
Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
**ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени И.М.СЕЧЕНОВА**

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА С ОСНОВАМИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

МОСКВА 2011

УДК 616 (075.8)

Рецензенты:

Заведующий кафедрой поликлинической терапии ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова», д.м.н., проф. Б.Я.Барт.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет», д.м.н., проф. К.И.Темлюев.

Координаторы проекта: С.К. Кукушкин, Ю.В. Родионова

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей.

Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей./Под общей редакцией академика РАМН, профессора Р.Г.Оганова.– М.: Силиция-Полиграф, 2011. – 136 с., с приложениями.

Учебное пособие освещает основные вопросы современного состояния качественной клинической практики и доказательной медицины: история, структура и основные положения качественной клинической практики; стандарты клинических испытаний; планирование, организация и проведение клинических исследований; значение доказательной медицины для клинической практики; формулировка клинических вопросов; проблемы диагностических тестов и скрининга; подробно описываются наблюдательные исследования. Большое внимание уделено клиническим рекомендациям.

Авторы глубоко признательны компаниям «Берлин-Хеми/Менарини Фарма», «Никомед», «Фармстандарт», «Эгис» за поддержку в издании книги.

© Кафедра доказательной медицины ФУЭЗ
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, 2011

© ФГБОУ «ГНИЦ профилактической медицины
Минздравсоцразвития России», 2011

© Оформление. Издательство «Силиция-Полиграф», 2011

ISBN 978-5-9901860-6-4



9 785990 186064

Подписано в печать: 02.09.2011 г. Формат 60x84 1/16. Объем п.л. – 9,0.
Тираж 1000 экз. Заказ №10-0588-09-11

«Офсетная типография №21», г. Москва, Рочдельская улица, 15, строение 29

АВТОРЫ

Бубнова Марина Геннадьевна, докт. мед. наук, профессор кафедры доказательной медицины ФУЭЗ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Бутина Екатерина Кронидовна, канд. мед. наук, ассистент кафедры доказательной медицины ФУЭЗ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Выгодин Владимир Анатольевич, старший научный сотрудник лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБОУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России

Кукушкин Сергей Кузьмич, канд. мед. наук, доцент кафедры доказательной медицины ФУЭЗ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Кутишенко Наталья Петровна, докт. мед. наук, руководитель лаборатории клинических испытаний лекарственных препаратов отдела профилактической фармакотерапии. ФГБОУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России

Лукина Юлия Владимировна, канд. мед. наук, ассистент кафедры доказательной медицины ФУЭЗ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Маношкина Елена Михайловна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

Марцевич Сергей Юрьевич, докт. мед. наук, профессор кафедры доказательной медицины ФУЭЗ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Оганов Рафаэль Гегамович, академик РАМН, проф, заведующий кафедрой доказательной медицины ФУЭЗ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Поддубская Елена Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры доказательной медицины ФУЭЗ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Шальнова Светлана Анатольевна, докт. мед. наук, профессор, руководитель отдела планирования и координации научных исследований Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздравсоцразвития России

Содержание

Введение	6
----------------	---

ЧАСТЬ I

ГЛАВА 1. Качественная клиническая практика	7
<i>Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина</i>	
1.1. Стандарты клинических испытаний. История, структура и основные положения качественной клинической практики (ICH-GCP)	7
1.2. Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика», ГОСТР-52379–2005	8
1.3. Основные принципы «Надлежащей клинической практики» (GCP)	8
1.4. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов. Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации	10
1.4.1. Независимый этический комитет. Этическое сопровождение клинического исследования	11
1.4.2. Информированное согласие	11
1.5. Участники клинических испытаний: спонсор, исследователь, монитор, пациент	12
1.6. Качественная клиническая практика – приобретения и затраты	13
1.7. Тестовые задания	13
ГЛАВА 2. Планирование, организация и проведение клинического исследования	15
<i>С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина</i>	
2.1. Планирование клинического исследования. Валидность клинического исследования ..	15
2.1.1. Разработка протокола	18
2.1.2. Определение основных целей и задач. Первичные и вторичные конечные точки. Комбинированные конечные точки. Жесткие и мягкие конечные точки	18
2.2. Дизайн исследования	22
2.2.1. Фазы исследования	23
2.2.2. Определение методов сравнения	25
2.3. Определение размера выборки	28
2.4. Рандомизация и стратификация	28
2.4.1. Заслепление метода лечения и оценки результатов лечения	30
2.5. Определение метода формирования адекватной выборки	31
2.5.1. Критерии отбора больных (включения/исключения)	32
2.6. Оценка результатов исследования	33
2.6.1. Критерии эффективности и безопасности	33
2.7. Статистический анализ	35
2.8. Соблюдение этических аспектов клинического исследования	36
2.9. Индивидуальная карта пациента	37
2.10. Контроль и обеспечение качества проведения исследования	37
2.11. Оценка и интерпретация результатов клинического исследования	38
2.12. Тестовые задания	39

ЧАСТЬ II

ГЛАВА 1. Значение доказательной медицины для клинической практики	42
<i>Р.Г. Оганов</i>	
1.1. Общие положения	42
1.2. Значение эпидемиологических исследований в получении доказательств	44
1.3. Значение клинических исследований и руководств для врачебной практики	45
1.4. Заключение	53
1.5. Тестовые задания	54
ГЛАВА 2. Как правильно сформулировать клинический вопрос? Типы вопросов.	
<i>Проблемы при формулировании вопросов</i>	
<i>М.Г. Бубнова, Е.А. Поддубская</i>	
2.1. Как правильно сформулировать клинический вопрос?	55

2.2. Структура клинического вопроса	56
2.2.1. Пациент или клиническая ситуация	57
2.2.2. Вмешательство (предпринимаемые меры воздействия)	57
2.2.3. Сравнение (сопоставление) вмешательств/воздействий	58
2.2.4. Исходы (результаты)	58
2.3. Типы вопросов	59
2.4. Как найти наилучшие доказательства и как доказательства находят нас? Источники информации по доказательной медицине. Поиски доказательств для решения клинической проблемы. Стадии поиска ответа.	62
2.4.1. Как найти наилучшие доказательства и как доказательства находят нас?	62
2.4.2. Источники информации по доказательной медицине	63
2.4.3. Поиски доказательств для решения клинической проблемы. Стадии поиска ответа.	64
2.4.4. Медицинские электронные базы данных, в которые включаются только материалы, отвечающие критериям методологического качества	67
2.4.5. Медицинские электронные базы данных, в которые включаются материалы, не использующие критерии методологического качества.	69
2.4.6. Другие базы данных – EMBASE	80
2.5. Тестовые задания	80
ГЛАВА 3. Диагностические тесты. Скрининг	82
<i>В.А. Выгодин, С.К. Кукушкин, Е.М. Маношкина</i>	
3.1. Диагностические тесты	82
3.1.1. Надежность диагностического теста	82
3.1.2. «Золотой стандарт» и информативность клинического теста	94
3.2. Скрининг	99
3.2.1. Теория скрининга	100
3.2.2. Методологические аспекты скрининга	103
3.3. Тестовые задания	103
ГЛАВА 4. Наблюдательные исследования	104
<i>С.А.Шальнова, Е.К. Бутина</i>	
4.1. Одномоментные исследования или исследования распространенности	105
4.2. Когортные исследования.	107
4.3. Исследование случай-контроль	107
4.4. Проспективное и ретроспективное исследования	110
4.4.1. Проспективные исследования	110
4.4.2. Ретроспективное когортное исследование	112
4.5. Тестовые задания	113
ГЛАВА 5. Систематический обзор и клинические рекомендации	115
<i>С.Ю. Марцевич, Ю.В.Лукина, Н.П. Кутишенко</i>	
5.1. Систематический обзор – вершина доказательной иерархии	115
5.2. Анализ клинического решения	116
5.3. Клинические рекомендации	117
5.3.1. Как создаются клинические рекомендации	118
5.3.2. Цель и возможности рекомендаций	118
5.3.3. Классы рекомендаций	120
5.3.4. Достоинства и недостатки клинических рекомендаций	120
5.3.5. Юридический статус рекомендаций	121
5.4. Тестовые задания	122
Рекомендуемая литература	123
Словарь основных терминов	124
Ответы на тестовые задачи	133
ПРИЛОЖЕНИЯ	134

ВВЕДЕНИЕ

Учебное пособие «Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины» подготовлено коллективом научных сотрудников Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины и преподавателями кафедры доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова, основной научной и практической работой которых является проведение клинических исследований, посвященных лечению и профилактике неинфекционных заболеваний с использованием принципов доказательной медицины. Учебное пособие состоит из двух частей. Первая часть посвящена «Качественной клинической практике» и состоит из 2-х глав.

В 1-й главе подробно разбираются основные принципы качественной клинической практики.

Глава 2-я посвящена планированию, организации и проведению клинических исследований.

Во второй части в 5-ти главах рассматриваются «Основы доказательной медицины».

В 1-й главе представлено значение соблюдения принципов доказательной медицины для клинической практики, показаны причины появления и широкого использования доказательной медицины, сформулированы требования к проведению клинических исследований и разработке на их основе клинических руководств.

Глава 2-я посвящена обучению врача правильно формулировать клинические вопросы, что позволит значительно облегчить поиск доказательств и получить полный ответ на интересующий врача вопрос.

В 3-й главе, посвященной диагностическим тестам и скринирующим обследованиям, дано описание степени достоверности изучаемых показателей, их адекватности типу изучаемых показателей и характеру их распределения.

Глава 4 посвящена анализу наблюдательных описательных и аналитических исследований, которые используются для изучения взаимосвязи между разными признаками при естественном течении процесса, описываются типы исследований, их возможности и ограничения.

В 5-й главе показано значение систематических обзоров и клинических рекомендаций для практики.

Авторы надеются, что пособие будет полезным для широкого круга читателей и будут благодарны за замечания и предложения по его содержанию.

ЧАСТЬ I

ГЛАВА 1.

Качественная клиническая практика

Н.П. Кутищенко, С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина

1.1. Стандарты клинических испытаний. История, структура и основные положения качественной клинической практики (ICH-GCP)

При проведении клинических испытаний исследователи всего мира руководствуются основными правилами GCP (Good Clinical Practice, качественная клиническая практика). Это международный этический и научный стандарт качества клинических исследований, охватывающий планирование, проведение, завершение, проверку, анализ результатов, составление отчетов и ведение документации, который обеспечивает научную значимость исследований, их этическую приемлемость и полную документированность клинических характеристик изучаемого вмешательства (в частности, назначения лекарственного препарата). Соблюдение данного стандарта служит для общества гарантией, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинской декларации Всемирной медицинской Ассоциации (ВМА), а полученные в ходе клинического исследования данные достоверны.

Основные правила были приняты в 1964 году на основе Хельсинской Декларации ВМА. Причиной создания этого документа явилась необходимость защитить права лиц, принимающих участие в клинических испытаниях в качестве испытуемых, а так же необходимость в полной уверенности того, что данные, полученные в ходе исследования лекарственных препаратов, точно отражают реальность. GCP, как специальный термин, был введен в США в 1977г, под которым понимался свод нормативов и правил, которые определяют цивилизованное проведение испытаний лекарственных средств, обеспечивая надежность полученных данных, этическую и правовую защиту испытуемых, конфиденциальность информации. После внедрения GCP для регистрации лекарственного средства фармацевтической компании необходимо было организовывать в каждой стране новые клинические испытания с учетом специфики местного законодательства, что вело к значительному удорожанию лекарственного средства за счет этих вложений и продлению времени внедрения лекарственного препарата в практику. Для устранения этого неудобства в 1989г скандинавские страны приняли унифицированные

правила клинических испытаний для северных стран (Good clinical trial practice Nordic guidelines), а в 1991г страны Европейского экономического сообщества утвердили общие правила для всего Содружества (European guidelines for GCP). После проведения ряда конференций с целью разработки общемирового соглашения по этому вопросу в 1997г были подписаны «Международные гармонизированные трехсторонние правила GCP» (ICH GCP), которые с 1997г начали действовать в США, Европейском Союзе и Японии. В Российской Федерации (РФ) правила GCP появились лишь в 1999г (ОСТ 42–511–99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» от 29 декабря 1998г).

Таким образом, правила ICH GCP явились результатом долгосрочного компромисса между законодателями, разрешительными и контролирующими инстанциями, фармацевтической индустрией, исследователями, общественностью. Данные правила также определили технические требования к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком, обеспечили более экономное использование людских и материальных ресурсов, устранили ненужные задержки в глобальном развитии и выпуске на рынок новых препаратов при полном сохранении контроля их качества, безопасности и эффективности.

1.2. Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика», ГОСТР-52379–2005

Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика», ГОСТР-52379–2005 был подготовлен Ассоциацией международных фармацевтических производителей (AIPM), Международной конфедерацией обществ потребителей (КонфОП) и Российской Академией медицинских наук (РАМН), внесен Техническим комитетом по стандартизации ТК 450 «Лекарственные средства» и утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 232-ст от 27.09.2005; дата введения – 01.04.2006.

Данный стандарт устанавливает единые со странами Европейского Союза, США и Японией правила, что способствует взаимному признанию данных клинических исследований уполномоченными органами названных стран. Он полностью соответствует Руководству по GCP Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (ICH), которое разработано с учетом требований надлежащей клинической практики Европейского Союза, США, Японии, а также Австралии, Канады и ВОЗ. Соблюдение данного стандарта позволяет равным образом оценивать результаты исследований вне зависимости от страны их проведения.

1.3. Основные принципы «Надлежащей клинической практики» (GCP)

Основные принципы «Надлежащей клинической практики» (GCP), изложенные в национальном стандарте РФ, применимы также и к иным

клиническим исследованиям, которые могут оказать влияние на безопасность и благополучие человека, выступающего в качестве субъекта, и касаются всех сторон организации и проведения исследования. Эти принципы заключаются в следующем:

- клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларацией ВМА, с правилами GCP и нормативно-правовыми требованиями;
- до начала клинических испытаний должна быть проведена оценка соотношения предполагаемого риска и пользы для испытуемого и общества;
- клинические испытания могут быть начаты и продолжены только в том случае, если ожидаемая от них польза оправдывает риск;
- права, безопасность и благополучие пациентов (добровольцев, волонтеров) ставятся выше интересов науки и общества;
- данные предыдущих доклинических и клинических изучений лекарственного средства должны быть достаточными для обоснования проведения исследований, согласно правилам GCP;
- клинические исследования должны быть научно обоснованы, подробно и ясно описаны в протоколе исследований;
- клинические исследования должны проводиться в соответствии с протоколом, одобренным независимым этическим комитетом;
- только квалифицированный врач может взять на себя ответственность за оказание испытуемым в случае необходимости медицинской помощи, а также принимать другие решения медицинского характера;
- все исследователи, принимающие участие в проведении клинических испытаний, должны иметь образование, профессиональную подготовку и опыт, соответствующий выполняемым функциям;
- добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого субъекта до его включения в клиническое исследование;
- регистрация, обработка и хранение получаемой в ходе исследования информации должны обеспечивать корректное представление, интерпретацию и верификацию данных;
- конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать личность пациента, должна быть обеспечена с соблюдением права на неприкосновенность частной жизни и ее конфиденциальность в рамках действующего законодательства;
- производство и хранение исследуемых продуктов, а также обращение с ними осуществляется в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP). Исследуемые продукты должны применяться исключительно в соответствии с утвержденным протоколом клинического исследования;
- качество клинического исследования должно обеспечиваться соответствующей системой процедур контроля и проверки.

1.4. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов. Хельсинская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации

Этические и научные стандарты проведения медико-биологических исследований на человеке получили разработку и развитие в форме международных принципов, которые нашли свое отражение в таких документах, как Хельсинская Декларация, «Международные этические принципы медико-биологических исследований, включая исследования на человеке» (Совет международных организаций по медицинским наукам – CIOMS), «Принципы надлежащей медицинской практики», принятые ВОЗ и Международной конференцией по согласованию технических требований, предъявляемых к регистрации лекарственных средств (ICH). Следование принципам, изложенным в указанных документах, дает возможность обеспечить защиту достоинства, прав, безопасности и благополучия людей, принимающих участие в медико-биологических исследованиях, и содействует надежности полученных результатов.

Одним из первых и весомых документов этического плана стала Хельсинская Декларация ВМА «Рекомендации для врачей, участвующих в биомедицинских исследованиях на людях», принятая на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА в июне 1964г, после этого неоднократно подвергавшаяся переработке в связи с прогрессом биомедицинских наук и расширением масштабов исследований, а также развитием института этической экспертизы исследовательских проектов. Последняя редакция Декларации была принята в Эдинбурге в октябре 2000г, а разъяснения к 29 и 30 статьям Декларации – в 2002 и 2004гг. Согласно данному документу, биомедицинские исследования на людях должны базироваться на результатах экспериментов на животных и данных научной литературы, должны проводиться квалифицированными врачами-исследователями, обязательно должно быть получено одобрение Комитета по этике. Ответственность за состояние здоровья испытуемого всегда несет врач независимо от получения добровольного согласия пациента на эксперимент, польза и риск эксперимента должны быть сопоставимы, если же риск превышает потенциальные выгоды, то эксперимент должен быть остановлен, поскольку интересы испытуемого всегда остаются выше интересов науки. Предусмотрена ответственность экспериментатора за точность публикуемых материалов и соблюдение прав испытуемых, определен объем информации, предоставляемой пациенту для получения информированного согласия, регламентируется использование плацебо только в тех случаях, когда не существует альтернативных эффективных методов профилактики, диагностики и лечения, с которым сравнение было бы корректно. Сфера этической регуляции распространяется также на все биоматериалы, полученные от человека, и персональные данные пациента.

1.4.1. Независимый этический комитет. Этическое сопровождение клинического исследования

Все принципы, одобренные в международной практике, предусматривают необходимость проведения этической и научной оценки медико-биологических исследований, а также согласия осведомленных лиц и должной защиты прав и интересов неосведомленных лиц, принимающих участие в проведении таких исследований. Данные принципы охватывают такие области, как испытание лекарственных средств и медицинской техники, использование рентгено-радиологических методов, хирургических методов, ведение медицинской документации, отбор биологических проб, а также эпидемиологические, социологические и психологические научные исследования.

При всей важности целей и задач научных исследований, последние никогда не могут ставиться выше здоровья, благополучия и права на медицинское обслуживание людей, принимающих в них участие.

Комитеты по этике должны постоянно руководствоваться принципом справедливости, который заключается в том, чтобы польза, полученная в результате научных исследований, и затраты, связанные с их проведением, распределялись равномерно среди всех социальных групп с учетом возраста, пола, экономического положения и этнокультурного статуса.

Комитеты по этике должны обеспечивать проведение объективного, компетентного и своевременного анализа этической стороны всех планируемых научных исследований. Состав комитетов по этике, регламент их работы и порядок принятия решений должны быть полностью независимы от политического, административного влияния и от влияния со стороны профессиональных объединений и рыночной конъюнктуры. С другой стороны комитеты по этике должны обладать должным уровнем профессиональной компетенции и эффективности в работе.

Комитеты по этике несут ответственность за своевременное проведение этической оценки планируемых научных исследований еще до начала этих исследований. Кроме того, в их обязанности входит текущая этическая оценка научных исследований на стадии их осуществления или уже после того, как данные исследования получили одобрение. Комитеты по этике действуют исключительно в интересах людей, привлекаемых к научным исследованиям, и соответствующих социальных слоев, принимая в то же время во внимание интересы и потребности самих исследователей и учитывая требования действующих законодательных и нормативных актов.

1.4.2. Информированное согласие

Для подтверждения своего согласия на участие в исследовании участник (субъект) исследования подписывает документ – *Форму информированного согласия*. Информированное согласие – процедура добровольного подтверждения субъектом своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения

аспектах исследования. Таким образом, информированное согласие – это процесс, который позволяет пациенту или добровольцу свободно подтвердить свою собственную волю (согласие) на участие в конкретном исследовании. Информированное согласие документируется посредством подписания и датирования формы информированного согласия. Форма информированного согласия составляется в соответствии с протоколом исследования, а также в строгом соответствии с законами страны, где проводится исследование, правилами GCP и принципами Хельсинской Декларации ВМА.

К содержанию формы информированного согласия предъявляются определенные требования, заключающиеся в том, что в данном документе в обязательном порядке должны быть определены положения о том, как предполагается проведение научного исследования, отражены цели этого исследования, определены виды и процедуры исследования, его экспериментальные аспекты, риск и неудобства для испытуемого, ожидаемая польза, альтернативные виды лечения, компенсация (в случае нанесения вреда здоровью в ходе исследования), добровольность участия (свободный выход из исследования без каких-либо последствий), конфиденциальность, согласие на доступ к медицинской документации для контролирующих инстанций, условия возможного прекращения исследования, его предполагаемая длительность и приблизительное число участников, а также контакты сотрудников, к которым можно обратиться при возникновении вопросов у участника во время проведения исследования.

Форма информированного согласия должна быть получена до совершения любого действия, выполняемого в целях исследования: до начала участия в исследовании, до проведения любых процедур исследования, до процедур проверки пригодности пациента для включения в исследование. Получая информированное согласие, исследователь действует в соответствии с требованием законодательства, ICH GCP, этическими принципами Хельсинской Декларации.

Подписываются и собственноручно датируются пациентом и лицом, проводящим собеседование (т. е. исследователем или уполномоченным лицом) два экземпляра Формы информированного согласия (один экземпляр хранится у пациента, второй – в материалах исследования).

1.5. Участники клинических испытаний: спонсор, исследователь, монитор, пациент

В Национальном стандарте РФ дано толкование данных терминов и четко прописаны обязанности всех участников клинического исследования:

- Спонсор – физическое или юридическое лицо, являющееся инициатором клинического исследования и несущее ответственность за его организацию и/или финансирование;
- Исследователь – физическое лицо, ответственное за практическое проведение клинического испытания и защиту прав и состояния здоровья субъектов испытания в исследовательском центре;

- Монитор – деятельность монитора заключается в осуществлении контроля всех этапов клинического исследования: обеспечении его проведения, сборе данных и представлении результатов в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами, надлежащей клинической практикой и нормативными документами. Исследователь отвечает за качество исследования, а монитор – за проверку этого качества. В целом это создает гарантию, что права и благополучие субъектов исследования защищены, а представленные данные являются точными, полными и подтверждаются первичной документацией, исследование проводится в соответствии с протоколом, GCP и нормативными требованиями.
- Субъект исследования – физическое лицо, участвующее в клиническом исследовании в составе группы, получающей исследуемый продукт, либо в составе контрольной группы.

1.6. Качественная клиническая практика – приобретения и затраты

Как уже говорилось, качественная клиническая практика (ICH-GCP) является строгой методологической базой для проведения исследований вообще и клинических исследований – в частности. Все это способствует повышению качества клинических испытаний, защите прав участников клинических испытаний, повышению достоверности результатов исследований, ускорению продвижения препаратов на мировой рынок, сокращению сроков внедрения в практику перспективных зарубежных препаратов, повышению возможности сотрудничества с зарубежными специалистами и фармацевтическими фирмами, участию в международных многоцентровых клинических испытаниях.

Нельзя не согласиться с тем, что проведение клинических исследований в соответствии со стандартом Надлежащей клинической практики (ICH-GCP) для участников исследования – это и настоящая наука, и серьезная репутация и возможность международных публикаций, а другой стороны – напряженный труд, связанный со значительной затратой времени, сил и средств.

Следование предлагаемому стандарту гарантирует, что права, безопасность и здоровье испытуемых, равно как и их личная тайна защищены в соответствии с Хельсинской Декларацией. Кроме того, этот стандарт обеспечивает достоверность данных, полученных в ходе исследования.

1.7. Тестовые задания

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ДОКУМЕНТЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПОРЯДОК ПЛАНИРОВАНИЯ И ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Хельсинская декларация ВМА
2. Рекомендации совета международных организаций медицинских наук (CIOMS)

3. Кодекс ВОЗ
4. ICH GCP
5. Все выше перечисленное

II. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИВОДЯТСЯ В ДЕЙСТВИЕ СТРУКТУРЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ КАЧЕСТВО ИСПЫТАНИЯ В ЛЮБОМ АСПЕКТЕ: ПЛАНИРОВАНИЕ, ПРОВЕДЕНИЕ, АНАЛИЗ, ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ И Т. Д.

1. Верно
2. Не верно

III. НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЯВЛЯЕТСЯ

1. Интересы и права участников испытания
2. Интересы науки и общества
3. Оба ответа правильные

IV. УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ ДОЛЖНЫ ПОДПИСАТЬ ФОРМУ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ

1. До того, как его данные будут рассмотрены исследователем как потенциального участника
2. До того, как будет выдан исследуемый препарат
3. До того, как пациент будет допущен к участию в исследовании (т. е. до любой процедуры исследования)

ГЛАВА 2. Планирование, организация и проведение клинического исследования

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина

Исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности различных методов терапии и профилактики заболеваний – клинические испытания – составляют основную долю всех научных работ. Таким образом, терапия (лечение) является одной из главных областей клинических исследований, в которых оценивается эффективность лекарственных препаратов, хирургических вмешательств, альтернативных методов лечения. К сожалению, во многих случаях незнание и несоблюдение основных принципов построения качественной исследовательской работы приводит к получению недостоверных данных, формированию лжеутверждений, а иногда и внедрению полученных результатов в клинику. Это может наносить потенциальную угрозу и реальный вред здоровью и жизни пациентов – ведь далеко не все применяемые в медицине методы лечения, диагностики, профилактики прошли хорошо организованные клинические испытания.

2.1. Планирование клинического исследования. Валидность клинического исследования

Принципы доказательной медицины наиболее широко используются при проведении клинических исследований. Они позволяют дать объективную сравнительную оценку эффективности и безопасности применения изучаемого метода или вмешательства для лечения определенных патологических состояний, лежат в основе создания клинических рекомендаций, являющихся во всем мире эталоном диагностики, профилактики и лечения заболеваний. Также эти принципы позволяют ответить на не менее важный вопрос об экономической эффективности различных вмешательств.

Эффективность ряда методов и лекарственных препаратов, однозначно признанных в медицине как обладающих доказанным действием, была продемонстрирована без проведения рандомизированных контролируемых исследований (например, инсулина, пенициллина, стрептомицина, дефибрилляции). Лекарственные препараты и методы, используемые для улучшения прогноза течения заболевания, как правило, не обладают

столь быстрым и очевидным действием, их эффект оценивается категорией вероятности.

Согласно определению ICH GCP – клиническое исследование – это изучение испытуемого препарата на людях, направленное на выявление или подтверждение клинических, фармакологических и/или других фармакологических эффектов, побочных реакций, а также изучение всасывания, распределения, метаболизма и выведения препарата, с целью оценки его безопасности и эффективности. Для решения конкретного клинического вопроса существуют оптимальные типы исследования, при этом для определения эффективности/безопасности различных лечебных вмешательств наиболее подходят рандомизированные контролируемые исследования (Таблица 1). Кроме того, со временем сложилась и доказала свою объективность совершенно определенная система «иерархии доказательств», отражающая степень контроля над возможной системной ошибкой, что в свою очередь отражает клиническую ценность конкретного исследования (Таблица 2).

Таблица 1

Клинические вопросы и оптимальные типы решения

Клинический вопрос	Тип исследования
Лечение	Рандомизированное контролируемое исследование
Заболееваемость/ Распространенность	Одномоментное обследование популяции
Этиология/факторы риска	Когортное исследование
Прогноз	Когортное исследование
Диагностическая ценность теста	Одномоментное исследование с использованием случайной или последовательной выборки

Таблица 2

Степень контроля над системной ошибкой

Способ вмешательства	Тип исследования
изучение	Рандомизированное контролируемое – участники исследования случайным образом распределяются на две группы
	Нерандомизированное контролируемое – минимизируются потенциальные источники систематических ошибок (проводится в соответствии с протоколом, контролируется и т. д.)
	Нерандомизированное с историческим контролем – каждому пациенту подбирают пару, т. е. больного, сопоставимого по ряду характеристик
наблюдение	Когортное – наблюдают две или более групп пациентов, которые различаются по воздействию какого-то фактора/препарата
	«случай-контроль» – пациенты с заболеванием сравнивают с контрольными пациентами, изучают воздействие этиологических факторов или факторов риска
описание	Результаты наблюдений – описание серии случаев/историй болезни, пациентов с описанием эффекта/побочных реакций
	Описание случаев – описание истории болезни одного пациента

Исследования, в которых изучается эффективность лекарственных препаратов, могут быть организованы по-разному: от описания серии случаев и одномоментных исследований до рандомизированных двойных-слепых контролируемых исследований. Вопрос заключается в том, что может служить объективным доказательством преимущества того или иного вмешательства в целом или доказательством эффективности и безопасности проводимого лечения в частности. В фармакотерапии наиболее доказательными и объективными являются *рандомизированные контролируемые испытания (РКИ)*, что позволяет отнести их к категории так называемого «золотого стандарта». РКИ обязательно предполагают наличие опытной и контрольной групп, при этом пациентов распределяют по группам случайным образом (рандомизация). В идеале врач-исследователь, а тем более сам пациент не знают, получает ли пациент изучаемый препарат или препарат сравнения/плацебо (двойной слепой метод). Все пациенты прослеживаются в течение определенного отрезка времени (проспективное исследование). По окончании исследования сопоставляется частота клинически важных исходов (общая смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, вероятность возникновения тяжелых осложнений – инфаркта миокарда, инсульта, тяжелой функциональной недостаточности органов, госпитализаций, дополнительных инвазивных вмешательств и т. д.), установленных в качестве конечных точек исследования. РКИ являются наиболее научно-обоснованным способом получения достоверных результатов, что позволяет считать их основой доказательной медицины, и никакой альтернативы таким исследованиям нет.

Структура научных исследований состоит из нескольких стандартных элементов, каждый из которых способствует тому, чтобы испытание дало ответ на поставленный исследователем клинический вопрос. Клинические исследования, посвященные оценке или разработке различных лекарственных препаратов (экспериментальные курсы лечения), как правило, дают ответы на вопросы об эффективности и безопасности этих лекарств.

Любое исследование начинается с выдвижения гипотезы. Гипотеза – это сформулированное предположение о наличии или отсутствии взаимосвязи между какими-то событиями. Гипотезы позволяют проверить теории, на которых они основаны, определяют целесообразность проведения новых исследований, способствуют развитию различных научных областей. В статистике применяют понятие нулевой гипотезы – предположения, что полученные в исследовании различия случайны (обычно нулевая гипотеза формулируется как «обратное» тому, что требуется доказать). А хорошо знакомое всем p – это вероятность того, что сформулированная нулевая гипотеза верна, справедлива. Таким образом, при $p < 0,05$ эта вероятность менее 5 %, что считается статистически значимым доказательством правильности утверждения, обратного нулевой гипотезе. Ошибки в формировании адекватной стратегии и недостаток внимания к деталям на этапе планирования способны привести к нерациональному использованию материальных ресурсов.

2.1.1. Разработка протокола

Крайне важно, чтобы исследование было выполнено по заранее утвержденному протоколу. Протокол исследования – это документ, в котором отражены цели и задачи исследования, а также вопросы организации, методологии и условия, при которых данное испытание будет выполнено. Протокол обычно содержит полученные ранее данные и обоснование исследования, однако эти разделы могут быть представлены в других документах. Хорошо продуманный и грамотно спланированный протокол РКИ обеспечивает снижение вероятности систематических ошибок. В дальнейшем минимизация случайных ошибок обеспечивается применением соответствующих методов статистического анализа, адекватного как клиническому материалу, так и целям исследования. Важна реалистичность протокола с клинических, функциональных и организационных позиций, научные результаты испытаний должны поддаваться обобщениям и быть воспроизводимыми.

2.1.2. Определение основных целей и задач. Первичные и вторичные конечные точки. Комбинированные конечные точки. Жесткие и мягкие конечные точки

Основными целями клинических исследований, посвященных оценке терапии, являются определение терапевтического воздействия изучаемого препарата (или способа лечения) на конкретную группу пациентов по сравнению с контрольной группой, получение информации о побочных эффектах, решение вопросов об изменении качества жизни, зависимость этих показателей от стоимости проводимого лечения. Цель должна быть сформулирована в виде математической модели (гипотезы) испытаний, которая затем оценивается с позиций результатов исследования (статистическая гипотеза: нулевая гипотеза и альтернативная гипотеза). Таким образом, главными составляющими цели научного исследования являются:

1. терапевтические эффекты данного вида терапии по сравнению с контрольным;
2. побочные эффекты изучаемого лечения;
3. критерии качества жизни пациентов и стоимость лечения.

Задачи исследования должны быть предельно конкретными, четкими. Все цели и задачи планируемого исследования должны определяться обязательно до его начала. Не следует в рамках одного клинического испытания ставить слишком много вопросов – это может явиться причиной недостоверности полученных ответов на большинство из них.

При проведении клинических исследований необходимо исключить возможные исходные различия включаемых пациентов, известный эффект плацебо, влияния внешних, несвязанных с лечением, условий и факторов. Поэтому с целью оценки воздействия изучаемого лечения при проведении контролируемых клинических исследований используют четыре типа технологий контроля:

1. контроль исходного состояния;
2. плацебо-контроль;
3. активный контроль;
4. контроль по архивным данным (не относится к условиям проведения исследования).

➤ Контроль исходного состояния (baseline control)

Использование технологии контроля исходного состояния проводят, в той или иной форме, во всех клинических исследованиях. Оценка исходных данных у каждого испытуемого должна проводиться до использования экспериментального лечения, причем оцениваться должны все параметры, так или иначе подверженные изменению на фоне проводимого лечения. Определение исходных данных чрезвычайно важно при проведении любого клинического испытания, так как при оценке эффективности и безопасности сравнение полученных результатов будет проводиться именно с долежными параметрами. Контроль исходного состояния может определяться:

- либо с учетом безлекарственного периода, предшествующего активному лечению (так называемый период «отмывки» – wash-out period). Период отмывки по продолжительности должен быть не менее 4–5 периодов полувыведения того препарата, которым проводилось лечение до включения пациента в исследование.
- либо, что предпочтительней, с учетом периода лечения плацебо (перед рандомизацией и началом активной терапии все пациенты получают неактивный, замаскированный препарат – плацебо (пустышку)).

➤ Плацебо-контроль (placebo control)

Наличие эффекта плацебо известно давно. При проведении клинических испытаний следует помнить, что хотя плацебо-контролируемые исследования позволяют довольно точно продемонстрировать эффективность проводимой терапии, технология плацебо-контроля является этической только в случаях, когда испытуемый не получает существенного вреда, обходясь без лекарств.

Плацебо – или пустышка – представляет собой неактивное средство (не содержащее действующего вещества), неотличимое от активного препарата ни по каким признакам (форма, запах, цвет, вкус и т. д.). В качестве наполнителей в плацебо используют нейтральные компоненты, не оказывающие влияния на оцениваемые в исследовании параметры.

Технология плацебо-контроля также называется «негативным контролем», т. е. сравнение с неактивным лечением.

➤ Технология активного контроля (active control)

При использовании технологии активного – или позитивного (по сравнению с плацебо-контролем – негативным) контроля исследуемое лечение сравнивают с другим активным видом лечения, эффективность которого доказана относительно выбранных показателей. Активный контроль более значим для маркетинговых целей. Технология активного контроля используется в тех случаях,

- когда применение плацебо неэтично (например, в онкологии),
- при изучении лекарственного препарата в тех ситуациях, когда

эффективность эквивалентных средств уже доказана и идет поиск других достоинств новых препаратов, например низкой токсичности (один из маркетинговых ходов), в случаях,

- когда сравнение эквивалентности необходимо по причинам ценообразовательного характера.

Как и в случае негативного (плацебо) контроля препарат активного контроля ни по каким признакам не отличается от изучаемого лекарства. Для этого применяется технология «двойной маскировки». В результате того, что изучаемый и препарат контроля могут отличаться по форме, цвету и другим параметрам создаются два вида плацебо – одно повторяет по всем признакам препарат активного контроля (препарат А), а другой – исследуемый препарат (препарат Б). Каждый пациент получает две таблетки: препарат А и плацебо Б либо плацебо А и препарат Б.

- Технология контроля по архивной статистике (historical control)

При использовании технологии контроля по архивной статистике или исторического контроля полученные в экспериментальном исследовании результаты сравнивают с уже имеющимися статистическими данными исходов изучаемого заболевания, с ранее изученными способами лечения. Эта технология контроля обычно используется в тех случаях, когда эффективного метода лечения данного заболевания еще не существует, а изучаемый в экспериментальном исследовании способ терапии сравнивается с прежними методами лечения (например, в трансплантологии, в онкологии).

Основные черты контрольного курса лечения.

При планировании исследований с контрольными курсами лечения следует соблюдать следующие правила:

- оба курса лечения – экспериментальный и контрольный – должны быть этически оправданны и безопасны для здоровья испытуемых;
- оба курса лечения должны быть приемлемы для пациента, исследователя и Этического комитета;
- эффективность и безопасность обоих курсов лечения должны быть оправданы;
- польза от применения проводимого лечения предположительно должна быть выше рисков, обусловленных терапией.

Определение меры клинического результата – одна из наиболее трудных задач при планировании исследования. Протокол исследования заранее определяет первичные и вторичные конечные точки.

Первичная конечная точка (primary end-point) – заранее выбранный в протоколе исследования вариант исхода (или комбинация вариантов – комбинированная первичная конечная точка), для которого планируется возможность наиболее мощного статистического анализа. В качестве первичной конечной точки или ее компонентов предпочитают выбирать более «жесткие» варианты исходов – инсульты, инфаркты, смерть. Выигрыш по частоте первичной конечной точки для одного препарата по сравнению с другим (или с плацебо) – наиболее убедительное из возможных свидетельств его преимущества.

Первичная конечная точка может быть **комбинированной**, в таких случаях она объединяет исходы разной степени «жесткости», например, смертность от любых причин или вероятность госпитализации по поводу ухудшения течения заболевания. Использование таких комбинированных конечных точек может существенно повысить число больных, достигших конечного результата (и одновременно позволяет снизить количество больных, включенных в исследование), однако можно наблюдать манипулирование составными частями таких комбинированных конечных точек в целях повышения значимости конкретного исследования (или лекарственного препарата).

