

УДК 311

doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2024-10-2-45-57>

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИИ

К. К. Холматова*, М. А. Горбатова, О. А. Харькова, А. М. Гржибовский
Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия

В данной статье описан дизайн перекрестного исследования, а также представлен его частный, гибридный вариант – «случай–перекрест». Изложены методологические особенности, описаны основные научные вопросы, на которые позволяют дать ответы данные исследования. Описаны возможности интерпретации полученной информации. Обобщены достоинства и недостатки обоих дизайнов. Представлены и проанализированы примеры перекрестных исследований в медицинской литературе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морская медицина, перекрестное исследование, исследование «случай–перекрест», гибридное исследование, комбинированное исследование, дизайн исследования

*Для корреспонденции: Холматова Камилла Кахрамонжоновна, e-mail: kkholmatova@mail.ru

*For correspondence: Kamila K. Kholmatova, e-mail: kkholmatova@mail.ru

Для цитирования: Холматова К. К., Горбатова М. А., Харькова О. А., Гржибовский А. М. Возможности применения перекрестных исследований в медицине и здравоохранении // *Морская медицина*. 2024. Т. 10, No.2. С. 45–57, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2024-10-2-45-57> EDN: <https://elibrary.ru/PEFUXT>

For citation: Kholmatova K. K., Gorbatova M. A., Kharkova O. A., Grjibovski A. M. Crossover studies in medicine and public health. *Marine medicine*. 2024. Vol. 10, No. 2. P. 45–57, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2024-10-2-45-57> EDN: <https://elibrary.ru/PEFUXT>

CROSSOVER STUDIES IN MEDICINE AND PUBLIC HEALTH

Kamila K. Kholmatova*, Maria A. Gorbatova, Olga A. Kharkova, Andrej M. Grjibovski
Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

In this paper we present an overview of the design of crossover study, as well as its special variant, the case-crossover study, which refers to hybrid studies. The methodological features of these research designs are outlined. Main research questions that can be addressed using these study designs and the possibilities of interpreting the information received are presented. Strengths and limitations of these study designs will be described in detail. Examples of cross-sectional studies in the medical literature are presented and analyzed.

KEYWORDS: marine medicine, crossover study, case-crossover study, hybrid study, combined study, study design

Гибридными называются исследования, в которых используется комбинация различных черт классических (базовых) эпидемиологических исследований, таких как одномоментное / поперечное, «случай–контроль», когортное и экспериментальное. Это делается для того, чтобы максимально использовать преимущества и

избежать недостатков базовых исследований. Гибридные исследования важно отличать от так называемых смешанных (mixed methods studies), которые сочетают в себе методологию качественных и количественных исследований. Ранее нами были рассмотрены два варианта гибридных исследований, а именно гнездовое

© Авторы, 2024. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины федерального медико-биологического агентства». Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа» в соответствии с лицензией ССВУ-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

исследование и «случай–когорта» [1]. В этой публикации мы хотели бы представить дизайн исследования «случай–перекрест», который также относится к гибридным исследованиям. Тем не менее стоит начать с описания перекрестного дизайна, так как исследование «случай–перекрест» – это частный вариант перекрестного типа.

Перекрестное исследование (crossover design)

Перекрестное исследование (кроссовер, кроссоверное исследование, crossover study) – это продольное (longitudinal) исследование, в ходе которого участники получают последовательность различных методов лечения или воздействий изучаемых факторов. Перекрестные исследования могут быть наблюдательными, однако в большинстве случаев – это разновидность контролируемых экспериментальных исследований (controlled trials).

В медицине классическое экспериментальное исследование – клиническое испытание, (clinical trial) представляющее собой исследование с параллельным дизайном, когда после рандомизации пациенты распределяются в экспериментальную группу (изучаемое лече-

ние) и группу сравнения (плацебо или стандартное лечение) и остаются в исходных группах на протяжении всего исследования. В итоге исходы в экспериментальной группе сопоставляют с таковыми в группе сравнения и делают вывод об эффективности изучаемой терапии.

Перекрестный дизайн – это схема повторных исследований, при которой каждая группа пациентов получает лечение в течение разных периодов времени, а иногда и несколько вариантов терапии, т. е. пациенты в ходе одного и того же исследования переходят из экспериментальной группы в группу контроля и наоборот (рис. 1). После рандомизации участники попадают в одну из вышеуказанных групп. Каждая группа в какой-то из периодов проходит лечение изучаемым препаратом. Затем после периода вымывания (отмывочного периода, wash out period) воздействие в группах меняют, следовательно, экспериментальная группа станет группой сравнения и наоборот. Иногда ветвей исследования бывает больше, если тестируется не два препарата, а несколько.

Перекрестный дизайн весьма популярен в научных медицинских исследованиях, так как он может обеспечить более эффективное срав-

