**КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени АЛЬ ФАРАБИ**

**Раушанова**

**Айжан Муратовна**

**Основы доказательной медицины**

*Учебно-методическое пособие*

Алматы

2018

УДК 616 (075.8)

ББК 53 я 73

О-96

Рекомендовано к изданию Ученым советом медицинского факультета высшей школы общественного здравоохранения и РИСО КазНУ им. аль-Фараби (протокол № 11 от 8.06.2018 )

**Рецензент:**

**-** заведующая кафедрой эпидемиологии, биомедстатистики и доказательной медицины

КазНУ им.аль-Фараби

к.м.н. Романова Ж.В.

Учебно-методическое пособие освещает основные вопросы эпидемиологии и доказательной медицины: значение для клинической практики и общественного здравоохранения; формулировка клинических вопросов; типы клинических исследований. Большое внимание уделено клиническим рекомендациям.

Учебное-методическое пособие предназначено для студентов, магистрантов обучающихся по специальности «Общественное здравоохранение», может быть использовано слушателями курсов переподготовки и повышения квалификации по специальности «Общественное здравоохранение» и «Менеджмент здравоохранения».

ISBN 978-601-04-3235-2

**ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ, ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

**Абсолютная частота** - это частота, которая показывает какая часть от всех наблюдаемых людей имеет этот признак.

**Аналитическая статистика** применяется для того, чтобы показать, как эффект одного лечения отличается от другого, для сопоставления лечебных эффектов применения этих средств. В аналитическом исследовании исследование движется от гипотезы к построению выборочного исследования для ее проверки и к получению выводов, которые можно отнести ко всей популяции с определенной вероятностью.

**Анализ чувствительности –** метод, используемый в мета-анализе, фармако-экономике и анализе принятия решений для оценки влияния различных параметров на конечный результат.

**Болезненность** *-* распространенность зарегистрированных заболеваний как вновь возникших, так и ранее существующих при первичном обращении в календарном году.

**Выборка -** произвольный отбор подгруппы элементов из основной совокупности, характеристики которых используются для оценки всей совокупности в целом.

**Группа риска** – группа лиц с наличием различных факторов риска возникновения заболеваний, в которой должно планироваться проведение профилактических мерроприятий.

**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.

**Доверительный интервал** – статистический показатель, позволяющий оценить, в каких пределах может находиться истинное значение параметра в популяции; диапазон колебаний истинных значений.

**Естественное движение-** совокупность рождений и смертей, изменяющих численность населения естественным путем. Естественный прирост населения - абсолютная величина разности между числами родившихся и умерших за определенный промежуток времени.

**Заболеваемость**- совокупность вновь возникших заболеваний за календарный год.

**Рождаемость** - [демографический](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B5%D0%BC%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%84%D0%B8%D1%8F) параметр, обычно определяемый как количество рождений за определённый период на 1000 жителей. Это способность популяции увеличивать свою численность в единицу времени за счет появления новых особей в процессе размножения.

**Распространенность*-*** распространенность (частота) болезней населения.

**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.

**Истинноотрицательный результат:** отрицательный результат диагностического теста в отсутствии у больного искомого состояния или заболевания.

**Истинноположительный результат:** положительный результат диагностического теста при наличии у больного искомого состояния или заболевания.

**Истинная заболеваемость** – обращаемость плюс заболеваемость по медосмотрам, минус не подтвердившиеся при медосмотрах диагнозы.

**Инвалидизация** -утрата трудоспособности вследствие болезни, переход на положение инвалида.

**Качество жизни –** категория, включающая в себя сочетание условий жизнеобеспечения и состояния здоровья, позволяющих достичь физического, психического и социального благополучия и самореализации. Это оптимальное состояние и степень восприятия отдельными людьми и населением в целом того, как удовлетворяются их потребности и предоставляются возможности для достижения благополучия и самореализации.

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

**Когорта** – группа лиц, изначально объединенных каким-либо общим признаком и наблюдаемых в течение определенного периода времени, чтобы проследить, что с ними произойдет в дальнейшем.

**Ложноотрицательный результат:** отрицательный результат диагностического теста при наличии у больного искомого состояния или заболевания.

**Ложноположительный результат:** положительный результат диагностического теста в отсутствие у больного искомого состояния или заболевания.

**Мета–анализ** – количественный анализ объединенных результатов нескольких клинических исследований одного и того же вмешательства. Такой подход обеспечивает большую статистическую мощность, чем в каждом отдельном испытании за счет увеличения размера выборки.

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

**Обращаемость за медицинской помощью** – абсолютное число больных, впервые обратившихся за медицинской помощью по поводу заболевания.

**Относительная частота (вероятность)** – абсолютная частота соотнесенная с числом наблюдений. Для выражения относительной частоты редких событий вводят подобные процентам выражения: 1/1000, 1/10 000, 1/100 000,1/ 1 000 000.