Вторичные (иногда и третичные) конечные точки (secondary/tertiary end-point) – также заранее выбранные варианты исхода, для которых протокол исследования предусматривает возможность адекватного статистического анализа. Их весомость не столь высока, как весомость первичной конечной точки. Выигрыш только по вторичным конечным точкам (без первичной) является достаточно хорошим свидетельством в пользу достоверности отличий между анализируемыми ветвями исследования.

Доказательная медицина базируется в первую очередь на оценке влияния лечения на так называемые **«жесткие конечные точки»** – общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, возникновение таких тяжелых осложнений, как инфаркт миокарда или мозговой инсульт, регистрацию новых случаев диабета или мерцательной аритмии, количество госпитализаций, инвазивных вмешательств и т. д. Однако изучение «жестких» конечных точек не всегда реалистично, особенно в случае включения больных с невысоким риском сердечно-сосудистых осложнений или при относительно коротком сроке наблюдения в исследовании. В таких случаях для оценки эффективности терапии в клинических исследованиях могут быть использованы так называемые «суррогатные» конечные точки.

Суррогатные (мягкие) конечные точки – это клинические или лабораторные показатели, которые относительно легко измерить, предсказывающие отдаленный исход терапевтического вмешательства, но не являющиеся сами по себе прямыми показателями такого исхода. Суррогатными или косвенными критериями являются результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, которые предположительно связаны с истинными критериями (например, снижение уровня АД связано с уменьшением числа осложнений артериальной гипертензии). Оценка суррогатных критериев важна для более глубокого изучения и понимания патогенетических звеньев болезни, обоснования прогнозирования заболевания. Воздействие на косвенные критерии часто не позволяет предсказать истинный клинический эффект вмешательства. Выводы, построенные на основе косвенных критериев, у которых связь с истинными критериями не доказана (т. е. грамотными клиническими исследованиями или системным анализом), могут оказаться ошибочными.

Суррогатные критерии хорошо себя зарекомендовали при проведении клинических исследований II и III фазы, а также в сравнительных исследованиях по изучению терапевтической эквивалентности оригинальных

и воспроизведенных лекарственных препаратов. Ниже перечислены основные характеристики суррогатной точки:

- Надежная, воспроизводимая, доступна клинически и экономически
- Изменяется количественно, зависимость «доза – ответ»
- Является истинным предиктором заболевания
- Чувствительна и специфична
- Между «нормой» и «патологией» есть четкая граница
- Приемлемое значение положительной прогностической ценности
- Подлежит мониторингу контроля качества
- Изменения суррогатной точки быстро и точно отражают эффективность лечения, значения нормализуются при ремиссии.

2.2. Дизайн исследования

Дизайн клинического исследования фактически является планом его проведения. Разработаны основные требования к дизайну исследования, который обязательно должен включать следующие этапы:

- указывается вид клинического исследования, если исследование рандомизированное, то описывается метод рандомизации, приводится схема лечения, описание этапов лечения, схемы маскировки;
- подбор наиболее типичной по нозологии и однородной группы больных;
- использование сравнительного/контролируемого метода;
- рандомизация с оценкой ее качества – проверка формирования сопоставимых по выбранным основным клиническим характеристикам групп;
- определение сроков лечения в соответствии со временем наступления стабильного терапевтического эффекта;
- описание лечения, дозировок, схем терапии; описание правил «остановки» лечения;
- применение стандартных унифицированных методов оценки эффекта;
- обязательная оценка приверженности терапии;
- анализ показателей безопасности терапии: регистрация всех нежелательных явлений и оценка их связи с изучаемым препаратом (шкала Наранжо); процедуры учета и хранения исследуемого препарата;
- перечень данных, регистрируемых в ИКП.

Основные стадии клинического испытания.

Клиническое испытание обычно включает в себя следующие основные этапы:

1. Включение (enrollment) пациента в исследование. Включение возможно только после подписания пациентом информированного согласия на участие в исследовании. Проведение всех процедур, предусмотренных протоколом исследования также возможно только после подписания информированного согласия.

2. Долечебный период (pretreatment period) – в этот период осуществляются все процедуры, которые необходимо выполнить до рандомизации

и распределения больных в группы лечения. Обычно в этом периоде проводят скрининг с определением соответствия данных пациентов критериям включения/исключения.

3. Подготовительный период (run-in period) – обычно предшествует основному, лечебному периоду для снижения влияния предшествующего лечения (в таком случае используют «отмывочный» период» – wash-out period. Его длительность должна быть не менее пяти периодов полувыведения препарата, что исключает влияние ранее принимаемого лекарственного средства перед назначением нового лечения). Иногда в подготовительный период пациенту назначают плацебо.

4. После оценки критериев исходного состояния (baseline), которые могут быть использованы для сравнительной оценки групп, при определении результатов лечения и т. д., после повторной оценки соответствия по критериям включения/исключения пациент рандомизируется в одну из групп лечения.

5. Период лечения (treatment period) – это время, на протяжении которого пациент получает экспериментальное или контрольное лечение. После фазы слепого исследования иногда проводят фазу открытого исследования, в течение которой все пациенты получают экспериментальное исследование. Этот период (open extension period) служит для сбора информации о длительной безопасности лекарственного средства.

2.2.1. Фазы исследования

Все клинические исследования лекарственных препаратов обычно подразделяются на 4 фазы.

I фаза клинических испытаний. После проведения испытания лекарственного препарата *in vitro* и на лабораторных животных (доклинические научные исследования) именно в первой фазе клинических испытаний начинается тестирование нового лекарства на людях. Часто такие испытания называют клиническими фармакологическими, так как именно на этом этапе оцениваются фармакодинамические и фармакокинетические параметры, показатели абсорбции, распределения, метаболизма, экскреции, время достижения максимальной концентрации, сравнение различных лекарственных форм и доз препаратов у испытуемых добровольцев. Обычно испытуемые в I фазе клинических исследований являются практически здоровыми людьми. Исключение могут составлять исследования некоторых лекарственных препаратов, например, используемых в онкологии, которые могут оказать неблагоприятное действие на нормальные физиологические показатели здорового человека. В таких случаях испытуемыми являются люди, страдающие соответствующим заболеванием, для лечения которого предназначен новый препарат. Исследования проводятся на небольшой группе здоровых добровольцев (от 20–60 человек). Главной целью испытаний I фазы является определение переносимости (оценка безопасности и влияния на качество жизни) и наличия терапевтического действия лекарственного препарата (иногда определяют первоначальные показатели эффективности препарата у людей).

Исследования этой фазы выполняются только в условиях стационара под постоянным наблюдением медицинского персонала. В этих исследованиях определяется также максимальная доза препарата. Около трети лекарственных препаратов, подверженных проверке в первой фазе клинических испытаний отсеиваются в связи с плохой переносимостью, токсичностью, неблагоприятным влиянием на физиологические показатели человеческого организма.

II фаза клинических испытаний. Во второй фазе клинических испытаний продолжается оценка параметров эффективности и безопасности нового лекарственного препарата, однако испытание проводится на группе пациентов с конкретным заболеванием, определяется наиболее эффективная доза, кратность введения и лекарственная форма. Обычно испытания II фазы являются плацебо-контролируемыми. Иногда II фазу разделяют на фазы IIa и IIb. В испытаниях IIa фазы определяют безопасность препарата на группе пациентов с синдромом или заболеванием, для лечения которого и разработано новое лекарственное средство, в зависимости от частоты приема, дозы и других показателей, влияющих на безопасность. В исследованиях IIb фазы эффективность и переносимость нового лекарственного препарата сравниваются с эффектом плацебо у пациентов контрольной группы, определяется оптимальный уровень дозирования нового лекарства. Обычно во II фазе клинических исследований принимает участие 200–600 пациентов.

III фаза клинических испытаний. III фаза клинических исследований проводится для оценки эффективности и безопасности нового лекарственного препарата в оптимальной дозе и лекарственной форме (определенных в предыдущих фазах) на больших разнообразных группах пациентов, т. е. в условиях, приближенных к реальным жизненным, в которых данный лекарственный препарат будет использоваться после регистрации. Цель исследования III фазы – оценить, насколько эффективна новая терапия по сравнению с существующим «золотым стандартом». В клинических испытаниях III фазы принимают участие тысячи пациентов, в течение длительного времени получающие изучаемый препарат. Продолжительность таких исследований, как правило, составляет от нескольких месяцев до нескольких лет. На данной фазе исследований собирается информация о возможных побочных эффектах (в том числе редко возникающих) нового препарата, особенности его действия у больных с нарушениями функции печени, почек, недостаточностью кровообращения, с другими сопутствующими заболеваниями, по поводу которых проводится сопутствующая терапия, оценивается взаимодействие нового препарата с другими лекарствами, проводится экономическая оценка лечения, оценка качества жизни пациентов.

IV фаза клинических испытаний. Исследования этой фазы называются постмаркетинговыми, т. е. испытания проводятся после регистрации и выхода препарата на рынок. На данном этапе проводится сравнение нового препарата (его эффективности, безопасности, фармакоэкономических показателей) с уже имеющимися аналогами, с другими препаратами в данной фармакотерапевтической группе, мониторируются побочные реакции, в том числе ранее

неизвестные и отдаленные. Также в испытаниях IV фазы могут определяться оптимальные сроки лечения, проводится сравнение стандартных курсов лечения, оцениваются отдаленные результаты терапии. В эту группу входят исследования с воспроизведенными лекарственными препаратами.

2.2.2. Определение методов сравнения

К типовым схемам, по которым проводятся исследования, относятся следующие:

1. исследования в одной группе;
2. исследования в параллельных группах;
3. исследования в группах «перекрестной» модели.

Исследование в одной группе (single group design). При использовании такой схемы исследования все пациенты получают одно и то же экспериментальное лечение, поэтому нет необходимости в рандомизации и использовании различных техник «заслепления», также отсутствует группа контроля (сравнения), что является главным недостатком этой схемы. Результаты лечения по каждому больному сравниваются с его исходными данными. Такую модель можно использовать в I фазе исследований с участием здоровых добровольцев.

Около половины российских исследований проводится несравнительным методом. Безусловно, этот метод имеет право на существование, однако характеризуется целым рядом конкретных ограничений, существенно снижающих доказательную ценность полученных результатов. Несравнительный метод применим как при хроническом течении, так и при острых фазах заболевания, срок исследования обычно определяется временем наступления стабильного терапевтического эффекта, при проведении исследований предъявляются довольно строгие требования к формированию однородной по клиническим характеристикам группы больных. В определенной мере повысить статус доказательности такого исследования могли бы проведение двух контрольных периодов: одного – до начала исследования, второго – по его завершении с целью подтверждения стабильности состояния пациентов, но, как правило, этот подход используется крайне редко. Несравнительные исследования имеют очень ограниченную область применения, как правило, такие исследования дают общее представление об эффективности и переносимости проводимой терапии и не могут использоваться для определения значимости вмешательства на исходы заболевания или на прогноз. Статус этих исследований с точки зрения доказательной медицины намного ниже, чем РКИ.

Исследование в параллельных группах (parallel group design). Это наиболее оптимальная модель для оценки эффектов лечения, поэтому основные исследования III фазы проводятся именно по этой схеме. При проведении исследования в параллельных группах пациенты двух или более групп получают различное лечение (экспериментальный препарат, препарат контроля (могут быть использованы разные дозировки), плацебо).

Существует две модели исследования в параллельных группах: факториальная и неоднородная (прерываемая). При факториальной модели пациенты различных групп получают различные комбинации препаратов (например, А и Б) в различных дозах (например, низкая доза А + высокая доза Б; высокая доза А + низкая доза Б; оба препарата в высоких или низких дозах). Таким образом, такая модель полезна для оценки комбинированной терапии, однако требует большого числа испытуемых и высоких затрат.

Неоднородную модель исследования в параллельных группах обычно используют при изучении препаратов для терапии трудноизлечиваемых заболеваний. Сначала все испытуемые получают экспериментальное лечение, которое затем отменяется. После этого в группы (с применением технологий рандомизаций и заслепления) рандомизируются лишь те пациенты, у которых при экспериментальном лечении был зафиксирован особый (обычно, положительный) тип реакции. Таким образом, в первой части определяют ответную реакцию, а во второй части определяют, отличается ли эта реакция от эффекта плацебо.

Перекрестная модель исследования (crossover design). Такой дизайн исследования позволяет оценить и экспериментальное и контрольное лечение у одних и тех же испытуемых. В перекрестных исследованиях пациенты рандомизируются в группы экспериментального и контрольного лечения, завершив первый курс, после периода отмывки, когда показатели возвращаются к исходным, пациенты проходят второй курс лечения. Перекрестная модель является экономичной, не требует участия большого числа пациентов, хорошо подходит для определения безопасности препарата. Однако исследования такого дизайна требуют большего времени (каждый пациент проходит два курса лечения плюс периоды отмывки). Кроме того, необходимо получения большего количества характеристик у каждого больного, к тому же, эффекты одного курса могут смешиваться с эффектами другого лечения.

В России подавляющее большинство выполненных сравнительным методом исследований используют параллельный дизайн. Считается, что исследования с перекрестным дизайном незаслуженно забыты, хотя по праву должны занимать лидирующее место при проведении исследований по изучению не только фармакокинетической, но и терапевтической эквивалентности. Один из ограничивающих факторов – обеспечение адекватного периода «отмывания». С другой стороны – он является дизайном выбора, если речь идет о существенной вариабельности индивидуального терапевтического ответа на проводимое лечение. При выборе перекрестного дизайна исследования следует быть уверенным в том, что: заболевание имеет хронический характер и течет стабильно; эффект от назначенной терапии наступает быстро и имеет обратимый характер при прекращении лечения; период отмены терапии вполне достаточен по продолжительности, чтобы исключить эффект влияния первого препарата на результаты второго курса терапии. В том случае, если воспроизвести исходные клинические показатели после периода

отмены первого изучаемого препарата невозможно, если период отмены слишком продолжительный по времени, что становится небезопасным для пациента, следует использовать только параллельный дизайн исследования. Основные преимущества и недостатки параллельного и перекрестного дизайна представлены в Таблице 3.

Таблица 3
Преимущества и недостатки различных дизайнов клинических исследований

Преимущества и недостатки исследования с параллельным дизайном	
ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТКИ
Срок исследования ограничен только временем наступления стабильного терапевтического эффекта	Требуется значительно большее число пациентов для включения
Необходим только один период отмены терапии (перед началом исследования)	У каждого пациента проверяется только один вариант терапии
Применим как при хроническом течении, так и при острых фазах заболевания	Ошибки рандомизации могут существенно отразиться на конечных результатах
Более удобный и простой для врачей и пациентов	
Преимущества и недостатки исследования с перекрестным дизайном	
ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТКИ
Относительно небольшое количество пациентов по сравнению с параллельным дизайном	Увеличение срока исследования, за счет этого возможно воздействие других факторов на результаты
Два варианта терапии (как ее эффективность, так и безопасность) проверяются у одного и того же пациента	Необходимо два периода отмены терапии, к началу второго периода терапии могут не восстановиться исходные показатели
Ошибки рандомизации сказываются только на последовательности назначения препаратов	Требуется исключить эффект последовательности назначения изучаемых препаратов
Возможность избежать возникновения системных ошибок	Более трудоемкий для врачей и для пациентов
	Применим только при стабильном хроническом течении заболевания

Относительно низкие требования, предъявляемые к отбору пациентов, делают «перекрестный» дизайн исследования дизайном выбора при проведении клинических исследований с воспроизведенными лекарственными препаратами. Поскольку все испытуемые получают изучаемый лекарственный препарат, то «перекрестный» дизайн протокола также незаменим для более полной сравнительной оценки безопасности терапии. Схема исследования с «перекрестным» дизайном широко используется для изучения фармакокинетики и фармакодинамики, когда ответ пациентов на вмешательство (терапию) может сильно варьировать из-за их индивидуальных особенностей, в таких случаях этот метод позволяет определенным образом нивелировать вариабельность таких показателей.

2.3. Определение размера выборки

Особенностью планирования всех без исключения клинических исследований является то, что исследователь никогда не имеет в своем распоряжении всей популяции или генеральной совокупности. Обычно исследователи имеют дело с выборкой из этой совокупности. Любая выборка описывает генеральную совокупность с заведомыми погрешностями и искажениями, природу и степень выраженности которых необходимо понимать и учитывать при перенесении результатов исследований на общую популяцию. Поэтому уже на этапе планирования исследования особую важность приобретает решение вопроса об объеме выборки, достаточном для формирования статистически значимого заключения об эффективности проводимого лечения или о различиях в эффектах разных способов терапии.

Определение объема выборки (количества участников исследования) является одной из основных задач на этапе планирования клинических исследований. Часто на практике эта задача решается не строго, без использования соответствующих математических формул и правил статистики, а лишь основываясь на прошлом опыте проведения сходных исследований. Неэтичными считаются как исследования, имеющие чрезмерно большую численность включенных больных, так и исследования со слишком малой выборкой, не позволяющие сформировать статистически значимое заключение об эффективности проводимого лечения, выявить различия или их отсутствие в при оценке эффективности вмешательства в основной и контрольной группах.

Размер выборки рассчитывается на основе вариабельности основных показателей, полученных в предшествующих пилотных исследованиях, ранее проведенных исследованиях или на основании литературных данных. Как показывает опыт, для проведения сравнительных исследований с близкими по действию кардиологическими лекарственными препаратами вполне достаточно отобрать примерно 30 пациентов для оценки терапевтической эквивалентности изучаемых препаратов. Чтобы достоверно показать небольшое различие, необходимо набрать больше пациентов. Однако, увеличивая число больных, можно статистически доказать наличие столь малых различий, которые уже не будут иметь клинического значения. Поэтому различают статистическую и клиническую значимость.

Характеристика исследования, позволяющая выявить клинически важные различия между исследуемым препаратом и препаратом сравнения (например, в эффективности), если таковые существует в действительности, называется мощностью теста. Чем больше выборка пациентов, тем больше мощность теста. О методике расчета необходимого количества пациентов более подробно будет написано в следующих разделах.

2.4. Рандомизация и стратификация

Рандомизация – одно из важных преимуществ методологии РКИ как «золотого» стандарта клинических испытаний, классическая процедура, которая сводит к минимуму различия между исследуемыми группами. Термин «рандомизация» (от англ. random – сделанный, выбранный наугад, случайный,

беспорядочный) при проведении научных исследований означает именно «случайный». Она позволяет исключить влияние внешних условий на результат проведенного вмешательства путем формирования групп пациентов, сопоставимых не только по известным данным (пол, возраст, сопутствующие заболевания, проводимое лечение), но и по любым другим признакам, значение которых исследователю может быть заранее и не известно, при этом одни пациенты попадают в опытную группу, другие – в группу сравнения. Теоретически, если группы идентичны по основным клиническим показателям, то любые изменения в исходах можно отнести за счет вмешательства.

Несмотря на популярность рандомизации, ее суть нередко понимают неверно и вместо случайного распределения пациентов используют упрощенные методы – по алфавиту, датам рождения и т. д., даже произвольное распределение пациентов в группы. Такая «псевдорандомизация» не приводит к ожидаемым результатам. Признанными методами рандомизации являются использование таблиц случайных чисел, конвертов или компьютерного распределения.

В нерандомизированном исследовании (процедура рандомизации не проводится) для уменьшения возможной систематической ошибки могут использоваться различные технологии. Клинические испытания этого уровня можно лишь частично отнести к категории «исследование» – уровень доказательности их значительно ниже, чем у РКИ, поскольку они позволяют более высокую степень свободы как в методах включения пациентов в исследование, так и в интерпретации полученных данных.

Таким образом, рандомизация является современной нормой и стандартом качества для исследования эффективности и безопасности лекарственных средств, препятствует субъективному влиянию на формирование групп, обеспечивает минимум различий между группами, а также создает условия для корректного использования статистических тестов.

Наиболее простой и понятной организацией исследования является испытание в двух группах: опытной, получающей изучаемую терапию, и группы контроля, которая принимает плацебо или иное лечение, с которым сравнивается изучаемый метод. Подбор в обе группы также проводится одинаково, а разделение на группы проводится случайным способом – рандомизировано. Таким образом, контрольная и опытная группа параллельно подвергаются одним и тем же воздействиям лишь с тем отличием, что контрольная группа получает другое лечение. Рандомизация обеспечивает желаемую гомогенность в группах пациентов, независимо от случайных отклонений.

Метод и результат рандомизации должны быть сокрыты от участников исследования, так как еще одной важной задачей рандомизации является «защепление» получаемого лечения. Использование рандомизации гарантирует одинаковую вероятность попадания в ту или иную группу лечения для всех пациентов.

Техника рандомизации подразумевает одинаковое распределение по исследуемым группам переменных, способных оказать влияние на исходы

лечения. Таким способом достигается идентичность рандомизированных групп по различным признакам (пол, возраст, длительность заболевания, предшествующее лечение и т. д.), которые могут повлиять на исход.

Способы рандомизации. Обычно для рандомизации используют разные средства – от таблицы случайных чисел до специальных программ ЭВМ. Существует несколько методов проведения рандомизации: метод последовательных номеров, метод адаптивной, блоковой рандомизации и др. Как правило, процесс и результат рандомизации должны быть сокрыты от врачей и пациентов, участвующих в клинических испытаниях.

Упрощение рандомизации и использование непригодных методов может явиться причиной формирования различных групп и получения, соответственно, неверных результатов. Причиной этого может быть распределение в группы по первой группе имени, дате и сезону рождения (люди, родившиеся в разные сезоны, могут отличаться друг от друга по ряду показателей), дню недели поступления в клинику (состояние пациентов и структура заболеваемости отличается в разные дни недели). Поэтому выбор метода и проведение рандомизации – достаточно сложная и ответственная процедура, которую предпочтительно выполнять со специалистом по биомедицинской статистике.

Наиболее надежные и достаточно обоснованные доказательства, подтверждающие эффективность и безопасность изучаемого лечения, дают заслепленные исследования.

Стратификация используется при планировании исследования с целью исключить влияние вмешивающихся факторов, которые могут значимо повлиять на исход заболевания (пол, возраст, стадии заболевания, избыточная масса тела, предшествующее лечение и т. д.). Во время проведения рандомизации проводится сначала разбиение на подгруппы (страты) по заданному признаку, а потом уже непосредственное распределение в группу определенного вмешательства (рандомизация). Распределение в группы по результатам исследования может вызвать ошибки при оценке результатов исследования. В дальнейшем специалиста по статистической обработке будут интересовать факторы, на основании которых проводилась стратификация. В целом, простые методы рандомизации предпочтительнее, чем стратифицированная рандомизация.

2.4.1. Заслепление метода лечения и оценки результатов лечения

Слепой метод получил широкое распространение при проведении клинических исследований. Для получения объективных результатов пациенты делятся на две группы; одна группа получает новое лекарство, а другая, контрольная, группа получает плацебо. При этом пациенты не знают, кто из них находится в контрольной группе. Таким образом исключается так называемый «эффект плацебо», который заключается в том, что состояние пациента может улучшиться просто из-за того, что он думает, что принимает эффективное лекарство (в среднем это происходит у 5–10 % пациентов) – простой слепой метод. Хотя такой метод повышает объективность исследования, он не

исключает субъективной оценки состояния пациента врачом, проводящим исследование. В случае применения двойного слепого метода врачи, непосредственно участвующие в исследовании, тоже не знают, кому из пациентов они дают лекарство, а кому плацебо. Цель двойного слепого метода – эффективно нейтрализовать первоначальные субъективные предубеждения и сдвиги во мнениях, которые всегда свойственны и пациентам, организаторам и исполнителям исследования, а потому явно или неявно влияют на анализ тестовых данных и оценку итоговых результатов. На сегодняшний день этот метод считается одним из самых важных практически во всех областях медицины.

Метод «ослепления» (маскирования, сокрытия) используют для того, чтобы ни пациент, ни врач, проводящий исследование, не знали, какое лечение получает больной. Если информация о получаемой терапии неизвестно только пациентам, то такой метод маскирования считается простым (single-blind). Однако более эффективным и надежным признан способ двойного ослепления (двойной слепой метод – double-blind), при котором сведений о принадлежности к той или иной группе нет ни у испытуемого, ни у исследователя. В исследованиях, где требуется субъективная оценка результатов или есть вероятность, что исследователь по видимым признакам может сделать выводы о типе лечения, оценка этих параметров должна быть предоставлена другому эксперту. Таким образом, все участвующие в исследовании не должны оценивать критерии, к которым не имеют прямого отношения. Это технология «ослепления» третьих лиц (third-party blinding). Всегда следует использовать максимально возможную степень маскировки, т. е. двойной слепой метод предпочтительнее, чем простой слепой, а последний обеспечивает получение более достоверных результатов, чем открытое (незаслепленное) исследование. По данным Moher D. и соавторов отсутствие качественного ослепления приводит к завышению эффективности проводимого вмешательства (в опытной группе) в среднем на 30–40 %. Метод маскирования обязателен не только при изучении терапевтических вмешательств, но также и при исследовании различных диагностических методик, так как доказано, что при обследовании пациентов врачи обнаруживают то, что ожидают, или надеются найти.

2.5. Определение метода формирования адекватной выборки

Очень важным условием при подборе пациентов в исследование является представительность выборки – клинические характеристики вошедших в исследование пациентов (т. е. экспериментальной выборки) должны полностью отражать клинические характеристики целевой популяции (т. е. пациентов, для лечения которых создавался изучаемый препарат). Как показали проведенные исследования, наибольшие отличия в клинической эффективности и переносимости отмечались у пациентов с более тяжелым течением заболевания. Следовательно, если в исследование включать пациентов с более легким или более тяжелым течением болезни, то велика вероятность того, что полученные клинические результаты в отношении соотношения доз

препаратов, сопоставимости клинического эффекта и безопасности, прогнозируемой экономической эффективности не будут в адекватно отражать состояние в целевой популяции.

Критерии включения и исключения являются очень важной характеристикой формирования выборки пациентов: чем более однородной создается выборка пациентов, тем легче интерпретировать результаты исследования, поскольку меньшее количество переменных, отражающих состояние группы, может повлиять или исказить результат исследования. Кроме того, грамотный выбор критериев исключения направлен на обеспечение безопасности вмешательства, благодаря исключению тех пациентов, для которых участие в исследовании может быть сопряжено с рядом проблем со здоровьем или даже опасным.

2.5.1. Критерии отбора больных (включения/исключения)

Самым главным правилом на этапе отбора пациентов является формирование метода отбора, определение критериев включения и исключения из исследования еще до сбора каких-либо данных. Изменение критериев отбора после завершения набора пациентов или (что еще хуже) на этапе включения больных в исследование существенно искажают результаты и значительно снижают надежность испытания в целом.

Желательно, чтобы специалист, проводящий исследование, не знал в какую группу – основную или контрольную – попадет тот или иной пациент. Не должно быть различий и в сборе анамнеза у пациентов исследуемых групп. Определение критериев включения и исключения должно быть обоснованным, так как искусственное, необоснованное решение об исключении каких-либо больных может привести к обнаружению ложных связей или несуществующих различий. Одним из основных правил при определении критериев включения/исключения при возникающих сомнениях является сужение и ужесточение этих показателей. Четкие и однозначные результаты оценки эффективности и безопасности лечения, полученные в тщательно и правильно отобранных группах, представляют большую ценность, чем неоднозначные сведения, полученных на слишком разнообразных группах больных.

Как правило, критерии включения определяют главные характеристики, которые интересуют исследователя и обязательно должны быть представлены в испытываемой группе больных. Критерии исключения предотвращают попадание в исследуемую группу тех пациентов, у которых действие изучаемого вида лечения может привести к проблемам со здоровьем, т. е. больных, имеющих противопоказания к такой терапии. Кроме того, обеспечивается исключение тех факторов, которые могут привести к искажению результатов исследования.

По этическим соображениям в клинические испытания не включаются беременные и кормящие женщины, а при исследовании новых лекарственных препаратов, на ранних стадиях разработки исключают и женщин детородного возраста. На более поздних стадиях изучения новых лекарственных средств

допустимо участие в исследовании женщин детородного возраста, однако они должны дать письменное информированное согласие на применение стандартной формы контрацепции на протяжении определенного периода до, во время и после завершения участия в исследовании. По этическим соображениям участие в клинических исследованиях несовершеннолетних лиц или больных с ограниченными умственными способностями разрешено только с письменного согласия их родителей или официальных опекунов.

При правильно спланированном исследовании не должно быть значимых различий между больными основной и контрольной групп по демографическим, антропометрическим показателям, клиническим характеристикам, диагностическому обследованию. При несоблюдении этого правила, даже при использовании современных методов статистики, позволяющих откорректировать незначительные различия между группами, неизбежны неисправимые смещения.

Обычно критерии включения/исключения определяются, исходя из следующих показателей: возраст, пол, диагноз, длительность заболевания, тяжесть заболевания, анамнез заболевания, предшествующие виды лечения.

Таким образом, чем более однородной создается выборка, тем легче интерпретировать результаты исследования, поскольку меньшее количество переменных, отражающих состояние группы, может повлиять или исказить результат исследования. Кроме того, грамотный выбор критериев исключения направлен на обеспечение безопасности вмешательства, благодаря исключению тех пациентов, для которых участие в исследовании может быть сопряжено с рядом проблем со здоровьем или даже опасным.

2.6. Оценка результатов исследования

В протоколе исследования заранее четко определяются критерии, на основании которых в дальнейшем будет оцениваться эффективность терапии, а так же ее безопасность и переносимость. Кроме того, четко должны быть обозначены критерии, по которым пациент может прекратить участие в исследовании досрочно.

2.6.1. Критерии эффективности и безопасности

Эффективность (лекарственного средства или лечения) – максимальная способность лекарственного средства или лечения, приводить к желаемому результату независимо от дозировки. Лекарственное средство считается успешно прошедшим испытание на эффективность, если оно эффективно в исследованной дозе и против болезни, для которой оно исследовалось и показано. Например, при оценке эффективности антигипертензивных препаратов за основной эффект принимают достижение целевого уровня АД, дополнительно возможна оценка эффекта препарата по динамике снижения АД систолического на 20 мм рт.ст., а АД диастолического – на 10 мм рт.ст. Таким образом, перед началом любого исследования разрабатываются критерии эффективности, на основании которых в дальнейшем будет проводиться

оценка полученных результатов. Критерии эффективности лечения могут подразделяться на критерии, определяющие непосредственную эффективность лечения, и критерии, определяющие отдаленные результаты лечения. Критерии, определяющие непосредственную эффективность лечения, характеризуют эффект лечения непосредственно после окончания лечебной программы, отдаленные – сохранение эффекта вмешательства через N-ое время после прекращения лечения.

Одним из вариантов эффективности может быть подтверждение терапевтической эквивалентности близких по действию лекарственных препаратов (например, воспроизведенных лекарственных препаратов или дженериков), что требует демонстрации сходства/различия в рамках заранее установленных границ. При этом заранее определяется приемлемый с практической точки зрения уровень различия, который бы позволил считать оба вида терапии или взаимозаменяемыми или не взаимозаменяемыми. Чем будут уже критерии, тем проще сделать вывод о терапевтической эквивалентности.

Безопасность. К критериям безопасности относятся все нежелательные явления (НЯ), зарегистрированные после начала исследования. На основании этих данных в дальнейшем рассчитывается количество и процент пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно возникшее НЯ, возможно также эти данные представить по системе, органу и классу и по предпочтительному термину для каждой группы лечения.

Термин «побочные эффекты» как правило, употребляется в отношении зарегистрированного лекарства. В отношении изучаемых лекарств, как правило, говорят о неблагоприятных явлениях (*adverse event*), так как неизвестно связаны они с новым лекарством нет, или же о неблагоприятных реакциях (*adverse drug reactions*), когда есть малейшие предположения, что такая связь имеется. У зарегистрированных препаратов известные побочные эффекты описаны в инструкции по применению. У незарегистрированных препаратов, находящихся в процессе изучения – в брошюре исследователя и в уведомлениях исследователя. В процессе изучения нового лекарства врачей и пациентов просят докладывать обо всех неблагоприятных реакциях, отмеченных во время приёма препарата, независимо от того считает их врач или пациент связанным с приёмом препарата или нет.

Отдельно выделяют Серьёзные Неблагоприятные Явления (*Serious Adverse Events*), к которым применяются строгие требования о срочности и полноте учёта. К серьёзным неблагоприятным явлениям относятся те явления, которые сопровождаются госпитализацией, потерей трудоспособности или способностью обслуживать себя, смертью или угрозой жизни, а также аномалиями в развитии плода. Неблагоприятные явления могут включать головную боль, тошноту, потерю волос, раздражение кожи, или другие проблемы. Новые лекарства должны быть проверены на наличие немедленных и отдаленных побочных эффектов.

Изучение побочных эффектов продолжается и после регистрации лекарства, для этого врачи и представители фармакологических компаний обязаны

докладывать медицинским властям о побочных эффектах, не описанных в инструкции по применению.

Предварительное завершение исследования. При проведении исследования могут возникнуть ситуации, когда продолжение исследования или набор новых участников становится нецелесообразным. Такими причинами являются: регистрация большого количества серьезных побочных реакций, что делает продолжение исследования небезопасным, невозможность включить или проследить во времени необходимое количество больных из-за сложности набора, финансовые проблемы, непрактичность протокола, что не позволяет достичь статистически значимых результатов, выявление новых данных, отрицательно влияющих на соотношение польза/риск в процессе проведения исследования.

2.7. Статистический анализ

Грамотно спланированные клинические испытания позволяют исследователю с высокой долей уверенности судить о том, что данное воздействие лекарственного средства не было случайным, а выявленный эффект не явился результатом какого-то иного воздействия. Таким образом, исследователи делают выводы на основе вероятностного принципа, а не на основе 100 % доказательств, а статистическая обработка помогает оценить достоверность сделанных выводов. Поэтому никогда нельзя быть абсолютно уверенным в размере эффекта изучаемого лечения (причем, независимо от статистической мощности и грамотного планирования исследования) – ведь, всегда возможна случайная ошибка.

Помимо случайной ошибки при проведении клинических испытаний велика вероятность возникновения и накопления систематической ошибки. В отличие от случайной ошибки, систематическая приводит к появлению одностороннего систематического отклонения полученного результата от истинного значения.

Одной из причин возникновения систематической ошибки является различие прогностических факторов в основной и контрольной группах. Как правило, такими факторами являются возраст, пол и др. Методом снижения вероятности возникновения систематической ошибки в этом случае является рандомизация.

Другая причина, ведущая к систематическому ошибочному отклонению результатов клинических испытаний, это эффект плацебо. Больные, уверенные в получении эффективного, желаемого вида лечения и ожидающие улучшения, часто отмечают улучшению в самочувствии, реже сообщают о побочных эффектах. С другой стороны, при дифференцированном подходе к проведению лечебных вмешательств и к оценке изучаемого клинического исхода также может возникать систематическая ошибка. Так, например, если у пациентов, получающих активное лечение в основной группе, при нарушении мозгового кровообращения (на фоне проводимой терапии) диагностировать данный клинический исход, как преходящее нарушение мозгового кровообращения,

а у больных контрольной группы – как инсульт, то эффективность терапии будет переоценена. Явная переоценка эффекта лечения возможна и в случае заведомого включения в экспериментальную группу больных, до наступления клинического исхода получавших доказано эффективный препарат, а в контрольную группу – пациентов, не получавших такого лечения. Применение слепого метода в отношении больных, врачей и исследователей, оценивающих клинические исходы, позволяет заметно снизить вероятность возникновения систематической ошибки такого типа. Систематическая ошибка может появляться и в случаях большого числа выбывших больных. Для сведения к минимуму систематической ошибки такого типа необходимо наблюдать всех пациентов (в том числе и выбывших) до конца исследования.

Совместное применение всех перечисленных технологий избегания погрешностей (рандомизация, слепой метод исследования, наблюдение за исходами у всех рандомизированных пациентов) предотвращает влияние на получаемые результаты клинического исследования наиболее грубых погрешностей.

Хорошо продуманный и грамотно составленный протокол РКИ обеспечивает снижение вероятности появления систематических ошибок, далее минимизация случайных ошибок обеспечивается применением соответствующих методов статистического анализа, адекватного как клиническому материалу, так и целям исследования. Методы статистического анализа определяются до начала исследования в виде плана статистического анализа – документа, который содержит подробное описание принципиальных подходов к анализу результатов и детальное описание методов выполнения статистического анализа первичных (основных) и вторичных (дополнительных) переменных, а также других данных с учетом приняты критериев значимости. Статистический анализ выполняется по окончании исследования, промежуточный анализ может проводиться только, если это заранее оговорено в протоколе. Результаты, полученные статистическими методами, не описанными в протоколе или полученные при разбиении испытуемых на подгруппы, не запланированные в протоколе и не учитывавшиеся при рандомизации, не могут расцениваться как результаты клинического испытания, однако они могут послужить гипотезами для планирования следующих исследований.

2.8. Соблюдение этических аспектов клинического исследования

Проведение биомедицинских исследований, объектом которых является человек, контролируется стандартами «Надлежащей клинической практики» и ICH-GCP. Соблюдение данных стандартов служит для общества гарантией, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации, а данные клинического исследования достоверны. Основными этическими принципами проведения исследований в доказательной медицине являются:

- Получение информированного согласия пациента на участие в исследовании. Информированное согласие включает подробное описание целей и методов исследования, групп испытуемых, особенностей действия изучаемых препаратов, возможных рисков, а также позитивных сторон участия в исследовании. Подчеркивается, что согласие на участие в исследовании должно быть абсолютно добровольным.
- Конфиденциальность персональных данных, включая защиту данных от несанкционированного доступа.
- Определение стимулов участия в программе, в том числе в виде денежного вознаграждения. Специально рассматривается отношение «риск/польза», позволяющее более формализовано определить соотношение позитивных аспектов и рисков участия больных в клиническом испытании.
- Одобрение этического комитета требуется во всех случаях испытаний лекарственных препаратов и прочих исследований на людях.

Результаты исследований, проведенных без соблюдения таких правил, не должны использоваться для принятия важных клинических решений, при этом исследования, изначально спланированные и выполненные без соблюдения правил ICH-GCP, не могут быть приведены к этому стандарту ретроспективно. Для отечественных врачей планирование и выполнение исследований в соответствии с правилами ICH-GCP связано с рядом больших организационных и финансовых трудностей. Однако принципиальное возражение вызывают исследования, в которых изначально пренебрегают основными требованиями надлежащей клинической практики, т. к. доказательная медицина призвана использовать только те сведения, которые получены в ходе правильно спланированных и организованных клинических исследований.