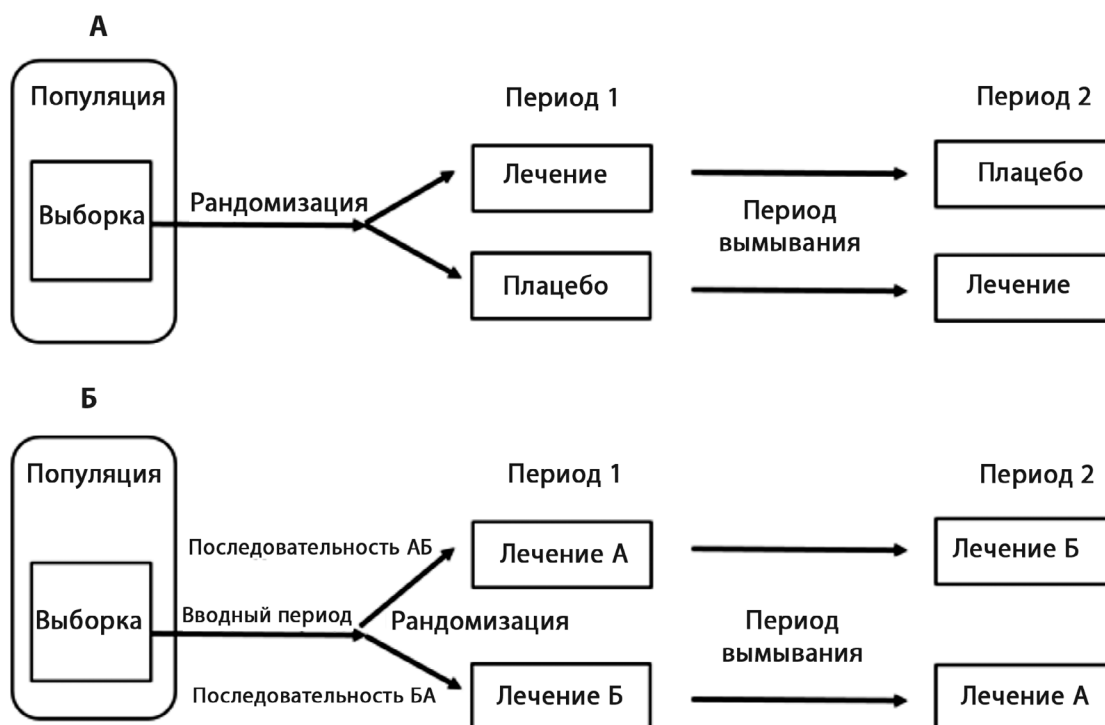


Рис. 1. Схема перекрестного исследования
Fig. 1. Crossover study design

нение методов лечения, чем параллельный подход. При перекрестном подходе может потребоваться меньшее число пациентов для достижения того же уровня статистической мощности, что и при параллельном подходе. Кроме того, интуитивно этот подход кажется более разумным, так как каждый пациент служит своим собственным контролем [2].

Перекрестный дизайн подходит далеко не для всех целей, так как должен быть выполнен целый ряд условий относительно изучаемого состояния и методов его лечения. В клинических испытаниях заболевание должно быть хроническим и стабильным, а методы лечения не могут приводить к полному излечению, а только облегчать состояние болезни [3]. Исследования, как правило, ограничены изучением краткосрочных результатов при длительно текущих хронических заболеваниях, поскольку заболевание или процесс должны сохраняться достаточно долго, чтобы аналитик мог подвергнуть участника исследования каждому из методов лечения и измерить эффект. Если лечение А излечивает пациента в течение первого периода, то лечение Б не будет иметь возможности продемонстрировать свою эффективность, когда пациент перейдет на лечение Б во 2-м периоде. Данный дизайн подходит для таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, бронхиальная астма и др., когда лекарства не способны излечить пациента, но могут контролировать какие-то измеряемые признаки, а лечение направлено на улучшение качества жизни [2, 4].

Гибридные исследования являются предпочтительными для испытаний на биоэквивалентность, целью которых, к примеру, является анализ того, обеспечивают ли изучаемые и референтные фармацевтические препараты эквивалентные уровни концентрации препарата в крови. В такого рода испытаниях не важно существует ли лекарство – это демонстрация того, что новая рецептура (например, новый непатентованный препарат) приводит к той же концентрации действующего вещества в системе крови. Таким образом, необходимо вводить оба препарата каждому субъекту, что приводит исследователя к перекрестному дизайну [2].

Основным недостатком перекрестного исследования является то, что эффекты одного лечения могут «переноситься» и изменять реакцию на последующие виды лечения. Обычный

подход к предотвращению этого заключается в введении периода вымывания – периода отсутствия какого-либо лечения в обеих группах, который является достаточно длительным, чтобы устранить потенциальные побочные эффекты как фармакологически (чтобы эффект от лечения сошел на нет), так и психологически. Суть применения отмывочного периода заключается в том, чтобы ограничить измерение результата воздействия временем окончания каждого периода лечения. Если участники уже получали какую-либо терапию по поводу этого заболевания, то требуется период выведения исходных препаратов перед назначением первого изучаемого препарата. Такой период с отменой лечения перед началом исследования называется вводимым (см. рис. 1). В период вымывания пациенты не получают никакого лечения или постепенно снижают дозы первого препарата с коротким периодом отсутствия повторных измерений. Период вымывания может быть идеальным вариантом для здоровых добровольцев в исследованиях биоэквивалентности. В большинстве клинических испытаний с участием пациентов с заболеванием, особенно если в группе сравнения участвуют здоровые субъекты, период выведения возможен только когда состояние всех пациентов является легким или средней степени тяжести. В некоторых странах даже прописаны условия для включения пациентов в такие исследования [5].

Затем исследователям необходимо понять вероятную продолжительность действия данного метода и его потенциал для взаимодействия с другими методами лечения [6], исходя из которого исследователи определяют продолжительность периода вымывания.

Статистический анализ в перекрестных исследованиях сосредоточен в основном на оценке эффектов лечения, переноса и эффекта периода. Когда возможно взаимодействие между лечением и периодом лечения, важно сначала протестировать такое взаимодействие прежде чем делать выводы о различиях между отдельными методами лечения. Значительно меньше внимания уделяется взаимодействию между лечением и периодом лечения, которое исторически было заменено эффектом переноса в двухпериодных или трехпериодных конструкциях [6].

Математическая модель, описывающая стандартное 2 x 2 исследование перекреста (2 груп-

пы и 2 варианта терапии, см. рис. 1Б), выглядит следующим образом:

$$Y_{ijk} = \mu + S_{ik} + P_j + T_{j,k} + C_{j-1,k} + e_{ijk},$$

где: Y_{ijk} – ответ пациента i в последовательности k на период j ,

пациент $i = 1, 2, \dots, nk$ (пациент i в последовательности k),

период $j = 1, 2$ (первый или второй),

последовательность $k = 1, 2$ (АБ (сначала вводится препарат А, затем Б или БА)).

Пациент (S_{ik}) и ошибка (e_{ijk}) являются независимыми и одинаково распределенными случайными величинами и имеют нормальное распределение со средним значением 0 и дисперсией σ_s^2 и средним значением 0 и дисперсией σ_e^2 соответственно. Эта модель включает фиксированные эффекты, такие как эффект периода (P_j), прямой эффект лечения ($T_{j,k}$) и эффект переноса ($C_{j-1,k}$). Например, $T_{1,2}$ представляет собой прямой фиксированный эффект лечения в период 1 в последовательности 2 (здесь – в первом периоде последовательности БА), а $C_{2-1,1}$ представляет собой остаточный эффект переноса с периода (2–1) на второй период в последовательности 1 (здесь – последовательность АБ). Эффект переноса в стандартной конструкции кроссовера 2×2 может возникнуть во 2-м периоде. Фиксированные эффекты в каждый период в каждой последовательности суммируются следующим образом.

Последовательность	1-й период	2-й период
АБ	$\mu_{11} = \mu + P_1 + T_A$	$\mu_{21} = \mu + P_2 + T_B + C_A$
БА	$\mu_{12} = \mu + P_1 + T_B$	$\mu_{22} = \mu + P_2 + T_A + C_B$

Здесь $\mu_{jk} = E(Y_{ijk})$, $P_1 + P_2 = 0$, $T_A + T_B = 0$ и $C_A + C_B = 0$.