**Относительный риск, или отношение рисков** – отношение заболеваемости среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию факторов риска.

**Отношение правдоподобия** – это отношение вероятности получить положительный результат диагностического теста у больных к вероятности получить положительный результат у здоровых лиц.

**Плацебо –** препарат, который может быть в виде таблеток, капсул, раствора, содержащий фармакологически неактивные компоненты.Его эффективность может объяснятся лишь психологическим фактором, а не объективным эффектом. По виду, цвету, запаху и другим внешним признакам плацебо не должно отличаться от изучаемого препарата.

**Препарат сравнения (Comparator Drug). Препарату сравнения относится** плацебо или активное вещество, эффективность и безопасность которого заранее известны.

**Пригодность (Validity) -** соответствие теста своему назначению. Однозначный критерий пригодности отсутствует, поскольку её можно определить по разному.

**Первичная заболеваемость (инцидент)** – число новых событий в популяции в фиксированное время.

**Популяция –** совокупность индивидуумов, из которой отбирается выборка, и на которую могут быть распространены все результаты, полученные для этой выборки. Популяция может представлять собой все население или же состоять из пациентов, госпитализированных в определенную клинику, или из пациентов с определенным заболеванием.

**Посещаемость** - это все первичные и повторные обращения за медицинской помощью.

**Пропорция** - отношение двух величин из которых находящиеся в числителе входит в знаменатель.

**Прогностическая ценность**(predictive value) - вероятность наличия заболевания при известном результате диагностического теста.

**Протокол** – документ, регламентирующий испытание, включая обоснование, цели, статистический анализ, методологию, условия проведения, и др.

**Плацебо –** лекарственная форма, неотличимая от исследуемого препарата по внешнему виду, цвету, вкусу и запаху, но не оказывающая специфического действия.

**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.

**Профилактика первичная** – вмешательства, направленные на предупреждение возникновения болезни, обычно за счет устранения ее причин.

**Профилактика вторичная** – это вмешательства, направленные на то, чтобы замедлить или остановить развитие заболевания у больных.

**Профилактика третичная** – мероприятия, направленные на предотвращение ухудшения течения или осложнений заболевания после того, как болезнь проявилась.

**Размер выборки** – это количество больных, которых необходимо включить в исследование, для исключения случайности в качестве объяснения полученного результата.

**Размер эффекта -** сводный показатель эффективности вмешательства, в котором отражены непрерывные (например, рост, масса тела или сумма баллов по шкале выраженности симптомов), а не дихотомические данные (например, наступление смерти, развитие инфаркта миокарда).

**Рандомизация** – процедура, обеспечивающая случайное распределение больных в экспериментальную и контрольную группы.

**Распространенность** – это частота некоторого состояния в группе. Рассчитывается: отношение числа лиц, у которых на момент обследования наблюдается или болезнь или исход, к числу всех лиц в группе.

**Смертность -** [статистический](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0) показатель, оценивающий количество [смертей](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BC%D0%B5%D1%80%D1%82%D1%8C). Характеризуется показателем смертности, равным числу смертей на 1 000 населения за 1 год.

**Скрининг** – массовое обследование лиц, не считающих себя больными, для выявления скрыто протекающих заболеваний или других состояний.

**Специфичность диагностического теста** – при отсутствии болезни вероятность отрицательного результата диагностического теста.

**Слепой метод** – это процедура, обеспечивающая отсутствие информации о том, к какой группе – основной 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.

**Точность теста** – доля правильных результатов теста в общем количестве полученных результатов.

**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.

**Чувствительность диагностического теста** – вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни.

**Шансы** – отношения частоты наступления события к частоте не наступления события.

**Фактор -** это признак, который изучает возможные причины заболевания. Признаком может быть особенность субъекта, его поведение, особенности окружающей среды.

**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: распределение, всасывание, биотрансформацию и выведение. Фармакодинамика препарата оценивается по его эффективности, переносимости, безопасности.

**Физическое развитие -** динамический процесс роста, т.е. увеличение длины и массы тела, развитие органов и систем организма и так далее и биологического созревания ребёнка в определённом периоде детства.

**Экспериментальная группа** – это группа, подвергающаяся вмешательству в ходе исследования. Иначе называется группой лечения, основной группой или группой вмешательства.

**ВВЕДЕНИЕ**

Состояние медицинской науки и здравоохранения на современном этапе диктует необходимость разработки и применения новых подходов и технологий анализа, сбора, обобщения и интерпретации научной информации, позволяющих преобразовывать результаты исследований в ясные, четкие рекомендации, как для врачей, так и для всей системы здравоохранения в целом.