2.9. Индивидуальная карта пациента

Индивидуальная регистрационная карта (ИРК) разрабатывается для записи всех данных, требуемых протоколом и собранных исследователем. ИРК заполняется для каждого участника исследования. Исследователь должен заполнять формы индивидуальной регистрационной карты на каждом визите пациента после заполнения медицинской карты и всех других документов, предоставленных спонсором (документы, относящиеся к проведению лечения), проверяющая сторона должна убедиться, что все данные, зарегистрированные в индивидуальной регистрационной карте, верны и соответствуют первичной документации.

2.10. Контроль и обеспечение качества проведения исследования

Обеспечение качества исследования включает в себя все плановые и систематические действия, направленные на обеспечение проведения исследования, сбора, регистрации и представления данных в соответствии

с ICH-GCP и соответствующими регуляторными требованиями. Действия по надзору за ходом клинического исследования и по обеспечению гарантии того, что его проведение, регистрация данных и составление отчетов осуществляются в соответствии с протоколом, требованиями ICH-GCP и соответствующими регуляторными требованиями и, как правило, возлагается на лицо, назначенное спонсором и отвечающее за мониторинг исследования.

2.11. Оценка и интерпретация результатов клинического исследования

Наиболее типичными ошибками или отклонениями от принятых правил представления результатов исследования являются следующие:

1. Выполнение исследования несравнительным методом.
2. Ошибки при рандомизации и произвольное формирование групп. Сама по себе рандомизация еще не гарантирует получения сопоставимых по исходным показателям групп пациентов. Отсутствие данных о сопоставимости групп делает выводы о сравнительной эффективности двух препаратов малоубедительными.
3. Неверно проведенный статистический анализ. Нередко авторы используют парный t-критерий Стьюдента для выявления различий в действии двух или нескольких препаратов, что может приводить к неправильным выводам. Когда же требуется сравнить эффективность нескольких методов лечения, испытанных на одних и тех же больных, необходимо применять дисперсионный анализ повторных наблюдений, при малых размерах выборки (10–15 человек) должны применяться статистические методы для анализа малых выборок. В таблице 4 приведены основные причины систематических ошибок/смещений в клинических исследованиях.

Таблица 4

Основные причины систематической ошибки в клинических исследованиях

Причина систематической ошибки	Результат
Пациенты в исследовании отличаются от популяции	Смещение вследствие отбора
Неслучайное (нерандомизированное) распределение участников	Смещение вследствие распределения на группы
Наличие искажающего фактора	Оценка величины эффекта может быть искажена вследствие различия между группами
Отсутствие ослепления	Знание пациента/исследователя о принадлежности к группе может исказить результат
Отрицательные результаты исследования часто не публикуются	Преимущественная публикация положительных результатов

Доказательная медицина является основой современных знаний, касающихся лечения любых заболеваний, в первую очередь тех, которые

характеризуются социальной значимостью (высокая распространенность или плохой прогноз жизни). Современная клиническая фармакология предоставляет практическому врачу огромный выбор методов лечения и конкретных лекарственных препаратов, доказанность действия которых очень сильно различается. При решении вопроса, заслуживают ли опубликованные материалы внимания, необходимо определить, насколько четко обозначена задача/цель, была ли проведена рандомизация и представлена информация по сопоставимости сформированных групп, все ли пациенты были учтены в конце исследования (четко ли указаны: продолжительность исследования, частота выбытия, намерение лечиться и соблюдение режима приема препарата), проводилось ли исследование «слепым» или «открытым» методом, адекватно ли проведен статистический анализ и насколько полно представлены полученные результаты. Критерии валидности (методологической корректности) исследования представлены в таблице 5.

Таблица 5

Критерии валидности клинического исследования

	Критерий оценки
1	Четко определена задача/цель
2	Была ли проведена рандомизация (и стратификация)
3	Использовался ли «слепой» метод (плацебо-контроль)
4	Сопоставимость групп при начале испытания
5	Идентичность базовой терапии
6	Все ли исходы выявлены с помощью стандартных и достоверных методов
7	Данные о каком проценте от общего числа участников включены в анализ (процент выбытия, анализ подгрупп)
8	Продолжительность лечения, отслеживание последствий/результата
9	Однородны ли результаты, полученные в разных центрах

Лишь в том случае, если практический врач сможет самостоятельно и грамотно оценивать качество клинических исследований, изучавших эффективность новых лекарственных препаратов, он сможет в полной мере использовать весь арсенал современной доказательной медицины и назначать именно ту терапию, которая способна повлиять на судьбу больного.

2.12. Тестовые задания

I. ДОСТАТОЧНЫМ ОСНОВАНИЕМ, ЧТОБЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ СОБЫТИЕ БЫЛО ОТНЕСЕНО К СЕРЬЕЗНЫМ, ЯВЛЯЕТСЯ:

1. Событие приводит к смерти
2. Событие несет угрозу для жизни
3. Событие является одновременно и неожиданным и связанным с употреблением препарата
4. Событие приводит к госпитализации или удлинению сроков госпитализации
5. Все ответы правильные

II. ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ/БЕЗОПАСНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НАИБОЛЕЕ ПОДХОДИТ

1. Одномоментное обследование популяции
2. Когортное исследование
3. Рандомизированное контролируемое исследование
4. Одномоментное исследование с использованием случайной/последовательной выборки

III. САМАЯ ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ КОНТРОЛЯ НАД СИСТЕМНОЙ ОШИБКОЙ ПРИНАДЛЕЖИТ

1. Нерандомизированному контролируемому исследованию
2. Рандомизированному контролируемому исследованию
3. Когортному исследованию
4. Исследованию «случай-контроль»
5. Описанию клинического случая

IV. ЦЕЛЬ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В

1. Определении эффективности вмешательства
2. Определении безопасности вмешательства
3. Определении динамики качества жизни и стоимости лечения
4. Все выше перечисленное верно

V. ПЕРВИЧНОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКОЙ ИССЛЕДОВАНИЯ ЯВЛЯЕТСЯ

1. Эффект препарата у первого включенного в исследование пациента
2. Вариант исхода, для которого планируется возможность наиболее мощного статистического анализа
3. Эффект препарата у первого закончившего исследование пациента
4. Все вышеперечисленное

VI. ХАРАКТЕРИСТИКА СУРРОГАТНОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ ВКЛЮЧАЕТ

1. Четкую границу между нормой и патологией
2. Надежность и воспроизводимость
3. Отражение эффективности лечения
4. Смертность от всех причин

VII. ПРИ ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА ОПИРАЕТСЯ

1. На суррогатные конечные точки
2. На жесткие конечные точки
3. На первичные конечные точки
4. На вторичные конечные точки

VIII. ОЦЕНИТЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КОНТРОЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ У ОДНИХ И ТЕХ ЖЕ ПАЦИЕНТОВ ПОЗВОЛЯЕТ

1. Исследование в параллельных группах
2. Перекрестная модель исследования
3. Исследование в одной группе
4. Когортное исследование

IX. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМА ВЫБОРКИ СТРОИТСЯ НА СЛЕДУЮЩИХ ПОКАЗАТЕЛЯХ

1. Данные ранее проведенных исследований
2. Данные рекламных буклетов по препарату
3. Данные пилотных исследований
4. Литературные данные
5. Все выше перечисленное

X. ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ

1. Пациенты в исследовании отличаются от популяции
2. Отсутствие ослепления
3. Отсутствие рандомизации
4. Наличие искажающего фактора
5. Все вышеперечисленное

ЧАСТЬ II

ГЛАВА 1.

Значение доказательной медицины для клинической практики

Р.Г. Оганов

*«Настанет время, когда наши
потомки будут удивляться,
что мы не знали таких очевидных вещей»
Сенека*

1.1. Общие положения

Сегодня в мире происходит процесс перехода от медицины «импрессионистской», основанной на мнении и впечатлении к медицине, основанной на доказательствах – «доказательной медицине». И в этом процессе Россия пока находится на не передовых позициях.

Доказательная медицина не является новой наукой, а представляет собой новую технологию сбора, анализа и интерпретации научной информации. **Доказательная медицина – это использование результатов лучших клинических исследований для выбора лечения конкретного пациента, это интеграция лучших научных доказательств с клиническим опытом и ожиданиями пациентов.** Принципы доказательной медицины используются, прежде всего, в клинической практике, однако они применимы к любой области медицинской науки, включая профилактическую медицину, общественное здоровье, организацию здравоохранения. Однако при этом следует учитывать, что не все принципы доказательной медицины могут быть применимы в областях, не связанных с клинической практикой.

Каковы причины появления доказательной медицины:

1. Увеличение объема и доступа к научной информации.

Только в области кардиологии в России издаются десятки медицинских журналов, и усвоить этот огромный поток информации, иногда противоречивой, невозможно даже специалистам, занимающимся отдельными разделами кардиологии. Более того, внедрение в нашу повседневную деятельность интернета открывает безграничные возможности к доступу информации, независимо от того, где человек проживает. Все это создает необходимость в анализе, обобщении имеющейся

информации и представлении ее в виде, доступном для врачей и научных работников.

2. Нехватка средств, связанная с ростом расходов на здравоохранение вследствие появления новых, как правило, дорогих методов лечения и лекарственных препаратов. Возникает необходимость в выборе препаратов с высокой эффективностью и лучшей переносимостью. Появление дженериков, лоббирование фармацевтических компаний еще более осложняют положение. В то же время приходится иметь в виду, что высокая стоимость препарата, длительность его применения не является гарантией его высокой эффективности. Так, Всероссийское научное общество кардиологов в своих рекомендациях по лечению стабильной стенокардии выделила специальный пункт, посвященный длительно используемым препаратам, которые не рекомендуется назначать больным для лечения стенокардии в связи с отсутствием доказательств эффективности их применения (витамины, антиоксиданты, женские половые гормоны, рибоксин, АТФ, кокарбоксилаза).

D. Sackett et al (2000) так описывают основные причины широкого распространения доказательной медицины:

1. Повседневная необходимость в достоверной информации о методах диагностики, терапии, профилактики, оценки прогноза.
2. Неадекватность традиционных источников такой информации, потому что они устаревают к моменту их появления (учебники), нередко неправильные, так как основываются на мнении экспертов, не эффективные (дидактическое непрерывное медицинское образование), слишком большого объема и вариабельные по своей достоверности, чтобы быть использованными в клинической практике (медицинские журналы).
3. Расхождение между диагностическими возможностями и клиническим мышлением.
4. Наша неспособность позволить более нескольких секунд на пациента для нахождения необходимого доказательства или выделения более 0,5 часа в неделю для чтения и обучения.

А также и ее ограничения:

- необходимость приобретения новых знаний и умений в поиске и критической оценке доказательств;
- в клинических условиях занятые врачи ограничены во времени для применения этих знаний и в ресурсах, необходимых для доступа к доказательствам;
- доказательства, что доказательная медицина действительно «работает», появились поздно и усваиваются медленно.

Базы данных доказательной медицины

1. Evidence – based Medicine Reviews from Ovid Technologies (www.ovid.com.) содержит несколько электронных баз данных, включая и специализированные.
2. Cochrane Library (www.update-software.com.) содержит систематизированные обзоры исследований в области охраны здоровья.

3. Best Evidence (www.acronline.org) содержит отдельные исследования и систематизированные обзоры более 100 медицинских журналов, отличающихся высоким научным качеством и клинической значимостью.
4. Medline – самая большая в мире база данных фундаментальных и прикладных исследований. Основа для поиска специализированных баз данных.

1.2. Значение эпидемиологических исследований в получении доказательств

«Чем эпидемиолог отличается от клинициста? Когда клинициста спрашивают, как здоровье его жены, то он обычно отвечает хорошее, удовлетворительное, плохое. Когда эпидемиологу задают этот же вопрос, то он отвечает «А по сравнению с кем?»»

Доказательная медицина развивалась во многом на основе эпидемиологических исследований и многие термины и методы, используемые в доказательной медицине, взяты из эпидемиологии. В России, часто под термином эпидемиология понимают эпидемиологию инфекционных заболеваний, хотя уже не одно десятилетие основной причиной смерти, в том числе и «сверхсмертности», являются неинфекционные заболевания (НИЗ), в первую очередь сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Поэтому в нашей стране необходимо интенсивно развивать эпидемиологию НИЗ, как при обучении на преддипломном и последипломном уровнях, так и при проведении эпидемиологических исследований и использовании полученных результатов для принятия политических, финансовых и организационных решений, конечно, если мы хотим поставить правильный, полный диагноз российскому обществу и рекомендовать научно-обоснованные действия по лечению, профилактике заболеваний и укреплению здоровья.

Проведение эпидемиологических исследований это практически постановка диагноза на популяционном уровне. Их значение не ограничивается изучением распространенности заболеваний и их осложнений, а позволяет выявлять факторы, способствующие возникновению и прогрессированию заболеваний, оценивать количественный вклад этих факторов риска в развитие заболеваний и их дальнейшее течение, стратифицировать популяцию по степени риска и определять прогноз, мониторировать уровень факторов риска и оценивать эффективность профилактических программ, не дожидаясь изменений заболеваемости или смертности (конечных точек), планировать клинические исследования, формулировать и проверять гипотезы. Именно во многом благодаря эпидемиологическим исследованиям, было показано значение дислипидемии, артериальной гипертензии, курения и сахарного диабета в развитии среди населения эпидемии атеросклероза и связанных с ним заболеваний, были выполнены клинические исследования и разработаны рекомендации по лечению и профилактике этих заболеваний, как на популяционном, так и индивидуальном уровнях.

Плохое знание основ эпидемиологии приводит к тому, что в нашей стране нередко эпидемиологические исследования отождествляют с массовыми

обследованиями. Однако далеко не все массовые обследования являются эпидемиологическими, так же как не все эпидемиологические исследования должны быть массовыми. Можно выделить следующие минимальные требования к эпидемиологическим исследованиям: выборка должна быть случайная и репрезентативная (например, для региона или какой-либо популяции, которую мы хотим изучать), отклик обследуемой популяции должен быть не менее 70% (первыми на приглашение к участию в исследовании чаще приходят лица, уже имеющие симптомы заболевания, что может привести к неправильному заключению о распространенности заболевания среди всего населения), методы обследования должны быть четко определены и стандартизованы (особенно, если в исследовании принимают участие различные группы врачей), анализ полученных результатов должен проводиться по единой заранее определенной методологии, лучше в одном центре и независимыми экспертами.

Но даже эти минимальные требования часто не выполняются в нашей стране при проведении исследований, претендующих на роль эпидемиологических. Например, в одном из рецензируемых медицинских журналов публикуется статья о лечении артериальной гипертензии в различных регионах России. При этом авторы указывают, что объектом исследования были пациенты с артериальной гипертензией, обратившиеся к врачам-терапевтам, кардиологам поликлиник, диагностических и консультативных центров, диспансеров, стационаров, научно-исследовательских институтов, военных госпиталей и других медицинских учреждений. Во-первых, авторы не указывают, насколько эта выборка была случайной, а во-вторых, она не может быть репрезентативной, потому что непонятно – по отношению к чему она является репрезентативной, так как лечение в поликлинике и в научно-исследовательской институте или госпитале может значительно различаться, и при общем анализе все будет зависеть от того, какое число этих учреждений было включено в исследование в различных регионах.

Сегодня в России полноценные эпидемиологические исследования НИЗ проводятся сравнительно редко, главным образом в связи с отсутствием финансирования: лишь в редких регионах администрация выделяет финансы на подобные исследования, фармацевтические компании не заинтересованы в их проведении, международные организации выделяют средства в основном на реформы здравоохранения и не хотят финансировать эпидемиологические исследования.

1.3. Значение клинических исследований и руководств для врачебной практики

*«Иные врачи двадцать лет к ряду делают
одни и те же ошибки
и называют это клиническим опытом»
Н. Фэбрикант*

Автор этого высказывания очень хорошо подметил суть медицины, основанной на мнении экспертов и личном опыте. К сожалению, и сегодня наши врачи

при принятии решений о выборе лечения часто основываются на личном опыте. Так, в исследовании АРГУС, проведенном в России в 2002 году (В.С. Моисеев и Ж.Д. Кобалава) на вопрос об обосновании первого выбора гипотензивного препарата 69% врачей ориентировались, прежде всего, на личный опыт.

В то же время, основой доказательной медицины являются клинические исследования, которые служат материалом для систематизированного обзора, мета-анализа и разработки на их основе клинических руководств (рекомендаций).

Значение клинических исследований заключается в поиске эффективных и безопасных методов диагностики, лечения и профилактики и, на этой основе, создании рекомендаций для широкого клинического применения.

Отмечают следующие ценности и ограничения клинических рандомизированных исследований.

Ценности:

- рандомизация – самая надежная процедура, позволяющая избежать ошибки при формировании групп лечения и контроля;
- большое число пациентов гарантирует выявление различий в первичных конечных точках;
- большинство случаев, используемых как конечные точки, являются определенными клиническими событиями (смерть, инфаркт миокарда, инсульт).

Ограничения:

- отбор пациентов с четко определенными показаниями и противопоказаниями. Чаще всего отбираются больные с высоким риском, так как это позволяет сравнительно быстро получить статистически достоверные результаты. Поэтому экстраполяция на пациентов с другим уровнем риска является сомнительной;
- большинству исследований не хватает силы для получения различий между вторичными конечными точками. Поэтому, нередко при лечении артериальной гипертензии или гиперхолестеринемии удается получить достоверное снижение смертности от ССЗ (первичная конечная точка), при отсутствии такой достоверности в отношении общей смертности (вторичная конечная точка);
- лечебные программы в исследованиях часто отличаются от таковых в реальной клинической практике;
- приверженность (комплаинс) к лечению, вследствие более высокой мотивации больных в исследованиях, выше, чем в клинической практике;
- контролируемые рандомизированные исследования продолжаются 4-5 лет, в то время как ожидаемая продолжительность жизни больного, например, гипертензией среднего возраста, составляет 20-30 лет. Поэтому, побочные эффекты, которые не проявились в период клинического исследования, могут появиться позднее, аналогичная ситуация может наблюдаться и в отношении благоприятных эффектов лечения.

Исходы заболеваний в клинических исследованиях часто называют конечные точки. Важно, чтобы они были четкими клиническими событиями (смерть,

инфаркт миокарда, инсульт). Однако для их получения нередко требуется много времени, поэтому в сравнительно небольших и непродолжительных исследованиях при оценке эффективности используют так называемые суррогатные конечные точки. Например, при лечении артериальной гипертензии оценивают уровень снижения артериального давления или у какого числа пациентов удалось достигнуть целевого уровня. Однако суррогатные точки можно считать надежными предсказателями конечных событий, если установлено:

- наличие сильной, независимой биологически вероятной связи между клинической и суррогатной конечной точкой;
- наличие доказательств из рандомизированных клинических исследований с тем же классом и с другими классами лекарств, что улучшение суррогатной конечной точки привело к улучшению целевого исхода.

Использование принципов доказательной медицины предполагает сочетание индивидуального клинического опыта и оптимальных доказательств, полученных путем систематизированного анализа клинических исследований.

Не все клинические исследования обладают одинаковой доказательностью. В России пока довольно часто проводятся клинические исследования, имеющие низкий доказательный уровень. Основная причина – это практическое отсутствие финансирования независимых клинических исследований, поэтому большинство клинических исследований выполняется при финансовой поддержке фармацевтических компаний, которые не всегда заинтересованы в проведении дорогих высоко-доказательных исследований.

Доказательность клинических исследований в порядке убывания достоверности следующая:

- рандомизированное двойное слепое контролируемое (используется плацебо или сравнение с другим стандартным препаратом);
- нерандомизированное контролируемое;
- нерандомизированное с историческим контролем;
- типа «случай-контроль»;
- перекрестное;
- наблюдательное без группы сравнения;
- описание отдельных случаев.

Эффективность какого-либо терапевтического или профилактического вмешательства часто изучается в многочисленных клинических исследованиях, результаты которых могут быть неоднородными. Обычно результаты этих исследований обобщаются в описательных обзорах, что позволяет быстро получить представление об интересующем вопросе. Однако, на содержание таких обзоров, могут оказывать влияние мнение автора, а также неполный подбор анализируемых исследований, что может привести к неправильному представлению о лекарственном препарате или методе лечения. Избежать этих недостатков позволяют систематизированные обзоры.

Систематизированный (систематический) обзор.

Это практически научное исследование, материалом для которого являются результаты клинических исследований. Его целью является взвешенное

и беспристрастное изучение результатов ранее выполненных исследований. Основным требованием является анализ всех качественных оригинальных исследований, посвященных определенной проблеме. Количественная оценка суммарного эффекта, установленного на основании результатов всех изученных исследований проводится с помощью мета-анализа.

Этапы систематизированного обзора.

1. Планирование исследования, в процессе которого определяются цель предполагаемого мета-анализа; критерии отбора исследований; метод статистического анализа; методология поиска информации; показатель эффективности лечения.
2. Поиск информации, задача которого состоит во включении всех адекватных исследований, посвященных изучаемой проблеме, для чего используются различные базы данных (Medline, Cochrane Controlled Trials Register и другие), а также статьи и списки литературы в различных публикациях.
3. Отбор исследований проводится на основе заранее определенных основополагающих критериев, изменения которых в последующем не допускаются.

Мета-анализ.

Существуют различные, мало различающиеся, определения мета-анализа.

Мета-анализ – статистический синтез количественных результатов нескольких исследований, посвященных одному и тому же вопросу.

Мета-анализ – это статистический метод, позволяющий объединить результаты независимых исследований, которые, по мнению исследователя, могут быть объединены.

- мета-анализ чаще всего используют для оценки клинической эффективности терапевтических вмешательств, для чего объединяют результаты двух и более рандомизированных, контролируемых исследований;
- мета-анализ позволяет дать точную оценку эффекта лечения, которая зависит от размера включенных исследований;
- информативность мета-анализа зависит от качества систематизированного обзора, на основании которого он приводится;
- хороший мета-анализ предполагает изучение всех исследований, посвященных соответствующей проблеме, оценку неоднородности и определение информативности основных результатов путем анализа чувствительности;
- результаты мета-анализа обычно представляются в виде графика и отношения шансов (odds ratio) – суммарного показателя выраженности эффекта.

Достоинства мета-анализа

1. Более четкая картина, благодаря систематизированному обобщению исследований.
2. Устранение ошибок, возникающих при описательных обзорах.
3. Точность в результате большого числа обследованных больных.
4. Прозрачность, благодаря открытости методологии получения ответа на поставленный вопрос.

Ошибки при мета-анализе.

1. Связанные с выявлением и отбором исследований:

- неполное выявление исследований по интересующей проблеме;
 - низкое качество и адекватность исследований;
 - преобладание публикаций преимущественно положительных результатов.
2. Связанные с неоднородностью объединяемых исследований. Избежать невозможно, поэтому важно определить, насколько имеющаяся неоднородность может отразиться на выводах.
 3. Утрата важной информации. Так как обычно изучаются бинарные показатели (например, жив/умер, эффект/отсутствие эффекта), то другие иногда важные данные отбрасываются.
 4. Неадекватный анализ подгруппы. Данные, полученные при субанализе, могут быть использованы при планировании новых исследований, но не для объяснения результатов мета-анализа, так как рандомизация, использованная в исследовании, не распространяется на подгруппы.
 5. Неадекватный анализ чувствительности, который определяется путем оценки, насколько изменение подходов к объединению данных может отразиться на главных результатах.
 6. Противоречия с новыми данными. Сравнение результатов мета-анализа с результатами хорошо организованных, рандомизированных, контролируемых исследований («мега-исследований»). Например, использование сульфата магния при остром инфаркте миокарда (ISIS-4) дало отрицательный результат, в то время как проведенный до этого мета-анализ, дал положительную оценку препарату.

Как относиться к результатам мета-анализа:

- качественный, основывающийся на систематизированном обзоре дает достаточно надежную оценку эффективности вмешательства или возможность сформулировать вопросы для дальнейших исследований;
- не гарантирован от ошибок и зависит от качества изучавшихся клинических исследований;
- позволяет получить ответ лишь на один четко сформулированный вопрос;
- отрицательный результат не означает, что данное вмешательство вообще бесполезно. Оно может оказаться эффективным при лечении других групп больных.

Результаты клинических исследований и заключение мета-анализа, сделанного на их основе, обычно используются при написании клинических руководств (рекомендаций).

Клинические руководства (рекомендации).

Клиническое руководство – это систематически разрабатываемые положения, помогающие практическому врачу и пациенту принять правильное решение относительно заботы о здоровье в специфических клинических условиях.

В монографии Т. Гринхальх цели клинических рекомендаций сформулированы следующим образом:

- сделать доказательные рекомендации ясными и доступными;

- упростить и сделать более объективными процессы принятия клинических решений у постели больного;
- служить критерием для оценки профессиональной деятельности;
- обеспечить разделение обязанностей (например, между врачом общей практики и специалистом);
- обучить пациентов и врачей лучшим на данный момент способам медицинской помощи;
- повысить экономическую эффективность медицинских услуг;
- служить инструментом внешнего контроля.

Недостатки клинических руководств заключаются в том, что они могут: основываться на мнении экспертов, а не на доказательствах; ограничивать выбор медицинской помощи, способствуя достижению среднего, а не лучшего уровня медицинской практики; сдерживать внедрение новых технологий диагностики и лечения.

Критерии включения клинических исследований в руководства.

1. Надежность доказательств, которая подразумевает надежность гипотезы исследования, дизайна, статистических методов и бдительность в отношении возможных источников ошибок, причиной которых могут быть отбор пациентов, неправильная рандомизация, эквивалентная (кроме испытуемой) терапия в группах, выход пациентов из исследований или переход в группах, определение конечных точек и их анализ после окончания исследования.

2. Несомненный терапевтический эффект, а не только статистическая значимость, например, при одинаковом относительном риске абсолютный риск может значительно отличаться и не иметь заметного клинического значения.

Значение клинических руководств (рекомендаций).

- Инструмент повышения качества медицинской помощи – информирует об эффективных и безопасных методах диагностики и лечения; способствует внедрению новых эффективных технологий; позволяет избегать необоснованных вмешательств.
- Основа разработки индикаторов качества медицинской помощи (контроль).
- Основа непрерывного медицинского образования (учебники и последипломное образование врачей).
- Оптимизация расходов ресурсов за счет отказа от необоснованных вмешательств.
- Основа экономических расчетов в здравоохранении (таблицы стоимости лечения, перечни госгарантий).

От клинических руководств несколько отличаются *протоколы*, которые представляют собой инструкцию о действиях в определенных клинических ситуациях и в отличие от руководств оставляют меньше возможностей для клинического мышления. Они обычно предназначены для менее опытного персонала и для использования в более конкретных ситуациях.

Клинические руководства (рекомендации) разрабатываются и утверждаются профессиональными медицинскими ассоциациями (обществами). Обычно они содержат: методы диагностики, классификацию, план и условия ведения

больного (продолжительность лечения, этапы, длительность госпитализации и т. д.), алгоритмы ведения больного, уровни достоверности лечебных мероприятий и показания к назначению мероприятия, особенности лечения отдельных групп больных, схемы лекарственной терапии с дозами и другую информацию, необходимую врачу для принятия решений в различных клинических ситуациях.

Эти рекомендации предназначены врачам и организаторам здравоохранения, которые могут их использовать для разработки индикаторов качества и управления качеством лечебно-диагностического процесса, разработки типовых таблиц оснащения, непрерывного повышения квалификации врачей, формирования объемов медицинской помощи в рамках государственных гарантий.

От клинических руководств (рекомендаций) следует отличать *стандарты медицинской помощи*, которые разрабатываются на основе клинических рекомендаций и утверждаются Министерством здравоохранения и социального развития РФ. Они содержат объемы медицинской помощи (перечень мероприятий, их кратность, их частота).

Эти стандарты предназначены организаторам и экономистам здравоохранения для управления объемами медицинской помощи и расчета тарифов (стоимость законченного случая).

Критериями качества клинических руководств являются:

1. Доверие. Их составителями должны быть признанные эксперты и представители многих субдисциплин.
2. Валидность. Они должны улучшать лечение и исходы заболевания.
3. Репрезентативность. Их составители должны быть независимой элитой.
4. Применимость в клинике и гибкость. Должны касаться основных проблем и особых групп больных в соответствии с научными, медицинскими и экономическими критериями. Должны быть обозначены приоритеты при принятии решений.
5. Ясность (четкость). Следует избегать двусмысленности и неточностей.
6. Надежность. Одинаковая интерпретация различными специалистами в различных ситуациях.
7. Прозрачность. Должно быть описание процесса подготовки: имена экспертов и рецензентов, использование информации.
8. Запланированное обновление. Один и тот же председатель совета экспертов не должен быть у более 2-х редакций, необходима частичная смена экспертов.

Доказательная сила рекомендаций оценивается в соответствии с их классом и уровнем доказательств.

Классы рекомендаций.

Класс I. Доказательства и/или общее согласие, что данные методы диагностики/лечения – благоприятные, полезные и эффективные.

Класс II. Доказательства противоречивы и/или противоположные мнения относительно полезности/эффективности лечения.

Класс II-а. Большинство доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности.

Класс II-б. Полезность/эффективность не имеют достаточных доказательств/определенного мнения.

Класс III. Доказательства и/или общее согласие свидетельствует о том, что лечение не является полезным/эффективным и, в некоторых случаях, может быть вредным.

Уровни доказательств.

Уровень А. Доказательства основаны на данных многих рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.

Уровень Б. Доказательства основаны на данных одного рандомизированного клинического исследования или многих нерандомизированных исследований.

Уровень С. Согласованные мнения экспертов и/или немногочисленные исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Самый высокий уровень рекомендаций – I, А.

Социально-экономические и юридические аспекты клинических руководств.

Разрыв между современными возможностями медицины и доступными ресурсами быстро растет в основном за счет увеличения методов эффективной диагностики и лечения.

Руководства могут быть полезными и для врачей, и для населения, указывая минимальные допустимые стандарты. Неспособность обеспечить эти стандарты может иметь правовые последствия для тех, кто отвечает за их исполнение.

Задача врачей, готовящих руководство – перевести результаты клинических исследований в клинические рекомендации. Поставить клинические рекомендации в экономический контекст конкретной системы здравоохранения – задача правительства и руководителей органов здравоохранения.

Клинические руководства не имеют формальной юридической силы, а являются инструментом, помогающим врачам сделать оптимальный терапевтический выбор. Однако они могут использоваться при решении вопросов о правильности лечения, в том числе, и в суде.

Факт существования «Руководства» или «Протокола» для лечения конкретного состояния еще не означает, что следование ему будет правильным при различных ситуациях или не следование будет являться халатностью. В то же время, так как оказание помощи, основанной на руководствах, становится все более обычным, то действие вне рекомендаций/руководства может поставить врача перед возможностью быть обвиненным в халатности, если он не сможет представить особые доказательства для данной ситуации.

Доказательная медицина не всеми воспринимается позитивно. Имеются и критики этого подхода.

Необоснованность критики клинических рекомендаций сторонниками индивидуализированного лечения состоит в том, что:

1. Рекомендации, как правило, оставляют достаточно широкое поле для маневра (например, рекомендации по лечению гипертонии дают возможность самому врачу выбрать препарат и комбинации препаратов из 7 существующих

классов лекарственных средств в зависимости от конкретной клинической ситуации).

2. Рекомендации основываются на реальных фактах и исключают широкое использование неадекватных методов диагностики и лечения.

При этом надо иметь в виду, что клинические руководства относятся к «среднему» пациенту, а врач лечит индивидуального больного. Не следует переоценивать значение руководств и недооценивать знания и клинический опыт врача.

Руководства сами по себе хороши только для тщеславия их авторов, если они не внедряются в реальную клиническую практику. В то же время во всем мире существует большой разрыв между использованием рекомендаций/руководств и реальной клинической практикой.

Причины недостаточного использования руководств:

– врачи не знают об их существовании или не верят им, или не заботятся об их внедрении;

– врачи считают, что они перегружены руководствами;

– врачи придерживаются стратегий, основанных на суррогатных конечных точках или на результатах исследований, не имеющих статистическую силу;

– врачи полагаются на их личный опыт и на впечатления, что данный терапевтический подход является наилучшим («импрессионистская медицина»);

– влияние экономических и социальных факторов (тем не менее, руководства должны описывать наилучшие доступные доказательства, анализ стоимости/выгода должны проводиться руководителями здравоохранения).

Как улучшить внедрение клинических руководств:

1. Привлечение к разработке клинических руководств представителей органов управления здравоохранением, образовательных и научных медицинских учреждений, квалифицированных и авторитетных в регионах специалистов, которые в последующем будут внедрять данные рекомендации на местах.

2. Активное участие профессиональных медицинских обществ (ассоциаций) в диссеминации клинических руководств, которые должны быть основой всех образовательных программ, проводимых под эгидой общества.

3. Обязательное включение клинических руководств в программы непрерывного медицинского образования.

4. Необходимо взаимодействие специалистов, руководителей здравоохранения и фарминдустрии, чтобы избежать конфликта интересов

1.4. Заключение

Использование принципов доказательной медицины предполагает сочетание индивидуального клинического опыта и оптимальных доказательств, полученных путем систематизированного анализа клинических исследований. Поэтому, не правы те, кто придерживается радикальных позиций таких, как отрицание принципов доказательной медицины или придание абсолютного значения результатам клинических исследований.

Каждый врач, организатор здравоохранения, специалист в области общественного здоровья должен знать основные принципы доказательной медицины

и использовать их в своей практической работе.

Все наши действия по лечению, профилактике заболеваний и укреплению здоровья должны основываться на принципах доказательной медицины, а не на мнении отдельных, даже выдающихся ученых, общественных или политических деятелей.

1.5. Тестовые задания

Выберите один или несколько правильных ответов.

I. О ДОКАЗАННОЙ И ПРИЗНАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ИЛИ ВМЕШАТЕЛЬСТВА СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ КЛАСС КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

1. I класс
2. IIa класс
3. IIb класс
4. III класс

II. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕБОЛЬШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, РЕТРОСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ОБЩЕЕ МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ СООТВЕТСТВУЮТ УРОВНЮ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ

1. A
2. B
3. C

III. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕСКОЛЬКИХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ СООТВЕТСТВУЮТ УРОВНЮ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ

1. A
2. B
3. C

IV. ГЛАВНЫМ ИСТОЧНИКОМ ПОЛУЧЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЯВЛЯЮТСЯ БАЗЫ ДАННЫХ

1. Кокрановская библиотека
2. Medline, Clinical
3. Evidence
4. всё вышеперечисленное

V. ВЫ НЕ СОГЛАСНЫ С УТВЕРЖДЕНИЕМ

1. Клинические рекомендации не могут быть основаны на результатах рандомизированных клинических исследований
2. Клинические рекомендации содержат четкие алгоритмы действия при определенном заболевании
3. Клинические рекомендации предоставляют врачу достаточную свободу в принятии решения
4. Согласен со всеми утверждениями

ГЛАВА 2.

Как правильно сформулировать клинический вопрос? Типы вопросов. Проблемы при формулировании вопросов

М.Г.Бубнова, Е.А.Поддубская

2.1. Как правильно сформулировать клинический вопрос?

Ни один клиницист не способен обладать достаточным опытом, позволяющим свободно ориентироваться во всем многообразии клинических ситуаций. Полагаться же только на мнения экспертов, авторитетные руководства и справочники не всегда надежно из-за так называемого «эффекта запаздывания». Перспективные методы внедряются в практику и сознание экспертов спустя определенное время (в среднем через 5-10 лет) после доказательства их эффективности. Информация в учебниках, руководствах и справочниках устаревает еще до их публикации, а возраст врача-консультанта (точнее время после окончания учебы) отрицательно соотносится с прогнозом заболеваний, лечение которых он осуществляет.

Требовать же от практикующего врача, чтобы он сам искал, оценивал и обобщал необходимую информацию, содержащуюся в более чем 2 млн. статей, ежегодно публикуемых в 40 тыс. биомедицинских журналов, не имеет смысла – ему будет попросту некогда лечить! Эти функции берет на себя медицина, основанная на доказательствах (evidence-based medicine).

Возможности «доказательной медицины» дополняют интуицию и квалификацию врача, мнение авторитетных экспертов, рекомендации, руководства и справочники – новейшей и достоверной информацией о наиболее эффективных, безопасных и экономически оправданных подходах к лечению пациентов. Это позволяет врачу найти оптимальный вариант решения в каждом конкретном случае.

Для успешного поиска нужной клинической информации в рамках доказательной медицины большое значение придается умению правильно сформулировать клинический вопрос, выбору доступных баз клинических данных (MedLine, Cochrane Library, Adonis и др.) и методологии поиска (по ключевым словам или словосочетаниям, авторам и т. д.) доказательств для решения клинической проблемы. Но даже при самом тщательном и квалифицированном поиске необходимую информацию по проведенным клиническим

исследованиям не всегда удастся найти, например, из-за некачественного индексирования или нежелания фирм-спонсоров публиковать отрицательные результаты. В таком случае компьютерный отбор необходимо дополнять «ручным» поиском данных, отсутствующих в электронных базах, анализом библиографических ссылок в уже найденных источниках, запросами в фирмы-производители и т. п.

В клинической практике у врача постоянно возникают вопросы. Наиболее важные из них прямо или косвенно задают больные, которых интересует их диагноз, причины заболевания, его прогноз, лечение и профилактика. Правильно решить клиническую проблему и выбрать оптимальный подход к оказанию медицинской помощи пациенту возможно только в том случае, если ставятся вопросы о научных доказательствах и проводится постоянный поиск ответов на эти вопросы. Вследствие этого усиливаются традиционные навыки самого врача в диагностике, профилактике и лечении заболеваний. Поскольку одну и ту же клиническую проблему врачи, даже в одной стране, решают по-разному, встает вопрос о том, какое из этих решений можно считать лучшим. До внедрения новых методов диагностики и лечения нужно понять, чем они превосходят уже применяемые.

Один из основных навыков, необходимых для практики доказательной медицины – умение задавать *правильно сформулированные клинические вопросы*. Когда формируется вопрос неплохо подумать, какой тип вопроса вы собираетесь задавать. Это влияет на то, где искать ответ на сформулированный вопрос и какого рода поиск необходимо выполнить, чтобы получить правильный ответ.