В перекрестных исследованиях такие элементы, как эффект переноса, эффект периода, эффект последовательности и взаимодействие между лечением и периодом должны быть оценены перед тестированием эффекта лечения. Даже если эффекты, отличные от эффекта лечения, были учтены и исключены на стадии планирования исследования, необходимо проверить эффект переноса или эффект периода прежде, чем анализировать эффект лечения. После проверки вышеупомянутых эффектов обычно проводится анализ эффекта лечения.

На этапе планирования перекрестного исследования важно разработать методы анализа, которые не будут слишком сложными и позволят эффектам, отличным от эффекта лечения, влиять на интерпретацию результатов [7–9]. Теперь подробнее рассмотрим различные эффекты в перекрестном исследовании.

Лечебный эффект (treatment effect) относится к прямому эффекту лечения, к которому относятся эффекты А и Б и $T_{j,k}$ в уравнении [9].

Эффект периода (period effect) подразумевает, что эффект от одного и того же лечения, полученного в течение двух разных периодов, различен для каждого периода и соответствует P_j в уравнении. Поскольку первое и второе лечения неизбежно разделены по времени, эффект может проявиться в зависимости от времени его измерения, а не от самого лечения. В качестве примера можно привести заболевания, течение которых изменяется по прошествии времени (состояние при многих хронических заболеваниях, например, дегенеративных, со временем прогрессивно ухудшается, состояние пациентов при острых заболеваниях, наоборот, улучшается, а также существуют заболевания с циклическим течением). Следовательно, при сравнении значения, полученного путем вычитания 1-го периода из 2-го последовательности АБ со значением, полученным путем вычитания 1-го периода из 2-го последовательности БА, разницы быть не должно, если нет эффекта периода [5, 9].

Эффект переноса (carryover effect), который соответствует $C_{j-1,k}$ в уравнении, относится к переносу эффекта предыдущего лечения или изменения, вызванного первым лечением, который продолжается до следующего периода и изменяет эффект следующего лечения [9].

Если эффект от 1-го периода лечения переносится на следующий, то это влияет на реакцию на последний период (эффект переноса). Если во 2-м периоде результаты лечения будут лучше, чем в 1-м, вероятен эффект переноса. В противоположном случае, когда состояние ухудшается на фоне лечения в последующем периоде или эффективность второго варианта лечения значительно ниже ожидаемой, то вероятен *обратный эффект* (rebound effect). Он также называется «эффект отскока» [10]. Вместо того чтобы определять отсутствие эффекта переноса с помощью статистических методов, лучше выбрать такой вариант перекрестного

дизайна, когда возможность эффекта переноса маловероятна с медицинской точки зрения или когда эффект может быть устранен в течение периода вымывания. Анализ взаимодействия лечения и периода используется для определения того, различаются ли два эффекта лечения в течение двух периодов, но трудно отличить эффект переноса от взаимодействия лечения и периода; поэтому эффект переноса и взаимодействие лечения и периода часто рассматриваются как идентичные. Однако в зависимости от того, какие параметры включены в дизайн перекрестного исследования, эффект переноса может быть встроен в параметры, отличные от взаимодействия лечения и периода. Другими словами, трудно проанализировать эффект переноса в упрощенной конструкции кроссовера 2×2 . Следовательно, на стадии планирования исследования важно спроектировать его таким образом, чтобы не возникал эффект переноса. Опять же существует способ запланировать достаточную продолжительность периода вымывания пока эффект лечения точно не исчезнет. В случае исследования лекарственных средств период вымывания иногда устанавливается в 3-4 раза больше периода полувыведения препарата из плазмы крови [9].

Эффект последовательности. Тот факт, что испытуемые распределены на различные последовательности терапии, может повлиять на результаты [3, 9]. То есть при сравнении средних значений зависимых переменных в последовательностях АБ и БА не должно быть никакой разницы, если нет эффекта последовательности. Это позволяет предположить, что не будет эффекта последовательности при рандомизации на АБ или БА. Однако следует отметить, что это предположение не может быть проверено с помощью статистического анализа [8]. Хотя концепция использования пациентов в качестве собственного контроля очень привлекательна для биомедицинских исследователей, перекрестные исследования могут не быть предпочтительными из-за необходимости учета всех представленных выше эффектов, что отражается на статистическом анализе данных. Особенности статистических расчетов при проведении перекрестных исследований представлены в статьях S. Wellek и C. Y. Lim с соавт. [9, 11].

Таким образом можно выявить следующие преимущества и недостатки перекрестного типа исследований [3].

Преимущества перекрестного дизайна исследования:

- меньший объем выборки для достижения значимого эффекта (по сравнению с параллельным дизайном);
- увеличение статистической мощности;
- стоимость ниже;
- ошибки рандомизации влияют только на последовательность назначения препаратов;
- возможность избежать системных ошибок;
- снижается влияние конфаундеров, так как варианты терапии проверяются у одних и тех же участников исследования.

Недостатки перекрестного дизайна исследования:

- более длительный период наблюдения, включая период вымывания;
- за счет увеличения срока исследования возможно воздействие других факторов на результаты;
- не подходят для быстро меняющихся состояний и излечиваемых заболеваний;
- не подходят для изучения лекарств, которые приводят к длительной модификации состояния (например, вакцинация);
- не подходят для изучения лекарств с длительным периодом полувыведения;
- не подходят для изучения лекарств с выраженным эффектом отмены;
- методика выполнения сложна;
- более трудоемкий для врачей и пациентов;
- отсроченные эффекты, эффекты взаимодействия;
- требуют специального статистического анализа.

Исследование «случай–перекрест» (case-crossover design)

Для понимания основ данного типа исследования обратимся к истории его создания. Исследование «случай–контроль» – это один из базовых видов исследований в эпидемиологии. При формировании выборки авторы набирают группу с изучаемыми исходами, а затем подбирают для этих случаев контрольную группу без зарегистрированных исходов и ретроспективно оценивают воздействие факторов риска. В когортном исследовании выборку участников (когорту) наблюдают проспектив-

но от момента воздействия факторов риска до развития исходов, что повышает уровень доказательности при изучении причинно-следственных связей. В то время как когортные исследования могут быть ограничены в оценке исходов редких заболеваний, исследования «случай–контроль» могут быть предвзятыми из-за ретроспективной оценки воздействия, подвергаются критике в связи с оценкой кумулятивного эффекта, сложностью разделения кратковременного воздействия от длительного, а также возможными проблемами при контроле конфаундеров [12].

