

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ПОДХОДЫ К ПЛАНИРОВАНИЮ И АНАЛИЗУ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ТРАЙЛОВ В ОНКО-ГЕМАТОЛОГИИ

Куликов С.М.

ФГБУ Гематологический Научный Центр, Минздрава России, 125167, Москва, Новый Зыковский пр.4, +7 495 6132471, kulikov@blood.ru

Клинические исследования (трайлы) – основной источник информации для доказательной медицины. Следствием новых знаний и улучшения терапии является увеличивающаяся гетерогенность нозологических групп и снижающаяся смертность. Новые исследования сталкиваются с проблемами ограниченности времени наблюдения и ограниченности популяции. Высокая стоимость, неоднородность системы здравоохранения, законодательные, юридические, административные ограничения – эти факторы оказывают существенное влияние на дизайн и анализ данных клинических исследований.

Конечная точка – базовое понятие в клинических исследованиях, критерий эффективности лечения. В онкологии основным и истинным критерием эффективности – время жизни и его статистическая характеристика – общая выживаемость. Парадоксальный эффект успехов терапии в том, что событий (смертей) стало меньше и что естественно снижает мощность статистического вывода. Как следствие в дизайнах клинических трайлов стали появляться суррогатные и композитные конечные точки. На роль суррогатных целевых событий вместо смерти предлагаются другие негативные события (рецидивы заболевания, неудачи терапии, резистентность). Кроме негативных событий вводятся в рассмотрение позитивные события – ремиссия, ответ на терапию. Во многих исследованиях используются композитные конечные точки, когда событием считается первое событие из списка целевых событий. Внедрение суррогатных, положительных и композитных конечных точек влечет усложнение аппарата планирования и анализа и необходимость анализировать возможные связанные с этим искажения оценок. Гетерогенность группы исследуемых больных и длительность наблюдения группы добавляет к списку биостатистических проблем такие явления как «хрупкость» и конкурирующие риски. «Хрупкость» – изменение со временем состава изучаемой группы за счет естественного выбытия. Конкурирующие риски – когда наблюдать целевое событие мешают другие события (смерть от других причин «маскирует» смерть от основного заболевания). Ограниченность популяции, редкость заболевания заставляют проводить много-центровые исследования. Разный уровень лечебных учреждений, участвующих в исследованиях, увеличивает размерность задачи планирования и анализа. Соответственно увеличивается объем исследования и его стоимость. Высокая цена онкологических препаратов, токсичность и побочные эффекты выводят на рынок препараты-аналоги, не повышающие основной целевой эффект, но конкурирующие по цене или уровню побочных эффектов. Это отражается на дизайне клинических исследований. Для испытаний таких препаратов используются трайлы типа эквивалентность, в которых доказываемость не превосходство нового лечения по основному критерию, а его эквивалентность контрольному, при этом считается очевидным его превосходство по другим показателям. Парадокс в том, что эквивалентность чаще всего доказать сложнее и затратнее, чем превосходство. Существенную роль в анализе, трактовке результатов и экстраполяции результатов клинических исследований является селекция. Селекция планируемая, контролируемая и неконтролируемая, случайная, объективная и намеренная субъективная, селекция во времени – все это явления и факторы очень важные для планирования и анализа и трактовки результатов. Селекция любого типа может сильно смещать оценки и исказить результаты, что ставит под сомнение основные выводы клинического исследования. Алгоритмы рандомизации и уровень слепоты трайла – важные факторы надежности и достоверности результатов. Это управляемые факторы, но иногда не исполнимые на практике чаще в силу этических проблем. По уровню доказательности и достоверности клинические трайлы стоят, казалось бы, выше данных популяционных исследований и регистров. Однако экстраполяция данных клинических трайлов на результаты терапии в рутинной клинической практике не всегда однозначны. Результаты сравнения данных клинических исследований и популяционных регистров, интерпретация расхождений – очень интересны, это хорошая задача для биостатистика. Отдельная тема – неочевидность самих критериев эффективности терапии. Интересная область исследований – зависимость критериев от демографических, клинических и психологических характеристик пациента. Например, желательный эффект от лечения одного и того заболевания существенным образом зависит от возраста. Он может сдвигаться с возрастом от «излечения», через «выживание» к «качеству жизни». Экономическая составляющая клинических исследований также сказывается на организации самих исследований, формулировании целей и задач и, следовательно, на статистических моделях, лежащих в основе алгоритмов анализа.