Формулируемые вопросы должны отвечать двум основным требованиям:

- непосредственно относиться к соответствующему клиническому случаю;
- формулироваться таким образом, чтобы их можно было выразить в форматизированных запросах поисковых машин для получения точных результатов поиска.

Некорректное (неправильное) формулирование вопроса неизбежно влечет за собой неправильный поиск ответов. Необходимо помнить, что вы можете повлиять на результат поиска. Например, общий термин «фибрилляция предсердий» даст возможность широкого поиска, в то время как более специфичный термин (диагноз) – «фибрилляция предсердий и стеноз митрального клапана» сужает поле поиска.

Корректно построенный вопрос значительно облегчает поиск обоснованных доказательств (evidence), помогая выразить его в форматизированном языке запросов поисковых систем. Правильно составленные клинические вопросы позволяют получить реалистические ответы.

2.2. Структура клинического вопроса

Правильно сформулированные клинические вопросы обычно содержат четыре элемента:

1. Пациент или клиническая ситуация.

2. Вмешательство (предпринимаемые меры воздействия).
3. Сравнение вмешательств (воздействий).
4. Исходы (результаты).

Формулирование соответствующего клинического вопроса

Клиническая ситуация	Вмешательство (этиология, прогностический фактор, терапия, и т. д.)	Вмешательство сравнения (если необходимо)	Исходы
Кратко и точно описать группу пациентов, схожих с данным пациентом	Главное вмешательство, которое используется или предполагается использовать	Главная альтернатива, с которой можно сравнить вмешательство	Возможные исходы
Пример: Пациент с сердечной недостаточностью вследствие ишемической кардиомиопатии	антагонисты альдостерона (например, эплеренон) дополнительно к стандартной терапии...	по сравнению только со стандартной терапией...	приведет к уменьшению смертности пациента и декомпенсации основного заболевания

2.2.1. Пациент или клиническая ситуация

Главное: основные характеристики интересующих вас пациентов.

На первом этапе формулирования клинического вопроса следует подумать о пациенте и/или клинической ситуации, с которой вы имеете дело. Необходимо попытаться идентифицировать клинические признаки (кратко и точно описать группу пациентов, подобных вашему пациенту), которые влияют на проблему и обосновывают целесообразность поиска доказательств. При этом не стоит слишком сужать поле поиска, так как можно пропустить важные моменты.

2.2.2. Вмешательство (предпринимаемые меры воздействия).

Главное: виды вмешательства (особенности питания, диагностические тесты, лекарственные препараты, хирургические воздействия и т. д.).

На втором этапе формулирования клинического вопроса надо решить, какое вмешательство вас интересует, и что вы собираетесь предпринять. В терапии это может быть лекарство или консультирование больного; в диагнозе – тесты или скрининговый алгоритм. Если ваш вопрос касается патогенеза и этиологии заболевания, то средством воздействия может быть фактор внешней среды или какой-либо повреждающий агент.

Для использования того или иного предполагаемого вмешательства в вашей клинической практике, его описание должно быть точным и специфичным. Если вы рассматриваете лечение лекарственным средством, то необходимо учитывать его дозировку, пути введения и выведения из организма. Нельзя забывать об особенностях контроля за применяемым вмешательством или воздействием. В случае, если на сформулированный клинический вопрос не получен полный ответ, то зону поиска доказательств следует расширить.

2.2.3. Сравнение (сопоставление) вмешательств/воздействий

Главное: сопоставление по эффективности выбранного метода вмешательства с другими альтернативными воздействиями.

На третьем этапе следует задуматься, что бы вы делали, если бы не применили данного вмешательства. Например, не назначили лечения вообще или рекомендуемую стандартную терапию. Таким образом, на этом этапе важно задуматься об имеющихся альтернативных подходах к решению сложившихся клинической ситуации. Для этого желательно располагать полным спектром данных, позволяющих сравнить выбранные вмешательства. Любые подтверждающие данные следует рассматривать в контексте вашей обычной практики и применительно к конкретному пациенту.

2.2.4. Исходы (результаты)

Главное: последствия (чаще всего неблагоприятные), имеющие значения для больного и связанные с изучаемым вмешательством или воздействием.

На последнем (четвертом) этапе необходимо решить: какой результат важен для вас, вашего пациента, и в течение какого времени он может быть получен. Существует определенная опасность, что результаты и время их оценки, могут быть интерпретированы в рамках самих клинических исследований, а не вашим изначальным вопросом. При оценке исходов заболеваний, в первую очередь, должны оцениваться «конечные твердые» точки в виде летальности, частоты серьезных нефатальных осложнений, госпитализации, потребности в оперативных вмешательствах. В тоже время, в клинических работах не всегда подробно описываются другие важные аспекты лечебного воздействия, например, клиническое состояние пациента и динамика суррогатных точек (например, уровней артериального давления, липидов крови и т. д.).

Элемент	Совет	Специфический пример
Пациент или проблема	Для принятия клинического решения в отношении своего пациента задайте себе вопрос: « Как бы я описал группу пациентов похожих на моего?»	Женщины за 40 лет с фибрилляцией предсердий, вследствие стеноза митрального клапана
Вмешательство	Спросите себя: «Какое основное вмешательство я рассматриваю?»	...Нужно ли добавить антикоагулянты, а именно варфарин к стандартной терапии?
Сравнимое вмешательство	... «Существует ли альтернатива у данного вмешательства?»	...Сравнить со стандартной терапией
Исход	... «Каких результатов я надеюсь добиться?» или ... «На что данное воздействие может повлиять?»	...Ведет к более низкой летальности и заболеваемости тромбозомболией

Рассмотрим пример, отражающий формирование четко структурированного клинического вопроса из первичного неструктурированного.

Пример. Оптимальный уровень артериального давления у пациента с артериальной гипертонией, сочетающейся с сахарным диабетом.

Пациент. Мужчина 54 лет, страдает артериальной гипертонией. В течение последних двух лет диагностирован сахарный диабет. Для поддержания нормального уровня глюкозы в крови постоянно принимает метформин. Для снижения уровня артериального давления пациент ежедневно принимает тиазидный диуретик (гипотиазид) в низкой дозе 25 мг в сутки. Уровни артериального давления (АД) остаются в пределах 150/90 мм рт.ст.

Первичный неструктурированный клинический вопрос: до какого уровня необходимо снижать уровни АД на фоне терапии?

Более глубокий анализ клинической проблемы. Один из недостатков первично сформулированного вопроса – отсутствие полной характеристики интересующей вас популяции, которая соответствует характеристикам данного пациента. Следует помнить, что эффективность строгого контроля за уровнем АД зависит от наличия сахарного диабета, развития его осложнений как макро-, так и микроангиопатий. Вас также может интересовать эффективность какого-то определенного или любого антигипертензивного препарата. Важно указать целевой уровень АД, к которому следует стремиться и поддерживать в процессе наблюдения за пациентом. Основным недостатком первичной формулировки вопроса заключается в отсутствии критериев оценки эффективности антигипертензивной терапии. В данной ситуации врача должны интересовать протективные свойства (кардио-, вазо- и нефропротекция) назначаемого препарата и его влияние на клинические исходы (развитие мозгового инсульта, инфаркта миокарда, смерть от сердечно-сосудистых причин или любых причин).

Усовершенствованный, структурированный клинический вопрос, который позволяет провести поиск необходимых данных. В окончательном варианте вопроса следует отразить: особенности интересующей вас популяции пациентов, тактику лечения заболевания с использованием определенных вмешательств и их последствия для пациента.

1. Популяция: пациенты с артериальной гипертонией и неосложненным сахарным диабетом 2 типа.
2. Вмешательство: применение любого антигипертензивного препарата для поддержания целевого уровня АД ниже 130/80 мм рт.ст.
3. Сравнение вмешательств: сравнение эффективности тиазидного диуретика с другими антигипертензивными препаратами по снижению АД, протективным свойствам, влиянию на течение сахарного диабета; оценка переносимости.
4. Исходы: развитие мозгового инсульта, инфаркта миокарда, смерть от сердечно-сосудистых осложнений и от любой причины.

2.3. Типы вопросов

Возникающие клинические вопросы могут быть общими и частными. В подавляющем большинстве грамотно сформулировать частные вопросы можно

при четком понимании общих вопросов. К важным навыкам, необходимым для работы в соответствии с принципами доказательной медицины, относится умение разделить любой сложный вопрос на основные компоненты, что существенно облегчает поиск данных.

Клинические вопросы можно подразделить на следующие основные типы, относящиеся к лечению, профилактике, диагностике, оценке риска и прогноза.

Лечение. Клинический вопрос посвящен оценке эффективности различных лечебных вмешательств по клиническим исходам – улучшение состояния больного и/или снижение риска развития осложнений.

Профилактика. Клинический вопрос посвящен снижению заболеваемости посредством идентификации и модификации факторов риска, а также ранней диагностики заболеваний.

Оценка риска. Клинический вопрос посвящен оценке возможного неблагоприятного воздействия, применяемого при данном заболевании, на состояние пациента, заболеваемость и смертность.

Диагностика. Клинический вопрос посвящен оценке информативности (достоверности и надежности) того или иного метода диагностики, т. е. точности его положительного или отрицательного результатов, позволяющей установить наличие или отсутствие искомого заболевания.

Скрининг. Клинический вопрос посвящен выяснению ценности тестов, применяемых для больших групп людей и позволяющих выявить у них заболевание на ранней (бессимптомной) стадии.

Прогноз. Клинический вопрос посвящен оценке дальнейшего течения заболевания.

Оптимальные методы исследований применительно к разным клиническим вопросам

Вопрос	Метод исследования
Диагностика	Одномоментное исследование
Распространенность	Одномоментное исследование
Частота возникновения новых случаев (заболеваний/исходов)	Когортное исследование
Риск	Когортное исследование Исследование случай-контроль
Прогнозирование	Когортное исследование
Лечение	Клиническое исследование
Профилактика	Когортное исследование
Причина	Когортное исследование Исследование случай-контроль

Так, для поиска ответа на клинический вопрос об эффективности лечебного воздействия, необходимо провести поиск рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), в которых распределение пациентов произошло случайным образом на группы вмешательства и контроля. В ходе

таких РКИ за пациентами обеих групп ведет наблюдения, направленное на выявление заранее обозначенных клинических исходов «конечных твердых» точек (развитие мозгового инсульта, инфаркта миокарда и т. д.).

Достоверные данных о факторах риска и безопасности медицинских вмешательств также можно искать в РКИ. Но для решения клинического вопроса по оценке риска можно прибегнуть к поиску исследований, в которых участники подвергались потенциально вредному воздействию добровольно или по обстоятельствам, не зависящих от них. Однако, данные, полученные в ходе таких наблюдательных исследований, менее достоверны, чем результаты РКИ.

Для ответа на клинический вопрос, посвященный изучению прогноза заболевания, следует провести поиск когортных исследований. В исходную когорту набираются лица на ранней стадии определенного заболевания или с положительными результатами скринингового теста, а далее эту группу периодически наблюдают для оценки заболеваемости.

Пример. Тактика ведения больного при предполагаемом остром инфаркте миокарда.

Структура сформулированного клинического вопроса, пригодного для поиска данных.

1. Популяция: молодые мужчины с предполагаемым инфарктом миокарда, с измененными результатами электрокардиограммы и уровнем сердечных изоферментов в крови.

2. Вмешательство: госпитализация в блок интенсивной терапии, решение о проведении системного тромболизиса или коронарного (непосредственно в коронарной артерии при проведении коронароангиографии) тромболизиса.

3. Сравнение вмешательств: сравнение эффективности проведения коронароангиографии с коронарным тромболизисом и постановкой стента у молодого пациента с инфарктом миокарда и возможности не применения такого метода воздействия.

4. Исходы: развитие серьезных сердечно-сосудистых осложнений в течение первых суток после госпитализации.

В данном примере, если врача в первую очередь интересует сравнительная эффективность двух подходов (применение или не применение эндоваскулярного вмешательства) лечения пациента, то нужную информацию следует искать в отчетах о РКИ. Если врача интересует вероятность развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая смерть у молодого мужчины с инфарктом миокарда без проведения тромболизиса и инвазивного вмешательства, то необходимую информацию он может найти в материалах исследований, посвященных изучению прогноза (когортное исследование).

Таким образом, составляющие сформулированного клинического вопроса определяются, исходя из потребностей в информации, и формируют основу поиска доказательств. При этом сам клинический вопрос является проводником в оценке значимости найденных доказательств. Прежде чем начинать поиск ответа на вопрос, нужно быть уверенным, что результат будет стоить потраченного на него времени.

2.4. Как найти наилучшие доказательства и как доказательства находят нас? Источники информации по доказательной медицине. Поиски доказательств для решения клинической проблемы. Стадии поиска ответа

*«Знания бывают двух типов – мы сами знаем данную тему или мы знаем, где найти информацию о ней»
С.Джонсон*

2.4.1. Как найти наилучшие доказательства и как доказательства находят нас?

В современных условиях для поиска оптимальных подходов в решении клинических вопросов следует основываться на принципах доказательной медицины. Доказательства эффективности тех или иных вмешательств – есть итог проводимых многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследований. Конечный результат таких исследований – оценка влияния изучаемого вмешательства на «жесткие конечные точки» – общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, возникновение тяжелых осложнений, таких как инфаркт миокарда и мозговой инсульт.

Иногда доказательства эффективности того или иного метода воздействия базируются по его влиянию на «суррогатные» точки. Растущий интерес к суррогатным точкам можно объяснить возможностью значительно уменьшить размер выборки, продолжительность и стоимость клинических исследований. Суррогатные точки в оценке эффекта лечения возможны в ситуациях, когда использовать основные показатели исходов сложно и неэтично.

При оценке эффективности лекарственной терапии наиболее часто применяются следующие суррогатные конечные точки:

- ✓ при артериальной гипертонии – снижение АД
- ✓ при хронической сердечной недостаточности – увеличения фракции выброса
- ✓ при мозговом инсульте – улучшения неврологического статуса или интеллекта
- ✓ при атеросклерозе – снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности
- ✓ при сахарном диабете – снижение глюкозы в крови и гликированного гемоглобина
- ✓ при остеопорозе – увеличение минеральной плотности кости.

Но надо помнить, что по изменению суррогатной конечной точки не представляется возможным ответить на такие важные клинические вопросы так: Какова цель лечения у данного пациента? Какое лечение, согласно достоверным и надежным клиническим исследованиям является лучшим при этом

патологическом состоянии? Применение единственной суррогатной точки как основного критерия эффективности лечения отражает лишь «узкие» клинические представления, поскольку другие параметры игнорируются.

При получении достоверной информации при поиске ответа на сформулированные клинические вопросы следует помнить о том, что различные типы исследований имеют различную ценность («иерархия доказательств»).

Доказательства располагаются в следующем порядке:

1. Систематические обзоры и мета-анализы.
2. РКИ с определенными результатами (доверительные интервалы не выходят за рамки клинически значимого эффекта).
3. РКИ с неопределенными результатами (доверительные интервалы выходят за рамки клинически значимого эффекта).
4. Когортные исследования.
5. Исследования «случай – контроль».
6. Поперечные исследования.
7. Сообщения о случаях «серия случаев».

На вершине иерархия закономерно располагаются вторичные исследования (мета-анализ и систематический обзор РКИ), в которых обобщены результаты всех первичных исследований по данному клиническому вопросу с учетом их критической оценки на основе жестких критериев. В основе высококачественного систематического обзора или мета-анализа лежит правильно сформулированный клинический вопрос, на который можно получить ответ.

Данные, полученные с помощью современных научно-обоснованных методов в крупных контролируемых клинических исследованиях, использующих рандомизированный, контролируемый метод изучения эффективности лекарственных препаратов и составляют основу доказательной медицины.

Однако следует помнить, что и некачественный мета-анализ, и РКИ с серьезными методологическими недостатками уступают по значимости крупному и хорошо организованному когортному исследованию. Исследование называемое «*серия случаев*» рассматривается как самый низкий уровень в иерархии доказательств. Это, на самом деле, даже не доказательство, а подозрение, поэтому при поиске ответа на клинический вопрос пользоваться такими исследования не желательно.

2.4.2. Источники информации по доказательной медицине

Источники доказательной медицины включают в себя:

- *материалы отдельных исследований*: публикации по интересующей проблеме или близкой к изучаемой; отбираются материалы только тех исследований, структура которых обеспечивает минимальную вероятность систематических ошибок и наибольшую достоверность полученных результатов;
- *систематические обзоры*: представляют собой обобщенные доступные доказательства исследований; в них используются подходы, уменьшающие

возможность систематических и случайных ошибок и предназначенные для распространения в клинической медицине;

- *краткие обзоры*: их основа – основные методологические характеристики, а также результаты отдельных исследований или систематических обзоров, позволяющих применить эти данные при выборе тактики лечения конкретного пациента;
- *системные источники информации*: статьи, подготовленные на основании нескольких обзоров по определенной проблематике; практические руководства, в которых представлены алгоритмы клинических решений; справочники доказательной медицины, содержащие максимум необходимой информации для выбора стратегии ведения конкретного пациента.

2.4.3. Поиски доказательств для решения клинической проблемы. Стадии поиска ответа

Прежде чем воспользоваться доказательной информацией ее следует найти. Как и где ее можно найти?

В настоящее время любую научную информацию можно найти в Интернете. Существующие источники доказательств прошли критическую оценку и большинство из них доступны в электронном виде. Постоянно обновляемые компьютерные базы данных позволяют осуществлять оперативный поиск необходимой информации.

Какую электронную базу данных можно считать наилучшей? Это, главным образом, определяется типом интересующего вас клинического вопроса и временем, которое вы можете затратить на поиск информации.

При поиске ответа на правильно сформулированный клинический вопрос следует начинать с тех баз данных, в которых включаются только материалы, отвечающие определенным критериям методологического качества. К ним в первую очередь относятся MEDLINE, Best Evidence, Clinical Evidence, EMBASE, Cochrane Library.

Постоянно обновляемые медицинские электронные базы данных

База данных	Адрес в Интернете
ACP Journal Club	www.acponline.org/journals/acpj/jcmetui.htm
Best Evidence	www.acponline.org/catalog/electronic/best_evidence.htm
Cochrane Library	www.update-software.com/cochrane/cochrane-frame.html
UpToDate	www.update.com
MEDLINE PubMed	www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed (бесплатная)
Internet Grateful Med	igm.nlm.nih.gov
Другие базы данных	www.niedmatrix.org/info/medline-table.asp
Scientific American Medicine	www.samed.com
Clinical Evidence	www.evidence.org
Harrison's Online	www.harrisonsonline.com

eMedicine	www.emedicine.com (бесплатная)
Medscape	www.medscape.com/Home/Topics/homepages.html (бесплатная)
Medical Matrix	www.medmatrix.org/index.asp (бесплатная)
SchARR Netting the Evidence	www.shf.ac.uk/~scharr/ir/neiing (бесплатная)
Medical World Search	www.mwsearch.com (бесплатная)
Journal Listings	www.nthames-health.ipmde.ac.uk/connect/journals.htm www.pslgroup.com/dg/medjournals/htm (бесплатная)
Clinical practice guidelines	www.guidelines.gov www.cma.ca/cpgs (бесплатная)
MD Consult	www.mdconsult.com
Evidence -based Medicine Reviews (OVID)	www.ovid.com/products/clinical/ebmr.cfm (доступна во многих медицинских библиотеках)
SUM Search	http://SUM Search.uthscsa.edu

Чаще всего исследователи обращаются к электронным базам данных, таким как MEDLINE или EMBASE, обеспечивающим относительно быстрый доступ к большому объему информации. MEDLINE, например, индексирует приблизительно 4000 из 16 000 биомедицинских журналов, но не учитывает издания, выпущенные до 1966г, материалы конференций, книги и диссертации. Чтобы восполнить этот пробел, можно обратиться к другим базам данных, позволяющий увеличить охват журналов (в EMBASE, например, включены более 1000 журналов, неучтенных в MEDLINE). Кроме того, существует много других общих и тематических баз данных, например BIOSIS, CINAHL, PsychLit, CancerLit. Некоторые базы данных включают публикации на других языках (кроме английского), материалы конференций (International Scientific and Technical Proceedings database), диссертации (Index to UK Theses Dissertation Abstracts), неопубликованные материалы исследования (SIGLE– System for Information on the Grey Literature). Однако, эти базы данных не всегда доступны или доступ к ним слишком дорог, и для каждой требуется разработать свои методы поиска.

Следует убедиться, что в той базе данных, которую вы выбрали, можно найти самый полный ответ на интересующий клинический вопрос. При поиске ответа на частный, правильно сформулированный клинический вопрос лучше всего начинать с тех баз данных, в которых включены только материалы, отвечающие определенным критериям методологического качества, например, Best Evidence, Clinical Evidence или Cochrane Library. Обращение к данным электронным базам позволяет осуществить быстрый и эффективный поиск систематических обзоров. Систематические обзоры содержат информацию, необходимую для ответа на частный клинический вопрос, и проводятся таким образом, чтобы уменьшить вероятность возникновения систематической ошибки. Использование специальных критериев («фильтров») обеспечивает включение в базу данных исследований высокого методологического качества.

При поиске ответа на вопросы общего характера лучше обратиться к постоянно обновляемым учебным базам данных, включающим в себя большой объем информации. Примером таких информационных ресурсов являются базы данных UpToDate и Scientific American Medicine, постоянно пополняющиеся новыми научными данными. Статьи в этих электронных базах содержат подробные библиографические списки, позволяющие определить время написания того или иного раздела учебника, более того при желании можно ознакомиться с текстом оригинальной статьи. Появились также медицинские учебники, существующие только в Интернете (например, eMedicine). По мере увеличения объема доказательной информации, которая быстро обновляется, электронные информационные ресурсы становятся все более важным источником информации для поиска ответа, как на частные, так и на общие вопросы.

Организация поиска ответа на правильно сформулированный клинический вопрос

Тип вопроса	Наиболее пригодная структура исследования	Оптимальные базы данных	Ключевой термин для определения типа исследования, принятый в базе данных MEDLINE
Диагностика	Перекрестное аналитическое исследование	Best Evidence, MEDLINE, UpToDate	Sensitivity.tw
Оценка риска	Когортное исследование, популяционное исследование случай–контроль	Best Evidence, MEDLINE, UpToDate	Risk.tw
Прогноз	Когортное исследование	Best Evidence, UpToDate, MEDLINE	Explode cohort studies
Лечение	РКИ или систематические обзоры РКИ	Cochrane Library, Best Evidence, UpToDate, MEDLINE	Meta-analysis.pt (для систематических обзоров) или Clinical trial.pt (для РКИ)

Поиск в электронных базах данных начинают с определения соответствующих теме обзора ключевых слов, далее, в зависимости от объема найденной информации, поиск можно конкретизировать, уточнив тип исследований и вмешательства, а затем выбрать только исследования на человеке. Из-за несовершенной индексации заключительный этап поиска должен включать как ключевые слова из списка индексируемых рубрик, специфичные для каждой базы данных, так и ключевые слова, встречающиеся в тексте статей. Для определения наиболее подходящих ключевых слов, предварительно изучают статьи, удовлетворяющие критериям включения. Затем проводят поиск статей, опубликованных в последние годы, и, в соответствии с выявленными данными, ключевые слова изменяют. В идеальном случае нужно проверить полноту электронного поиска, сравнивая его результаты с результатами ручного поиска в отобранных журналах.

Некоторые образовательные и информационные Интернет – ресурсы, посвященные доказательной медицине

Название ресурса	Описание (перевод)
http://www.scardio.ru	Российский ресурс Всероссийского общества Кардиологов
Netting the Evidence database: http://www.shef.ac.uk/~scharr/ir/netting	Интернет-база данных по доказательной медицине
American College of Physicians' evidence-based medicine resources http://w3.iac.net/~mercy/ebm.htm	База данных Американского колледжа врачей
University of Alberta: http://www.med.ualberta.ca/ebm/ebm.htm	Альбертинский университет
New York Academy of Medicine: http://www.ebmny.org/teach.html	Нью-Йоркская медицинская академия
TRIP (Turning Research Into Practice) database: http://www.tripdatabase.com	База данных – «Внедрение исследования в практику»
Clinical Evidence: http://www.clinicalevidence.com	Интернациональный ресурс Британского медицинского журнала «Клинические доказательства для эффективного здоровья»
The Cochrane Library: www.update-software.com/cochrane/cochrane-frame.html	Лаборатория Кохрановского сотрудничества
Online rapid reviews of new technologies: http://www.signpoststeer.org	Обзор новых технологий Он-Лайн
Evidence-based journals (cardiovascular medicine, healthcare, obstetrics and gynaecology, oncology, medicine, mental health, nursing): http://www.harcourt-international.com/journals/ebcm/ http://www.harcourt-international.com/journals/ebhc/ http://www.harcourt-international.com/journals/ebog/ http://www.harcourt-international.com/journals/ebon/ http://www.acponline.org/journals/ebm/ebmmenu.htm http://www.ebmentalhealth.com http://ebn.bmjournals.com	Журналы доказательной медицины (сердечно-сосудистая медицина, здравоохранение, акушерство и гинекология, медицина, общего здоровья, медицинская сестра)

2.4.4. Медицинские электронные базы данных, в которые включаются только материалы, отвечающие критериям методологического качества

Best Evidence

В этой базе данных можно быстро найти систематические обзоры и оригинальные статьи, решающие частные клинические вопросы. База данных доступна как на компакт-дисках, так и в Интернете. Она представляет собой объединенную электронную версию двух печатных журналов ACP Journal Club и Evidence-Based Medicine, содержащих предварительно обработанную информацию.

ACP Journal Club и Evidence-Based Medicine содержат структурные рефераты высококачественных исследований и комментарии специалистов с обсуждением перспектив практического использования полученных результатов. В разделе базы данных Best Evidence, озаглавленном Other articles noted (Другие статьи) врач может найти данные, полученные в исследованиях достаточно высокого методического качества, но признанных менее достоверными.

Поскольку в базу данных Best Evidence включаются только исследования высокого методического уровня (например, РКИ, в которых до конца исследования наблюдалось не менее 80% участников), ее объем значительно меньше, чем у других аналогичных источников информации. С другой стороны, эта база не охватывает весь диапазон имеющихся данных. Поэтому если ограничиться только Best Evidence поиск не будет полным.

Cochrane Library (Кокрановская библиотека)

Кокрановское сотрудничество (Cochrane Collaboration) представляет собой международную организацию, задачами которой – подготовка, проведение и распространение систематических обзоров, посвященных оценке эффективности и безопасности различных медицинских вмешательств. Важной задачей также является создание электронной базы данных, позволяющих осуществлять быстрый поиск необходимой информации. Эта база (Cochrane Library) включает в себя главным образом систематические обзоры РКИ, посвященные оценке различных аспектов лечения.

Cochrane Library публикуется на компакт-дисках и в Интернете, обновляется ежеквартально и состоит из нескольких частей. Во-первых, это Кокрановский регистр контролируемых исследований (Cochrane Control Trials Registry – CCTR), содержащий постоянно пополняющийся перечень клинических исследований. Эти исследования выявляются членами Кокрановского сотрудничества в различных источниках, в том числе в других электронных базах данных, посредством ручного поиска и изучения библиографических списков в оригинальных статьях и обзорах.

Второй раздел – это база данных Кокрановских систематических обзоров (Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR). Она содержит исчерпывающую информацию обо всех систематических обзорах, подготовленных членами Кокрановского сотрудничества. В ней можно также найти информацию о протоколах незавершенных обзоров.

Кроме того, в Cochrane Library имеется база данных, посвященная научному синтезу, принципам и методологии проведения систематических обзоров.

UpToDate

UpToDate представляет собой обширную учебную базу данных, обновляемую каждые 4 месяца. Она существует только в электронном виде. В отличие от Best Evidence и Cochrane Library, при подготовке этой базы данных строгие методологические критерии отбора не применяются. В тоже время UpToDate содержит много высококачественных исследований, отобранных составителями разделов.

Clinical Evidence

База данных Clinical Evidence выпускается издательской группой BMJ и одним из американских медицинских обществ American College of Physicians – American Society of Internal Medicine. Эта база построена по тому же принципу, что и UpToDate. Однако при ее составлении мнение экспертов учитывается в меньшей степени. Эта база – не учебное пособие, а краткий анализ самых современных знаний о профилактике и лечении наиболее распространенных и клинически значимых заболеваний и состояний.

2.4.5. Медицинские электронные базы данных, в которые включаются материалы, не использующие критерии методологического качества.

MEDLINE

MEDLINE является одной из наиболее известных тематических зарубежных реферативно-библиографических баз данных. Эта база данных создана и поддерживается Национальной Медицинской библиотекой США. MEDLINE содержит библиографические описания и рефераты статей по медицине, хирургии, стоматологии, уходу за больными и организации здравоохранения, опубликованных в биомедицинских журналах, издающихся в 71 стране мира. База данных MEDLINE обновляется еженедельно. В настоящее время она содержит более 11 миллионов описаний статей из 4500 журналов, примерно 76% описаний включают рефераты (abstracts).

Эту базу данных дополняет раздел PreMEDLINE, который содержит информацию о недавно опубликованных отчетах, еще не прошедших процедуру индексирования. Библиографические описания, принадлежащие PreMEDLINE, имеют специальную пометку [PubMed – in process]. После прохождения индексирования документы из PreMEDLINE перемещаются в MEDLINE.

К достоинствам MEDLINE следует отнести почти полный обхват всех медицинских журналов, а также ее доступность. MEDLINE доступна бесплатно для поиска через Интернет, как для специалистов, так и для широкой публики. Работа с информационным массивом базы данных осуществляется с помощью поисковых систем PubMed или Internet Grateful Med. Поисковая система PubMed функционирует на одном сервере с самой базой данных, что существенно повышает скорость обработки запросов по сравнению с альтернативными поисковыми системами, расположенными на других серверах. Она позволяет осуществлять поиск не только в базе данных MEDLINE, но и в других электронных базах данных (AIDSL, OLDMEDLINE, CANCER, BIOETHICS и др.). Подробное описание MEDLINE на английском языке можно найти в информационном листке NLM по адресу: <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html>. При отсутствии необходимых навыков работы с MEDLINE можно посетить учебный сайт в Интернете www.docnet.org.uk/dfelix/medtut.html.

К недостаткам этой базы данных следует отнести, прежде всего, ее огромные размеры и неоднородность размещенных в ней материалов.

Для того, чтобы эффективно искать информацию в системе MEDLINE необходимо разбираться в ее структуре, процедуре индексации статей, знать язык запросов соответствующей поисковой системы (например, PubMed). Необходимо уметь пользоваться указателем медицинских предметных рубрик (MeSH) с разворачиванием списка, выбирать термины для поиска в тексте рефератов и логические операторы «AND» («и») и «OR» («или»); для объединения результатов поиска по нескольким запросам.

Главный поисковый экран PubMed



Слева на голубом вертикальном поле (sidebar) находятся ссылки на различную информацию, вспомогательные средства и ресурсы PubMed:

- **About Entrez** – информация о системе Entrez, частью которой является PubMed.
- **Entrez PubMed** – под этим заголовком помещены важные ссылки на источники различной справочной информации по PubMed:
- ✓ **Overview** – общее описание PubMed;
- ✓ **Help/FAQ** (Frequently Asked Questions) – помощь по PubMed и часто задаваемые вопросы (подробное описание всех элементов и средств поиска);
- ✓ **Tutorial** – интерактивное руководство по пользованию PubMed (доступ к нему можно также получить, "кликнув" мышкой на ссылке Tutorial внизу экрана);
- ✓ **New/Noteworthy** – сведения о дополнениях и изменениях, произведенных в PubMed за последнее время.

PubMed Services – поисковые средства PubMed (Journal Browser, MeSH Browser, Single Citation Matcher, Batch Citation Matcher, Clinical Queries, Link Out).

Related Resources – прочие ресурсы, связанные с PubMed.

Стратегия поиска в PubMed

Поиск по ключевым словам (терминам)

PubMed позволяет производить поиск по ключевым словам/терминам, выражающим основное смысловое содержание информационного запроса. Для

того чтобы провести простейший поиск, в поисковое окошко вносится термин, *например* osteoporosis, затем следует кликнуть мышкой на **Go** или нажать **Enter** на клавиатуре компьютера. Чтобы стереть термин в поисковом окошке, кликните на **Clear** (стереть).

Как осуществляется поиск?

Термин, введенный в запрос, PubMed автоматически проверяет на наличие его в базе данных с помощью специальных указателей. Если термину найдено соответствие в одном или нескольких указателях, выбираются все документы, включающие данный термин.

Указатели проверяются в следующем порядке:

- указатель медицинских предметных рубрик (MeSH Translation Table);
- указатель журналов (Journals Table);
- указатель фраз (Phrase List);
- авторский указатель (Author Index).

Поиск можно проводить и с использованием функции "text word". В этом случае пользователь вводит определенное слово, которое затем будет найдено в заглавии и тексте всех имеющихся рефератов.

Указатель медицинских предметных рубрик (MeSH Translation Table)

Данный указатель проверяется в первую очередь с целью нахождения предметной рубрики (MeSH Term), эквивалентной заданному поисковому термину. Если такая рубрика находится, PubMed отбирает все документы, включающие эту предметную рубрику. Например, при поиске по термину апогехия, PubMed отберет статьи, в заглавии и/или реферате которых встречается это слово, а также статьи, включающие предметную рубрику – MeSH термин, эквивалентный слову апогехия.

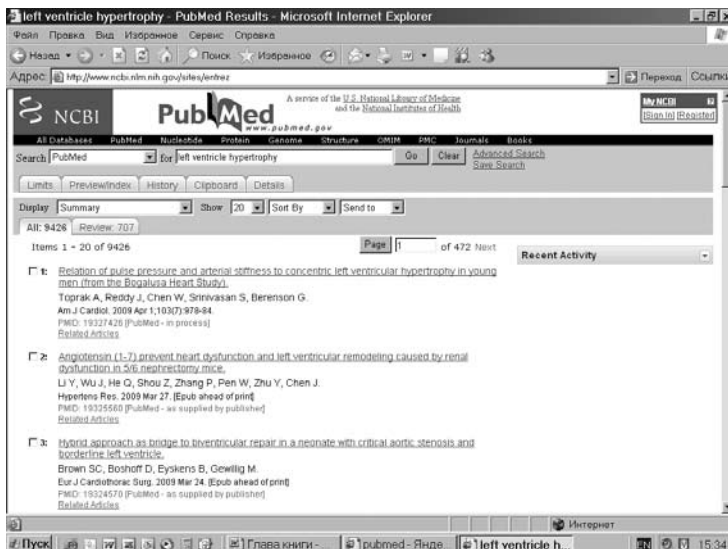
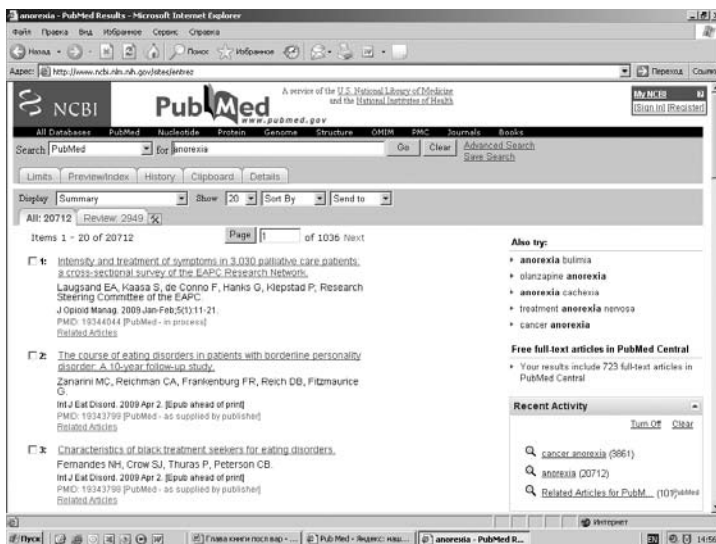
Для осуществления предварительного показа результатов поиска нужно кликнуть на **Preview/Index**, в этом случае можно увидеть, сколько документов было найдено по вашему запросу и, если это число слишком велико или мало, сразу же можно изменить стратегию поиска. Окошко, расположенное внизу экрана **Preview/Index**, позволяет добавлять новые термины к запросу, используя логические операторы. При этом можно указать поле документа, в котором есть желание вести поиск, например заглавие статьи, название журнала, и т. д.

Если поисковый термин не был найден в двух предыдущих указателях, PubMed производит поиск в указателе фраз, состоящем из сотен тысяч записей, отобранных из следующих источников:

- ✓ указателя медицинских предметных рубрик (MeSH);
- ✓ унифицированной медицинской языковой системы (United Medical Language; System – UMLS);
- ✓ перечня названий химических соединений (Substances).

Например, фраза «left ventricular hypertrophy» будет рассмотрена как единое понятие, и наличие ее будет проверяться во всех поисковых полях документа – в списке предметных рубрик, в поле текста, в поле названия журнала, и т. д. В случае, если фраза не будет найдена, она будет разбита на отдельные

слова, и поиск будет вестись по каждому слову отдельно. При этом желательно указать, в каком поле документа следует вести поиск, например, в поле заглавия журнала, в поле текста или каком-либо другом. Можно также использовать вспомогательные средства PubMed: MeSH браузер или журнальный браузер.