В ответ на эти ограничения М. Maclure в 1991 г. предложил дизайн «случай–перекрест» как подтип исследования «случай–контроль» [13]. С этого момента данный тип исследований приобрел популярность и все чаще используется в медицинских исследованиях. Чтобы помочь клиницистам ознакомиться с этим дизайном и внедрять его в свою научную деятельность, разберем основные идеи, лежащие в основе дизайна «случай–перекрест».

Исследование «случай–перекрест» используют для изучения короткого воздействия факторов риска (триггеров) на развитие исходов с острым началом (заболеваний, травм или других состояний). Примерами могут служить воздействие кофе на риск возникновения инфаркта миокарда, изменение атмосферного давления на гипертонический криз, острый эмоциональный стресс на возникновение инсульта. Триггер можно рассматривать как заключительный шаг, ведущий от изменений к заболеванию или как конечную причину, приводящую восприимчивого человека к заболеванию. Понимание влияния триггеров заболевания может помочь в предотвращении развития исходов под их влиянием. Триггером может являться фактор, имеющий следующие определяющие характеристики: краткосрочные изменения в его воздействии, временные изменения в риске заболевания, влияние на заболевание с острым началом. При этом в исследованиях «случай–перекрест» отдельные люди сравниваются с самими собой в различные периоды времени (рис. 2), что аналогично подходам в перекрестном исследовании, в котором участники выступают контролями самих себя во время прохождения лечения и при получении плацебо. Аналогично исследованию «случай–контроль» в исследовании «случай–перекрест» необхо-

димо подобрать репрезентативные контроли к случаям. И если в исследованиях «случай–контроль» необходимо подобрать репрезентативных участников без изучаемого исхода, то в исследовании «случай–перекрест» необходимо выбрать интервалы времени, в которые можно было бы сравнить участников с самими собой (каждый участник является и «случаем», и «контролем») [14]. То есть, как и в исследовании «случай–контроль», планирование начинается с подбора случаев интересующих авторов исходов. Далее изучается интервал времени, непосредственно предшествующий этому исходу.

В зависимости от изучаемого фактора риска его влиянию могут периодически подвергаться все участники (изменение атмосферного давления), большая часть участников (потребление кофе) или только некоторые (острый эмоциональный стресс), при этом частота и продолжительность его воздействия могут быть различными. Поскольку эффект воздействия фактора является временным, то он определяет временной интервал, в течение которого риск события временно повышается. После этого временного промежутка риск возвращается к базовому уровню. Ключевой момент при планировании исследования «случай–перекрест» – это определение в течение какого периода времени до начала исхода воздействие фактора риска будет являться триггером. Его можно назвать временным окном для развития случая. Например, если мы считаем, что физическая активность может спровоцировать инфаркт миокарда в последующие 2 ч, то можно изучить период наблюдения, начинающийся за 2 ч до появления симптомов и заканчивающийся в момент их появления. Анализ чувствительности может быть запланирован для изучения продолжительности этого временного интервала (см. рис. 2). Участники 1–3 периодически подвергаются воздействию фактора, тогда как участник 4 не подвержен его влиянию вообще. Только у участника 2 событие происходит в пределах временного окна возможного эффекта изучаемого фактора риска, и он подвергся воздействию фактора в течение этого окна. Участник 1 подвергался воздействию фактора накануне исхода, которое случилось несколько раньше и не попало в изучаемое временное окно.

Затем выбирается одно или несколько контрольных окон, чтобы определить было ли событие ассоциировано с воздействием изучаемого

фактора во время окна наблюдения. Основным недостатком данного исследования является точность воспроизведения предыдущих воздействий. Если пациент вспомнит пил ли он кофе за пару часов до развития инфаркта миокарда, то факт употребления кофе в это же время два дня назад, а тем более неделю, достоверно воспроизвести будет проблематично.

Сравнение воздействия фактора на одного и того же участника в разные временные промежутки позволяет учесть все стабильные характеристики этого участника, в том числе и потенциальные конфаундеры. При желании можно учесть влияние времени возникновения исхода, например, запланировать сравнение с различными временными окнами в течение сезона, месяца или суток. Обычно временные окна для возникновения случая и контрольные имеют одинаковую продолжительность. Эффективным является выбор нескольких контроль-

ных временных окон для каждого конкретного случая. После этого необходимо сравнить вероятность воздействия фактора риска в течение временного окна с контрольными окнами. Как правило, это делается с помощью условной логистической регрессии (conditional logistic regression). Это связано с тем, что исследование «случай-перекрест» по методологии аналогично исследованию «случай-контроль» с подбором пар и, соответственно, основным статистическим показателем, который изучается, является отношение шансов.

При планировании исследования есть возможность изучения изменения влияния триггера при наличии других факторов риска. Например, рассматривая физическую активность и инфаркт миокарда, можно выдвинуть гипотезу о том, что наиболее вероятно возникновение инфаркта миокарда при физической активности у людей с гипертонией.

