specification R Good Clinical Practice (GCP). Introduction 2006-04-01]. Moscow, Standards Publishing House, 2005, 38 p.
3. Ignatova E. O., Frolova M. A., Burdaeva O. N., Nechaeva M. N., Pechenyu A. P., Kopp M. V., Udovitsa D. P., Kotiv B. N., Chubenko V. A., Stroyakovskiy D. L., Sheveleva L. P., Khorinko A. V., Prokopenko T. I., Shapovalova J. S.; Jelvakova I. A. The results of international multicenter

randomized double blind phase i clinical trial comparing pharmacokinetics and safety of bcd-022 (trastuzumab biosimilar candidate by cjsc biocad, russia) used with paclitaxel to herceptin® (f. hoffmann-la roche ltd, switzerland) used with paclitaxel in the first-line treatment of her2-positive metastatic breast cancer patients. *Zlokachestvennye opukhholi* [Malignant Tumours]. 2014, 4, pp. 62-70. [in Russian]

4. *Obshaya epidemiologiya c osnovami dokazatelnoi mediciny. Rucovodstvo k prakticheskim zanyatiyam* [General epidemiology with basis of evidence-based medicine. Manual for practical studies], ed. by V. I. Pokrovskii, N. I. Briko. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012, 496 p.

5. Petrov V. I., Nedogoda S. V. *Meditsina, osnovannaya na dokazatelstvah: uchebnoe posobie* [Evidence-based medicine, manual]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009. 144 p.

6. *Primenenie metodov statisticheskogo analiza dlya izucheniya obschestvennogo zdorovya i zdavoohraneniya: uchebnoe posobie dlya prakticheskikh zanyatii* [The use of statistical analysis methods for public health research: manual for practical work]. Petuhov V. G., Kucherenko V. Z., Manerova O. A. [et al.]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2011, 256 p.

7. Filippenko N. G., Povetkin S. V. *Metodicheskie osnovy provedeniya klinicheskikh issledovaniy i statisticheskoi obrabotki poluchennykh dannykh: metodicheskie rekomendatsii dlya aspirantov i soiskatelei medicinskih vuzov* [Methodological basis of clinical research and statistical analysis of obtained data: methodical recommendations for graduate students and competitors of higher medical educational institutions]. Kursk, 2010, 26 p.

8. Kholmatova K. K., Grjibovski A. M. Ecological studies in medicine and public health. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 9, pp. 57-64. [in Russian]

9. Kholmatova K. K., Grjibovski A. M. Panel- and trend studies in medicine and public health. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 10, pp.57-64. [in Russian]

10. Kholmatova K. K., Grjibovski A. M. Case-control studies in medicine and public health. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 8, pp. 53-60. [in Russian]

11. Kholmatova K. K., Kharkova O. A., Gorbatova M. A., Grjibovski A. M. Features of the use of cross-sectional studies in medicine and public health. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 2, pp. 49-56. [in Russian]

12. Kholmatova K. K., Kharkova O. A., Grjibovski A. M. Types of research in health sciences. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 1, pp. 57-64. [in Russian]

13. Kholmatova K. K., Kharkova O. A., Grjibovski A. M. Features of the use of cohort studies in medicine and public

health. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 4, pp. 56-64. [in Russian]

14. Beaglehole R., Bonita R. *Basic epidemiology*. 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 2006, 213 p.

15. Chatellier G., Zapletal E., Lemaitre D., Menard J., Degoulet P. The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ*. 1996, 312 (7028), pp. 426-9.

16. Ralph B., Dell R. B., Holleran S., Ramakrishnan R. Sample Size Determination. *ILARJ*. 2002, 43 (4), pp. 207-213.

17. Hulley S. B., Cummings S. R., Browner W. S., Grady D. G., Newman T. B. *Designing clinical research*. 4rd ed. Philadelphia, LWW, 2013. 378 p.

18. Kudiganti V., Kodur R. R., Kodur S. R., Halemane M., Deep D. K. Efficacy and tolerability of Meratrim for weight management: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy overweight human subjects. *Lipids Health Dis*. 2016, 15 (1), p. 136.

19. Miao Y., Zhang L., Sparring V., Sandeep S., Tang W., Sun X. et al. Improving health related quality of life among rural hypertensive patients through the integrative strategy of health services delivery: a quasi-experimental trial from Chongqing, China. *Int J Equity Health*. 2016, 15 (1), p. 132.

20. Vilchis-Gil J., Klünder-Klünder M., Duque X., Flores-Huerta S. Decreased Body Mass Index in Schoolchildren After Yearlong Information Sessions With Parents Reinforced With Web and Mobile Phone Resources: Community Trial. *J Med Internet Res*. 2016, 18 (6), p. e174.

Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицины, старший советник Национального института общественного здравоохранения, г. Осло, Норвегия; заведующий ЦНИЛ Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск, Россия; профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения медицинского института Северо-Восточного федерального университета, г. Якутск, Россия; профессор, почетный доктор Международного казахско-турецкого университета, г. Туркестан, Казахстан; почетный профессор ГМУ г. Семей, Казахстан

Адрес: INFA, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

Тел.: +4745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан)

E-mail: Andrej.Grjibovski@gmail.com