Использование логических операторов Булевой алгебры

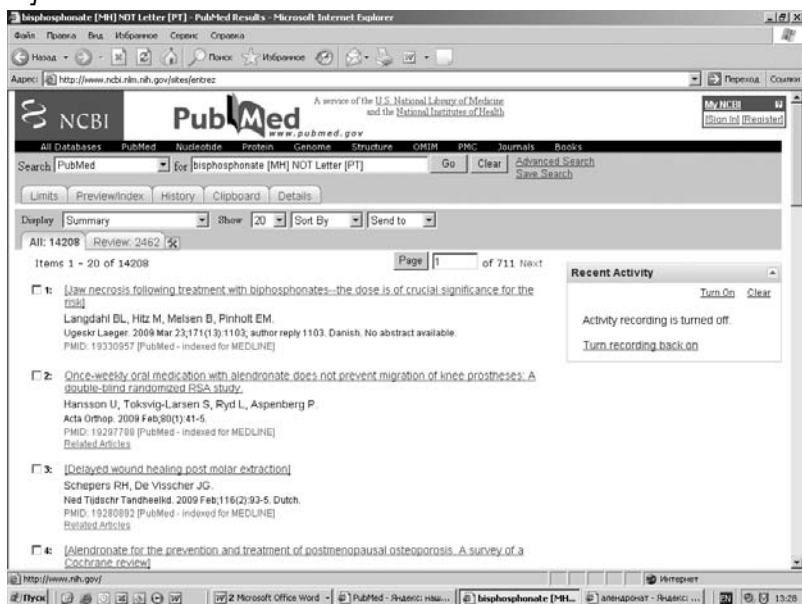
Язык запросов построен относительно просто. Существует несколько основных полей, слова в которых описывают содержание статьи. Для того, чтобы система могла отличить, по какому полю необходимо совершать поиск, идентификатор

поля указывается вслед за словом или словосочетанием в квадратных скобках. Результаты поиска могут комбинироваться с учетом правил Булевой алгебры. Существуют три основных оператора, которые понимает система PubMed – оператор «И» (AND), «ИЛИ» (OR) и «НЕТ» (NOT или BUTNOT). PubMed позволяет использовать эти три логических оператора между поисковыми терминами:

- **AND** (и) используется в том случае, если два или более ключевых слова должны быть найдены в одной публикации. Например: *hypertension AND obesity* (гипертония и ожирение);
- **OR** (или) – в случае, если хотя бы одно из ключевых слов должно быть найдено. Например: *hypertension OR obesity* (гипертония или ожирение);
- **NOT** (не) – в случае, если только один термин должен быть найден в документе, а второй должен обязательно отсутствовать. Например: *hypertension NOT obesity* (гипертония, но не ожирение).

Все логические операторы должны быть напечатаны заглавными буквами. Оператор «**AND**» использовать не обязательно, т. к. PubMed автоматически добавляет его между терминами.

Иногда пользователю может потребоваться исключить из найденного набора статей ссылки. Данную стратегию поиска можно представить следующим образом: воспользоваться полем «тип публикации», которое в случае, если публикация представляет собой письмо в редакцию, будет содержать значение «Letter». Например, запросить найти все публикации, посвященные бисфосфонатам, не являющиеся письмами в редакцию. На языке запросов PubMed эта фраза будет выглядеть следующим образом: *Bisphosphonate [MH] NOT Letter [PT]*, аналогичное значение имеет оператор BUTNOT – *Bisphosphonate [MH] BUTNOT Letter [PT]*.



Например, необходимо найти мета-аналитические работы, посвященные влиянию симвастатина на прогноз жизни пациентов перенесших инфаркт миокарда. Как будет показано ниже, поиск работ, посвященных этой проблеме, можно осуществить при помощи слова «Симвастатин», находящегося в поле терминов словаря MESH. Соответственно, эта часть запроса будет выглядеть на языке PubMed следующим образом: *Simvastatin [MH]*.

При формулировке запроса, направленного на поиск мета-аналитических работ, также используется имеющееся в MEDLINE поле «Тип публикации» (Publication Type) *Meta-analysis [PT]*. Однако результаты этих двух запросов надо скомбинировать таким образом, чтобы между ними в окончательном варианте присутствовали только те ссылки, которые находятся в первом и втором запросах. С этой целью используем оператор AND. Схематически данную стратегию можно представить следующим образом *Simvastatin [MH] AND Meta-Analysis [PT]*.

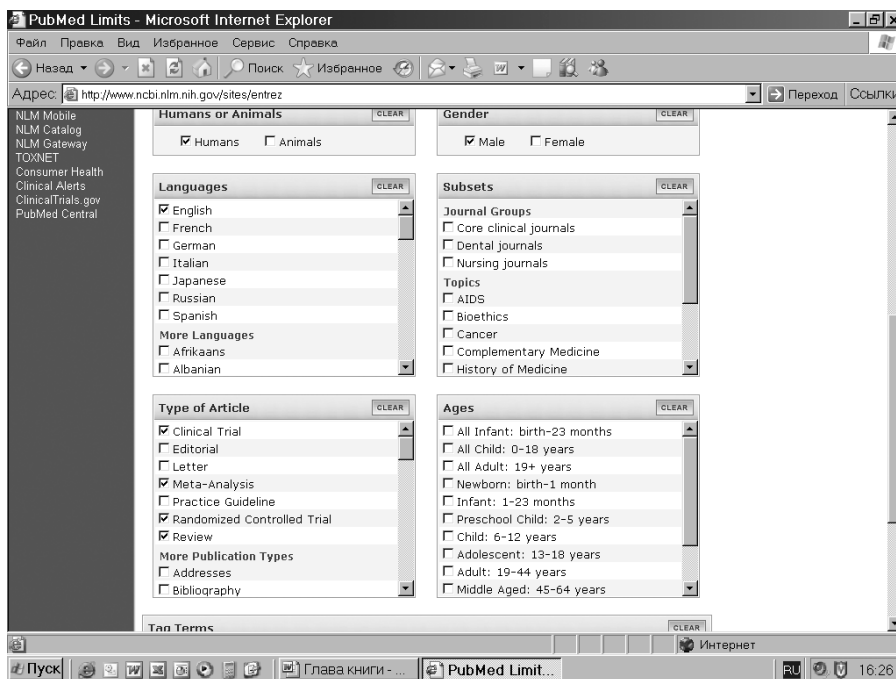


При комбинировании запросов появляется возможность для создания запроса практически неограниченной сложности. Сложные запросы могут комбинироваться друг с другом, однако следует помнить о последовательности выполнения операторов в системе PubMed. Так, первым всегда выполняется оператор NOT, затем AND и последним OR. Например, автор хотел составить запрос следующим образом: «Необходимо найти статьи по смертности в исследованиях симвастатина, но эти статьи не должны являться письмами в редакцию или быть отозваны». Для того чтобы изменить порядок выполнения

операторов, в языке PubMed используются круглые скобки, поскольку те операторы, которые заключены внутри круглых скобок выполняются в первую очередь. Соответственно, адекватным образом описанный выше запрос на языке PubMed выглядел бы так:

Simvastatin [MH] NOT (Letter [PT] OR Retracted Publication [PT]) AND Mortality [MH]

На любом этапе поиска его можно расширить. Для этого предназначена команда «**explode**» («расширить поиск»), которая позволяет найти все рефераты, проиндексированные с использованием введенного термина и родственных ему понятий. Также на любом этапе поиска, особенно при получении слишком большого количества статей в ответ на запрос, с целью улучшения качества и результатов поиска, в PubMed предусмотрена функция «**Limits**» (ограничения). При выборе нужного ограничения (например, по полу, возрасту и т. д.) следует кликнуть на «**Limits**», **затем** кликнуть на **Go**, в окошке возле этого слова появится «галочка» (✓).



Другие поля MEDLINE

Хотя MESH термины и являются важнейшим компонентом системы MEDLINE, в базе библиографических данных имеется ряд других полей, которые являются чрезвычайно полезными для точной формулировки запроса.

Поле «Имя автора» [AU]. В случае, если поисковый термин представлен фамилией и двумя инициалами, можно получить желаемый результат, при

условии, конечно, что статьи этого автора представлены в PubMed. Про возможность поиска по данному полю следует помнить, когда необходимо расширить условия поиска, особенно для авторов, которые могут публиковать свои работы не только на английском языке. Использование фамилии автора сужает поиск. С 2000 года по настоящее время в MEDLINE вносятся все авторы, перечисленные в разделе «Авторы» соответствующей публикации.

Поле «Нахождения ссылки»: наименование журнала [TA], том [VI], выпуск [IP] и страницы [PG]. Система PubMed хранит информацию о местонахождении журнальной ссылки в нескольких полях. Для начала необходимо знать название журнала. Поиск журнала производится при помощи поля «Имя журнала» [TA] – куда записано сокращенное наименование журнала и его индекс. Однако ввести можно и полное наименование журнала. Запросы *J Biol Chem* [TA], *Journal of Biological Chemistry* [TA] или *0021-9258* [TA] дадут аналогичные результаты.

Поле «Дата публикации» [DP] Дата публикации вводится в формате ГОД/МЕСЯЦ/ДЕНЬ, например, 3 декабря 1999 года будет выглядеть следующим образом *1999/12/03*[DP]. Для указания диапазона дат используется двоеточие, например диапазон дат с 1999 по 2002 год будет записан следующим образом – *1999:2002* [DP].

Поле «Язык» [LA] Наиболее адекватный метод работы с литературой предполагает, что, найдя ссылку и оценив интерес и основное содержание статьи, пользователь предпримет попытки нахождения полного текста этой публикации. В большинстве случаев, публикации снабжаются резюме на английском языке, поэтому исследователь может выявить публикации, имеющие резюме, используя ключевое слово «hasabstract». Структура языка запросов, несмотря на свою простоту, является довольно гибкой, но для реальной работы с ней необходимо хорошо разбираться в назначениях и значениях ключевых полей системы PubMed.

Поле «Текстовое слово» [TW]. Данное поле включает все слова и цифры, встречающиеся в заголовке, резюме статьи, MESH термины, подзаголовки, наименования химических соединений и слова в поле «Имя как тема» [PS]. Поле PS позволяет искать фамилии людей, которым посвящена работа, например *Nightingale F* [PS]. Поиск при помощи поля «текстовое слово» является весьма чувствительным, но крайне мало специфичным и, соответственно, результатом может явиться получение выборки, состоящей из слишком большого количества ссылок.

Журнальный браузер (Journal Browser). Браузер позволяет находить информацию о журналах в PubMed, а также библиографические описания из этих журналов. Кликнув мышкой на надписи **Journal Browser** на левом поле главного поискового экрана (sidebar), вы перейдете на поисковый экран журнального браузера.

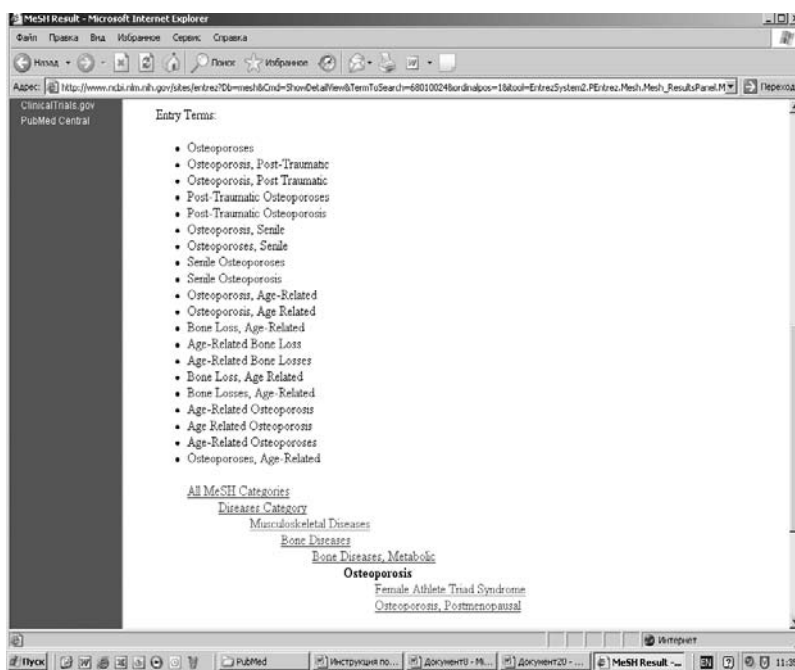
Браузер позволяет вести поиск по следующим параметрам:

- по полному заглавию журнала;
- по его аббревиатуре;

- по Международному Стандартному Серийному Номеру (ISSN);
- по любому фрагменту заглавия.

Контролируемый словарь медицинских терминов MESH [МН]

Сердцем MEDLINE является контролируемый словарь медицинских терминов или MESH (MEDical Subject Headings), насчитывающий более 19000 терминов и ежегодно обновляемый. Для опытного исследователя данные MESH термины будут содержать дополнительную информацию. Таким образом, для адекватной работы с MEDLINE необходимо умение работать с ее словарем. Словарь MESH терминов построен по иерархическому принципу. Это означает, что у термина могут быть подчиненные, уточняющие термины, и термины более общие. Так, например, в словаре есть общий термин «Остеопороз». Иерархическая структура этого термина приведена ниже.



У основного термина (более высокого порядка) есть уточняющие термины (более низкого порядка). При использовании поисковой системы «термин» более высокого уровня автоматически раскрывается (expanded). Следует отметить, что один и тот же MESH термин может входить более чем в одну иерархическую структуру. Для работы со словарем MESH в Интернет существует специализированный раздел на сайте национальной медицинской библиотеки США – MESH Browser.

Поле «Тип публикации» [PT]. Учитывая, что полезность медицинской информации прямо пропорциональна ее достоверности и обратно

пропорциональна той работе, которую нужно затратить для нахождения этой информации, можно использовать любые индикаторы качества публикации в библиографической системе.

Для экономии времени, врач может указывать для запроса тему своего поиска в сочетании с методологическими фильтрами, которые будут отбирать только исследования определенного уровня достоверности. Так, достоверные исследования положительного эффекта будут отбираться при помощи фильтра *Randomized Controlled Trial [PT] OR Meta-Analysis [PT]*, достоверные исследования вредного эффекта при помощи фильтра *Cohort Studies [MH] OR Meta-Analysis [PT]*. Однако прежде чем использовать методологические фильтры, врач вначале должен решить, какой тип информации о данном заболевании он ищет – интересуют его вопросы этиологии (1), диагностики (2), прогноза (3) или лечения (4) заболевания. При обсуждении фильтров очень часто упоминается их чувствительность и специфичность, т. е. способность фильтра находить в MEDLINE интересующие исследования и не захватывать при этом большого количества ненужной информации. Если фильтр позволяет найти большее количество статей, имеющих в MEDLINE по данной теме, то говорят о его высокой *чувствительности*. Если фильтр создает выборку, где содержится лишь небольшое количество не относящейся к делу информации, то говорят о его высокой *специфичности*. Если необходимо найти как можно больше публикаций и ничего не пропустить, следует использовать фильтры с высокой чувствительностью (*оптимизированные по чувствительности*), если пользователь не располагает достаточным количеством времени, в этом случае при создании запроса нужно выбирать фильтры с высокой специфичностью, где большая часть статей, относящаяся к теме, будет *оптимизирована по специфичности*. Простейшие фильтры перечислены ниже:

- термин «Clinical Trial» («клинические испытания») при выявлении исследований, посвященных оценке эффективности методов лечения,
- термин «sensitivity» и «specificity» («чувствительность» и «специфичность») при выявлении исследований, посвященных оценке информативности диагностических методов,
- термин «explode cohort studies» (команда расширенного поиска по предметным рубрикам) при выявлении исследований, посвященных изучению прогноза,
- термин «harm» или «risk» («риск») при выявлении исследований, посвященных оценке факторов риска или безопасности методов лечения.

В приведенной ниже таблице указан текст запроса при использовании фильтра на языке PubMed, с чувствительностью и специфичностью используемого фильтра. Так, первый из представленных запросов позволяет добиться 99% чувствительности, но за счет большого количества не имеющих отношения к исследованиям лечения статьям. Второй фильтр даст почти исключительно нужные статьи, но ценой потери примерно половины всех интересующих нас публикаций (надо, правда, заметить, что высокая специфичность не всегда будет спасать от «мусора»).

Таблица запросов клинически важной информации с использованием фильтров исследовательских методов

Категория	Оптимизация по	Чувствительность/ Специфичность	Запрос на языке PubMed
Лечение	Чувствительности	99% / 74%	«randomized controlled trial» [PT] OR «drug therapy» [SH] OR «therapeutic use» [SH: NOEXP] OR «random*» [WORD]
	Специфичности	57% / 97%	(double [WORD] AND blind* [WORD]) OR placebo [WORD]
Диагностика	Чувствительности	92% / 73%	«sensitivity and specificity» [MH] OR «sensitivity» [WORD] OR «diagnosis» [SH] OR «diagnostic use» [SH] OR «specificity» [WORD]
	Специфичности	55% / 98%	«sensitivity and specificity» [MH] OR («predictive» [WORD] AND «value*» [WORD])
Этиология	Чувствительности	82% / 70%	«cohort studies» [MH] OR «risk» [MH] OR («odds» [WORD] AND «ratio*» [WORD]) OR («relative» [WORD] AND «risk» [WORD]) OR «case» control*» [WORD] OR case-control studies [MH]
	Специфичности	40% / 98%	«case-control studies» [MH: NOEXP] OR «cohort studies» [MH: NOEXP]
Прогноз	Чувствительности	92% / 73%	«incidence» [MH] OR «mortality» [MH] OR «follow-up studies» [MH] OR «mortality» [SH] OR prognos* [WORD] OR predict* [WORD] OR course [WORD]
	Специфичности	49% / 97%	prognosis [MH: NOEXP] OR «survival analysis» [MH: NOEXP]

Как же можно использовать эту таблицу? В наиболее общем виде запрос будет выглядеть так: *Описание темы MESH терминами AND Фильтр*. Например, врач хочет найти статьи, посвященные прогнозу ишемической болезни сердца. Тогда он вначале выберет соответствующий данному заболеванию MESH термин, например Myocardial Ischemia. Вполне возможно, он захочет использовать несколько MESH терминов: *Myocardial Ischemia [MH] OR Myocardial Infarction [MH]*. Затем ему надо будет решить, какой тип поиска он хочет использовать – максимально возможное количество публикаций, но с риском получения большого количества ненужной информации, или максимально адекватную выборку с риском потери статей. Предположим, что у врача не так много времени и ему надо создать наиболее компактную выборку. Тогда он берет фильтр, оптимизированный по специфичности, и связывает его описанием задачи оператором AND:

(*Myocardial Ischemia [MH] OR Myocardial Infarction [MH]*)
AND
(*prognosis [MH: NOEXP] OR «survival analysis» [MH: NOEXP]*)

Обратите внимание на то, что обе части запроса заключены в скобки. Если их не будет, последовательность выполнения операторов будет нарушена и запрос будет выполнен неверно. Следует отметить, что Web-версия PubMed имеет специальную страницу с клиническими фильтрами, где пользователь может создать запрос, не вспоминая структуру фильтра, а, только указав, какой тип исследования он хочет найти и надо ему оптимизировать поиск по чувствительности или по специфичности. Таким образом, фильтры являются мощным инструментом в использовании системы PubMed и они позволяют даже занятому клиницисту быстро и адекватно находить интересующую его информацию.

К другим достоинством поисковой системы PubMed можно отнести простоту ее применения для пользователя.

2.4.6. Другие базы данных – EMBASE

EMBASE – база Excerpta Medica, охватывающая в первую очередь, лекарственные препараты и фармакологию, а также другие биомедицинские дисциплины: биохимию, клиническую медицину, судебную медицину, педиатрию, фармацию, фармакологию и лекарственную терапию, фармакоэкономику, психиатрию, здравоохранение, биомедицинскую инженерию и инструментарий, окружающую среду. Источники EMBASE – более чем 3,800 журналов из ~70 стран, монографии, труды конференций, диссертации и отчеты. Эта база содержит более полную информацию об исследованиях, проведенных в Европе. Ее версия обновляется ежемесячно.

Поиск можно проводить по библиографической информации, индексируемым терминам, рефератам, химическим названиям, торговым названиям лекарств, названиям фирм-производителей лекарств, торговым названиям медицинских устройств, именам их производителей, молекулярным последовательностям и регистрационным номерам CAS. Имеется online-тезаурус в поле Controlled Term (/CT), содержащий коды и дескрипторы Emtree, исторические примечания и регистрационные номера CAS.

2.5. Тестовые задания

Выберите один или несколько правильных ответов.

I. В КЛИНИЧЕСКОМ ВОПРОСЕ ОТРАЖЕНЫ СЛЕДУЮЩИЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ

1. Пациент или клиническая ситуация
2. Вмешательство (предпринимаемые меры воздействия)
3. Сравнение вмешательств (воздействий)
4. Исходы (результаты)
5. Всё вышеперечисленное

II. ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРОВОДЯТ ПОИСК ИССЛЕДОВАНИЙ

1. РКИ

2. Когортное исследование
3. Исследование случай-контроль
4. Систематические обзоры
5. Всё вышеперечисленное

III. РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИЗВАНО ОТВЕТИТЬ НА ВОПРОСЫ

1. Лучший ли данный препарат, по сравнению с плацебо или другим лекарственным препаратом, при данном заболевании
2. Выяснить параметры достоверности и надежности
3. Определить прогноз заболевания
4. Определить этиологию заболевания
5. Всё вышеперечисленное

IV. КОКРАНОВСКАЯ БАЗА ДАННЫХ ВКЛЮЧАЕТ В СЕБЯ

1. Две мета-базы (Кокрановская база данных систематических обзоров, база данных рефератов обзоров эффективности)
2. Кокрановская база данных по методологии обзоров
3. База данных, посвященных научному анализу
4. Всё вышеперечисленное

V. МАТЕРИАЛЫ, СООТВЕТСТВУЮЩИЕ КРИТЕРИЯМ ВЫСОКОГО МЕТОДОЛОГИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА, ПРЕДСТАВЛЕНЫ В БАЗАХ ДАННЫХ

1. MEDLINE
2. Best Evidence
3. Clinical Evidence
4. EMBASE
5. Кокрановская библиотека
6. Всё вышеперечисленное

VI. ПОИСК СИСТЕМАТИЧЕСКИХ РЕФЕРАТОВ ПРОВЕРЕННОГО КАЧЕСТВА ПО ВСЕМ ИМЕЮЩИМСЯ ДОСТОВЕРНЫМ СВЕДЕНИЯМ ПО ОПРЕДЕЛЁННОЙ ТЕМЕ ПРОВОДЯТ

1. MEDLINE
2. Кокрановская база данных
3. EMBASE
4. Нигде из перечисленных

ГЛАВА 3. Диагностические тесты. Скрининг

В.А. Выгодин, С.К. Кукушкин, Е.М. Маношкина

3.1. Диагностические тесты

3.1.1. Надежность диагностического теста

Диагностика (например, выявление наличия некоторого заболевания или фактора риска) является, наряду с выбором лечения, прогнозом течения, оценкой соответствующих рисков и др., одной из основных ситуаций, требующих принятия ответственного клинического решения.

При этом необходимо учитывать, что в большинстве клинических ситуаций диагноз, прогноз и результаты лечения отдельного больного неопределенны и поэтому должны выражаться через вероятности. Кроме того, в клинические наблюдения всегда заложены некоторая предвзятость и систематические ошибки, а любые исследования, включая клинические, подвержены влиянию случайности.

Отсюда следует естественный вывод: все исследователи (в т.ч. клиницисты) должны полагаться только на такие наблюдения, которые основаны на твердых научных принципах, включающих способы уменьшения систематических ошибок и предвзятости, а также оценку роли случайных факторов.

Чтобы соответствовать вышеуказанным требованиям, приходится обращать во внимание множество аспектов, связанных с измерениями изучаемых показателей и касающихся оценки достоверности измерений, их воспроизводимости, точности, интерпретируемости и т. д.

Здесь речь идет не об итоговой достоверности результатов и выводов исследования, а всего лишь о степени достоверности отдельных измерений изучаемых показателей. Однако без этой «локальной» достоверности выполняемых измерений невозможно достичь итоговой *внутренней* (и, тем более, *внешней*) достоверности исследования.

Для справки: о наличии внутренней достоверности говорят тогда, когда полученные результаты являются точными, с учетом рамок проводимого исследования, а применяемые методы получения отдельных измерений (и методы последующего анализа результатов измерений) являются достаточно адекватными типу изучаемых показателей и характеру их распределения. При этом интерпретация результатов и полученные выводы должны быть подкреплены не только собственными данными исследования, но и другой

информацией из заслуживающих доверия медицинских публикаций. Что касается внешней достоверности, то она предполагает возможность обобщения результатов исследования (полученных, естественно, на выборочном материале) на всю соответствующую популяцию.

Достоверность отдельных измерений

Чтобы обеспечить достоверность отдельных измерений (*Validity*) некоторого показателя, используемый метод его измерения должен отражать все важные аспекты изучаемого явления и отображать меру согласованности результатов соответствующего теста с другими оценками того же явления, а также степень предсказуемости данных, полученные в ходе измерений.

Воспроизводимость результатов измерений

Воспроизводимость (*Reliability*) определяется вероятностью получения одного и того же результата измерения показателя при повторных измерениях, сделанных разными людьми, на разных приборах, в разное время и в разных местах. В частности, воспроизводимость биохимических показателей можно оценить путем повторных измерений, выполненных на одном и том же образце, но разными специалистами или на разных приборах.

«Точность» и интерпретируемость результатов измерений

Под точностью измерений (*Responsiveness*) понимается способность метода реагировать на изменения измеряемого показателя. Менее «точные» (т. е. более «грубые») методы, шкалы измерения которых имеют всего 3-5 различных числовых оценок, зачастую не позволяют выявить небольшие изменения тяжести состояния больного, даже если сами больные уверенно констатируют наличие улучшения или ухудшения. Например, в процессе лечения больного ИБС его состояние улучшается (уменьшается частота приступов стенокардии напряжения, увеличивается толерантность к физической нагрузке), однако у него все еще сохраняется тот же функциональный класс ИБС. Аналогично ведут себя такие показатели, как степень артериальной гипертензии или класс тяжести сердечной недостаточности: их шкалы измерения таковы, что соответствующие оценки запаздывают при выявлении динамики состояния больного на фоне лечения.

С другой стороны, интерпретируемость (*Interpretability*) результатов зачастую может быть улучшена, если перейти от более детальных шкал оценки показателя к более грубым. Примеры: количественные значения уровней тревожности и депрессивности по шкалам опросника HADS не всегда понятны врачам и пациентам, что вызывает необходимость «огрублять» эти шкалы для получения оценки показателей как клинически значимых, субклинических или нормальных. Именно для улучшения интерпретируемости результатов измерений (и не только при применении опросников, но и при физикальном обследовании или выполнении лабораторных тестов) предлагаются границы нормы изучаемых показателей и т. п.

Однако с предлагаемыми порогами нормы не все обстоит так просто.

Методические проблемы определения границ нормы

Следует подчеркнуть: определение того, что можно считать нормой для некоторого показателя в конкретном клиническом или эпидемиологическом исследовании, не свободно от серьезных методических проблем.

Иногда можно встретить определения, непосредственно основанные на результатах применения статистических методик к выборочным распределениям показателя. Например, в качестве границы нормы используется пороговая точка для верхней квинтили (т. е. 80%-я отрезная точка) или верхней квартили распределения (т. е. 75%-я отрезная точка). Однако, если бы все значения показателей, находящиеся за некоторым статистическим пределом (скажем, за 80%-й отрезной точкой), рассматривались в качестве патологических, то и распространенность всех соответствующих патологий оказалась бы одинаковой и составляла точно 20%.

Кроме того, известно, что риск наличия заболевания коррелирует с показателями многих клинико-лабораторных тестов по всему диапазону их возможных значений (т. е. при разных пороговых значениях «нормы»). Например, в пределах нормальных значений уровня общего холестерина риск заболевания ИБС различается в несколько раз, если сравнивать «высокие нормальные» и «низкие нормальные» значения этого показателя. Аналогичная ситуация наблюдается и в случае других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от ССЗ: например, для уровня систолического и диастолического артериального давления и т. п.

Таким образом, фактически не существует однозначного соответствия между степенью статистической «необычности» измеренного значения показателя и наличием соответствующего заболевания. Более того, некоторые крайние, явно необычные значения показателя могут – в случае конкретного больного – оказаться для него предпочтительнее «обычных» значений этого показателя.

Естественно, следует обращать особое внимание на то, являются ли подобные необычные результаты измерения воспроизводимыми у данного больного.

Смещение (регрессия) к среднему

У пациентов, получивших необычно низкие или необычно высокие результаты лабораторных тестов, при повторном тестировании следует ожидать сдвига результатов к центру распределения – к более «средним» значениям. Это явление получило название регрессии к среднему (*Regression to Mean*).

При этом результаты повторных измерений у подобного пациента будут, как правило, приближаться к «истинному» значению показателя, т. е. к тому, которое можно было бы получить при многократном повторении измерения у этого пациента.

Исходя из этого, следует признать оправданной практику повторения лабораторных тестов, результаты которых оказались аномально высокими или

низкими, и использования более правдоподобного результата повторного теста в качестве истинного значения показателя.

Вариация и ее источники

Результаты клинических измерений одного и того же явления могут быть распределены в некотором диапазоне значений – в зависимости от условий проведения этих измерений. Поэтому, чтобы избежать ошибочных выводов из подобных результатов, нужно учитывать возможные причины их вариации (*Variation*) в конкретной ситуации, а также оценивать абсолютный и относительный вклад каждой из этих причин в общую вариацию.

Под общей вариацией понимается сумма вариаций, связанных с процессом измерения показателя, а также с биологическими различиями между отдельными индивидуумами, у которых выполняются измерения, и биологическими изменениями, происходящими в организме с течением времени.

Таким образом, основные источники наблюдаемой вариации значений изучаемого показателя связаны как с методом измерения изучаемых показателей (включая средства измерения и лиц, производящие эти измерения), так и с биологическими причинами, поскольку они отмечаются у каждого конкретного обследуемого в связи с изменениями в его организме (в зависимости от времени и внешних условий), а также связаны с биологическими различиями между обследуемыми, включая особенности метаболизма и пр.

Наблюдаемые вариации определяют два разных типа ошибок при измерении конкретного показателя.

Систематические и случайные ошибки измерений

В статистическом смысле, систематическая ошибка измерения показателя (иными словами – *смещение*) – это некоторое однонаправленное отклонение результатов измерения показателя, т. е. его систематическое завышение или занижение. При этом величина систематической ошибки не зависит от объема выборки.

Как правило, систематическая ошибка может быть оценена и даже уменьшена еще на этапе планирования исследования (с помощью стандартизации измерений, калибровки приборов и т. п.) и учтена впоследствии – при анализе результатов.

Кроме того, основные источники систематических ошибок в клинических исследованиях хорошо известны. Прежде всего, это погрешности выборки, когда организатор исследования был необъективен при распределении обследуемых по группам сравнения, а также ошибки измерения, когда в одной из групп пациенты лучше определяют последствия лечения, чем в другой. Здесь играют свою роль и ошибки памяти, из-за которых испытуемые в одной группе точнее помнят отдельные события, чем в другой, а также эффект плацебо, т. е. положительный эффект приема «пустышки» у тех испытуемых, которые думают, что они принимают активный препарат.

Поэтому существует ряд общепризнанных способов борьбы с систематическими ошибками, характерных для разных этапов исследования. Например, на этапе отбора в группу контроля и основную группу исследования для уменьшения роли таких ошибок используется рандомизация, стратификация, подбор пар и другие аналогичные методы. На этапе вмешательства или воздействия эффективным методом борьбы является плацебо-контроль. При этом, понизить систематические ошибки на этапе оценки результатов лечения у отдельного больного призваны различные способы «маскирования» участников исследования: например, слепой перекрестный или двойной слепой метод назначения препарата и плацебо.

Что касается случайной ошибки измерений (другое ее наименование – *разброс*), то она характеризуется одинаковой вероятностью завышенной или заниженной оценки показателя. Величина случайной ошибки измерения конкретного показателя зависит от объема выборки, а сама ошибка может быть оценена на этапе анализа результатов.

Стандартная ошибка среднего значения как мера точности

Как известно, в качестве характеристики «положения» изучаемого показателя можно использовать среднее арифметическое значение ($Mean$, которое часто обозначают прописной латинской буквой **M**), а также медиану распределения (Me), моду распределения (Mo) и другие параметры распределения.

Аналогично, в качестве меры случайного разброса индивидуальных значений некоторого показателя относительно параметра «положения» (например, относительно среднего значения) можно использовать среднее квадратическое отклонение или среднее абсолютное отклонение, а также стандартную ошибку среднего значения ($Standard\ Error\ of\ Mean$, которую часто обозначают строчной латинской буквой **m**) и другие статистические параметры разброса.

При этом стандартную ошибку среднего значения (вычисляемую как результат деления среднего квадратического отклонения на квадратный корень из числа измерений) можно использовать в качестве меры точности среднего значения показателя. Разумеется, здесь имеются в виду показатели, характер статистического распределения которых можно считать близким к нормальному.

Очевидно, что после вычисления среднего значения показателя исследователь может сохранить в представляемом итоговом результате больше или меньше значащих цифр. Как узнать, сколько их нужно оставить, чтобы не «затемнять» реальную точность оценки среднего значения?

Учебники по биостатистике предлагают использовать для этого ошибку среднего значения (т. е. величину **m**). Она непосредственно зависит от объема выборки, т. е. уменьшается при увеличении числа отдельных измерений, так что величина этой ошибки позволяет решить, какие цифры в записи величины среднего значения являются верными, а какие – сомнительными или просто бессмысленными.

Приведем наглядный пример. Пусть при измерении уровня систолического артериального давления в некоторой группе мужчин в возрасте 50-59 лет было получено приблизительно нормальное распределение показателя со средним значением $M = 146,718... \text{ мм рт.ст.}$ Какие же цифры нужно оставить в итоговой записи этого среднего результата, а какие следует отбросить?

Если, например, ошибка среднего значения равна $m = 0,0267... \text{ мм рт.ст.}$, то, будучи округленной до старшей значащей цифры (т. е. до сотых долей) она составит $m = 0,03 \text{ мм рт.ст.}$

Таким образом, ошибка среднего проявляется в разряде сотых долей. Поэтому и среднее значение нужно округлить до сотых, т. е. записать итоговое значение $M \pm m$ в виде $146,72 \pm 0,03 \text{ мм рт.ст.}$ При этом нужно понимать, что в записи среднего значения цифры 1, 4, 6, 7 являются верными, а цифра 2 – сомнительной, потому что именно в этом десятичном разряде (в сотых долях) проявляется ошибка m .

Если же, например, ошибка среднего m оказалась в десять раз больше и равна $0,267... \text{ (т. е. после округления будет } m = 0,3)$, то в записи среднего значения сомнительная цифра появляется уже в разряде десятых долей. Тогда правильная итоговая запись будет иметь вид $M \pm m = 146,7 \pm 0,3 \text{ мм рт.ст.}$

А если ошибка среднего m оказалась еще больше (что часто бывает, если число измерений невелико) и равна $2,67... \text{ (т. е. после округления будет } m = 3 \text{ мм рт.ст.)}$, то в записи среднего значения сомнительная цифра появляется уже в разряде целых единиц. Тогда правильная итоговая запись будет иметь вид $M \pm m = 147 \pm 3 \text{ мм рт.ст.}$ (причем в записи среднего значения 147 последняя цифра 7 – сомнительная).

Таким образом, если автор публикации приводит результат $M \pm m$ в виде $146,72 \pm 2,67 \text{ мм рт.ст.}$, то он тем самым как бы скрывает невысокую точность измерения, оставляя в записи среднего значения не только сомнительную цифру единиц, но и совершенно бессмысленные цифры в разрядах десятых и сотых долей.

С другой стороны, если результат $M \pm m$ приведен в виде $147 \pm 0,03 \text{ мм рт.ст.}$, то это также неправильно, поскольку ошибка среднего значения появляется только в разряде сотых долей, и значение M оказалось слишком «загрублено». Если же на практике получилось так, что в подобном случае значение M при вычислениях точно равно 147 мм рт.ст. , то правильной формой записи будет $147,00 \pm 0,03 \text{ мм рт.ст.}$ Такая запись укажет, что в среднем значении показателя имеется верная значащая цифра и после запятой.

Разумеется, различные типы клинических исследований предоставляют разные возможности для контроля за систематическими и случайными ошибками, т.е., фактически, за точностью итоговых результатов измерений показателей.

В частности, рандомизированное контролируемое исследование (Randomized Controlled Trial) – при правильной его организации – позволяет свести к минимуму систематические ошибки и учесть величины случайных

ошибок. Этот тип клинических исследований наиболее близок к классическому экспериментальному исследованию, для которого характерны, так называемые, эталонные методы тестирования.

Если же проводимое клиническое исследование относится не к типу рандомизированных контролируемых исследований, а является проспективным когортным исследованием (Cohort Study), то для него характерны некоторые дополнительные источники систематических ошибок (например, на этапе формирования когорты, а также вследствие миграции пациентов в течение исследования). Тем не менее, проспективное когортное исследование считается лучшим видом клинических исследований для таких ситуаций, когда классический эксперимент невозможен (например, при исследовании факторов риска, а также прогноза заболевания).

Разумеется, для изучения редких исходов заболевания в когортных исследованиях потребовалось бы наблюдать в течение очень длительного времени большие группы обследованных. Общеизвестный пример – Фремингемское исследование, проведенное в США для установления связи ряда факторов риска с развитием ИБС, когда в течение 30 лет наблюдали когорту, состоящую более чем из 5 тысяч человек.

Если же клиническое исследование относится к типу «случай-контроль» (Case-control study), то особенности его организации (прежде всего, несколько «искусственный» подбор групп сравнения, а также ретроспективный характер исследования, не позволяющий достоверно регистрировать точные временные интервалы между событиями) определяют и возникновение некоторых характерных ошибок, для учета которых приходится применять специальные методы. Тем не менее, такой тип исследования хорошо подходит для изучения редких событий, тогда как в случае рандомизированного контролируемого исследования или проспективного когортного исследования это потребовало бы гораздо больших временных и финансовых затрат.

Разумеется, после определения того типа клинического исследования, который будет принят в конкретном случае, организатору потребуется выяснить, сколько (минимально) пациентов должно быть включено в группы сравнения, чтобы по завершении исследования можно было рассчитывать на статистически значимые результаты. Более того, потребуется выбрать одну из процедур рандомизации (стратификации), чтобы обеспечить одинаковую структуру групп сравнения по ряду важных признаков (с учетом их комбинаций).

Рассмотрим вышеназванные задачи более подробно и на наглядных примерах.

Планирование необходимых размеров групп сравнения

Несомненно, каждому исследователю еще на этапе планирования клинического исследования полезно использовать некоторые простые методы расчета требуемого объема групп сравнения, при котором обеспечивается получение статистически значимых различий между частотами ожидаемых событий (в контрольной и основной группах соответственно).

