Статистика в клинических испытаниях Погрешности

Введение

Статистические методы обеспечивают формальный учет источников различных реакций пациентов на лечение. Использование статистики позволяет специалистам, проводящим клинические исследования, формировать рациональные и точные выводы на основе полученной информации и принимать обоснованные решения в случаях неопределенности. Статистика – это способ предотвращения ошибок и погрешностей при проведении медицинских исследований. В этой статье рассказывается о понятии погрешности в клинических испытаниях.

Что такое погрешность?

Погрешностью является намеренное или непреднамеренное искажение дизайна и (или) процесса проведения клинического испытания, а также анализа и оценки данных, которое может повлиять на результаты.

Погрешности могут исказить результаты клинического испытания и сделать их недостоверными.

Погрешности могут возникнуть на любом этапе исследования, например, при формировании дизайна исследования, во время сбора данных, при анализе данных и в момент опубликования результатов.

Среди распространенных видов погрешностей выделяют следующие виды погрешностей.

- Погрешности при отборе
- Погрешности при измерении (могут относиться к сбору

данных при измерениях, а также к их анализу и толкованию)
- Погрешности при публикации

Погрешности при отборе (в ходе приглашения пациентов)

При отборе пациентов с учетом их возраста или состояния здоровья результаты лечения могут оказаться более заметными в группе, состоящей из пациентов более молодого возраста и обладающих более крепким здоровьем в целом. Таким образом, различия в результатах лечения у двух групп пациентов не могут объясняться только полученным лечением.

Предотвращение погрешностей на этапе набора пациентов

Рандомизация позволяет сравнивать две или несколько экспериментальных групп пациентов (групп лечения) в рамках как известных, так и неизвестных факторов, особенно при большом количестве пациентов.

Это происходит путем распределения пациентов в группы лечения с использованием методов вероятностного (случайного) отбора.

Правильно проведенная рандомизация пациентов позволяет исследователям оценить проявление эффектов лечения (процент положительного клинического ответа, процент оставшихся в живых пациентов) как фактический результат именно лечения, а не иных факторов (именуемых сопутствующими).

Погрешности при отборе (в ходе анализа)

Существует несколько проблем, нередко возникающих в ходе клинического испытания, которые связаны с соблюдением

пациентами условий его проведения, протоколом исследования (методологией проведения исследования) и описанной схемой лечения. Например,

- ход лечения может прерываться или изменяться не в соответствии с правилами, указанными в протоколе исследования,
- контроль заболевания может быть произведен с задержкой или не произведен совсем,
- пациент может принять решение о прекращении участия в испытании, и так далее.
- Может обнаружиться, что некоторые пациенты не могут участвовать в исследовании в силу не попадания под его параметры уже после процесса рандомизации.

Представим, что в ходе клинического испытания новый экспериментальный курс лечения сравнивается со стандартным лечением. В данном виде исследования степень заболевания некоторых пациентов не позволяет им явиться на прием в назначенные сроки. В данном случае возможен подход, при котором при анализе результатов учитываются только те пациенты, которые полностью прошли наблюдение в ходе испытаний и исключаются те пациенты, которые не смогли совершить все необходимые контрольные визиты. Однако таким образом происходит отбор подгруппы пациентов, которые по определению составят искусственную положительную картину курса лечения, проходящего испытание.

Предотвращение погрешностей в ходе анализа

Одним из способов предотвращения погрешностей в ходе анализа является включение в него всех рандомизированных пациентов независимо от того, получали они лечение или нет, иными словами, если пациент включен в испытание, его результаты всегда по определению учитываются при анализе. Этот статистический метод именуется анализом «по намеченному

лечению» (АНЛ).

При использовании метода АНЛ сохраняется баланс исходных характеристик пациентов в разных группах лечения, образованных при рандомизации, таким образом, данные, полученные методом АНЛ, больше приближены к ситуации реальной жизни.

Погрешности при измерении (в ходе сбора данных)

Погрешности при измерении могут быть вызваны некорректной работой инструментов, операций или систем, использующихся для фиксирования данных. Например, инструмент может быть неправильно настроен, график визитов в больницу может не учитывать аспекты, которые невозможно выявить с помощью других методов.

