***УДК* 614 (072).**

А.М. РАУШАНОВА
Казахский Национальный медицинский Университет им. С.Д.Асфендиярова

РКИ — «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обязательным условием хорошо спланированного экспериментального исследования является проведение рандомизации. Дословный перевод с английского "random" означает "сделанный или выбранный наугад, случайный, беспорядочный". Эталонным дизайном клинических исследований является рандомизированное контролируемое исследование.
Ключевые слова: *рандомизированное контролируемое исследование, рандомизация, «золотой стандарт».*

Рандомизированное контролируемое исследование – наиболее точный способ выявления причинно-следственных связей между лечением и исходом заболевания, а также определения экономической эффективности лечения. По некоторым данным, на сегодняшний день около 20% статей, публикуемых в ведущих медицинских журналах мира, содержат результаты рандомизированных исследований [1]. Под рандомизацией понимают процедуру, обеспечивающую случайное распределение больных в экспериментальную и контрольную группы. Следует особо подчеркнуть, что рандомизацию проводят уже после того, как больной включен в испытание в соответствии с протоколом клинического исследования. Специалисты, занимающиеся этой проблемой, подчеркивают, что случайное, или рандомизированное, разделение не является синонимом беспорядочного, при котором процесс разделения не поддается математическому описанию [2]. Рандомизация считается плохо организованной при разделении больных на группы по номеру истории болезни, страхового полиса или дате рождения. Лучше всего пользоваться таблицей случайных чисел, методом конвертов или путем централизованного компьютерного распределения вариантов лечения [3]. К сожалению, упоминание о процессе рандомизации не означает правильного ее проведения. Очень часто в статьях не указывается способ рандомизации, что ставит под сомнение хорошую организацию исследования [4].

Некоторые исследователи предпочитают перед началом испытания распределить пациентов по подгруппам с одинаковым прогнозом и только потом рандомизировать их отдельно в каждой подгруппе (стратификационная рандомизация). Корректность стратификационной рандомизации признается далеко не всеми.

В рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) участников случайным образом распределяют по группам с помощью процесса, аналогичного подбрасыванию монеты. Одни пациенты попадают в опытную группу (например, лечебную), а другие — в контрольную (например, в группу получающих плацебо). За обеими группами ведут наблюдение в течение определенного времени и проводят анализ исходов, формулируемых в начале исследования (например, летальный исход, инфаркт миокарда, концентрация холестерина в сыворотке и т.д.). Поскольку в среднем группы идентичны (за исключением проводимого вмешательства), теоретически любые изменения в исходах должны обусловливаться изучаемым вмешательством. Тем не менее на практике все не так гладко.

Исследования могут быть одноцентровыми или многоцентровыми. В одном лечебном учреждении за короткий срок очень трудно сформировать выборку, однородную по всем прогностическим признакам (одноцентровой), поэтому в испытания часто включаются несколько учреждений (многоцентровые исследования) многоцентровые РКИ, когда исследования по одному и тому же протоколу производятся сразу в нескольких медицинских центрах. Вместе с тем, проведение крупных многоцентровых клинических испытаний необходимо в следующих ситуациях [5]:

1. Когда польза лечения не большая или трудно ее выделить из спонтанной естественной вариабельности эволюции заболевания.
2. Когда группы подвергнутых фармакотерапии пациентов гетерогенны и только для относительно небольшой части из них фармакотерапия будет эффективной.

Рандомизированные исследования могут быть открытыми и “слепыми” (маскированными). Открытым рандомизированное испытание считается в том случае, если и пациент, и врач сразу после проведения рандомизации узнают о том, какой вид лечения будет применен у данного больного. При слепом исследовании больному не сообщается о виде применяемого лечения, и этот момент обговаривается с пациентом заранее при получении информированного согласия на исследование. Врач узнает, какой вариант лечения получит больной, после процедуры рандомизации. При выполнении двойного слепого исследования ни врач, ни пациент не знают, какое из вмешательств применяется у конкретного пациента. В тройном слепом исследовании о типе вмешательства не знают больной, врач и исследователь (статистик), обрабатывающий результаты исследования [6].

Специалисты, имеющие дело с рандомизированными исследованиями, отмечают их трудности. Одна из серьезных проблем – сложность отбора пациентов (обычно в исследования, какими бы крупными они не были, можно включить только 4-8% больных из всей популяции с данным заболеванием). Это приводит к снижению обобщаемости результатов на популяцию, т.е. доказанные в исследовании результаты можно распространять только на больных, идентичных по своим характеристикам тем, которые включены в рандомизированные исследования. Следовательно, результаты одной клинической практики не всегда можно рекомендовать для использования в других условиях без проверки новым экспериментальным исследованием. Необходимо отметить, что сам принцип рандомизированных исследований не исключает получения ошибочных результатов при анализе и возможности статистических манипуляций.

Результаты нескольких рандомизированных исследований по какой-то проблеме могут объединяться. Количественный анализ объединенных результатов нескольких клинических испытаний одного и того же вмешательства называют мета - анализом . За счет увеличения размера выборки при мета - анализе обеспечивается большая статистическая мощность, чем в каждом отдельном испытании. Важно, однако, помнить, что некорректно проведенный мета-анализ может вводить в заблуждение из-за недостаточной сопоставимости групп больных и условий проведения лечения в различных исследованиях [7].

РКИ — «золотой стандарт» при проведении медицинских исследований. Однако это положение истинно только при определенных типах клинических вопросов. Обычно все эти вопросы касаются вмешательств, как правило, терапевтических, или профилактических мероприятий. Следует, однако, помнить, что даже при проведении медицинских вмешательств (и уж особенно если их не проводят) РКИ обладают рядом важных недостатков.