В частности, если планируется сделать обе группы сравнения одинаковыми (по N обследованных в каждой из двух групп), а частота изучаемого показателя (например, исхода заболевания или наличия фактора риска) предполагается равной $P_1\%$ одной группе сравнения и $P_2\%$ в другой, то для получения значимого различия между указанными частотами $P_1\%$ и $P_2\%$ нужно, чтобы число N обследованных в каждой из двух групп было не меньше, чем результат вычисления по следующей формуле:

$$N = 0,5 \cdot \chi^2 \cdot (P_1 + P_2) \cdot (200 - P_1 - P_2) / (P_1 - P_2)^2$$

Здесь χ^2 – это значение «Хи-квадрат» критерия Пирсона, которое равно 3,84 для случая статистической значимости различий на уровне 95% (т. е. $p < 0,05$). Если же исследователь хочет добиться значимости различия этих же частот $P_1\%$ и $P_2\%$ на более высоком уровне 99% (т. е. при $p < 0,01$), то он должен подставить в вышеприведенную формулу более высокое значение χ^2 , равное 6,64. А чтобы те же самые $P_1\%$ и $P_2\%$ различались на уровне значимости 99,9% (т. е. при $p < 0,001$), в качестве значения χ^2 в эту же самую формулу следует подставить число 10,84.

Приведем пример использования указанной формулы для расчета требуемого числа обследованных в каждой из двух групп сравнения для некоторых конкретных частот изучаемого показателя. Пусть, скажем, планируется за счет изучаемого воздействия на фоне лечения снизить частоту некоторых неблагоприятных исходов течения заболевания с 35% в контрольной группе до 20% в основной группе. Таким образом, $P_1 = 35\%$, а $P_2 = 20\%$. Тогда для того, чтобы подобное снижение оказалось статистически значимым при $p < 0,05$, в каждую из двух групп сравнения нужно включить более, чем

$$N = 0,5 \cdot 3,84 \cdot (35 + 20) \cdot (200 - 35 - 20) / (35 - 20)^2 = 69 \text{ человек.}$$

Если нужно, чтобы эти же самые частоты $P_1 = 35\%$ и $P_2 = 20\%$ различались более значимо (например, на уровне $p < 0,01$), то необходимое число N обследованных в каждой из двух групп сравнения должно превышать:

$$N = 0,5 \cdot 6,64 \cdot (35 + 20) \cdot (200 - 35 - 20) / (35 - 20)^2 = 118 \text{ человек.}$$

А если включить в каждую из двух групп сравнения больше больных, чем

$$N = 0,5 \cdot 10,84 \cdot (35 + 20) \cdot (200 - 35 - 20) / (35 - 20)^2 = 192 \text{ человека,}$$

то те же самые ожидаемые частоты неблагоприятных исходов течения заболевания (35% и 20%) будут различаться уже на уровне $p < 0,001$.

Получаемые с помощью приведенной формулы необходимые размеры групп сравнения для клинического исследования указывают на значение N, меньше которого исследователь не должен включать в контрольную и основную группы сравнения, если он хочет, чтобы ожидаемые частоты $P_1\%$ и $P_2\%$ различались статистически значимо. Разумеется, для надежности всегда лучше несколько увеличить реальный объем каждой группы сравнения, хотя это может и не понадобиться, если фактические значения P_1 и P_2 окажутся более «благоприятными» для получения достоверных различий: например, они составят не 35% и 20%, а 37% и 19%, т. е. фактические различия окажутся более серьезными, чем это ожидалось до начала исследования.

Необходимость рандомизации (стратификации) исходного материала исследования

Однако совершенно неверно было бы думать, что само по себе включение в группы сравнения достаточного числа больных сделает правомерным сравнение результатов, полученных в этих группах. Необходимо обеспечить одинаковую структуру сравниваемых групп не только по отдельным существенным показателям, но и по различным комбинациям таких показателей. Под существенными показателями следует понимать такие, которые способны оказать выраженное самостоятельное влияние на изучаемое явление (особенно в сочетании с другими наличествующими факторами), т. е. исказить результаты сравнения контрольной и основной группы, если статистические характеристики (например, частоты выявления, средние значения и т. п.) этих показателей значительно различаются в сравниваемых группах больных.

Именно такие показатели должны быть включены в список рандомизирующих (стратифицирующих) факторов и участвовать в соответствующей рандомизационной схеме еще на этапе формирования групп больных, сравнение которых планируется по результатам исследования.

Если, например, изучается динамика течения и прогноз острого инфаркта миокарда в двух группах больных, получающих разные бета-адреноблокаторы, то такие дополнительные факторы, как наличие выраженного стеноза коронарных артерий и наличие нарушений свертывания крови (высокая свертываемость и связанная с этим склонность к спонтанному тромбообразованию) могут потенцировать влияние друг друга при их одновременном наличии, что приведет к увеличению риска повторного ИМ.

Поэтому при сопоставлении исходного состояния больных в сравниваемых группах совершенно недостаточно указывать, что частота каждого из этих двух факторов по отдельности была совершенно одинаковой в обеих группах.

Ведь при этом могло оказаться так, что в одной из групп было много больных с сочетанием обоих неблагоприятных факторов, тогда как в другой группе все случаи высокой свертываемости крови имели место только у больных без выраженного стеноза коронарных артерий, а все случаи выраженного стеноза сочетались с нормальными данными системы свертывания крови (результатами тромбоэластографии, коагулографии и др.).

Тогда межгрупповые различия в частоте случаев повторного инфаркта миокарда нельзя было бы ассоциировать с применением разных методов лечения, поскольку серьезное неконтролируемое влияние на прогноз течения заболевания могло оказать кумулятивное воздействие выраженного стеноза коронарных артерий и повышенной склонности к тромбообразованию в одной из групп больных.

Иными словами, для проведения адекватного сопоставления разных групп больных в динамике необходимо было заранее (еще на этапе формирования сравниваемых групп больных) гарантировать то, что не будет различаться структура групп по различным комбинациям неблагоприятных факторов.

Более того, даже при недоучете одного-единственного важного фактора результаты исследования может оказаться невозможно интерпретировать однозначно.

Пример структурной несогласованности материала при отсутствии рандомизации

Проиллюстрируем подобную несогласованность, которой можно было бы легко избежать, применяя подходящую рандомизационную схему на этапе формирования сравниваемых групп больных.

Например, в одной группе из 2000 больных АГ оценивалась эффективность некоторого давно применяемого антигипертензивного препарата, а в другой группе, также включавшей 2000 больных АГ – эффективность нового препарата.

Получилось так, что у больных с большей давностью заболевания (и, соответственно, с несколько большей выраженностью АГ) намного чаще назначали известный препарат, тогда как у больных с недавно выявленной АГ имелся противоположный «перекося»: там чаще назначали новый препарат.

Подобная несогласованность могла быть следствием того, что исследователи «пошли на поводу» больных, которые давно уже лечились известным препаратом, демонстрировали приверженность к нему и тем самым повлияли на решение организаторов включить их именно в ту группу больных («контрольную»), где им назначили этот традиционный препарат. А «недавним» больным АГ легче удавалось назначать незнакомый им препарат, так что для формирования равных по объему групп больных (т. е. на каждом из двух препаратов) организаторам пришлось у таких больных пойти на противоположный структурный перекося.

И хотя критерии эффективности лечения были вполне адекватными (они учитывали разные целевые значения АД при наличии или отсутствии сахарного диабета, а также включали регистрацию полной и частичной нормализации АД на фоне лечения и пр.), полученные результаты оказались противоречивыми.

Вот конкретные цифры (округленные для наглядности):

1). «Традиционный» препарат получали 1600 больных с более длительным заболеванием в анамнезе и всего 400 человек, у которых АГ была выявлена недавно. Новый препарат, наоборот, получали только 400 больных с более длительным заболеванием и 1600 человек, у которых АГ была выявлена недавно. Таким образом, обе группы больных включали по 2000 человек, однако структура каждой группы по давности заболевания АГ оказалась совершенно разной.

2). При «давней» АГ эффективное лечение традиционным препаратом отмечено у 400 больных из 1600 (25%), а лечение новым препаратом оказалось эффективно у 80 из 400 больных (20%, что значимо меньше, чем для традиционного препарата, при $p < 0,05$).

3). При «недавней» АГ эффективное лечение традиционным препаратом отмечено у 200 больных из 400 (50%), тогда как лечение новым препаратом

оказалось эффективно у 720 из 1600 больных (45%, что также значительно меньше, чем для традиционного препарата, при $p < 0,05$).

4). Таким образом, вроде бы можно было констатировать, что новый препарат достоверно менее эффективен, чем традиционно применяемый, как у больных с более давней АГ, так и в группе, где заболевание было выявлено недавно. При этом больные с большей давностью заболевания в целом характеризовались меньшей эффективностью лечения, чем больные с недавно выявленной АГ.

5). Однако, если посмотреть суммарные цифры эффективности лечения обоими препаратами, то оказывается, что из 2000 больных, получавших традиционный препарат, гипотензивный эффект отмечали у 600 больных (вышеуказанные 400 случаев эффективного лечения среди лиц с давней АГ и 200 случаев среди больных с недавней АГ). А вот из 2000 больных, получавших новый препарат, эффективное лечение имело место у 800 больных (т.е. соответственно, 80 случаев среди лиц с давней АГ и еще 720 случаев среди больных с недавней АГ).

Получается, что в целом (без учета давности заболевания) эффективность антигипертензивного лечения новым препаратом составляла 40%, а аналогичная эффективность традиционного лечения – только 30% (различия значимы при $p < 0,001$, т. е. новый препарат не менее, а более эффективен, чем традиционно применяемый).

Конечно, вышеописанный пример для наглядности сильно упрощен, но он ясно демонстрирует, что при формировании групп сравнения больных неразумно обходиться без рандомизации (стратификации), обеспечивающей идентичность этих сравниваемых групп – с учетом комбинаций таких дополнительных важных факторов, которые оказывают собственное влияние на ожидаемые результаты исследования.

Пример рандомизационной (стратификационной) схемы

Приведем один из примеров схемы рандомизации (или стратификации), которая призвана обеспечить формирование двух равных по численности групп больных (контрольной и основной), на материале которых предполагается сравнить эффективность программы обучения больных АГ по борьбе с такими факторами риска, как наличие абдоминального ожирения и гиперхолестеринемия. Соответственно, в каждую из двух групп сравнения будут включаться больные АГ (1-й или 2-й степени), обязательно имеющие на момент включения абдоминальное ожирение (но разный уровень общего индекса массы тела) и уровень общего холестерина не менее 4,5 ммоль/л.

В качестве рандомизирующих факторов можно выбрать, например, степень АГ (1-я или 2-я), индекс массы тела – как показатель наличия или отсутствия общего ожирения (т. е. ИМТ менее 30 кг/м² – или, наоборот, ИМТ = 30 кг/м² и более), а также уровень ОХС (менее 6 ммоль/л – или, наоборот, 6 ммоль/л и более).

Таким образом, три вышеописанных фактора обеспечивают наличие восьми различных комбинаций – т. е. восьми «виртуальных» рандомизационных групп, различающихся хотя бы по одному из трех факторов. Виртуальными их можно назвать потому, что фактически эти восемь групп будут существовать только «на бумаге», обеспечивая при этом по ходу набора больных в исследование процесс адекватного формирования всего двух групп больных – контрольной и основной (однако – с учетом трех выбранных рандомизирующих факторов).

Как это осуществляется на практике? Достаточно заготовить 8 чистых листов бумаги (или, соответственно, 8 листов таблицы в программе Excel) и озаглавить эти листы с учетом комбинации рандомизирующих факторов.

Тогда заголовком 1-го листа будет: «Группа 1: больные АГ 1-й степени, с ИМТ менее 30 кг/м² и при уровне общего холестерина менее 6 ммоль/л (однако не менее 4,5 ммоль/л, поскольку такой уровень был выбран в качестве обязательного для включения больных в исследование).

Заголовок 2-го листа: «Группа 2: больные АГ 1-й степени, с ИМТ менее 30 кг/м² и при уровне общего холестерина 6 ммоль/л и более (т. е. 2-я рандомизационная группа отличается от первой только исходным уровнем общего холестерина).

Заголовок 3-го листа: «Группа 3: больные АГ 1-й степени, с ИМТ 30 кг/м² и более, но при уровне общего холестерина менее 6 ммоль/л (т. е. 3-я рандомизационная группа отличается от первой только исходным уровнем ИМТ).

Заголовок 4-го листа: «Группа 4: больные АГ 1-й степени, с ИМТ 30 кг/м² и более, при уровне общего холестерина 6 ммоль/л и более (т. е. 4-я рандомизационная группа отличается от первой и уровнем ИМТ, и уровнем общего холестерина).

Оставшиеся четыре рандомизационные группы формируются по аналогичной схеме, но для больных с АГ 2-й степени на момент включения в исследование.

Таким образом, последняя, 8-я «виртуальная» рандомизационная группа будет иметь заголовок: «Группа 8: больные АГ 2-й степени, с ИМТ 30 кг/м² и более, при уровне общего холестерина 6 ммоль/л и более (т. е. 8-я рандомизационная группа отличается от 1-й группы и степенью АГ, и уровнем ИМТ, и уровнем общего холестерина).

Каким же образом будут использоваться эти восемь виртуальных групп при наборе больных АГ в исследование? Очень просто: первый же больной, попадающий по комбинации своего холестерина, ИМТ и степени АГ в любую конкретную рандомизационную группу, автоматически должен быть включен в контрольную группу общего исследования. Но как только в эту же рандомизационную группу попадет второй человек, он должен быть включен в основную группу исследования. Через некоторое время по мере прихода больных (попадающих в другие рандомизационные группы по такому же правилу) в эту же конкретную рандомизационную группу попадет третий по счету больной – снова «контрольный». Четвертый больной с тем же набором трех рандомизирующих факторов – снова «основной», и т. д.

Таким образом, каждая из восьми «виртуальных» рандомизационных групп обеспечит к концу исследования одинаковое поступление своих больных (т. е. имеющих одну и ту же конкретную комбинацию трех рандомизирующих факторов) и в контрольную, и в основную группы исследования.

Естественно, некоторые комбинации трех факторов будут встречаться чаще, чем другие (т. е. перечень больных на одном из восьми листов окажется более длинным, чем на другом листе). Но при этом схема рандомизации позволяет обеспечить то, что для каждой комбинации факторов ровно половина носителей этой комбинации станет «контрольными» больными, а другая половина – «основными».

3.1.2. «Золотой стандарт» и информативность клинического теста

Как правило, оценка информативности клинических (в частности, диагностических) тестов основана на сравнении их результатов с результатом некоторого точного способа определения наличия или отсутствия заболевания (или фактора риска и т. п.), т. е. с некоторым показателем, заслуживающим полного доверия исследователей. Указанный точный способ диагностики – это и есть «золотой стандарт», называемый также референтным или эталонным методом. Подробнее статистические показатели информативности теста (его чувствительность и специфичность, прогностическая ценность и отношение правдоподобия) будут описаны ниже.

Конечно, в действительности «золотой стандарт» нельзя, как правило, считать абсолютным эталоном. Кроме того, с развитием применяемых клинико-инструментальных и лабораторных методик прежние эталонные методы могут быть заменены более совершенными «золотыми стандартами». Поэтому в конкретном клиническом исследовании при оценке информативности применяемых тестов всегда указывается, какие именно методы в том или ином случае использовались в качестве референтных.

Чувствительность и специфичность теста

В качестве характеристик информативности применяемых тестов (клинических, лабораторных, опросных и др.) чаще всего вычисляют чувствительность и специфичность этих тестов при выявлении некоторого изучаемого фактора (наличия заболевания, наличия фактора риска и т. п.).

Вообще говоря, чувствительность теста – это вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни (т. е. доля истинно положительных результатов теста).

Например, чувствительность, оцениваемая в 85%, предполагает, что только 85% из числа истинно больных будут на основании данного теста признаны таковыми, а у остальных 15% результаты теста будут ложноотрицательными.

Аналогично, специфичность теста – это вероятность отрицательного результата диагностического теста в отсутствие болезни (т. е. доля истинно

отрицательных результатов теста). Таким образом, специфичность, оцениваемая в 90%, означает, что 10% лиц, не страдающих данным заболеванием, на основании результата анализа будут расценены как больные, т. е. у 10% результаты анализа будут ложноположительными.

Поэтому выборочные оценки чувствительности и специфичности применяемых методов в конкретном исследовании можно получить только в том случае, если весь изучаемый выборочный материал был также протестирован с помощью эталонного метода («золотого стандарта»), позволившего указать для каждого обследованного, имеется или отсутствует у него изучаемое заболевание на самом деле.

Тогда показатели чувствительности и специфичности данного теста будут отражать его способность верно указывать, соответственно, на наличие и отсутствие изучаемого фактора (например, заболевания).

Приведем пример соотношения между результатами используемого в некотором конкретном исследовании клинического (диагностического) теста и данными «золотого стандарта», дающего эталонные, т. е. истинные результаты по выявлению изучаемого заболевания (см. таблицу):

	Положительный результат теста	Отрицательный результат теста	
Болезнь имеется (по данным «золотого стандарта»)	Истинно-положительный результат a	Ложно-отрицательный результат («пропуск цели») b	Суммарное число истинно имеющих заболевание = a + b
Болезнь отсутствует (по данным «золотого стандарта»)	Ложно-положительный результат («ложная тревога») c	Истинно-отрицательный результат d	Суммарное число истинно не имеющих заболевания = c + d
	Суммарное число положительных результатов теста a + c	Суммарное число отрицательных результатов теста = b + d	Общее число обследованных = a + b + c + d

Таким образом, в соответствии с данными вышеприведенной таблицы, чувствительность применяемого теста (в процентах) составляет $100 * a / (a + b)$. Аналогично, специфичность теста (в процентах) равна $100 * d / (c + d)$. Как видно из этих формул, для получения значений чувствительности и специфичности применяемого теста проценты вычисляются «по строке» – т. е. от эталонных оценок, данных «золотым стандартом». Если в этих формулах не использовать множитель 100, то чувствительность и специфичность будут вычислены в долях единицы – как вероятности соответствующих событий.

Подчеркнем, что диагностический тест с низкой чувствительностью часто пропускает болезнь из-за ложно-отрицательных результатов (при этом

больным людям дается информация об отсутствии у них болезни). В то же время, диагностический тест с низкой специфичностью часто относит здоровых людей к группе больных.

Прогностическая ценность теста

Прогностическая ценность теста определяется двумя другими характеристиками его информативности, в некотором смысле альтернативными по отношению к показателям чувствительности и специфичности – поскольку прогностическая ценность показывает вероятность истинного наличия или отсутствия заболевания при известном результате изучаемого теста (положительном или отрицательном).

Естественно, стоящая перед врачом задача заключается в том, чтобы, зная результат теста, сделать вывод, болен человек или нет. Поэтому прогностическую ценность теста иногда называют *апостериорной* (или *посттестовой*) *вероятностью*, т. е. вероятностью выявления заболевания после того, как стали известны результаты теста. Что касается *априорной* (или *претестовой*) *вероятности* выявления заболевания, то она фактически совпадает с распространенностью этого заболевания.

В частности, прогностическая ценность положительного результата теста – это вероятность наличия заболевания при положительном результате теста, а прогностическая ценность отрицательного результата теста – это вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.

Соответственно, для той же вышеприведенной таблицы, прогностическая ценность положительного результата применяемого теста (в процентах) вычисляется по формуле $100 * a / (a + c)$. В свою очередь, прогностическая ценность отрицательного результата теста (тоже в процентах) вычисляется по формуле $100 * d / (b + d)$.

Отношение правдоподобия

Часто используются еще две характеристики информативности теста, которые показывают так называемое *отношение правдоподобия*. При этом различают отношение правдоподобия положительного результата теста (ОП+) и отношение правдоподобия отрицательного результата теста (ОП–).

ОП+ показывает отношение вероятности получения истинно положительного результата к вероятности получения ложно-положительного результата. Если обратиться к таблице, то видно, что первая из двух вероятностей соответствует отношению $a / (a + b)$, а вторая – отношению $c / (c + d)$. Отношение этих вероятностей легко преобразовать к следующему виду:

ОП+ (в процентах) = чувствительность / (100 – специфичность).

В свою очередь, ОП– показывает отношение вероятности получения ложно-отрицательного результата к вероятности получения истинно отрицательного результата. Из таблицы видно, что эти вероятности равны соответственно $b / (a + b)$ и $d / (c + d)$, а поэтому отношение этих вероятностей преобразуется к виду:

ОП– (в процентах) = (100 – чувствительность) / специфичность.

Компромисс между чувствительностью и специфичностью: ROC-анализ

Как правило, повышение чувствительности отдельного диагностического теста приводит к снижению его специфичности и наоборот. Например, при использовании измерений АД для выявления артериальной гипертензии (или, скажем, при измерении уровня сахара крови для выявления наличия гипергликемии) исследователь может выбрать более высокие пороговые уровни этих показателей (соответственно АД и глюкозы), соответствующие наличию патологии.

При этом чувствительность выявления патологии, естественно, снизится (т. к. станет больше «пропусков цели»), зато увеличится специфичность (меньше будет «ложных тревог»). А если вместо повышения, наоборот, занижить упомянутые пороговые уровни обоих упомянутых показателей, на основании измерения которых выявляются соответствующие патологии, то это приведет к повышению чувствительности выявления с одновременным уменьшением специфичности тестов.

С целью получения объективной оценки диагностической значимости отдельного теста, а также при сравнительной оценке нескольких тестов (в т.ч. и разнородных), проводимых для диагностики некоторой патологии, можно использовать так называемый ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis) – с построением соответствующей характеристической кривой.

Характеристическая кривая (ROC-кривая) – это кривая зависимости чувствительности теста (в процентах) от вероятности ложно-положительных результатов этого теста (также в процентах), т. е. фактически от величины (100 – специфичность). При этом информативность диагностического теста можно оценить по тому, насколько «высоко» в указанных координатах лежит его характеристическая кривая.

Однако, компромиссное сочетание чувствительности и специфичности диагностического метода – это не всегда лучший выбор.

Целесообразность использования высокочувствительных и высокоспецифичных тестов

Во-первых, высокочувствительные (и при этом даже не очень специфичные) диагностические тесты могут быть целесообразны на этапе предварительной диагностики. Высокая чувствительность полезна для сужения рамок диагностического поиска, когда возможных вариантов много, а диагностические тесты требуются для исключения некоторых из них (т. е. чтобы сделать вывод, что эти заболевания у данного обследованного лица маловероятны).

А высокая специфичность нужна для подтверждения предварительного диагноза, предложенного на основании других данных, поскольку специфичный тест не должен дать положительный результат в отсутствие заболевания (т. е. редко бывает ложно-положительным).

Во-вторых, из определения чувствительности и специфичности прямо следует, что высокочувствительный тест особенно информативен в тех случаях, когда он дает отрицательный результат. А высокоспецифичный тест наиболее эффективен в диагностическом смысле именно тогда, когда

он показывает положительный результат (т. е. наличие заболевания) для конкретного обследованного.

Поэтому с врачебной точки зрения чувствительный тест (т. е. тот, который при наличии болезни, как правило, дает положительный результат) целесообразно применять тогда, когда он используется для выявления опасной, но излечимой болезни (например, туберкулеза). А специфичные тесты особенно необходимы, если ложно-положительный результат может нанести пациенту вред – физический, эмоциональный, финансовый и т. п.

В-третьих, в конкретных условиях выбор метода диагностики может определяться не только научными, но и политическими или финансово-экономическими факторами.

Например, если имеется возможность углубленного обследования большого числа лиц с предполагаемым диагнозом некоторой патологии (в частности, всех лиц из некоторой группы риска или значительной доли всех лиц, проходящих скрининг-диагностику), то исследователи могут выбрать пороговые уровни показателей, соответствующие более высокой чувствительности теста. Ведь относительно частые при этом «ложные тревоги» будут впоследствии отсеяны с помощью углубленной диагностики, но зато не будет пропущено случаев скрытой патологии.

Если же у исследователя, например, нет возможности массированно применять дорогие уточняющие диагностические тесты (из-за ограниченности мест в стационарах и т. п.), то это может вызвать такое изменение пороговых критериев, которое, наоборот, несколько снижает чувствительность метода, но зато повышает его специфичность, тем самым уменьшая число «ложных тревог».

Возможные ошибки при исследовании характеристик диагностического теста

Источником очевидных ошибок в оценке чувствительности и специфичности теста может оказаться просто неверно выбранный референтный метод. В результате будет иметь место систематическая ошибка установления «истинного» наличия и отсутствия выявляемой патологии.

На оценку чувствительности и специфичности оказывает влияние разброс характеристик у лиц, которым проводился тест.

Иногда встречается отсутствие информации или неполная информация о результатах тестирования лиц без патологии, а также неполная информация об отрицательных результатах тестирования с помощью изучаемого метода.

Очевидная ошибка – это случаи, когда результаты самого исследуемого метода диагностики используются при постановке диагноза.

Дополнительные факторы, влияющие на информативность диагностики

Наряду с чувствительностью и специфичностью диагностического теста, а также его прогностической значимостью, важнейшим фактором является распространенность самого заболевания (т. е. вероятность его выявления болезни до момента получения каких-либо результатов теста).

Ведь если представить предельную ситуацию, когда в тестируемой популяции вообще ни у кого нет рассматриваемого заболевания, то даже высокоспецифичный диагностический тест, выдавая положительные результаты, будет фактически выдавать только «ложные тревоги». А это значит, что прогностическая ценность положительного результата диагностического теста будет стремиться к нулю одновременно с распространенностью заболевания.

В другой предельной ситуации, когда в тестируемой популяции все без исключения лица имеют данное заболевание, даже высокочувствительный диагностический тест, выдавая отрицательные результаты, фактически будет выдавать только «пропуски цели». Иными словами, в такой ситуации, когда распространенность заболевания стремится к 100%, прогностическая ценность отрицательного результата диагностического теста будет стремиться к нулю.

Кроме того, применение нескольких диагностических тестов изменяет итоговую информативность диагностики. При этом, естественно, совместное «параллельное» применение нескольких тестов при выявлении заболевания увеличивает итоговую чувствительность и снижает специфичность. А если тесты применяются последовательно, то в итоге увеличивается специфичность и снижается чувствительность.

3.2. Скрининг

Скрининг – массовое обследование лиц, не считающих себя больными, для выявления скрыто протекающих заболеваний или других состояний (факторов риска будущих заболеваний).

Основной целью скрининга является не обнаружение заболевания в ранней стадии, как это обычно принято думать, а предотвращение нежелательных исходов болезни (инвалидизация, смерть).

Для скринирующих исследований применяют специальные тесты, которые должны отвечать определенным требованиям: простота выполнения, достаточная объективность, воспроизводимость, валидность, низкая стоимость. Тест должен быть неинвазивным и иметь высокую чувствительность. Идеальный скрининговый тест должен проводиться в течение нескольких минут, не требовать особой подготовки пациента, а также дополнительного визита к врачу. Например, «золотым стандартом» измерения артериального давления является инвазивный (прямой) метод, когда иглу или канюлю, соединенную трубкой с манометром, вводят непосредственно в артерию. Хотя этот метод и является наиболее точным, однако он не применим при массовых обследованиях населения из-за своей сложности и инвазивности. Наиболее приемлемым методом измерения артериального давления при скринирующем обследовании является аускультативный метод Н.С.Короткова.

Поскольку в скрининге участвуют люди, которые считают себя здоровыми, то все процедуры должны обладать высоким уровнем безопасности, а эффективность всей программы должна быть подтверждена полномасштабными испытаниями.

Во время скрининга не ставится диагноз заболевания, а выявляются люди с повышенной вероятностью определенных состояний. При необходимости эти

люди могут в дальнейшем пройти углубленное обследование для определения диагноза заболевания.

Скринирующие исследования для выявления хронических заболеваний основываются на двух положениях. Во-первых, часть пациентов обращаются к врачу слишком поздно, когда болезнь уже невозможно излечить имеющимися методами. В первую очередь это относится к раку. Большинство опухолей малого размера поддаются радикальной резекции. Однако пока опухоль не становится достаточно большой и не проявляется в виде определенных симптомов, пациент сам не может ее обнаружить. Поэтому скринирующее обследование на выявление онкологических заболеваний направлено, прежде всего, на обнаружение доклинической стадии опухоли. Во-вторых, если выявлять заболевания на доклинических стадиях, то их можно лечить более эффективно, чем когда уже появилась развернутая клиническая симптоматика, а в соответствующих органах произошли органические изменения. Ярким примером этого является рак молочной железы: если обнаруживается опухоль достаточно малого размера, то можно выполнить секторальную, косметически приемлемую излечивающую резекцию не прибегая в дальнейшем к таким травматичным видам лечения, как химиотерапия и облучение. К сожалению, на практике большинство операций по поводу рака молочной железы являются уродующими с последующим применением токсичной химиотерапии или облучения.

3.2.1. Теория скрининга

Теория скрининга основывается на критических точках развития болезни. Критические точки разделяют периоды развития болезни, которые отличаются друг от друга по возможности использования методов лечения. Например, если опухоль дала множественные метастазы в различные органы, то это финальный период заболевания и нет надежды на радикальное излечение. У каждого конкретного пациента невозможно определить, пройдена ли критическая точка в развитии заболевания, но предполагается, что скрининговые исследования дают возможность вмешаться раньше, чем патологический процесс пройдет такую критическую точку, у большого числа пациентов.

Вторая важная теоретическая предпосылка скрининга – расчет на то, что заболевание однажды начавшись, развивается в клиническую форму, проходя через выявляемую скринингом скрытую стадию. Например: в отношении раковых заболеваний предполагается, что местный рак является предшественником метастазирующего и поддается выявлению. На практике при некоторых онкологических заболеваниях часть случаев локального рака претерпевает обратное развитие. Выявление таких случаев и попытки их лечения приносят пациенту только вред.

Фундаментальным параметром для эффективного скринингового теста является лечебная эффективность. Даже при наличии эффективных лечебных способов раннее обнаружение дает преимущества по сравнению с обычным диагнозом и лечением, если скрининг работает на улучшение конечного результата. Эффективность скринингового теста становится сомнительной, если пациент с бессимптомным заболеванием, обнаруженным при скрининге, не имеет

больше клинических шансов, чем больной, у которого болезнь выявили только при возникновении симптомов.

При повторном скрининге выявляемость заболеваний снижается, так как основная масса случаев заболеваний обнаруживается при первом скрининге (скрининг распространенности). При повторном скрининге большинство вновь выявленных случаев будут составлять заболевания, начавшиеся между первым и вторым скринингами, и лишь небольшое число случаев составят те, которые были пропущены во время первого скрининга.

3.2.2. Методологические аспекты скрининга

Идея скрининга оказалась столь привлекательной, что в настоящее время в мире реализуется множество скрининговых программ. Так, почти повсеместно проводится скрининг на рак шейки матки, а во многих странах реализуются программы скрининга на рак молочной железы. Однако однозначных оснований для такой деятельности нет. К сожалению, просто по результатам скрининга нельзя понять – полезен он или нет. Выявление каждого нового случая болезни на ранней стадии служит, на первый взгляд, доказательством полезности скрининга. Пропорционально числу обнаруженных случаев растет число медицинских вмешательств. Этим как бы подтверждается полезность скринирующих обследований. Вместе с тем число выявленных случаев в популяции прямо зависит от объемов скрининга, и число консервативных резекций (например, секторальная резекция молочной железы) увеличивается намного больше, чем снижается число мастэктомий и случаев поздней диагностики.

Даже если скрининг и раннее лечение не изменяют течения болезни, они создают иллюзию более длительного выживания. Иллюзия возникает из-за влияния нескольких систематических ошибок.

Систематическая ошибка от участия добровольцев

На начальном этапе скрининга формируется группа населения, подлежащая обследованию, и после верификации списков всем участникам рассылаются письма-приглашения. Как показывает опыт, в первую очередь на приглашение откликаются либо уже заболевшие люди, либо добровольцы, которые более образованы, более последовательны в выполнении врачебных рекомендаций, реже курят и злоупотребляют алкоголем, то есть отличаются рядом признаков, сопутствующих здоровью и более быстрому выздоровлению в случае болезни. В связи с этим, если сравнить результаты лечения у больных, выявленных среди добровольцев, они окажутся лучше, чем у прочих больных, обратившихся в клинической стадии болезни. Поэтому для оценки эффективности программ скрининга необходимо проводить рандомизированные контролируемые исследования.

Систематическая ошибка от раннего диагноза

Скринирующие обследования проводятся с надеждой на то, что по сравнению с выявлением болезни по обращению пациента с определенной симптоматикой можно раньше еще в латентном периоде диагностировать заболевание с помощью инструментальных средств. Таким образом, болезнь при скрининге выявляется раньше на интервал, который называется интервалом опережения.

В качестве примера, рассмотрим рак молочной железы, возникший в 1982 году, приведший пациентку к врачу в 1989 году и закончившийся летальным исходом в 1994 году. Продолжительность жизни пациентки с момента выявления болезни составила 5 лет. Если бы пациентка регулярно проходила скрининг на выявление рака молочной железы, то заболевание могло быть обнаружено раньше, уже в 1986 году. Представим себе, что лечение не изменило продолжительности болезни, и смерть наступила в 1994 году, тогда продолжительность жизни пациентки с момента выявления болезни составила 8 лет. При неизменной продолжительности жизни эта больная представляется для врачей как человек, получивший пользу в виде дополнительных 3 лет жизни. В действительности эта пациентка потеряла 3 года здоровой жизни при неизменной общей продолжительности жизни. Таким образом, увеличение продолжительности жизни после раннего диагноза не является доказательством полезности раннего диагноза.

Систематическая ошибка от медленно развивающихся случаев

Чаще всего при скрининговых обследованиях выявляются медленно развивающиеся случаи болезни. Из онкологии хорошо известно, что скорость роста опухоли значительно варьирует у разных людей. Это наблюдается и при других заболеваниях. Чем медленнее развивается болезнь на начальной стадии, тем медленнее она прогрессирует и на заключительном этапе. Случаи заболеваний, которые развиваются быстро, рано проявляются в виде клинических симптомов. Если же заболевание развивается медленно, то оно обычно долго не проявляется клинически и имеет больше шансов быть обнаруженным при скрининге. Медленно развивающиеся случаи заболеваний создают иллюзию более длительной выживаемости у пациентов, которых начали лечить на ранней стадии благодаря скринингу.

Возможно, что часть случаев заболеваний, обнаруженных при скрининге, при естественном течении, возможно, закончились бы самоизлечением или никогда бы не развились до клинических проявлений. Так, например, при гистологическом исследовании тканей молочных желез женщин, умерших в возрасте старше 40 лет от других причин и не знавших о наличии у них рака, у 40% был обнаружен рак молочной железы. Ничего не известно о естественном течении таких случаев, но можно думать, что значительная их доля не развивается до явной клинической стадии в течение жизни человека.

Таким образом, что бы правильно оценить полезность скрининга необходимо проводить проспективные контролируемые исследования с параллельными группами, в которых измеряется не летальность больных, а смертность в популяции.

Критерии оценки эффективности скрининга

Как было показано выше, скринирующие обследования не всегда являются полезными, поэтому для принятия решения о проведении скрининга были разработаны специальные критерии Вильсона-Джаннера (Wilson-Jungner):

1. Заболевание, которое планируется выявлять с помощью скрининга, должно быть значимым.
2. Развитие заболевания должно быть хорошо изученным.
3. У заболевания должна быть выявляемая ранняя стадия.

4. Вмешательство на ранней стадии должно быть более эффективным, чем на поздней.

5. Для выявления ранней стадии заболевания должен существовать диагностический тест.

6. Тест для выявления ранней стадии заболевания должен быть приемлемым для скрининга.

7. Необходимо установить интервалы для повторных обследований.

8. В результате скрининга всегда возникает необходимость в дополнительных диагностических тестах и лечебных мероприятиях – они должны быть доступны.

9. Польза от проведения скринирующего обследования должна быть больше, чем возможный физический и психологический вред.

10. Соотношение стоимость/полезность должно быть не хуже, чем у других программ.

Соблюдение этих критериев при планировании скрининга очень важно, так как при несоответствии программы хотя бы одному из критериев может поставить результаты скрининга под сомнения.

3.3. Тестовые задания

Выберите один или несколько правильных ответов.

I. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ТЕСТА ЭТО

1. Доля истинно положительных результатов теста
2. Доля истинно отрицательных результатов теста
3. Нет правильного ответа

II. СПЕЦИФИЧНОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ТЕСТА ЭТО

1. Доля истинно положительных результатов теста
2. Доля истинно отрицательных результатов теста
3. Нет правильного ответа

III. ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ ВАРИАЦИИ ЗНАЧЕНИЙ ИЗУЧАЕМОГО ПОКАЗАТЕЛЯ СВЯЗАНЫ

1. С методом измерения изучаемого показателя
2. С биологическими различиями между обследуемыми людьми
3. Оба ответа правильные
4. Нет правильного ответа

IV. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ТЕСТ ДЛЯ СКРИНИРУЮЩЕГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НЕ ДОЛЖЕН ОТВЕЧАТЬ СЛЕДУЮЩИМ ТРЕБОВАНИЯМ

1. Быть самым дорогостоящим
2. Проводиться в течение нескольких минут
3. Быть простым в исполнении
4. Не требовать особой подготовки пациента
5. Все ответы правильные

ГЛАВА 4. Наблюдательные исследования

С.А.Шальнова, Е.К. Бутина

В зависимости от подхода к изучению взаимосвязей между признаками выделяют два вида клинических исследований: наблюдательные и экспериментальные. Наблюдательные исследования, в которых изучается естественное течение процесса, и характеристика или изменения признака изучаются в зависимости от изменений или характеристик другого. В экспериментальных исследованиях исследователь активно вмешивается, изменяет признак и наблюдает, как изменяется другой, вследствие этого вмешательства. При этом исследователь пытается как можно сильнее предотвратить влияние других признаков, которые могут повлиять на исходы. Примером такого вида исследований являются клинические исследования по изучению методов лечения и профилактики, рассмотренные в 5 главе.

Наблюдательные исследования можно разделить на две основные категории: описательные и аналитические. Описательные исследования используются как для описания болезни, так и для описания (определения) распространенности или смертности от определенного заболевания (признака) в больших популяциях в соответствии с ее основными характеристиками, такими как пол, возраст, раса или географическое положение.

Другая категория наблюдательных исследований – аналитическая используется для выявления причинных или этиологических факторов в возникновении исходов (заболеваний). Началом или первым этапом аналитического исследования часто являются описательные данные, которые поднимают определенный вопрос или позволяют формулировать гипотезу, требующую дальнейшего исследования. В аналитическом исследовании исследователь пытается ответить на определенный вопрос или группу вопросов. Различия между описательным и аналитическим исследованиями не всегда выражены. В большом описательном исследовании может (иногда неожиданно) получить впечатляющие данные, которые позволят получить ясный ответ на специфический вопрос. Данные аналитического исследования могут представлять весьма значительный описательный интерес и поднимать новые вопросы для дальнейших исследований.

