ТЕМА 9

# Рандомизация, контроль, ослепление и конечные точки

Лектор: д.м.н., профессор Капанова Гульнара Жамбаевна



# План лекции

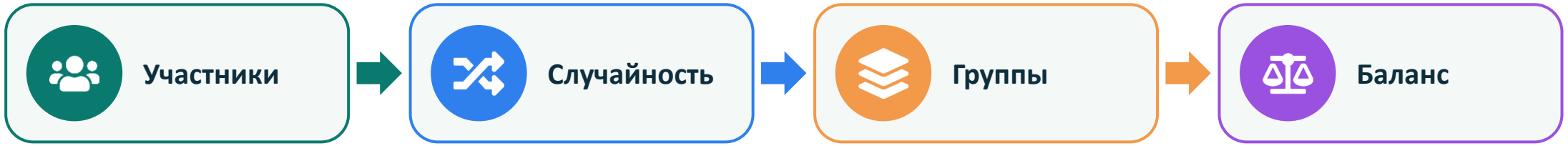
1. Контроль: плацебо, активный препарат, без лечения 
2. Рандомизация и её методы 
3. Сокрытие распределения и ослепление 
4. Выбор типа ослепления 
5. Конечные точки: первичные, вторичные, суррогатные 
6. Требования к конечным точкам 



Источники: [7], [5]

КЛЮЧЕВОЕ ПОНЯТИЕ

# Рандомизация




Случайное распределение участников по группам, при котором ни исследователь, ни участник не выбирают, кто какое лечение получит. Группы становятся сопоставимыми по известным и неизвестным факторам.



Источники: [1], [3]

# Виды контроля

| Контроль | Суть | Когда уместен |
|---|---|---|
| **Плацебо** | Неактивное вещество, неотличимое от препарата | Нет эффективного лечения |
| **Активный препарат** | Сравнение со стандартом терапии | Стандарт есть; этически предпочтительно |
| **Дозовый** | Разные дозы одного препарата | Поиск оптимальной дозы |
| **Без лечения** | Группа не получает вмешательства | Ослепление невозможно |
| **Исторический** | Сравнение с ранее собранными данными | Редкие болезни; высокий риск смещения |



**Выбор контроля определяют вопрос и этика: нельзя оставлять пациента без эффективной терапии**



Источники: [7], [1]

# Методы рандомизации



## Простая

Как подбрасывание монеты; на малых выборках группы могут разойтись по размеру



## Блоковая

Равное число участников в группах после каждого блока



## Стратифицированная

Отдельная рандомизация внутри страт: возраст, тяжесть, центр



## Минимизация

Новый участник попадает в группу, где баланс факторов лучше



Источники: [1], [2]

# Рандомизация с сокрытием распределения



## Генерация

Компьютерный генератор случайных чисел



## Сокрытие

Централизованная система IWRS или непрозрачные конверты



## Включение участника

Решение принято до того, как стала известна группа



## Назначение

Группа раскрывается только после включения



**Сокрытие защищает от отбора: исследователь не может подобрать «удобных» участников**



Источники: [3], [4]

# Сокрытие и ослепление

## Сокрытие распределения



- Действует до назначения группы
- Защищает от выборочного включения
- Не зависит от вида вмешательства
- Возможно почти всегда

VS

## Ослепление



- Действует после назначения группы
- Защищает от смещения при лечении и оценке
- Скрывает группу от участников и персонала
- Возможно не всегда



Источники: [3], [7]

# Уровни ослепления



## Открытое

Все знают, кто что получает; риск субъективной оценки



## Простое слепое

Группу не знает участник



## Двойное слепое

Группу не знают участник и исследователь



## Тройное слепое

Группа скрыта также от статистика и комитета при анализе



Источники: [7], [1]

# Как выбрать тип ослепления






Источники: [7], [1]

# Виды конечных точек

| Тип | Что измеряют | Пример |
|---|---|---|
| **Первичная** | Главный вопрос; от неё считают размер выборки | Общая выживаемость |
| **Вторичные** | Дополнительные эффекты | Качество жизни |
| **Безопасности** | Нежелательные явления и лабораторные сдвиги | Частота СНЯ |
| **Суррогатная** | Маркер вместо клинического исхода | HbA1c, АД, вирусная нагрузка |
| **Композитная** | Объединение нескольких исходов | MACE: инфаркт, инсульт, смерть |

**Суррогатные точки удобны, но не всегда отражают реальную пользу для пациента**



Источники: [5], [1]

# Требования к конечной точке

| | |
|---|---|
| **Клинически значима** | Важна для пациента и врача |
| **Измерима** | Есть точный метод и единицы измерения |
| **Воспроизводима** | Разные исследователи получат тот же результат |
| **Определена заранее** | Прописана в протоколе до начала набора |
| **Чувствительна** | Реагирует на эффект вмешательства |

**ICH E9(R1): estimand уточняет, какой эффект оценивают, и учитывает интеркуррентные события**



Источники: [5], [6]

# Выводы

- ✓ Рандомизация создаёт сопоставимые группы; сокрытие распределения защищает её от обхода
- ✓ Тип контроля определяют вопрос и этика: плацебо, активный препарат, дозовый контроль
- ✓ Ослепление снижает субъективность; если оно невозможно, нужна слепая оценка исходов
- ✓ Первичная конечная точка задаётся заранее, клинически значима и определяет размер выборки






ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

# План рандомизации исследования

Разработайте план рандомизации и ослепления для исследования нового гипотензивного препарата против плацебо.

1. Выберите метод рандомизации и страты
2. Опишите способ сокрытия распределения
3. Определите уровень ослепления и меры маскировки
4. Сформулируйте первичную и две вторичные конечные точки

# Вопросы для самоконтроля

1. Зачем нужна рандомизация?
2. Чем блоковая рандомизация отличается от простой?
3. Чем сокрытие распределения отличается от ослепления?
4. Когда уместен плацебо-контроль?
5. Что такое суррогатная конечная точка и в чём её риск?
6. Что такое композитная конечная точка и зачем её используют?

# Литература и нормативные документы

## Основная и международная литература


**[1]** Friedman L.M., Furberg C.D., DeMets D.L., Reboussin D.M., Granger C.B. Fundamentals of Clinical Trials. 5th ed. Springer, 2015.

**[2]** Piantadosi S. Clinical Trials: A Methodologic Perspective. 3rd ed. Wiley, 2017.

**[3]** Schulz K.F., Grimes D.A. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. Lancet. 2002;359:614–618.

**[4]** Moher D., Hopewell S., Schulz K.F. et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration. BMJ. 2010;340:c869.


## Нормативные документы и руководства


**[5]** ICH E9. Statistical Principles for Clinical Trials. 1998.

**[6]** ICH E9(R1). Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials. 2019.

**[7]** ICH E10. Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. 2000.

**[8]** ICH E6(R3). Guideline for Good Clinical Practice. Принято 06.01.2025.

**[9]** Приказ Министра здравоохранения РК от 11.12.2020 № ҚР ДСМ-248/2020 «Об утверждении правил проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий…» (с изменениями).