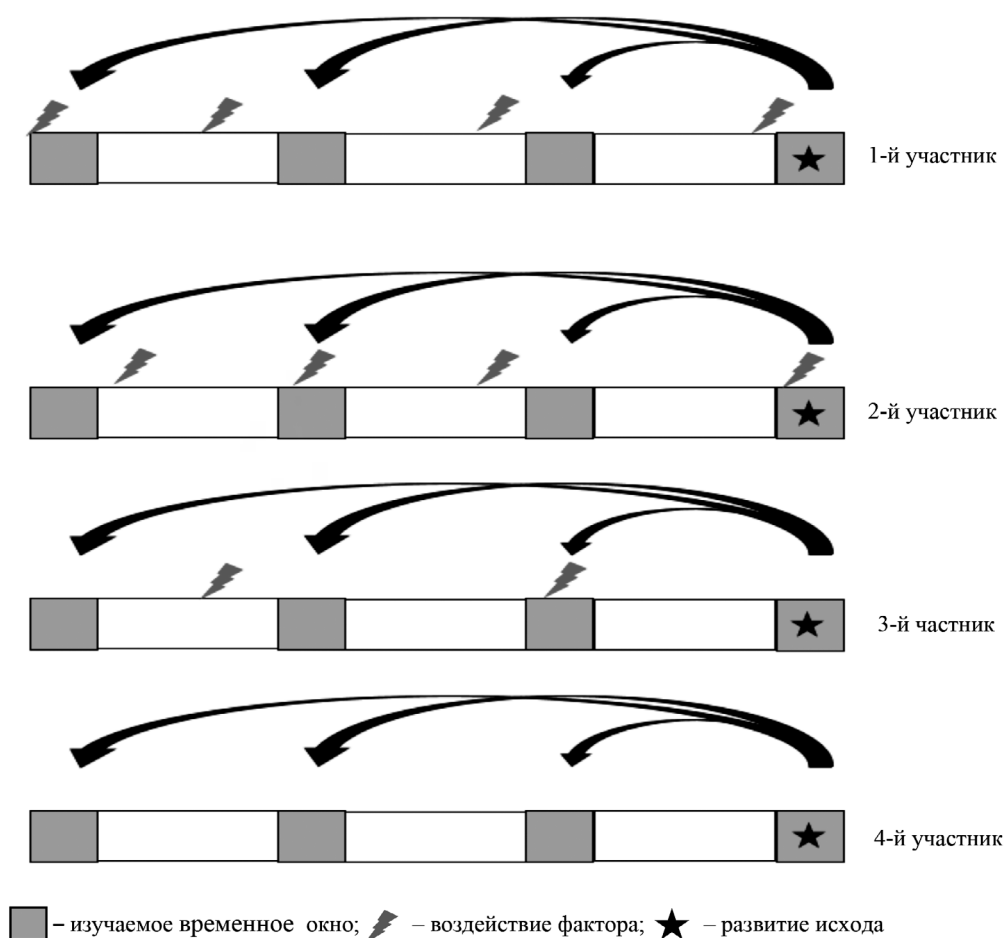


Рис. 2. Схема исследования «случай-перекрест»
 Fig. 2. Case-crossover design.

Расчет объема выборки и особенности статистических расчетов для исследования «случай–перекрест» детально представлены в иностранной литературе [12, 15 – 17].

Преимущества исследования «случай–перекрест»:

- меньший объем выборки для достижения значимого эффекта;
- не требуется контрольная группа;
- увеличение статистической мощности;
- ниже стоимость;
- не требует периода наблюдения, так как все исходы уже произошли на момент начала исследования;
- возможность избежать системных ошибок;
- снижается влияние конфаундеров, случай и контроль – это одни и те же участники.

Недостатки исследования «случай–перекрест»:

- не подходят для хронических заболеваний;
- не подходят для оценки влияния факторов риска с длительным экспозиционным периодом;
- возможны автокорреляции;
- требуют специального статистического анализа.

Примером перекрестного исследования может служить исследование биоэквивалентности двух препаратов, проведенное С. Ну с соавт. [18]. Целью авторов было оценить биоэквивалентность, безопасность и переносимость таблеток Глюкофаж® немедленного высвобождения китайского производства (тестируемый препарат) по сравнению с препаратом французского производства (референсный или препарат сравнения) натоцак и после еды здоровыми добровольцами. Основные критерии включения: китайские мужчины и женщины в возрасте 18–55 лет с индексом массы тела 18–30 кг/м², которые не курили (в течение последних 3 мес), имели хорошее физическое и психическое состояние здоровья, биохимические и гематологические анализы крови и мочи в пределах нормы или без клинически значимых отклонений, электрокардиограмму без признаков клинически значимой патологии и нормальные показатели жизнедеятельности.

Было организовано открытое рандомизированное перекрестное исследование с двумя пе-

риодами и двумя последовательностями (рис. 3). Испытуемые были случайным образом распределены для получения тестируемого продукта (одна таблетка 500 мг, произведенная в Китае) или эталонного продукта (одна таблетка 500 мг, произведенная во Франции). Первичной конечной точкой исследования была область под кривой в зависимости от времени концентрации препарата в плазме от нулевого момента до времени последнего взятия пробы (AUCt) и максимальной наблюдаемой концентрации (Cmax). Всего были обследованы 96 пациентов, 44 пациента случайным образом распределены на группы: группа натоцак ($n = 26$) и группа после еды ($n = 18$). Все 44 участника получили препарат, завершили исследование и были включены для анализа фармакокинетики и безопасности.

Средние значения AUCt и Cmax натоцак и после еды были сопоставимы между тестируемым и эталонным препаратами. Балльные оценки для обоих параметров были близки к 100 %, а соответствующие интервалы 90 % значимости находились в пределах указанной границы биоэквивалентности 80–125 %. Ни в одной из групп лечения не было побочных эффектов, связанных с гипогликемией, а также тяжелых нежелательных явлений. Таким образом, биоэквивалентность между тестируемым и эталонным препаратами была продемонстрирована в условиях натоцак и после еды, оба препарата были безопасны и хорошо переносились.

В клинических испытаниях в онкологии термином «кроссовер» обычно описывают схемы исследований, которые позволяют пациентам из контрольной группы переходить в интервенционную и получать исследуемый препарат после наступления predeterminedного в исследовании события (например, после прогрессирования заболевания либо после демонстрации клинического превосходства исследуемого препарата) [19]. Такие конструкции часто используют для соблюдения этических норм и максимального увеличения числа пациентов, имеющих доступ к исследуемому препарату [20]. Более того, они облегчают набор участников [21], поскольку пациенты могут быть более склонны участвовать в исследовании, в котором им гарантировано получение данного экспериментального лечения в какой-то момент времени. Это особенно значимо, когда данные ранних стадий исследования препарата свидетель-

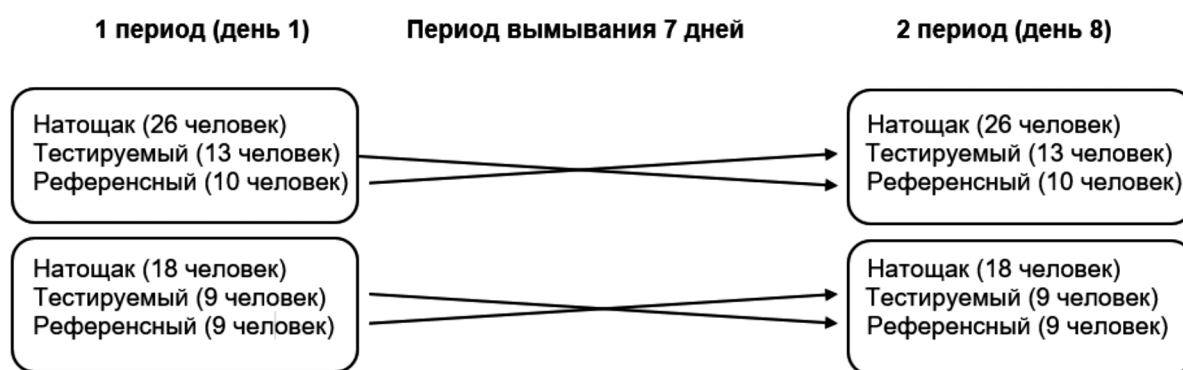


Рис. 3. Схема исследования биоэквивалентности препаратов Глюкофаж® китайского и французского производства