Несмотря на отсутствие резких различий, часто бывает полезным разделять исследования подобным образом. Описательные исследования часто

отражают более поверхностные или общие взгляды на проблему заболевания. Аналитические суживают ее до специфического вопроса, что может потребовать более строгого дизайна исследования и анализа данных.

В зависимости от длительности исследования подразделяются на поперечные (одномоментные или исследования распространенности) и продольные (когортные исследования или исследования так называемых конечных точек).

4.1. Одномоментные исследования или исследования распространенности

Одномоментные исследования изучают взаимосвязь между заболеванием и другими характеристиками или факторами в определенной популяции в определенное время. Наличие или отсутствие заболевания, а также изучаемых факторов определяется у каждого участника популяции или представительной выборки. Необходимо помнить, что одномоментное исследование выполняется за весьма короткий промежуток времени, в течение которого изучаемые показатели (заболеваемость, изучаемые факторы) остаются неизменными. Иными словами, исследователь делает «моментальный снимок» ситуации.

Распространенность и инцидент – важные характеристики наблюдательных одномоментных исследований. Оба понятия являются частотами, которые помогают определить вклад болезни в популяции

Инцидент рассматривает только вновь диагностированные случаи заболевания (состояния) среди всех пациентов, имеющих риск развития этого заболевания за определенный период времени и используется при изучении влияния новых случаев заболевания.

Распространенность или общее число случаев используется при оценке бремени болезни в обществе или популяции. Этот показатель относится ко всем лицам в популяции или выборке, у которых имеется данное заболевание, включая как новые случаи, так и уже имеющиеся. Таким образом, распространенность – это число лиц, имеющих болезнь, деленное на число лиц в выборке, обследованных в определенный период времени

Основной клинический вопрос в одномоментном исследовании может быть сформулирован, например, так: определить распространенность заболевания и изучить взаимосвязи (ассоциации) между наличием или отсутствием исследуемого заболевания и интересующими исследователя факторами.

Не менее важный вопрос – выбор адекватной популяции (выборки) для исследования. Если популяция достаточно мала и финансирование достаточно (например, учащиеся одной школы, студенты одного вуза, факультета или населения небольшого городка), можно взять в исследование всю популяцию. Если же популяция велика (страна, большой город и пр.), то необходимо сформировать представительную выборку из этой популяции. Для лучшего понимания таких важных терминов как выборка и популяция остановимся на них подробнее.

Популяция – это совокупность населения, обладающего данным признаком. *Выборка* – часть популяции, полученная путем отбора по одному или нескольким признакам.

Методы для формирования адекватной (подходящей) выборки весьма важны. Мы предлагаем основные виды выборок, которые чаще других используются в одномоментных исследованиях.

Виды выборки:

- Простая случайная – наиболее элементарный тип, в которой каждый имеет одинаковый шанс быть отобранным из популяции. Для этого вся популяция нумеруется последовательно 1,2,3 и т. д. Затем номера выбираются случайно или генерируются компьютером с учетом необходимого объема.
- Стратифицированная случайная – получается при делении популяции на четкие подгруппы (страты) соответственно некоторым важным характеристикам: возраст, социально-экономическое положение. Затем отбирается случайная выборка из каждой страты. Например, возрастная группа 40-59 лет составляет 20% во всей популяции. И в выборке эта возрастная группа, также будет составлять 20%. Это представительно и упрощает анализ.
- Систематическая, когда сначала решают, какую часть популяции обследовать, половину, одну десятую, и т. д. Затем выборку нумеруют и отбирают каждого десятого, или каждого сотого и т. д. Однако нужно быть совершенно уверенным, что при этом не будет смещения. Список избирателей, например, построен так, первым идет фамилия мужа, затем жены и есть вероятность, что могут быть отобраны женщины или мужчины.
- Кластерная: 1) разделение популяции на группы не обязательно такие однородные как страты, 2) выбирается случайная выборка из кластеров, 3) случайная выборка из лиц, составляющих кластер. Этот тип выборки особенно полезен при проведении национальных обследований домохозяйств.

Примером такой выборки может служить представительная выборка населения России, которая формировалась для исследования RLMS (Russian Longitudinal Monitoring Survey).

Территориальное районирование в России дает весьма большой разброс по численности населения, однако численность переписных округов или избирательных участков весьма постоянна – около 3000 чел. взрослого (после 18 лет) населения в городах и 2500 чел. – в сельской местности. С учетом фактора урбанизации в России выделяют 8 социально-экономических зон с соотношением город/село 3:1

На первой ступени был отобран 21 район (6 городов-областных центров, 7 небольших городов и 6 сельских районов. Внутри каждого из отобранных районов тем же методом из географически упорядоченного списка избирательных участков отбиралась выборка из 10 избирательных участков (вторая ступень). Таким образом, всего было отобрано 220 избирательных участков. На третьей ступени отбора из верифицированных избирательных списков систематически отбирались по 36 домохозяйств (адресов), которые и подлежали

обследованию. Таким образом, для обследования была сформирована представительная выборка из населения России, включающая 7400 домохозяйств (семей), соответствующая генеральной совокупности.

Еще одна важная характеристика одномоментного исследования – отклик на обследование. Известно, что население неодинаково участвует в обследовании. Часто первыми приходят более больные люди, или напротив, здоровые, но более озабоченные своим здоровьем. Для того чтобы не было смещения при отборе участников исследования, необходимо, чтобы были обследованы не менее 70% от сформированной выборки. Например, отклик в RLMS составил 87,8%. Учитывая правильность выборки и высокий отклик, полученные данные можно экстраполировать на все население страны. Иными словами, исследование обладает высокой обобщаемостью.

4.2. Когортные исследования

Вместо измерения вклада в уже существующее заболевание (или его отсутствия), как это делается в одномоментном исследовании, когортные исследования изучают вклад факторов в развитие или прогрессирование заболевания. Когорта – римский термин для группы солдат, которые маршировали вместе. В клиническом исследовании когорты – это группа обследуемых, прослеженных в течение времени. В когортном исследовании исследователь выбирает или формирует выборку пациентов (обследуемых), а также измеряет показатели (переменные, факторы) у каждого обследуемого, например физическая активность, которые могут повлиять на исходы.

Когда когорты формируются для изучения, в основном, одного заболевания (или фактора риска), исследователи часто исключают людей, которые уже имеют событие (и это называется *inception cohort*). При исключении лиц, о которых известно, что они имеют уже интересующий исход (в данном случае, заболевание или фактор риска), исследователь уверен, что переменные, которые измеряются в начале исследования, не влияют на исходы. Однако некоторые состояния могут присутствовать и продуцировать симптомы до постановки диагноза. Потенциальные проблемы, связанные с тем, что некий фактор может влиять на возникновение события, например питание, могут быть минимизированы двумя путями. Во-первых, при скрининге должны быть использованы чувствительные тесты и исключены потенциальные обследуемые с субклиническими формами интересующей болезни. Во-вторых – исследователь может увеличить временные рамки, спрашивая на скрининге о прошлых привычках питания или увеличивая длительность наблюдения так, чтобы период от измерения фактора риска до возникновения события был дольше, чем преклиническая фаза болезни.

4.3. Исследование случай-контроль

В данных исследованиях, прежде всего, определяется случай, например больной с определенным заболеванием и подбирается контрольная группа или группа лиц без заболевания. Взаимосвязь заболевания изучается

сравнением больных и «здоровых», в соответствие с тем, как часто изучаемый фактор присутствует или если речь идет о количественной переменной, то уровень фактора обеих подгруппах. Исследование случай-контроль может быть подобно одномоментному исследованию, если в нем оценивается взаимосвязь уже имеющегося заболевания и других факторов или переменных. Или может быть подобно когортному исследованию, если речь идет об изучении развития новых случаев заболевания или другой конечной точки. Последний подход предпочтительнее.

Особенности проведения исследования случай-контроль. В таких исследованиях, как и в любых других, необходима ясная постановка цели, определение методов исследования, критерии диагностики и включения случаев. Важны объективные доказательства заболевания, даже если это уменьшает группу. Так, для исследования мочекаменной болезни лучше всего включать лиц, имеющих документированные случаи с помощью рентгено-радиодиагностических методов или наличие данных в анамнезе операции по поводу удаления камней, а не только наличие почечной колики. Выбирая менее документированные случаи можно «обогатить» группу не-случаями и, таким образом, нивелировать различия между группами случаев и контролей. Группа случаев обычно ограничивается временем постановки диагноза. Например, можно решить, что будут исследованы все случаи мочекаменной болезни в некоторой больнице с 1 января 2001г по 31 декабря 2002г.

Обычно не все больные, имеющие подходящий диагноз, могут быть включены в исследование. Кто-то уехал, некоторые умерли, кто-то отказался, а кто-то не хочет сотрудничать. Исследователь должен продемонстрировать все подходящие случаи и сообщить, сколько же включено в исследование. Но, в каждом случае причина не включения должна быть зарегистрирована. Решить, кто будет контролем, пожалуй, самая тяжелая задача при планировании исследования случай-контроль. Это требует настоящего искусства. В одномоментном или когортном исследовании эта проблема не столь актуальна, потому что случай можно сравнить с остальными участниками исследования. Идеально контроли должны быть частью популяции, из которой выбраны случаи. Если это невозможно необходимо, что подобрать наиболее близкие подходы.

Примеры использования различных типов исследований для ответа на один клинический вопрос

Предположим, вы хотите изучить, предрасполагает ли ожирение к дегенеративному артриту коленных суставов.

При использовании дизайна одномоментного исследования вы делаете рентген коленных суставов в определенной популяции (выборке), например, всем взрослым и определяете степень ожирения, измеряя рост и вес или кожную складку. Затем вы сравниваете распространенность артрита в зависимости от степени ожирения, или степень ожирения у лиц с артритом и без него.

В исследовании случай-контроль вы формируете группу лиц с артритом коленного сустава, диагностированного врачами в течение последнего года. Для контроля вы должны подобрать каждому случаю-контролю из популяции

того же пола и возраста, но без артрита. Затем необходимо измерить степень ожирения в обеих группах и посмотреть, действительно ли в группе с артритом чаще встречается ожирение.

В когортном исследовании вы снова возвращаетесь к популяции (выборке) взрослых, которым делали рентген для выявления уже имеющегося артрита и исключения больных с артритом из изучаемой когорты. Затем вы измеряете рост, вес, кожные складки для получения информации об ожирении. Наблюдаете эту популяцию в течение 10 лет, например, и снова делаете рентген для выявления уже новых случаев артрита, и сравниваете группы в зависимости от степени ожирения.

Учитывая, что основной клинический вопрос звучал: «Предрасполагает ли ожирение к артриту коленных суставов?», очевидно, что *когортный подход* является наиболее адекватным, так как вы наблюдаете развитие артрита у лиц с различной степенью ожирения. Одномоментное исследование и случай-контроль дают лишь непрямые доказательства, поскольку оба состояния (артрит и ожирение) наблюдаются в одно и то же время. Однако время можно нивелировать, если в этих исследованиях вы получите у пациентов сведения об анамнезе и лекарственной терапии. Например, можно узнать, какой вес был у обследуемых 10 лет назад или в возрасте 25 лет или до того, как возникли жалобы на боль в коленных суставах. Конечно, эти сведения не будут столь корректны, как в когортном исследовании, однако, это позволит получить доказательства в одномоментном и случай-контроль исследованиях, не используя длительный временной период.

Подведем итог. В качестве преимущества исследований случай-контроль следует отметить, что это лучший тип исследования для изучения редких заболеваний или событий (исходов). Такое исследование относительно быстрое и недорогое; может быть небольшим по объему. К недостаткам таких исследований относят:

- смещение при отборе – контроли должны быть как можно более подобны случаям;
- смещение при измерении болезни – лица, отобранные как случаи, могут лучше помнить симптомы, так как их значимость для пациентов выше, или исследователь может более настойчиво спрашивать о симптомах;
- смещение при оценке выживаемости – умершие не включаются в исследование случай-контроль; а если включаются, то об этих случаях всегда меньше информации.

Кроме того, исследования случай-контроль не дают информации о распространенности и ограничены изучением одного события.

Пути преодоления недостатков: правильное сопоставление (*matching*) – для каждого случая необходимо найти контроль, аналогичный по всем другим возможным признакам, исключая искомое состояние (тот же возраст, пол, социальное положение, etc.) и ослепление: индивидуальная оценка влияния должна быть слепой, то есть тот, кто проводит анализ исследования не должен знать, случай или контроль он анализирует.

4.4. Проспективное и ретроспективное исследования

Вернемся еще раз к когортным исследованиям. В зависимости от того, когда были собраны данные по отношению к началу наблюдения, исследования подразделяются на проспективные и ретроспективные. В ретроспективном исследовании используются данные (записи), сделанные в прошлом. Напротив, проспективное включает сбор данных в начале исследования.

4.4.1. Проспективные исследования

В проспективном исследовании исследователь может планировать и контролировать методы проведения обследования, имея в виду цель исследования. В ретроспективном исследовании данные уже собраны и могут быть не полными или собраны не совсем в том плане, который предусматривается данным исследованием. Соответственно, ретроспективные исследования часто имеют существенные проблемы.

Рассмотрим исследование по изучению исходов лечения больных с хронической сердечной недостаточностью в больнице за несколько лет. В случае ретроспективного исследования, исследователь должен принять во внимание, что критерии диагностики ХСН за эти годы могли измениться и варьировать от врача к врачу. Измерение центрального венозного давления, давления заклинивания легочной артерии (*wedge*), и фракции выброса улучшили диагностические возможности этого состояния, и случаи, диагностированные много лет назад, могут отличаться по характеру и тяжести от тех, которые были диагностированы в последние годы. Таким образом, изменения в исходах могут объясняться скорее различной тяжестью заболевания, чем эффектом лечения.

Если это исследование будет проводиться проспективно, исследователь может с самого начала установить критерии диагностики ХСН и набор объективных диагностических методов, который будет использоваться в исследовании для оценки улучшения состояния. Кроме того, он может контролировать, чтобы все необходимые процедуры проводились всем обследуемым, включенным в исследование. Таким образом, преимущества (*superiority*) проспективного исследования по этому вопросу несомненны.

Примером проспективного когортного исследования может служить изучение влияния факторов риска на смертность мужчин среднего возраста, проведенного в Москве. Основные стадии проведения исследования:

1. Формирование когорты. В 1974 году исследователи сформировали случайную представительную выборку мужчин 40-59 лет из избирательных списков одного из районов г. Москвы и послали им приглашения на обследование.
2. Согласившиеся принять участие в исследовании мужчины были опрошены по стандартной анкете, им было проведено ЭКГ исследование в покое, измерены основные факторы риска – артериальное давление, частота сердечных сокращений, антропометрические показатели, показатели липидного обмена. Было обследовано 3908 человек. Отклик составил 80%.

3. Прослеживание когорты и измерение исходов. Один раз в два года определялся жизненный статус включенных в исследование, и причины смерти умерших. Период наблюдения в среднем составил 25 лет.

Проспективный подход позволил исследователям планировать число измерений, сделанных в начале исследования, а когортный дизайн позволил им собрать данные о последующих исходах. Большой объем когорты и длительный период наблюдения обеспечил возможность исследовать вклад факторов риска в смертность от различных заболеваний: сердечно-сосудистых, онкологических и другие неинфекционных заболеваний, а также общую смертность.

В другом исследовании исследователи проверяли гипотезу о том, что частый прием пищевых волокон ассоциируется со снижением рака толстого кишечника. Потребление волокон оценивалось в 1980г, и в период между 1980-1994гг было выявлено и подтверждено 787 случаев рака. Частота рака толстого кишечника у женщин, находящихся в верхней децили распределения потребления волокон, была аналогична таковой у женщин, находящихся в нижней децили распределения этого показателя ($OR=1,0$; 95%ДИ 0,7-1,4). Исследователи сделали поправку на возможные вмешивающиеся факторы, которая не изменила результат. Значительное число случаев рака толстого кишечника и качество методов поддерживает заключение о том, что частое потребление пищевых волокон не предупреждает возникновение рака кишечника.

Преимущества проспективного когортного дизайна.

Проспективное когортное исследование – мощная стратегия для определения возникновения события (состояния) и исследования потенциальной причины их развития. Так как потенциальные причинные факторы измеряются до возникновения событий, в когортном исследовании можно установить их вклад в развитие изучаемого исхода (состояния).

Проспективное исследование дает исследователю возможность измерить важные переменные аккуратно и в полном объеме. Это может быть, в частности, важно для исследований определенного типа прогностических факторов, как например, привычки питания, которые трудно вспомнить точно. Измерение уровней факторов до возникновения исхода вообще производится более аккуратно, чем попытка реконструировать прошлое после того, как событие уже произошло.

Проспективное когортное исследование уникально для изучения прогностических факторов фатальных случаев заболеваний. Когда такие случаи изучаются ретроспективно, прогностические факторы, которые привлекают внимание исследователей, могут быть представлены не полностью, и потребует восстановления этих факторов в прошлом – из истории болезни, у родственников, друзей и т. д. больного.

Недостатки проспективного когортного дизайна.

Проспективный когортный дизайн дорогой и неэффективный путь для изучения редких состояний. Даже те заболевания, которые, как

мы думаем, встречаются достаточно часто, например, рак кишечника, на самом деле встречаются так редко, что должно быть прослежено достаточно много людей в течение длительного времени, чтобы выявить необходимое число событий для получения достоверных результатов.

Использование проспективного когортного дизайна станет более эффективным, если изучаемые исходы будут встречаться более часто. Поэтому проспективное когортное исследование факторов риска, влияющих на возникновение рецидивов после лечения больных раком кишечника, будут меньше по объему и менее зависимыми от времени, чем такое же исследование по изучению влияния факторов риска на возникновение рака кишечника у здоровой популяции.

4.4.2. Ретроспективное когортное исследование

Дизайн ретроспективного когортного исследования по сути такой же, как и проспективного когортного исследования: группа лиц прослеживается во времени с измерением потенциальных прогностических факторов в начале и затем определяются последующие исходы. Различие в том, что отбор когорты, исходные характеристики наблюдение и исходы все случились в прошлом. Этот тип исследования возможен в том случае, если можно собрать адекватные данные о факторах риска и исходах в данной когорте лиц, которые были отобраны для других целей.

Пример. Ретроспективное когортное исследование

Для описания естественной истории аневризмы грудной аорты и факторов риска разрыва аорты, Clouse и соавторы анализировали данные историй болезни 133 пациентов, имевших аневризму.

Основные стадии проведения исследования.

1. Выбор подходящей когорты. Исследователи использовали базу данных жителей графства Олмстед, Миннесота. Они искали больных, которым в период между 1980 и 1995 годами был поставлен диагноз аневризмы аорты, было найдено 133 пациента.
2. Сбор прогностических факторов. Для определения пола, возраста, размеров аневризмы и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в момент постановки диагноза были просмотрены истории болезни пациентов.
3. Сбор данных об исходах. Исследователи собирали данные из историй болезни 133 пациентов, чтобы определить, был ли разрыв аневризмы или аневризма была оперирована.
4. Было показано, что 5-летний риск разрыва аневризмы аорты составил 20%, и что женщины имели в 6,8 раза меньшую вероятность разрыва по сравнению с мужчинами (95% ДИ составил 2,3-20). Исследователи также показали, что 31% больных с исходным диаметром аорты более чем 6 см, имели разрывы аневризмы, тогда как при диаметре менее 4 см не было зарегистрировано ни одного разрыва.

Преимущества ретроспективного когортного дизайна.

Ретроспективные когортные исследования имеют, в принципе, ту же силу, что проспективные. С помощью такого дизайна также можно установить, что прогностические факторы предшествуют событию.

Кроме того, эти исследования имеют преимущество перед проспективным, так как они менее дороги, и затратны по времени проведения. В таких исследованиях пациенты уже обследованы, измерения сделаны исходно, и период наблюдения уже завершился.

Недостатки.

Основные недостатки ретроспективных когортных исследований заключаются в том, что исследователь имеет ограниченное влияние на выбор популяции и качество измерений. Имеющиеся данные могут не включать пациентов и информацию, которая важна для ответа на клинический вопрос, поставленный в исследовании. Даже в том случае, когда имеющиеся данные включают информацию о ключевых переменных, они могут быть неполными, неточными или измерены таким образом, что нельзя получить ответ на вопрос исследования.

Итак, вы познакомились с наиболее часто используемыми видами наблюдательных исследований, оценили их преимущества и недостатки, а также осознали, что выбор того или иного вида исследования должен определяться тем клиническим вопросом, на который вы хотите получить ясный и недвусмысленный ответ.

4.5. Тестовые задания

Выберите один или несколько правильных ответов.

I. ОПРЕДЕЛИТЕ ТИП ВЫБОРКИ:

А. Выборка учащихся школы, сформированная следующим образом: из каждой классной комнаты выбирались по два ученика. Один – первый из родившихся в январе и второй – последний из родившихся в декабре

1. Простая случайная
2. Стратифицированная случайная
3. Кластерная
4. Систематическая

Б. ЦЕЛЕВАЯ ПОПУЛЯЦИЯ ДЛЯ ТЕЛЕФОННОГО ОПРОСА ОТБИРАЛАСЬ ПУТЕМ ВЫБОРА 10 СТРАНИЦ ИЗ ТЕЛЕФОННОЙ КНИГИ ПО ТАБЛИЦЕ СЛУЧАЙНЫХ ЧИСЕЛ И ВКЛЮЧЕНИЯ КАЖДОГО, ФАМИЛИИ КОТОРЫХ НАХОДИЛИСЬ НА ЭТИХ 10 СТРАНИЦАХ

1. Простая случайная
2. Стратифицированная случайная
3. Кластерная
4. Систематическая

В. ДЛЯ ПРОВЕРКИ ЗДОРОВЬЯ ИЗ ВРАЧЕБНОГО УЧАСТКА, НАХОДЯЩЕГОСЯ В РАЙОНЕ НОВОСТРОЕК (ГДЕ ПРЕОБЛАДАЮТ

МНОГОКВАРТИРНЫЕ ДОМА), БЫЛИ ВЫБРАНЫ СЕМЬИ, ЖИВУЩИЕ В КАЖДОЙ 47-Й КВАРТИРЕ. ЧИСЛО 47 ОКАЗАЛОСЬ ПЕРВЫМ ДВУЗНАЧНЫМ ЧИСЛОМ, ПОЛУЧЕННЫМ КОМПЬЮТЕРОМ С ПОМОЩЬЮ СПЕЦИАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ

1. Простая случайная
2. Стратифицированная случайная
3. Кластерная
4. Систематическая

Г. ВЫБРАТЬ ОДНОГО ИЗ ШЕСТИ СТУДЕНТОВ–ДОБРОВОЛЬЦЕВ, КТО БУДЕТ УЧАСТВОВАТЬ В ИССЛЕДОВАНИИ В КАЧЕСТВЕ ДОНОРА

1. Простая случайная
2. Стратифицированная случайная
3. Кластерная
4. Систематическая

II. НИЖЕ ПРИВЕДЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СООТВЕТСТВУЮТ ТИПУ ИССЛЕДОВАНИЯ

А. СЛЕДУЮЩИМ ЛЕТОМ БУДЕТ ПРОВЕДЕН ТЕЛЕФОННЫЙ ОПРОС С ЦЕЛЮЮ ОПРЕДЕЛИТЬ: ВСТРЕЧАЕТСЯ ЛИ У БЕЗРАБОТНЫХ ЯЗВА ЖЕЛУДКА ЧАЩЕ ПО СРАВНЕНИЮ С РАБОТАЮЩИМИ

1. Ретроспективное
2. Проспективное

Б. ИССЛЕДОВАНИЕ СМЕРТНОСТИ СРЕДИ ВЕТЕРАНОВ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ, СРАВНИТЬ МУЖЧИН, СЛУЖИВШИХ В АРМИИ, С ТЕМИ, КТО СЛУЖИЛ НА ФЛОТЕ

1. Ретроспективное
2. Проспективное

ГЛАВА 5. Систематический обзор и клинические рекомендации

С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко

5.1. Систематический обзор – вершина доказательной иерархии

Учитывая существующий в настоящее время колоссальный объем статей и литературных данных, опубликованных по результатам многочисленных рандомизированных клинических исследований, необходимость создания систематических обзоров, объективно обобщающих большое количество информации очевидна и чрезвычайно актуальна.

Систематические обзоры относятся к наблюдательным ретроспективным исследованиям. От обычных обзоров литературы, систематические обзоры отличаются рядом особенностей:

1. В систематических обзорах рассматривается определенный клинический вопрос. Именно правильно сформулированный вопрос является основой будущего качественного систематического обзора. В обычных литературных обзорах, как правило, рассматривается широкий спектр вопросов.

2. Отбор исследований, включенных в систематический обзор, базируется на определенных, четких критериях, применяемых одинаковым образом. Также ясно и четко в систематическом обзоре изложены стратегия и методы поиска источников данных. В обычных обзорах литературы сведения об источниках и их отборе часто не указаны, авторы литературных обзоров, как правило, подбирают источники таким образом, чтобы подтвердить или опровергнуть определенную точку зрения, в результате чего полученные данные достаточно субъективны и трудно воспроизводимы.

3. Количественным обобщением систематического обзора является мета-анализ, при обычном литературном обзоре авторы, как правило, ограничиваются качественным обобщением без количественного синтеза первичных данных.

4. Результатом систематического обзора являются научно обоснованные выводы, обеспечивающие врачей достаточной информацией для принятия решения на практике.

В мета-анализе с помощью статистических методов оцениваются

результаты отобранных однородных исследований со схожим видом вмешательства (лечения).

Данные систематических обзоров и мета-анализов могут варьировать по методологическому качеству. При низком методологическом качестве и накоплении систематических ошибок, при недостаточно полном поиске данных и включении в анализ исследований низкого качества, результаты систематического обзора могут быть недостоверны, а их использование в клинической практике – потенциально опасно. Однако, использование систематических обзоров и мета-анализов высокого качества, являющихся основой аналитической базы доказательной медицины, является очень ценным инструментом при принятии решения, как на уровне практикующего врача, так и на уровне организаторов здравоохранения и экспертов при подготовке рекомендаций и законодательных актов, касающихся применения наиболее эффективных и безопасных методов лечения, планирования будущих исследований, разработки общей, наиболее рациональной политики здравоохранения.

5.2. Анализ клинического решения

Одной из главных задач доказательной медицины, является облегчение принятия клинического решения, основанного не столько на несистематизированном клиническом опыте, интуиции лечащего врача, знании основ патофизиологии, а, преимущественно, на достоверных данных рандомизированных клинических исследований, обобщенных в систематизированном обзоре, при мета-анализе.

Таким образом, двумя основополагающими принципами доказательной медицины являются: 1) принятие клинического решения с учетом многих факторов (соотношение пользы и риска, удобство и предпочтение того или иного метода лечения для больного, затраты на обследование, лечение, жизненные ценности больного, благоприятные и неблагоприятные последствия этого клинического решения для конкретного больного и всего общества в целом и т. д.). 2) понимание различной достоверности имеющихся данных, которые были получены в клинических исследованиях разной структуры.

Сущность обозначенных принципов доказательной медицины сводится к тому, что для принятия клинического решения часто недостаточно только доказательной информации, а достоверность данных, которые были получены в результате клинических исследований и на которые опирается врач при принятии клинического решения, различна.

Во-первых, необходимо учитывать сведения о предпочтениях больного, уметь соотносить факторы, важные как для общества, так и для конкретного пациента. Для наиболее эффективного решения клинической проблемы врач должен уметь вовлечь больного в процесс принятия решения, а также понимать, как жизненные принципы и предпочтения конкретного пациента могут повлиять на соотношение риска и пользы от планируемого лечебного или диагностического вмешательства. Специалистами в области экономического здравоохранения были разработаны научные методы, позволяющие оценить

предпочтения больного. Эти методы нашли отражение в специальных пособиях по принятию клинического решения. Однако, не уменьшая большую значимость таких пособий, следует признать, что в процессе принятия клинического решения лечащему врачу часто отведено совсем немного времени для учета жизненных ценностей и предпочтений пациента.

Во-вторых, при принятии клинического решения лечащий врач обязательно должен помнить о существующей иерархии клинических исследований по достоверности их результатов. В любом случае врач должен искать и применять на практике самые достоверные из имеющихся данных. Однако при отсутствии высоко достоверных данных по поводу эффективности или безопасности того или иного метода лечения, не следует игнорировать имеющиеся сведения по результатам исследований, стоящих на более низких ступенях в иерархической лестнице клинических испытаний.

Также следует помнить, что при решении какой-либо клинической проблемы прежде всего необходимо правильно сформулировать клинический вопрос. Для этого необходимо установить правильный диагноз, определить все имеющиеся способы лечения конкретного заболевания, только после этого следует искать данные об эффективности и безопасности каждого способа. Кроме того, нужно выявить факторы, указывающие на применимость данных, полученных в исследованиях, у конкретного больного, а также оценить каким образом выявленные различия между условиями клинического исследования и конкретной клинической ситуацией могут повлиять на соотношение пользы и риска.

Поэтому при принятии клинического решения лечащему врачу, опирающемуся и использующему в своей практике методы доказательной медицины, понадобятся не только клинический опыт, но и обширные знания в гуманитарных и социальных науках, умение сострадать, внимательно слушать, верность принципам гуманизма.

5.3. Клинические рекомендации

Согласно наиболее распространенному определению, клинические рекомендации (КР) – это систематически разработанные положения, созданные для того, чтобы помочь врачу и пациенту в принятии решений относительно врачебной тактики в определенных клинических ситуациях. Это документы, в которых точно и недвусмысленно прослеживается связь между каждым утверждением и научными данными, а научные факты главенствуют над мнением экспертов. КР предлагают четкие установки по проведению диагностических и скринирующих тестов, по объему медицинской и хирургической помощи, длительности пребывания в стационаре и по другим аспектам клинической практики.

Цель рекомендаций – предоставить врачу информацию, позволяющую выбрать наиболее подходящую стратегию ведения пациента с учетом ее влияния, как на исход заболевания, так и на возможный риск медицинских процедур и проводимого лечения. КР позволяют применить в повседневной

клинической практике наиболее эффективные и безопасные медицинские технологии (в том числе и лекарственную терапию), отказаться от необоснованных вмешательств, заметно повысить качество оказания медицинской помощи, облегчить процесс принятия решений, улучшить клинические исходы. Целый ряд проведенных ранее исследований четко показали, что прогноз заболеваний значительно улучшается в том случае, если врачи используют КР (GRACE, Euro Heart Survey и т. д.). Фактически – это инструмент, позволяющий сократить существующий разрыв между рутинной работой клинициста и уровнем современной медицины. Кроме того, грамотно и хорошо составленные КР обеспечивают значительный экономический эффект. К сожалению, между реальной клинической практикой и выполнением КР сохраняется существенный разрыв.

5.3.1. Как создаются клинические рекомендации

В условиях быстрого роста объема медицинской информации, количества диагностических и лечебных вмешательств врач должен потратить довольно много времени или иметь специальные навыки для поиска, анализа и применения данной информации на практике. При разработке и создании КР эти сложные этапы уже выполнены их авторами. Качественные КР создаются по определенной методологии, которая гарантирует их современность, достоверность, обобщение и анализ лучшего мирового опыта и знаний, возможность применить их на практике, а также удобство в использовании. Этим они отличаются от традиционных источников информации (учебники, монографии, руководства).

Международные требования к клиническим рекомендациям разработаны в 2003 году специалистами из Великобритании, Канады, Германии, Греции, Франции, Финляндии и других стран. Среди них – инструмент оценки качества клинических рекомендаций AGREE (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation), методология разработки клинических рекомендаций SING 50 и др.

5.3.2. Цель и возможности рекомендаций

Основной задачей всех клинических рекомендаций является улучшение качества медицинской помощи, оказываемой пациентам. Они все больше и больше применяются в клинической практике, однако потенциально могут принести не только пользу пациентам, но и вред.

Возможными причинами этого могут быть следующие:

- Часто доказательства рекомендуемых мероприятий отсутствуют, являются неполными, неправильно истолкованными.
- У разработчиков может быть недостаточно навыков и ресурсов для того, чтобы правильно оценить все доказательства.

Кроме того, опыт и мнения, состав группы разработчиков также может оказать влияние на содержание клинических рекомендаций.

Вмешательства, расцененные экспертами, как эффективные и полезные

для пациентов, при оценке влияния на другие показатели могут оказаться неэффективными и даже вредными.

Цель систематизирующих рекомендаций – определить значимость каждого вмешательства и выявить те смещения (систематическую ошибку), которые искажают данные.

Независимые разработчики рекомендаций должны четко определить и детально изложить сущность вопроса, на который они помогают ответить: следовательно, рекомендации должны содержать полную объективную информацию и детально описывать освещаемые клинические вопросы. Также четко должна быть определена и область применения рекомендаций, та популяция больных, к которым данные КР применимы. При составлении КР должны строго соблюдаться правильность методов накопления, синтеза, анализа информации, которые будут использоваться и при обновлении КР. Кроме того, КР должны быть понятно изложены, соответствовать взглядам тех лиц, для которых они предназначены, содержать информацию о возможном конфликте интересов. КР должны отвечать следующим требованиям: представлять полную, объективную и хорошо сбалансированную информацию о преимуществах и ограничениях различных методов и вмешательств. Они должны быть логичными и заслуживающими доверие, и что крайне важно – лишены предвзятости. Опираясь на самую последнюю научную информацию, КР должны фокусировать внимание врача не на трактовке результатов, а на их практическом использовании.

За рубежом медицинские рекомендации разрабатывают профессиональные медицинские общества и научно-исследовательские учреждения (например, Канада, США, Великобритания и т. д.). В России разработкой КР занимаются научные общества врачей, как правило, совместно с ассоциациями специалистов и профессиональными медицинскими обществами.

Одним из первых шагов создания КР является определение той области медицины, в которой они будут разрабатываться. Для этого создается рабочая группа специалистов и экспертов в данной области, которая на основе систематических обзоров и литературных источников проводит оценку и анализ имеющейся доказательной базы в отношении вопросов лечения или обследования пациентов. Принимаются во внимание только результаты методологически грамотно проведенных исследований (применительно к лечебным вмешательствам – результаты контролируемых клинических испытаний). На основании полученных данных создаются рекомендации в рамках руководств по клинической практике. Окончательным шагом в создании рекомендаций является обсуждение их содержания в рабочей группе, экспертиза, а также обязательное независимое рецензирование КР с целью подтверждения их обоснованности, доходчивости и применимости в клинической практике. Далее следуют этапы публикации, внедрения, получения обратной связи в виде различных отзывов и дальнейшей работы по их улучшению. КР должны регулярно обновляться, обычно это происходит при появлении новых научных данных.

В последние десятилетия КР стали неотъемлемой частью клинической практики. Они служат методологической основой для создания других документов: планов ведения больных, стандартов оказания медицинской помощи, используются для контроля качества медицинской помощи, а также в рамках системы непрерывного медицинского образования.

5.3.3. Классы рекомендаций

Все рекомендации подлежат четкой классификации по уровню научных доказательств

Класс I	Польза и эффективность диагностического метода или лечебного вмешательства доказаны и/или общепризнаны
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного вмешательства
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны
Класс III	Имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/не эффективно и в некоторых случаях может быть вредным

5.3.4. Достоинства и недостатки клинических рекомендаций

Главный аргумент за использование КР состоит в том, что применение достижений современной доказательной медицины в клинической практике способствует улучшению прогноза течения заболеваний, сокращает количество тяжелых и некурабельных клинических ситуаций. Главный недостаток КР – они не достаточно широко используются в практике Российского здравоохранения. Существуют известные общие трудности переноса результатов РКИ в практику, связанные с несоответствием жестких условий исследований с реальной практикой, как правило, в КР отсутствует анализ экономических аспектов рекомендованных вмешательств или способов лечения.

Потенциальная польза для пациентов – улучшение прогноза заболевания, снижение заболеваемости и смертности, улучшение качества жизни или ее отдельных аспектов. Выполнение КР позволит оказать пациентам идентичный объем медицинской помощи, вне зависимости от того, где и кем они лечатся. КР обращают внимание врачей на необходимость проведения профилактических мероприятий среди населения и групп пациентов высокого риска.

Потенциальная польза для врачей – улучшение качества клинических решений. КР, созданные на основе доказательной медицины помогают сделать выбор в пользу наиболее эффективных методов или способов лечения, обращают внимание врача на методы с недоказанной эффективностью, а также опасные или в целом бесполезные.

Потенциальная польза для системы здравоохранения – основание для повышения эффективности методов лечения (создание стандартов медицинской помощи и протоколов ведения пациентов) и рационального финансирования.

Выполнение КР позволит сократить сроки госпитализации, обеспечить адекватное лечение, исключить выполнение ненужных процедур и т. д.

Признавая очевидную пользу КР, нельзя забывать и об их ограничениях (по крайней мере, в отношении определенных пациентов).

Потенциальные ограничения для пациентов – часто возникают ситуации, когда вмешательство, в целом необходимое для популяции или больных с определенной нозологией, не применимо у конкретного пациента.

Потенциальные ограничения для врачей – составленные или написанные не соответствующим образом КР могут предоставить врачу неверную научную информацию, ввести в заблуждение при принятии решения. Даже тогда, когда КР составлены корректно, часто врачи находят их неприемлемыми или слишком затратными для применения. Несоответствие между КР различных научных обществ также может вызывать затруднения при выборе метода лечения.

Потенциальные ограничения для системы здравоохранения – система здравоохранения и страховые компании могут пострадать при использовании КР, если увеличат расходы на дорогостоящие обследования и вмешательства, не приносящие реальную пользу.

Следует отметить, что естественная связь между научными исследованиями, написанием КР и использованием их в повседневной практике будет далеко не полной, если не будет четко установлено, в каком объеме используют врачи данные рекомендации. Подобная информация крайне необходима для ответа на вопрос, приводит ли выполнение данных КР к улучшению прогноза заболевания и если да, то в какой мере.

В профессиональной жизни врача КР могут играть двоякую роль: их можно использовать и как оправдание врача при предъявлении упреков в неадекватности лечения, и как обвинение врача в том, что при выборе тактики лечения он не следовал КР.