Предотвращение погрешностей при измерении (в ходе сбора данных)

Примером в данном случае может быть ситуация, когда испытывается медицинский препарат, способный время от времени вызывать высокую температуру (которая свидетельствует о повреждениях печени), и это можно отследить только при условии, что периодичность визитов в больницу совпадает с периодичностью возникновения высокой температуры. В этой связи в ходе исследования необходимо обеспечить учет этого обстоятельства при составлении графика визитов в больницу и таким образом снизить погрешности при измерении.

При проведении исследований специалисты также должны следить за тем, чтобы все оборудование было правильно настроено для обеспечения фиксации точных данных (согласно нормам надлежащей лабораторной практики (НЛП), например, используемый вами термометр должен показывать верное значение.

Слепой метод

Погрешности при измерении можно также предотвратить с помощью так называемого слепого метода. Слепой метод предполагает, что тип назначенного лечения неизвестен пациентам и (или) исследователям. При использовании двойного слепого метода и пациентам, и исследователям неизвестно, кому назначен экспериментальный курс лечения. Результаты применения двойного слепого метода рассматриваются как объективные, поскольку ожидания врача и участника исследования на них не влияют. При использовании тройного слепого метода ни пациентам, ни исследователям, ни специалистам по анализу данных неизвестно, кто получил экспериментальный курс лечения.

Слепой метод особенно актуален в случаях, когда результаты исследований имеют субъективный характер, например, уменьшение боли, или когда экспериментальный курс лечения сравнивается с эффектом плацебо. Тем не менее, хотя двойной слепой метод рассматривается в качестве золотого стандарта при проведении клинических испытаний, такой метод не всегда является целесообразным, поскольку

- курсы лечения могут вызывать определенные побочные эффекты, в связи с чем их легко узнать,
- курсы лечения могут состоять из разных процедур или даже разных графиков лечения.

Погрешности при измерении (в ходе анализа данных)

В ходе клинического исследования можно обнаружить подгруппы пациентов с улучшенной реакцией на лечение. Если такие подгруппы были обнаружены и используются в ходе анализа *после того, как* были собраны данные, погрешности просто неизбежны. Анализ подгрупп предполагает разделение участников испытаний на подгруппы. Критериями для такого разделения могут служить

- демографические характеристики (например, пол или возраст),
- исходные характеристики (например, особый геномный профиль),
- наличие другого параллельного курса лечения.

Погрешности при публикации

Под погрешностями при публикации имеется в виду тенденция публиковать скорее положительные результаты исследований, нежели отрицательные. Погрешности при публикации наносят значительный вред, поскольку преграждают доступ к отрицательным результатам исследования, иными словами, специалисты, планирующие проводить новое исследование, могут находиться в заблуждении, владея только той информацией, которая содержится в опубликованных результатах предыдущих исследований. Отрицательные результаты могут свидетельствовать о недостаточной результативности определенного курса лечения и отсутствии оснований для дальнейших разработок. Проще говоря, если бы отрицательные результаты исследований чаще публиковались, это помогло бы избежать повторения одних и тех же ошибок при проведении исследований. Погрешности при публикации могут возникать в результате либо нежелания исследователей предоставлять отрицательные результаты для публикации, либо нежелания издателей, изданий или независимых экспертов публиковать отрицательные результаты. .

Предотвращение погрешностей при публикации

В настоящее время действуют несколько инициатив, направленных на предотвращение случаев погрешностей при публикации результатов исследований. Одна из таких инициатив предусматривает регистрацию клинических исследований медицинских препаратов до их проведения. Например, Международный комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE) отказывает в публикации результатов исследований, не

зарегистрированных в открытых реестрах, например, Реестре клинических испытаний ЕС (https://www.clinicaltrialsregister.eu), или реестре клинических исследований США (clinicaltrials.gov). Благодаря таким реестрам исследователи и пациенты получают представление о существующих клинических исследованиях, даже в случаях, если их результаты не были опубликованы, и могут связаться со спонсорами или исследователями для получения доступа к результатам.

A2-4.33.2-V1.2