Недостатки рандомизированных контролируемых испытаний

Проведение РКИ дорого и требует времени, поэтому в практической деятельности:

• многие испытания либо не проводят вообще, либо проводят на слишком маленькой группе пациентов или в течение слишком короткого периода времени;

• большинство испытаний оплачивают крупные исследовательские институты, университеты, правительство или фармацевтические компании, которые в конечном итоге диктуют направление исследований;

• вместо клинических исходов часто используют суррогатные конечные точки (косвенные критерии оценки).

Скрытые систематические ошибки, возникающие при проведении РКИ, могут возникать в результате следующих причин:

• несовершенная рандомизация

• отсутствие рандомизации всех пациентов, пригодных для исследования (исследователь включает в испытание только тех пациентов, которые, по его мнению, будут хорошо отвечать на данное вмешательство);

• исследователи (вопреки плану) осведомлены, в какой группе находится тот ли иной пациент (т.е. не проводится ослепление).

Преимущества рандомизированных контролируемых испытаний

• Четкая оценка одиночной переменной (например, эффект лекарственного препарата по сравнению с плацебо) в строго определенной группе пациентов (например, женщины в менопаузе в возрасте 50—60 лет)

• Проспективный дизайн (т.е. данные накапливают после того, как вы решили провести исследование)

• Гипотетико-дедуктивный подход (т.е. попытка провести фальсификацию, а не подтвердить собственную гипотезу;)

• Потенциальное исключение ошибки путем сравнения двух в остальном идентичных групп

• Возможность проведения в последующем мета-анализа (комбинирование количественных результатов из нескольких подобных исследований) [8].

Резюмируя сказанное, нужно отметить, что в настоящее время в мировой практике “золотым стандартом” считаются рандомизированные контролируемые (проспективные) испытания с двойным или тройным “слепым” контролем. Эти исследования относятся к так называемому I классу исследований. Материалы этих испытаний и проведенный на их основе мета-анализ должны использоваться в медицинской практике в качестве источника наиболее достоверной информации.

Для того, чтобы результаты доказательных исследований могли быть внедрены в практику, следует четко описывать те категории пациентов, лечение которых изучалось. Читатели должны сравнить их с теми больными, которых им приходится лечить. Для решения этой задачи обязательным является детальное описание и строгое соблюдение критериев включения больных в исследование и исключения из него. Желательно, чтобы эти критерии оценивались теми средствами, которые доступны в повседневной практике[9].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Brazzi L., Bertolini G., Minelli C. Meta-analysis versus randomised controlled trials in intensive care medicine// Intens. Care Med. – 2000 – Vol. 26. – P. 239-241.

2 Epstein A.E., Bigger J.T., Wyse B.J. et al. Preliminary report: Effect of encainid and flecainid on mortality in a randomized suppression after myocardial infarction // N. Engl. J. Med.– 1989.– Vol. 321.– P. 406-412.

3 Graf J., Doig G.S., Cook D.J., Vincent J.-L., Sibbald W.J. Randomizes, controlled clinical trials in sepsis: Has methodological quality improved over time? // Crit. Care Med.– 2002.–Vol. 30, No 2.– P. 461-472.

4 Healy D.P. New and emerging therapies for sepsis // Ann. Pharmacother.– 2002.– Vol. 36, No 4.– P. 648-654.

5 Hйbert P.C., Cook D.J., Wells G., Marshall J. The design of randomized clinical trials in critically ill patients // Chest.– 2002.– Vol. 121.– P. 1290-1300.

6 Kanji S., Devlin J.W., Piekos K.A., Racine E. Recombinant human activated protein C, drotrecogin alfa (activated): A novel therapy for severe sepsis // Pharmacotherapy.–2001.– Vol. 21, No 11.– P. 1389-1402.

7 Самородская И.В. Клинические исследования: контролируемые и рандомизированные // Новости науки и техн. Сер. Медицина. Вып. Реаниматология. Интенсивная терапия. Анестезиология.– 2002.– № 2.– С. 19-22.

8 Ступаков И.Н., Самородская И.В. Рандомизированные исследования – проблемы и перспективы // Бюлл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.– 2001.– Том 2, № 5.– С. 12-15.

9 Болякина Г.К., Закс И.О. Примеры рандомизированных исследований в интенсивной терапии (по материалам журнала "Critical Care Medicine" // Новости науки и техн. Сер. Медицина. Вып. Реаниматология. Интенсивная терапия. Анестезиология.– 2002.– № 2.– С. 22-28.

А.М. РАУШАНОВА

РКЗ - МЕДИЦИНАЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕР КЕЗІНДЕ «АЛТЫН СТАНДАРТ»

Түйін: Жоспарланған эксперименталдық зерттеу міндет шарты ол рандомизацияны жүргізу. Ағылшын тілінен "random" сөзбе-сөз аударылымы ол "Істелген немесе тәуекелдеп сайлаулы, кездейсоқ, ретсіз" деген мағынаны білдіреді. Клиникалық зерттеу эталондық дизайны рандомизирлық бақыланбалы зерттеу.
Түйінді сөздер: рандомизирлық бақыланбалы зерттеу, рандомизация, «Алтын стандарт».

A.M. RAUSHANOVA

RCT - "GOLD STANDARD" IN MEDICAL RESEARCH.

Resume: Obligatory condition well-designed experimental study is to provide randomization. The literal translation of English "random" means "made or chosen at random, casual, messy." Reference design of clinical trials is a randomized controlled study.
Keywords: a randomized controlled trial, randomization, the "gold standard."