5.3.5. Юридический статус рекомендаций

КР носят рекомендательный характер и призваны помогать врачам принимать правильные клинические решения. В настоящее время юридический статус КР не определен, по крайней мере, в самом названии документа четко обозначено, что это – рекомендации. Они никоим образом не могут служить заменой профессиональному и клиническому мышлению и не должны рассматриваться как обязательные для исполнения. Каждый врач, использующий рекомендации, ответственен за оценку уместности их применения в условиях специфической клинической ситуации.

На основании КР в нашей стране разрабатываются стандарты медицинской помощи и протоколы ведения больных. КР могут служить основой для оценки профессионального уровня и качества работы. КР являются положениями, на основании которых планируются основные требования к объему и качеству медицинской помощи в рамках государственных гарантий. В соответствии с Федеральным законом РФ «О техническом регулировании» стандарты,

как иные документы уровня Минздрава, являются рекомендательными, тем не менее, их необходимо исполнять, поскольку выполнение стандартов медицинской помощи учитывается судами в случае возбуждения уголовных дел.

Таким образом, КР являются ключом к повышению клинической эффективности и созданию государственных программ по улучшению оказания медицинской помощи. Их можно рассматривать как своеобразный мост между научными исследованиями и повседневной практикой. Определенные усилия требуется приложить, чтобы повысить их юридическую силу и обеспечить более широкое использование. Требуется адаптация многих КР к местным условиям и приспособление стратегий доказательной медицины к различным местным факторам, характерным для лечебного учреждения или типа медицинской практики.

На сегодняшний день клинические рекомендации должны рассматриваться как единая стратегия, которая может повысить качество оказываемой пациентам медицинской помощи.

5.4. Тестовые задания

Выберите один или несколько правильных ответов.

I. ВЫСШУЮ СТУПЕНЬ В ИЕРАРХИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ЗАНИМАЕТ

1. мета-анализ когортных исследований
2. систематический обзор рандомизированных клинических исследований
3. наблюдательное клиническое исследование
4. рандомизированное клиническое исследование

II. К ПЕРВОМУ КЛАССУ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ОТНОСИТСЯ СЛЕДУЮЩЕЕ

1. Имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/не эффективно и в некоторых случаях может быть вредным
2. Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения
3. Польза и эффективность диагностического метода или лечебного вмешательства доказаны и/или общепризнаны

III. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ НОСЯТ

1. Административный характер
2. Рекомендательный характер
3. Обязательный характер
4. Законодательный характер

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005
2. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях. Хельсинки, 1964. Дополнения от 1975, 1983, 1996, 2000 гг.
3. Федеральный закон «О лекарственных средствах» №122-ФЗ ред. 22.08.2004
4. Международные этические правила для биомедицинских исследований с включением человека. Совет международных организаций по медицинской науке (CIOMS). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Женева, 1993
5. Д.Хатчинсон. 12 золотых правил GCP для исследователей, 2002.
6. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Под ред. Ю.Б.Белоусова. Практические рекомендации. М: Первое издание, 2005.
7. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины (конвенция о правах человека и биомедицине). Российский бюллетень по правам человека, вып.10 – М., 1998
8. Кубарь О.И. Информированное согласие пациентов в клинических испытаниях и медицинской практике. Клиническая медицина, 1999, 10: 58-60
9. Бащинский С.Е.. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины. М: Медиасфера 2004.
10. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М: Медиасфера 2001.
11. Власов В.В. Эпидемиология. М: ИД «ГЭОТАР-МЕД» 2004
12. Гланц С. Медикобиологическая статистика. Пер. с англ. М: Практика 1999.
13. Гринхалх Т. Основы доказательной медицины. М: ИД «ГЭОТАР-МЕД» 2004
14. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М: Медиасфера 1998.
15. Путеводитель читателя медицинской литературы. Принципы клинической практики, основанной на доказанном. Пер. с англ. М: Медиасфера 2003.

СЛОВАРЬ основных терминов

Альфа-ошибка или ошибка I рода – вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы. В клинических исследованиях это вероятность того, что одно лечение будет считаться эффективнее другого, когда в действительности это различие отсутствует. Используя юридическую терминологию, можно сказать, что альфа-ошибка – это вероятность наказания невиновного.

Анализ в зависимости от назначенного лечения – способ анализа данных в контролируемом испытании. Анализ проводится в зависимости от того, к какой группе – экспериментальной или контрольной – был отнесен пациент при рандомизации, независимо от того, получил он в действительности исследуемое лечение или нет.

Анализ дожития – статистический метод анализа времени, прошедшего от заданного начального момента до момента наступления определенного исхода (обычно – смерти). Метод позволяет описать любой исход, дихотомический по своему характеру и имеющий место лишь однажды в процессе наблюдения, например время до развития инфаркта миокарда или до рецидива злокачественного новообразования. Преимущество метода заключается в том, что в расчетах используются сведения обо всех пациентах, в том числе еще не умерших к моменту проведения анализа или утерянных в процессе наблюдения, что позволяет оценить среднее время выживания более точно. К способам анализа времени наступления события относятся анализ Капла-на-Мейера (Kaplan-Meier analysis), регрессионная модель пропорционального риска Кокса (Cox proportional hazards regression model), лог-ранк тест (log-rank test) и др.

Анализ принятия решений – статистический подход к принятию решений, осуществляемый путем сопоставления альтернатив с учетом затрат и последствий для больного в заданных условиях.

Анализ чувствительности – метод, используемый в мета-анализе, фармакоэкономике и анализе принятия решений для оценки влияния различных параметров на конечный результат. Анализ *наилучший вариант-наихудший вариант* (best case / worst case analysis) представляет собой специальный вид анализа чувствительности.

Биодоступность – параметр фармакокинетики, показывающий, какая часть лекарства попала в кровоток. Зависит от способа введения, индивидуальных особенностей организма и свойств препарата. При внутривенном введении биодоступность составляет 100%, при пероральном – значительно ниже (до 0% для препаратов, разрушающихся при первом прохождении через печень).

Величина p – вероятность того, что полученный результат абсолютно случаен. Величина p может изменяться от 1 (результат точно случаен) до 0 (результат точно не случаен). Величина p , меньшая или равная заданному уровню альфа-ошибки (например, 0,05) говорит о статистической значимости полученного результата. В то же время она ничего не говорит о клинической значимости результата.

Вмешивающийся фактор, или конфаундер, конфаундинг-фактор, неучтенный фактор – фактор. Связанный с известным исследуемым фактором, и некоторым образом влияющий на результат (исход). Например, известно, что мужчины чаще, чем женщины, болеют ИБС. Однако это может быть связано не с исследуемым фактором (пол), а, допустим, с тем, что мужчины чаще курят, больше подвергаются стрессам, потребляют больше пищи, богатой холестерином. Влияние вмешивающихся факторов приводит к возникновению систематической ошибки.

Выборка – это часть популяции, полученная путем отбора. Клинические исследования обычно выполняются на выборках. Оценку характеристик популяции, по практическим причинам, приходится осуществлять путем оценки этих характеристик по выборке.

Выборка вероятностная – такая выборка, вероятность попадания в которую для каждого индивидуума известна заранее.

Выборка случайная – такая выборка, вероятность попадания в которую для каждого индивидуума в популяции одинакова.

Выборка смещенная – это такая выборка, которая систематическим образом отличается от популяции, представляющей предмет исследования, или от популяции, по отношению к которой должны применяться результаты исследования. Например, лица, добровольно участвующие в программах профилактики заболеваний, отличаются от прочих людей в популяции и представляют собой смещенную выборку из популяции.

Группа высокого риска – группа лиц с высокой вероятностью развития отклонений в состоянии здоровья, заболеваний, травм, их неблагоприятного течения и исходов вследствие воздействия различных факторов риска – наследственных, социально-экономических, профессиональных, экологических, поведенческих и др.

Группа риска – группа лиц с наличием различных факторов риска возникновения заболеваний, травм и других нарушений здоровья, в которой должно планироваться проведение профилактических мер.

Добавочная доля популяционного риска – доля заболеваемости (смертности, инвалидности) в популяции, связанная с данным фактором риска;

рассчитывается путем деления добавочного популяционного риска на общую заболеваемость (смертность, инвалидность) в популяции.

Добавочный, или атрибутивный риск – определяется как заболеваемость для лиц, подвергавшихся воздействию фактора риска, минус заболеваемость для лиц, не подвергавшихся этому воздействию. Добавочный риск – это дополнительные случаи заболевания, обусловленные воздействием фактора риска. Учитывая способ вычисления добавочного риска, его также называют разницей рисков, или непосредственным риском.

Доверительный интервал – статистический показатель, позволяющий оценить, в каких пределах может находиться истинное значение параметра в популяции; диапазон колебаний истинных значений. Величины, полученные в исследованиях на выборке больных, отличаются от истинных величин вследствие влияния случайности. Так, 95% доверительный интервал означает, что истинное значение величины с вероятностью в 95% лежит в его пределах. Доверительные интервалы помогают сориентироваться, соответствует ли данный диапазон значений представлениям читателя о клинической значимости эффекта и каких результатов можно ожидать, применив описанную методику на сходной группе больных. Величина доверительного интервала характеризует степень доказательности данных, в то время как величина указывает на вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы.

Достоверность – характеристика, показывающая, в какой мере результат измерения соответствует истинной величине. Достоверность исследования определяется тем, в какой мере полученные результаты справедливы в отношении данной выборки. Это внутренняя характеристика, она касается именно данной группы больных и не обязательно распространяется на другие группы.

Исследование «до – после» – неконтролируемое клиническое исследование, описывает течение заболевания в одной группе пациентов, подвергающейся изучаемому вмешательству. Подход основан на предположении, что любое улучшение, наблюдаемое после лечения, обусловлено именно лечением. Это предположение может оказаться ложным, что делает указанный метод весьма уязвимым.

Исследование когортное – исследование, в котором определенная когорта пациентов прослеживается в течение некоторого периода времени. Когортные исследования называют также продольными или лонгитудинальными – подчеркивается, что пациенты прослеживаются во времени, проспективными – имеется в виду, что группа сформирована в настоящее время и прослежена в будущем, или исследованиями заболеваемости – обращается внимание на то, что основным способом оценки является регистрация новых случаев заболевания в течение определенного срока.

Исследование когортное историческое – когорта выделена по архивным документам и прослежена до настоящего времени.

Исследование наблюдательное – исследование без преднамеренного вмешательства, в противоположность экспериментальному исследованию.

Исследование открытое – исследование, в котором не применялся слепой метод.

Исследование распространенности, или одномоментное исследование – вариант описательного исследования, проводимого в определенный момент времени с целью оценки распространенности заболевания или исхода, изучения течения заболевания и т. п. Иногда также называется поперечным исследованием, в противоположность продольным, или лонгитудинальным, исследованиям.

Исследование серий случаев – описательное исследование, представляющее собой количественный анализ группы больных.

Исследование случай – контроль – ретроспективное исследование, в котором по архивным данным или воспоминаниям, суждениям пациентов производится сравнение двух групп, в одну из которых отобраны пациенты с определенной патологией, а в другую – лица без нее. При этом сначала производится отбор группы пациентов с изучаемым заболеванием и сходной по остальным признакам группы лиц без этого заболевания. Затем ретроспективно оценивается частота воздействия возможного фактора риска в обеих группах. Полученные данные позволяют рассчитать относительный риск развития заболевания в связи с изучаемым фактором.

Исследование совокупного риска или экологическое исследование – исследование, в котором фактор риска характеризуется средним воздействием на группу; его задача – оценка влияния на людей факторов окружающей среды в целом.

Исследование экспериментальное – сравнительное исследование, заранее спланированное и посвященное изучению влияния по крайней мере одного вмешательства. Сравнения могут производиться между двумя и более группами или внутри одной группы до и после назначения вмешательства.

Качество жизни – категория, включающая в себя сочетание условий жизнеобеспечения и состояния здоровья, позволяющих достичь физического, психического и социального благополучия и самореализации. Термин «качество жизни» вошел в обиход в тех развитых обществах, где все основные материальные блага являются широко доступными. По определению ВОЗ (1999), качество жизни – это оптимальное состояние и степень восприятия отдельными людьми и населением в целом того, как удовлетворяются их потребности (физические, эмоциональные, социальные и пр.) и предоставляются возможности для достижения благополучия и самореализации. Данный термин не имеет общепринятого значения в службах здравоохранения и научной литературе. Одни авторы определяют качество жизни как существование (бытие), обычно ограниченное психосоциальными атрибутами. Другие пытаются найти количественные характеристики функционирования личности в таких показателях как симптомы, болезнь, смерть, прогноз и т. д. Третьи рассматривают качество жизни в рамках удовлетворения материальных и культурных (духовных) потребностей людей: качество питания, комфорт жилища, качество и современность одежды, структура досуга, качество здравоохранения

и т. п. Под качеством жизни понимается также комплексный показатель физического, психического и социального благополучия.

Клиническая эпидемиология – наука, разрабатывающая методы клинических исследований, которые дают возможность делать справедливые заключения, контролируя влияние систематических и случайных ошибок.

Клинические испытания – специальный вид когортных исследований для оценки разных вмешательств, условия проведения которых (отбор групп вмешательства, характер вмешательства, организация наблюдения и оценка исходов) направлены на устранение влияния систематических ошибок на получаемые результаты.

Когорта – группа лиц, изначально объединенных каким-либо общим признаком (например, здоровые лица или больные на определенной стадии заболевания) и наблюдаемых в течение определенного периода времени, чтобы проследить, что с ними произойдет в дальнейшем.

Когорта дожития – когорта, в которую включаются пациенты, имеющие заболевание и доступные для наблюдения – например, пациенты специализированной клиники. Другой термин для таких групп – доступные когорты.

Контроль исторический, или непараллельный – способ клинического исследования, при котором результаты современного лечения сравниваются с данными наблюдения аналогичных пациентов в прошлом. Противоположность параллельному контролю.

Контроль параллельный – способ клинического испытания, при котором контрольная группа набирается одновременно и по тем же правилам, что и экспериментальная группа. Этот метод позволяет избежать некоторых видов систематических ошибок, которые неизбежны при исследованиях с историческим контролем.

Контрольная группа, или группа сравнения – группа испытуемых, получающих обычное лечение, или не получающих лечение, или получающих плацебо. Результаты измерений в контрольной группе сравниваются с результатами измерений в экспериментальной группе для оценки эффекта исследуемого метода лечения.

Мета-анализ – количественный анализ объединенных результатов нескольких клинических испытаний одного и того же вмешательства. Такой подход обеспечивает большую статистическую мощность, чем в каждом отдельном испытании за счет увеличения размера выборки. Используется для обобщенного представления результатов многих испытаний и для увеличения доказательности результатов испытаний.

Модификация эффекта – особый тип взаимодействия факторов, при котором сила корреляции между двумя переменными зависит от уровня некоторой третьей переменной, называемой модификатором эффекта.

Обобщаемость – внешняя характеристика, определяемая тем, в какой мере результаты данного исследования применимы к другим группам больных.

Относительный риск, или отношение рисков – отношение заболеваемости среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию

факторов риска. Относительный риск не несет информации о величине абсолютного риска (заболеваемости). Даже при высоких значениях относительного риска абсолютный риск может быть совсем небольшим, если заболевание редкое. Относительный риск показывает силу связи между воздействием и заболеванием.

Отношение правдоподобия – это отношение вероятности получить положительный результат диагностического теста у больных к вероятности получить положительный результат у здоровых лиц. Отношение правдоподобия для положительного результата – это чувствительность, деленная на 1 минус специфичность. Таким образом, отношение правдоподобия отражает одновременно и чувствительность, и специфичность теста. Если отношение правдоподобия положительного результата равно 1, то это значит, что вероятность положительного результата теста у больного такая же, как вероятность положительного результата теста у здорового. Если отношение правдоподобия положительного результата теста равно 3,5, то это значит, что вероятность положительного результата теста у больного в 3,5 раза выше, чем вероятность положительного результата теста у здорового.

Отношение шансов – определяется как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или как отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. В исследованиях случай-контроль отношение шансов используется для оценки относительного результата.

Парадоксальный эффект – обострение тех симптомов заболевания, для лечения которых предназначено лекарственное средство. У некоторых больных антиаритмические средства могут вызывать увеличение частоты нарушений ритма, антигипертензивные вещества – гипертензивную реакцию, антиангинальные средства – увеличение частоты или выраженности эпизодов ишемии миокарда.

Плацебо-эффект – изменение состояния пациента (отмечаемое самим пациентом или лечащим врачом), связанное с фактом лечения, а не с биологическим действием препарата.

Плацебо – лекарственная форма, неотличимая от исследуемого препарата по внешнему виду, цвету, вкусу и запаху, но не оказывающая специфического действия (например, таблетки глюкозы или инъекции изотонического раствора хлорида натрия), или иное безразличное вмешательство, используемое в медицинских исследованиях для имитации лечения с целью устранения систематической ошибки, связанной с плацебо-эффектом.

Популяционный добавочный риск – рассчитывается как произведение добавочного риска на распространенность фактора риска в популяции. Этот показатель отражает дополнительную заболеваемость в популяции, связанную с фактором риска.

Популяция – это совокупность индивидуумов, из которой отбирается выборка, и на которую могут быть распространены результаты, полученные для этой выборки. Популяция может представлять собой все население (обычно

таковы популяции в эпидемиологических исследованиях причин заболеваний), или же состоять из пациентов, госпитализированных в определенную клинику, или из пациентов с определенным заболеванием (что чаще имеет место в клинических исследованиях). Таким образом, можно говорить об общей популяции или популяции пациентов с конкретным заболеванием. Эпидемиологическое определение популяции отличается от биологического (экологического).

Профилактика вторичная – это вмешательства, направленные на то, чтобы замедлить или остановить развитие заболевания у больных.

Профилактика заболеваний медицинская – система реализуемых через систему здравоохранения мер, направленная на предупреждение, снижение риска развития отклонений в состоянии здоровья и заболеваний, предотвращение или замедление их прогрессирования, уменьшение их неблагоприятных последствий. Различают мероприятия, проводимые с отдельными индивидуумами (индивидуальная профилактика), с группами лиц со сходными симптомами и факторами риска, или т.н. целевыми группами (групповая профилактика), а также с большими группами населения (популяцией) и всем населением (популяционная или массовая профилактика). Оптимально сочетание этих стратегий.

Профилактика первичная – вмешательства, направленные на предупреждение возникновения болезни, обычно за счет устранения ее причин.

Профилактика третичная – мероприятия, направленные на предотвращение ухудшения течения или осложнений заболевания после того, как болезнь проявилась.

Размер выборки – число больных, которое необходимо включить в исследование, для исключения случайности в качестве объяснения полученного результата. Размер выборки зависит от четырех характеристик исследования: величины различия в частоте исходов между группами, вероятностей альфа- и бета-ошибок и природы данных. Размер выборки следует учитывать исследователю, планирующему эксперимент, и читателю, решающему, следует ли доверять опубликованным результатам.

Рандомизация – процедура, обеспечивающая случайное распределение больных в экспериментальную и контрольную группы. Случайным распределением достигается отсутствие различий между двумя группами и, таким образом, снижается вероятность систематической ошибки в клинических исследованиях вследствие различий групп по каким-либо признакам.

Распределение – процесс проникновения лекарства из кровотока в ткани. От него во многом зависит скорость наступления, сила и продолжительность действия.

Распространенность – это частота некоторого состояния в группе. Рассчитывается как отношение числа лиц, у которых на момент обследования наблюдается изучаемое состояние (болезнь или исход), к числу всех лиц в группе (популяции, обследованным работникам предприятия).

Селективность – способность оказывать определенный желаемый

эффект и не вызывать нежелательные эффекты благодаря действию на отдельные типы или подтипы рецепторов. Как правило, селективность имеет относительный характер, утрачиваясь с увеличением дозы.

Скрининг – массовое обследование лиц, не считающих себя больными, для выявления скрыто протекающих заболеваний или других состояний (факторов риска будущих заболеваний). Обычно проводится с использованием дешевых, простых неинвазивных диагностических процедур, имеющих высокую чувствительность.

Слепой, или маскированный метод – процедура, обеспечивающая отсутствие информации о том, к какой группе – экспериментальной или контрольной – отнесен каждый испытуемый. При простом слепом методе информация отсутствует только у пациента, при двойном слепом – у пациента и исследователя, при тройном слепом – у пациента, исследователя и лиц, проводящих статистическую обработку результатов исследования. Применяется для устранения систематической ошибки в клинических исследованиях.

Случайная изменчивость или вариабельность – отклонение результата отдельного наблюдения (измерения) от его истинного значения, обусловленное исключительно случайностью.

Специфичность диагностического теста – вероятность отрицательного результата диагностического теста при отсутствии болезни.

Точность теста – доля правильных результатов теста (истинно положительных и истинно отрицательных) в общем количестве полученных результатов.

Фактор риска – особенность организма или внешнее воздействие (поведенческого, биологического, генетического, экологического, социального и прочего характера), приводящее к увеличению риска возникновения заболевания, его прогрессированию или иному неблагоприятному исходу.

Фармакодинамика – раздел фармакологии, изучающий, каким образом лекарственное средство – в отдельности и в сочетании с другими лекарственными средствами – действует на организм человека.

Фармакокинетика – раздел фармакологии, изучающий судьбу лекарств в организме: всасывание, распределение, биотрансформацию и выведение. Фармакодинамика препарата оценивается по его эффективности, переносимости, безопасности. Для этого используют особые методы клинического и функционального исследования как при однократном введении препарата, так и во время его длительного приема. Методы должны обладать высокими чувствительностью, специфичностью, воспроизводимостью.

Частота новых случаев – это отношение числа лиц, у которых в течение определенного времени развилось изучаемое состояние, ко всем обследованным в группе, где исходно этого состояния никто не имел. Частота новых случаев болезни в популяции, где это заболевание исходно отсутствовало, называется заболеваемостью. Частота новых случаев исходов при определенном заболевании указывает, соответственно, на инвалидность или летальность при этом заболевании. Для оценки частоты новых случаев отбирают группу лиц без заболевания (или без изучаемого исхода) и периодически

обследуют ее, подсчитывая число новых случаев, появившихся за определенный период.

Число больных, которых необходимо лечить – способ оценки относительной эффективности двух методов лечения. Показывает, какое количество больных необходимо подвергнуть лечению исследуемым методом для предотвращения одного случая изучаемого исхода. Например, если для предотвращения одного случая инфаркта миокарда надо лечить антигипертензивным средством 33 пациентов с артериальной гипертензией в течение 5 лет, то число больных, которых необходимо лечить, равно 33 за 5 лет. Этот показатель является величиной, обратной снижению абсолютного риска.

Чувствительность диагностического теста – вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни.

Шансы – отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет. Шансы и вероятность содержат одну и ту же информацию, но по-разному выражают ее. Если вероятность того, что событие произойдет, обозначить как P , то шансы этого события будут равны $P/(1-P)$. Например, если вероятность выздоровления 0,3, то шансы выздороветь равны $0,3/(1-0,3)=0,43$. Шансы удобнее использовать для некоторых расчетов, чем вероятности.

Экспериментальная группа – это группа, подвергающаяся вмешательству (лечению) в ходе исследования. Иначе называется группой лечения или группой вмешательства.

ОТВЕТЫ **на тестовые задачи**

Часть I.

Гл. 1. I – 5, II – 1, III – 1, IV – 3.

Гл. 2. I – 1, 2, 4, II – 3, III – 2, IV – 4, V – 2, VI – 1, 2, 3, VII – 2, VIII – 2, IX – 1, 3, 4, X – 5.

Часть II.

Гл. 1. I – 1, 2, 3, 4 II – 2, III – 1, IV – 1, V – 1

Гл. 2. I – 5, II – 2, III – 2, IV – 1, 2, 3, V – 2, 5, VI – 2.

Гл. 3. I – 1, II – 1, III – 3, IV – 1

Гл. 4.

I. А – 2 (стратифицированная случайная выборка, где классная комната является стратой)

Б – 3 (Кластерная выборка, в которой каждая страница содержит кластер имен)

В – 4 (Систематическая выборка, в которой цифры, используемые для отбора выбраны случайно)

Г – 1

II. А – 1

Б – 2

Гл. 5. I – 2; II – 3; III – 2.

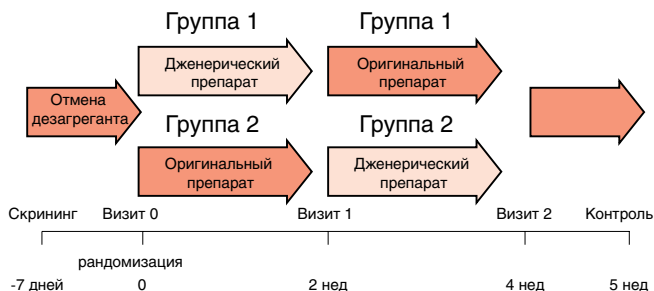
Примеры рандомизированных клинических исследований

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Терапевтическая эквивалентность оригинального клопидогрела (Плавикс) и его дженерической копии (Эгитромб)

Протокол: слепое сравнительное рандомизированное перекрестное исследование терапевтической эквивалентности дженерического клопидогрела Эгитромб (Эгис) и оригинального препарата Плавикс (Санofi-Авентис) у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. В исследование было отобрано 30 человек с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия напряжения ФК II – III. Кроме того у 6 больных диагностирована цереброваскулярная патология, двое из них имели в анамнезе перенесенный ишемический инсульт, четверо – транзиторную ишемическую атаку. Период отмывания (7 дней в соответствии с периодом средней жизни тромбоцитов) понадобился только 5 из 30 пациентов, остальные 25 человек на момент включения в исследование антиагрегантной терапии не получали.

Половине пациентов последовательно назначали оригинальный препарат клопидогрел (75 мг/сут) с заменой его на дженерик через 2 нед; оставшиеся больные получали препараты сравнения в обратном порядке.



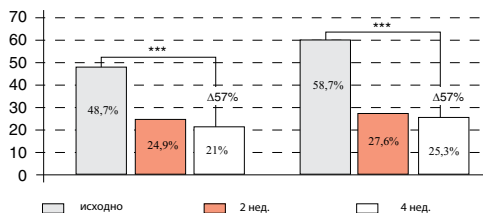


Рис. 2 Влияние изучаемых препаратов на агрегацию тромбоцитов, индуцированную 5 мкг/мл АДФ, при последовательном назначении препаратов в двух группах больных ИБС.
Примечание: $p < 0,001$ относительно исходных значений.

Дезагрегационную активность Плавикса и Эгитромба оценивали по АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов исходно и через 2 нед лечения каждым из препаратов.

Результаты: двухнедельный приём каждого препарата вызывал выраженное снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которое поддерживалось при замене оригинального клопидогрела на дженерик и наоборот. Динамика агрегации была идентичной независимо от стартового препарата (рис.2). Статистические различия показателей агрегации в ходе лечения оригинальным и воспроизведенным лекарственным средством не выявлены. Не выявлены также нежелательные явления, ассоциированные с приемом изученных препаратов.

Заключение. Препарат Эгитромб (Egis, Венгрия) является качественным дженериком с подтвержденной фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентностью оригинальному клопидогрелу (Плавикс, Sanofi-Aventis, Франция), что позволяет широко использовать его по показаниям, обозначенным для оригинального клопидогрела.

Публикации: В.В. Якусевич, А.С. Петроченко, В.А. Симонов, Н.Ю. Левшин, А.Д. Деев «Терапевтическая эквивалентность оригинального клопидогрела (Плавикс) и его дженерической копии (Эгитромб)». Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011;7(1):19-25.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

Сравнение нового дженерика и оригинального препарата рамиприла у больных артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

Протокол: открытое, рандомизированное, перекрестное исследование эффективности дженерического препарата рамиприла Хартил® (Эгис) и оригинального препарата Тритаце® у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-2-й степени с высоким сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы: включены 27 пациентов (14 мужчин и 13 женщин) с АГ 1-2-й степени с высоким риском, обусловленным сочетанием АГ с ишемической

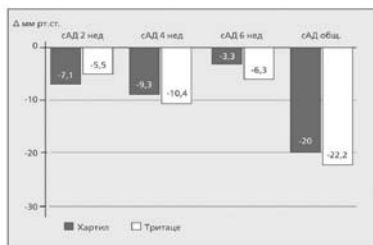


Рисунок 2. Изменение показателей САД в результате терапии (Δ САД)

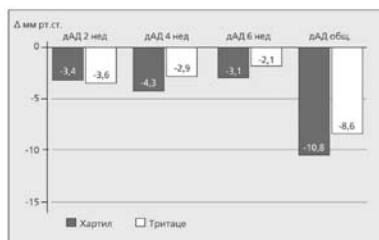


Рисунок 3. Изменение показателей ДАД в результате терапии (Δ ДАД)

болезнью сердца, сахарным диабетом, мозговым инсультом (в анамнезе). Каждый пациент поочередно получал в течение 6 недель дженерический и оригинальный препарат рамиприла. Антигипертензивная эффективность (целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст.) оценивалась каждые 2 недели. При неэффективности терапии дозу удваивали и добавляли амлодипин (Кардилопин, Эгис). Через 6 недель лечения первым препаратом проводили лечение вторым препаратом рамиприла.

Результаты. В результате 6-недельного лечения Хартилом средний уровень систолического АД (САД) снизился на 20,0 мм рт.ст. по сравнению с исходным, после 6-недельной терапии Тритаце – на 22,2 мм рт.ст. Средний уровень диастолического АД (ДАД) снизился на 10,8 и 8,6 мм рт.ст., соответственно (различия между препаратами незначимы). Назначение Кардилопина потребовалось 20 пациентам при лечении Хартилом и 16 – при терапии Тритаце. Достичь целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. удалось у 10 больных (38,5%) при лечении Хартилом и у 13 больных (50%) при использовании оригинального рамиприла (различия между препаратами незначимы).

Заключение

Показана терапевтическая эквивалентность дженерического препарата рамиприла Хартила и оригинального препарата рамиприла Тритаце.

Публикации: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Дмитриева Н., А., Лерман О.В., Толпыгина С.Н., Серажим А.А., Воронина В.П., Максимова М.А., Дроздова Л.Ю., Захарова А.В. «Сравнение нового дженерика и оригинального препарата рамиприла у больных артериальной гипертонией и высоким риском». Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6(1):20-28

ПРИЛОЖЕНИЕ 3.

Программа серии клинических исследований SMILE (SMILE-Pilot, SMILE, SMILE 2, SMILE 3 Ишемия, SMILE 4)

Открытые, параллельные, рандомизированные, плацебо-контролируемые (SMILE-Pilot, SMILE, SMILE 3 Ишемия) или сравнительные в группах (SMILE 2 SMILE 4) исследования у больных перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) проведенные для оценки безопасности терапии зофеноприлом и оценки влияния зофеноприла на снижение сердечно-сосудистого (СС) риска при добавлении зофеноприла к стандартной терапии в течение длительного времени (до одного года).

Протокол. Многоцентровые, открытые, параллельные, рандомизированные, плацебо-контролируемые (SMILE-Pilot, SMILE, SMILE 3 Ишемия) или сравнительные в группах (SMILE 2 SMILE 4) исследования у больных перенесших ОИМ.

Материал и методы. В пилотном исследовании SMILE (American Journal of Cardiology 1991) проводилась сравнение зофеноприла со стандартным лечением (плацебо) по показателям безопасности проводимой терапии (204 пациента). В исследовании SMILE (New England Journal of Medicine 1995, Am J Cardiol, 1996, Am J Hypertens, 1999) изучали 1556 больных, не получавших тромболитическую терапию, зофеноприл сравнивался с плацебо, оценивалась 6-недельная летальность и тяжелая сердечная недостаточность (СН) и летальность в течение 1 года. В исследовании SMILE-2 (Am Heart J, 2002) 1024 больных, получавших тромболитическую терапию, были разделены на группы сравнения пациентов получавших зофеноприл или лизиноприл. Оценивалась частота развития выраженной гипотонии и профиль безопасности лечения в течение 6 недель исследования. В исследовании SMILE 3 Ишемия (Am Heart J 2006) участвовало 349 больных с ФВ > 40%. 177 пациентов, принимавших зофеноприл, сравнивали с группой плацебо (172 пациента) по частоте возникновения ишемических событий в течение 6 месяцев после ОИМ. Исследование SMILE-4 охватывает 771 пациента с систолической дисфункцией левого желудочка, у которых сравнивали показатели сердечно-сосудистого риска после перенесенного ОИМ в течение одного года в группе зофеноприла и в группе рамиприла при добавлении к лечению в обеих группах ацетилсалициловой кислоты.

Результаты. В пилотном исследовании SMILE было показано отсутствие достоверных различий по показателям безопасности (тяжелые побочные эффекты и общая смертность) и достоверное уменьшение показателей СС риска (острые нефатальные СС осложнения и хронические нефатальные СС осложнения, $p < 0,001$) при добавлении зофеноприла к стандартному лечению. Исследование SMILE дало следующие основные результаты: комбинированное снижение смертности или развития СН у пациентов с ОИМ в течение 6 недель составило 34% по сравнению с группой контроля, отдаленную (через 10дин

год) смертность у больных ОИМ зофеноприл снижает на 29%, смертность в течение одного года в группе больных старше 70 лет (164 пациента) достоверно снизилась на 37,3% по сравнению с группой плацебо (191 пациент). В исследовании SMILE-2 отмечены достоверные различия по частоте возникновения тяжелой гипотонии: в первые 48 часов от начала ОИМ между группой зофеноприла (3,2%, n=504) и группой лизиноприла (5,8%, n=520, p=0,031) и в первые 5 дней от начала ОИМ между группой зофеноприла (4,4%, n=504) и группой лизиноприла (7,7%, n=520, p=0,017). Таким образом, зофеноприл достоверно вызывает меньше тяжелых осложнений (тяжелая гипотония) при раннем лечении ОИМ по сравнению с лизиноприлом. По результатам исследования SMILE 3 Ишемия было показано достоверное снижение общей ишемической нагрузки (как первичной конечной точки) в группе зофеноприла на 43,5% (p=0,001) по сравнению с группой плацебо (стандартное лечение). Также, по вторичным конечным точкам (ишемические осложнения) была показана достоверная разница (p<0,05) в пользу группы зофеноприла по сравнению с группой плацебо. Первичные результаты показывают значительное снижение неблагоприятных исходов у пациентов получавших зофеноприл (2p=0,028) в результате значительного уменьшения количества пациентов, госпитализированных по поводу СС осложнений (2p=0,009), а также пациентов с продолжающимся снижением ФВ ЛЖ (2p=0,031) Результаты исследования SMILE-4 подтверждают первичную гипотезу отличия клинического профиля различных ингибиторов АПФ.

Заключение. По данным серии клинических исследований SMILE убедительно доказан положительный терапевтический эффект (управляемый и прогнозируемый гипотензивный эффект, кардиопротективное антиишемическое действие) и клиническая безопасность длительного применения зофеноприла у пациентов высокого риска (больные с ОИМ).

Публикации: Г.Киякбаев «Зофеноприл при остром инфаркте миокарда: клиническое подтверждение кардиопротективных и вазопротективных свойств в исследовательском проекте SMILE» Врач, 2011, №4, стр. 14-20

Примечание. Дженерики: нет.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4.

Исследования EUTOPIA, MORE, VIOS: многоцентровые, двойные слепые, рандомизированные, плацебо-контролируемые, в параллельных группах

Эти клинические исследования проводились для оценки органопротективного эффекта олмесартана не связанного с основным терапевтическим эффектом (антигипертензивное действие) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Протокол. Многоцентровые, двойные слепые, рандомизированные, плацебо-контролируемые, в параллельных группах у пациентов с мягкой и умеренной формой АГ.

Материал и методы. Исследование EUTOPIA (Circulation, 2004) проведено на 199 пациентах с АГ и признаками микрососудистого воспаления) в течение 3 месяцев для оценки противовоспалительной активности БРА олмесартана: снижение уровней высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), высокочувствительного фактора некроза опухолей (вч-ФНО), интерлейкина-6 (ИЛ-6), моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1). Исследование MORE (Therapeutic Advances In Cardiovascular Disease, 2007) проведено на 155 пациентах с АГ в течение 2 лет и одного месяца для оценки антиатерогенного действия БРА олмесартана: снижение индекса интима/медиа и объема атероматозной бляшки в стенке артерии. Исследование VIOS (Journal Of The American Society Of Hypertension, 2008) проведено на 100 пациентах с мягкой АГ в течение 1 года и одного месяца для оценки уменьшения признаков ремоделирования мелких резистивных сосудов под действием БРА олмесартана: снижение индекса стенка сосуда/просвет сосуда (W/L) в сравнении с атенололом.

Результаты. В исследовании EUTOPIA доказано, что олмесартан достоверно снижает вч-СРБ через 6 и 12 недель непрерывной терапии ($p < 0,05$ и $p < 0,02$, соответственно), достоверно снижает вч-ФНО через 6 и 12 недель непрерывной терапии ($p < 0,02$ и $p < 0,01$, соответственно), достоверно снижает ИЛ-6 через 6 и 12 недель непрерывной терапии ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно), достоверно снижает MCP-1 через 6 и 12 недель непрерывной терапии ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно). В исследовании MORE показано, что непрерывная терапия олмесартаном к 104 неделе достоверно снизила как индекс интима/медиа ($p < 0,0001$ по сравнению с исходными значениями, атенолол показал значительно меньший эффект), так и объем атероматозной бляшки в стенке артерии ($p = 0,059$ по сравнению с исходными значениями, атенолол показал обратный эффект – незначительное увеличение бляшки). В исследовании VIOS выявлено, что через год непрерывной терапии олмесартаном признак ремоделирования стенки сосудов (индекс W/L) достоверно снижается ($p < 0,01$ по сравнению с исходными значениями). У атенолола достоверного снижения значений индекса не отмечено.

Заключение. Приведенные результаты трёх клинических исследований наглядно и достоверно показывают высокую органопротективную активность олмесартана у пациентов с АГ. Органопротективная активность олмесартана постоянна с течением проводимой терапии и не зависит от антигипертензивного его эффекта.

Публикации: Т.Е.Морозова «Место сартанов в лечении артериальной гипертензии. Акцент на олмесартан» Системные гипертензии, 2011, №2, стр. 26-31

Примечание. Дженерики: нет.