Fig. 3. Study design for bioequivalence assessment of Glucophage® manufactured in China and in France

ствуют о его существенном лечебном эффекте. Однако использование перекрестного дизайна сопряжено с рядом недостатков, главный из которых – это уменьшение различий между группами вмешательства и контроля по долгосрочным конечным точкам исследования, таким как общая выживаемость [19, 21]. Это очень важное последствие, которое может повлиять на способность исследования ответить на основной клинический вопрос [22]. Результаты имитационного исследования продемонстрировали, что при частоте перекреста более 50 % участников из контрольной группы в интервенционную, вероятность обнаружения различий в общей выживаемости снижается вплоть до значения 90 % [22, 23]. При этом влияние на общую выживаемость по-прежнему считается наиболее убедительным результатом клинических испытаний в онкологии [23].

Можно рассмотреть статью S. M. Swain с соавт. [24], в которой представлено исследование эффективности пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы в качестве примера использования перекрестной модели в онкологии. Авторы случайным образом распределили пациентов с метастатическим раком молочной железы, которые ранее не получали химиотерапию или анти-HER2-терапию по поводу своего метастатического заболевания, на получение комбинации пертузумаба или плацебо. Медиана наблюдения составила 49,5 мес (диапазон от 0 до 70) в группе пертузумаба и 50,6 мес (диапазон от 0 до 69) в контрольной группе. Были оценены первичные конечные точки: выживаемость без прогрессирования

заболевания и доля ответивших на терапию. После анализа первичных конечных точек и промежуточного анализа общей выживаемости исследователи были проинформированы о подключении перекрестной модели. В общей сложности 48 (11,8%) из 406 пациентов контрольной группы перешли на прием пертузумаба. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость (время от рандомизации до смерти от любой причины), выживаемость без прогрессирования заболевания и безопасность. Вторичные конечные точки были оценены после проведения перекреста. Был использован логарифмический ранговый тест для сравнения общей выживаемости между двумя группами лечения со стратификацией в соответствии со статусом адъювантной или неадъювантной химиотерапии и географическим регионом. Для оценки медиан использовали анализ Каплана–Майера. Для оценки отношений рисков (OR или hazard ratios) и 95 % доверительных интервалов (ДИ или confidence intervals (Cis) с теми же коэффициентами стратификации использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Анализ чувствительности был скорректирован для пациентов, которые перешли с плацебо на пертузумаб после промежуточного анализа.

Медиана общей выживаемости составила 56,5 мес (95 % ДИ 49,3–до недостигнутого) в группе, получавшей комбинацию пертузумаба, по сравнению с 40,8 мес (95 % ДИ 35,8–48,3) в группе, получавшей комбинацию плацебо (отношение рисков в пользу группы пертузумаба 0,68; 95% ДИ от 0,56 до 0,84; $p < 0,001$), разница составила 15,7 мес. Этот анализ не был скорректирован с учетом перехода пациентов в группу

пертузумаба и поэтому является консервативным. Результаты анализа чувствительности после корректировки на перекрест были также проанализированы. Медиана выживаемости без прогрессирования, по данным исследователей, улучшилась на 6,3 мес в группе пертузумаба (отношение рисков 0,68; 95% ДИ 0,58–0,80). Большинство побочных эффектов наблюдали при приеме доцетаксела в двух группах при сохранении долгосрочной безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы.

В качестве примера исследования «случай–перекрест» можно привести работу N. Auger с соавт. [25]. Целью исследования было изучение риска инфаркта миокарда при праздновании Дня святого Валентина. Хотя это исследование было первым, в котором оценивали связь между Днем святого Валентина и риском инфаркта миокарда, есть данные, позволяющие предположить, что и другие праздники могут быть связаны с сердечно-сосудистыми рисками. Исследование 283 014 пациентов в Швеции показало, что частота инфаркта миокарда была повышена во время Рождества, Нового года и Праздника середины лета [26]. Для достижения цели авторами было проведено перекрестное исследование 51 450 взрослых (31 505 мужчин и 19 945 женщин) с диагнозом инфаркт миокарда, зарегистрированным в феврале 1989 – 2019 гг. в Квебеке, Канада. Авторы идентифицировали все госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда на основе данных реестров пациентов в больницах с использованием диагностических кодов в Международной классификации болезней (МКБ; МКБ-9 410; МКБ-10 I21 – I22). Исследования «случай–перекрест» подходят для изучения краткосрочного воздействия, например, День святого Валентина и острых исходов (в данном случае – инфаркт миокарда). В исследовании «случай–перекрест» день события (инфаркта миокарда) сопоставляли с другими близлежащими днями, и характеристики дней, когда событие произошло, сравнивали с характеристиками контрольных дней. В данном исследовании дни события были датой поступления в больницу по поводу острого инфаркта миокарда. Авторы определили все дни обращения по поводу инфаркта миокарда в феврале между 1989 и 2019 гг. Исследовалось влияние Дня святого Валентина (14 февраля), а также период за 2 дня до (12 и 13 февраля) и после (15 и 16 февраля) Дня святого Валентина.

Основными днями воздействия считали 13, 14 и 15 февраля, когда, возможно, было празднование Дня святого Валентина. Авторы включили для сравнения 12 и 16 февраля, поскольку День святого Валентина не должен влиять на риск инфаркта миокарда в эти дни. В период, когда были зафиксированы случаи, люди могли праздновать или не праздновать День святого Валентина. Аналогично ситуация могла быть зафиксирована в контрольные дни. Авторы сопоставили каждый день наблюдения с 3–4 контрольными днями такого же дня недели февраля в каждом календарном году. Например, событие 14 февраля (день воздействия) сопоставляли с контрольными днями 7, 21 и 28 февраля того же года. Таким образом, случаи, отражающие дни, когда произошел инфаркт миокарда, совпадали с ближайшими контрольными днями, когда инфаркт миокарда не произошел. Авторы оценили отношения шансов (ORs, ОШ) и 95 % ДИ (CIs) с использованием условной логистической регрессии, сравнив шансы воздействия в дни наблюдения (12–16 февраля) с шансами в контрольные дни. Анализ был стратифицирован по возрасту и полу. Поскольку пациенты являлись контролями самих себя, то учитывали конфаундеры образа жизни, такие как, например, курение.

По сравнению с другими днями (см. таблицу), день Святого Валентина был связан с более низкими шансами инфаркта миокарда на следующий день у мужчин: ОШ 0,91 (95 % ДИ 0,85–0,98), но не у женщин или в выборке в целом и женщин вместе взятых: ОШ 1,02 (95 % ДИ 0,94–1,10) и ОШ 0,95 (95 % ДИ 0,91–1,01) соответственно. Авторами сделан вывод, что празднование Дня святого Валентина может потенциально оказывать защитное, а не провоцирующее влияние на развитие инфаркта миокарда, так как риск инфаркта миокарда у мужчин был ниже на следующий день после празднования.

В качестве второго примера предлагаем читателям самостоятельно познакомиться с весьма элегантно спланированным исследованием D. A. Redelmeier с соавт., в котором они отразили четырехкратное повышение риска возникновения дорожно-транспортных происшествий при разговорах по сотовому телефону во время вождения [27].

Таким образом, в статье представлены особенности двух видов исследований – иссле-

Таблица

Ассоциации Дня святого Валентина с инфарктом миокарда, Квебек, 1989–2019 гг. [26]*

Table

Valentine's Day Associations with Myocardial Infarction, Quebec, 1989-2019 [26]*

Дата в феврале	Всего			Мужчины			Женщины		
	Случай	OR (95% CI)	p	Случай	OR (95% CI)	p	Случай	OR (95% CI)	p
12	1846	1,03 (0,98–1,09)	0,25	1120	1,03 (0,96–1,10)	0,42	726	1,04 (0,95–1,13)	0,39
13	1836	1,03 (0,97–1,08)	0,32	1155	1,05 (0,98–1,12)	0,20	681	1,00 (0,92–1,09)	0,97
14 (День Св, Валентина)	1806	1,03 (0,98–1,09)	0,21	1132	1,06 (0,99–1,13)	0,12	674	1,00 (0,92–1,09)	0,98
15	1815	0,95 (0,91–1,01)	0,08	1069	0,91 (0,85–0,98)	0,01	746	1,02 (0,94–1,10)	0,70
16	1839	0,97 (0,92–1,03)	0,97	1139	0,99 (0,93–1,06)	0,75	700	0,95 (0,87–1,04)	0,25

Примечание: CI (confidence interval) – доверительный интервал; OR (odds ratio) – отношения шансов; p – статистическая значимость. * – Дни воздействия (экспонированные) сравниваются с неэкспонированными днями. Например, 12 февраля (экспонированный) сравнивается с 5, 19 и 26 февраля (неэкспонированные).

Note: CI (confidence interval) – confidence interval; OR (odds ratio) – odds ratio; p – statistical significance. * – Exposure days (exposed) are compared with non-exposed days. For example, February 12 (exposed) is compared to February 5, 19 and 26 (unexposed).

дование перекреста и «случай–перекрест». Данные исследования нечасто встречаются в отечественной науке, однако они имеют ряд преимуществ, которые могут быть успешно использованы при планировании научных исследований.

Сведения об авторах:

Холматова Камилла Кахромонжоновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, Северный государственный медицинский университет; 163069, г. Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; ORCID: 0000-0002-5240-6470; e-mail: kkhohmatova@mail.ru

Горбатова Мария Александровна – кандидат медицинских наук, магистр общественного здоровья, доцент кафедры стоматологии детского возраста, Северный государственный медицинский университет; 163069, г. Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; ORCID: 0000-0002-6363-9595; e-mail: marigora@mail.ru

Харькова Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педагогики и психологии, Северный государственный медицинский университет; 163069, г. Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; ORCID: 0009-0002-3130-2920; e-mail: harkovaolga@yandex.ru

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицинских наук, начальник управления по научно-инновационной работе Северный государственный медицинский университет; 163069, г. Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; ORCID: 0000-0002-5464-0498; SPIN: 5118-0081; e-mail: A.Grjibovski@yandex.ru

Information about the authors:

Kamila K. Kholmatova – Cand. of Sci. (Med.), Associate professor at the Department of Internal Medicine and Endocrinology, Northern State Medical University; 163069, Arkhangelsk, Troitsky Av., 51; ORCID: 0000-0002-5240-6470; e-mail: kkhohmatova@mail.ru

Maria A. Gorbatova – Cand. of Sci. (Med.), MPH, Associate professor at the Department of Pediatric Dentistry, Northern State Medical University; 163069, Arkhangelsk, Troitsky Av., 51; ORCID: 0000-0002-6363-9595; e-mail: marigora@mail.ru

Olga A. Kharkova – Cand. of Sci. (Med.), Associate professor at the Department of Pedagogics and Psychology, Northern State Medical University; Russia, 163069, Arkhangelsk, Troitsky Av., 51; ORCID: 0009-0002-3130-2920; e-mail: harkovaolga@yandex.ru

Andrej M. Grjibovski – Dr of Sci. (Med.), Master of International Community Health, Head of the Directorate for Research and Innovations, Northern State Medical University; 163069, Arkhangelsk, Troitskiy Av., 51; ORCID: 0000-0002-5464-0498; SPIN: 5118-0081; e-mail: A.Grjibovski@yandex.ru

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE authorship criteria: all authors significantly contributed to concept and design, performed the research and drafted the manuscript. All authors approved the final version of the paper.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure of conflicts of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Финансирование. Авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Funding. No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Поступила/Received: 01.05.2023

Принята к печати/Accepted: 15.05.2024

Опубликована/Published: 30.06.2024

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Холматова К. К., Харьковская О. А., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Гибридные исследования в медицине и здравоохранении // *Морская медицина*. 2022. Т. 8, No. 3. С. 105–117 [Khomatova K. K., Kharkovskaya O. A., Gorbatova M. A., Grzibovskiy A. M. Hybrid studies in medicine and public health. *Marine Medicine*, 2022, Vol. 8, No. 3, pp. 105–117 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2413-5747-2022-8-3-105-117.
2. Piantadosi S. Crossover Designs. In: Piantadosi Steven. *Clinical Trials: A Methodologic Perspective*. 2nd ed. Hoboken N. J.: John Wiley and Sons Inc, 2005. ISBN: 978-0-471-74013-1.
3. *Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей*. Под ред. Р. Г. Оганова. М.: СилицияПолиграф; 2011. 136 с. [Good clinical practice with basics of evidence-based medicine. Textbook for the postgraduate and additional professional education of physicians. Edited by R. G. Oganov. Moscow: SilitseaPoligraf; 2011, 136 p. (In Russ.)].
4. Sibbald B., Roberts C. Understanding controlled trials. Crossover trials. *BMJ*, 1998, Vol. 316, P. 1719. doi: 10.1136/bmj.316.7146.1719.
5. Wang T., Malone J., Fu H., Heilmann C., Qu Y., Huster W. J. Crossover design and its application in late-phase diabetes studies. *J Diabetes*, 2016, Vol. 8, No. 5, pp. 610–618. doi: 10.1111/1753-0407.12412.
6. Li B., Zhou Z., Zhang L., Yang Y. Testing treatment-by-period interaction in four-period crossover trials. *Pharm Stat*, 2020, Vol. 19, No. 2, pp. 145–163. doi: 10.1002/pst.1975.
7. Senn S. *Cross-over trials in clinical research*. 2nd ed. West Sussex, John Wiley & Sons. 2002, pp 35–88. ISBN: 978-0-471-49653-3.
8. Ratkowsky D., Evans M., Alldredge J. *Cross-over experiments*. Boca Raton, CRC Press. 2019, pp 77–120. eBook ISBN: 9780367813208.
9. Lim C.Y., In J. Considerations for crossover design in clinical study. *Korean J Anesthesiol*, 2021, Vol. 74, No. 4, pp. 293–299. doi: 10.4097/kja.21165.
10. Cleophas T. J. A simple method for the estimation of interaction bias in crossover studies. *J Clin Pharmacol*, 1990, Vol. 30, No. 11, pp. 1036–1040. doi: 10.1002/j.1552-4604.1990.tb03591.x.
11. Wellek S., Blettner M. On the proper use of the crossover design in clinical trials: part 18 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*, 2012, Vol. 109, No. 15, pp. 276–281. doi: 10.3238/arztebl.2012.0276.
12. Zhang Z. Case-crossover design and its implementation in R. *Ann Transl Med*, 2016, Vol. 4, No. 18, pp. 341. doi: 10.21037/atm.2016.05.42.
13. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*, 1991, Vol. 133, No. 2, pp. 144–153. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115853.
14. Consiglio G. P., Burden A. M., Maclure M., McCarthy L., Cadarette S. M. Case-crossover study design in pharmacoepidemiology: systematic review and recommendations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013, Vol. 22, No. 11, pp. 1146–1153. doi: 10.1002/pds.3508.
15. Dharmarajan S., Lee J.Y., Izem R. Sample size estimation for case-crossover studies. *Stat Med*, 2019, Vol. 38, No. 6, pp. 956–968. doi: 10.1002/sim.8030.
16. Szyszkowicz M. Case-Crossover Method with a Short Time-Window. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, Vol. 17, No. 1, P. 202. doi: 10.3390/ijerph17010202.
17. Wang X., Wang S., Kindziarski W. Eliminating systematic bias from case-crossover designs. *Stat Methods Med Res*, 2019, Vol. 28, No. 10–11, pp. 3100–3111. doi: 10.1177/0962280218797145.
18. Hu C., Gao D., Li D., Zhou D., Zhang L. Chinese- and French-Manufactured Immediate-Release Glucophage® Bioequivalence: A Randomized, Open-Label, Crossover Study. *Drugs R D.*, 2022, Vol. 22, No. 4, pp. 301–309. doi: 10.1007/s40268-022-00405-3.
19. Ishak K. J., Proskorovsky I., Korytowsky B., Sandin R., Faivre S., Valle J. Methods for Adjusting for Bias Due to Crossover in Oncology Trials. *Pharmaco Economics*, 2004, Vol. 32, pp. 533–546. doi: 10.1007/s40273-014-0145-y.
20. Prasad V., Grady C. The misguided ethics of crossover trials. *Contemp Clin Trials*, 2014, Vol. 37, No. 2, pp. 167–169. doi: 10.1016/j.cct.2013.12.003.
21. Latimer N. R., Abrams K. R., Lambert P. C., Crowther M. J., Wailoo A. J., Morden J. P., Akehurst R. L., Campbell M. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials—an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. *Med Decis Making*, 2014, Vol. 34, No. 3, pp. 387–402. doi: 10.1177/0272989X13520192.

22. Jönsson L., Sandin R., Ekman M., Ramsberg J., Charbonneau C., Huang X., Jönsson B., Weinstein M.C., Drummond M. Analyzing overall survival in randomized controlled trials with crossover and implications for economic evaluation. *Value Health*, 2014, Vol. 17, No. 6, pp. 707–713. doi: 10.1016/j.jval.2014.06.006.
23. Isbary G., Staab T. R., Amelung V. E., Dintsios C. M., Iking-Konert C., Nesurini S. M., Walter M., Ruof J. Effect of Crossover in Oncology Clinical Trials on Evidence Levels in Early Benefit Assessment in Germany. *Value Health*, 2018, Vol. 21, No. 6, pp. 698–706. doi: 10.1016/j.jval.2017.09.010.
24. Swain S. M., Baselga J., Kim S. B., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E., Ferrero J. M., Schneeweiss A., Heeson S., Clark E., Ross G., Benyunes M. C., Cortés J. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2015, Vol. 372, No. 8, pp. 724–734. doi: 10.1056/NEJMoa1413513.
25. Auger N., Bilodeau-Bertrand M., Ayoub A., Potter B.J. Matters of the Heart: Case-Crossover Analysis of Myocardial Infarction on Valentine’s Day. *CJC Open*, 2021, Vol. 3, No. 8, pp. 1075–1078. doi: 10.1016/j.cjco.2021.03.013.
26. Mohammad M. A., Karlsson S., Haddad J., Cederberg B., Jernberg T., Lindahl B., Fröbert O., Koul S., Erlinge D. Christmas, national holidays, sport events, and time factors as triggers of acute myocardial infarction: SWEDEHEART observational study 1998–2013. *BMJ*, 2018, Vol. 363, k4811. doi: 10.1136/bmj.k4811.
27. Redelmeier D. A., Tibshirani R. J. Association between cellular-telephone calls and motor vehicle collisions. *N Engl J Med*, 1997, Vol. 336, No. 7, pp. 453–458. doi: 10.1056/NEJM199702133360701.