Прежде чем применить тот или иной метод [профилактики](http://medspecial.ru/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0/), диагностики илилечения необходимо иметь доказательства [эффективности](http://medspecial.ru/wiki/%D0%AD%D1%84%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C/) используемого метода. И здесь важно не путать: не нужно доказывать неэффективность, нужно доказать именно эффективность.

Каждое клиническое решение должно базироваться на строго доказанных научных фактах. Этот постулат получил название «Evidence-based Medicine», или «медицины, основанной на доказательствах» (доказательной медицины) было предложено канадскими учеными из университета Мак Мастера в Торонто в 1990 году. Вскоре это понятие быстро распространилось и нашло сторонников в разных странах мира. Во многих странах, организованы центры доказательной медицины, которые начинают играть существенную роль в работе национальных служб здравоохранения.

Однако, существует мнение определенных критиков, что доказательная медицина - это так называемое «модное направление», исходящее от молодых, самоуверенных и крайне многочисленных медиков, стремящихся принизить работу опытных клиницистов путем сочетания эпидемиологических терминов и статистических манипуляций. Согласно другому критическому определению, доказательная медицина – это то, что ни одно медицинское вмешательство не может быть произведено врачом, медсестрой или кем-либо, пока не будут опубликованы результаты нескольких крупных и дорогих испытаний. Для того, чтобы опровергнуть мнение данных критиков, необходимо понимать, что в поисках решения клинической проблемы, врач может обращаться к разным источникам информации - книги, учебники, советы коллег, статьи, личный опыт, но при этом он будет получать разнообразные, порой взаимоисключающие данные и рекомендации. Теоретические представления о механизмах заболевания на основе сведений, полученных из анатомии, физиологии, биохимии и других областей знания и опыта, в большинстве случаев не позволяют сделать однозначный прогноз относительно этиологии заболевания и выбрать правильный метод лечения. Слишком много неизвестных факторов, таких как генетические, психологические, социальные, экологические, которые влияют на течение и исход болезни. Таким образом, клинические прогнозы, основанные на теоретических представлениях о механизмах болезни, следует рассматривать только как гипотезы. Но гипотезы должны пройти проверку в ходе клинических исследований. Поэтому другой важнейший принцип ДМ это, то, что при диагностике и выборе метода лечения «вес» каждого факта тем больше, чем строже научная методика исследования, в ходе которого этот факт получен.

Использование доказательной медицины в практике требует от врача постоянной оценки своей врачебной деятельности. Сформулировали ли мы вопросы в “правильной” форме? Смогли ли мы достаточно быстро найти нужные доказательства? Уверены ли мы в том, что правильно отобрали достоверные и отделили сомнительные результаты исследований, и правильно ли классифицировали доказательства в иерархическом порядке? Разумно ли мы применили эти доказательства, с учетом индивидуальных особенностей данного конкретного пациента? Практика доказательной медицины требует подготовки и опыта.

Арчи  Кокран (Archie Cochrane) описал, как представить научные исследования вниманию клиницистов и сделать результаты исследования стимулом для обсуждения и внимательного анализа. Его совместные с коллегами из Британского Медицинского Исследовательского Совета усилия внесли существенный вклад в то, что сегодня называют доказательной медициной.

Главнейший принцип доказательной медицины - каждое решение в медицине должно основываться на строго доказанных научных фактах.

Основной целью внедрения принципов доказательной медицины в практику здравоохранения является оптимизация качества оказания медицинской помощи с точки зрения безопасности, эффективности, стоимости и других значимых факторов.

Доказательная медицина отвечает на прикладные вопросы, т.е. оцениваются исходы не столько суррогатные, сколько отдаленные клинические эффекты, т.е. клинически важные исходы, как – выздоровление осложнения, инвалидизация, смерть.

**ГЛАВА 1.**

**Доказательная медицина для клинической практики**

**1.1 История развития доказательной медицины**

Доказательная медицина была предложена как отдельное направление в начале 1990-х годов. Первоначальным фокусом в этом направлении была клиническая помощь. За прошедшее десятилетие был отмечен беспрецедентный интерес к доказательной медицине и акцент на использовании инновационных методов и протоколов для предоставления достоверной и надежной информации для здравоохранения. Таким образом, по крайней мере, предполагается, что решения вопросов в области здравоохранения все чаще основываются на научно обоснованных доказательствах, а не на экспертном заключении или клиническом опыте.

Сакетт описывает основные причины широкого распространения доказательной медицины:

* Повседневная необходимость в достоверной информации о методах диагностики, профилактики, лечении, оценки прогноза;
* Неадекватность традиционных источников, так как: они устаревают к моменту их появления; нередко эти источники неправильные; основываются на мнении экспертов; не эффективные; слишком большой объем информации и вариабельные по своей достоверности, для применения в клинической практике;
* Расхождение между диагностическими возможностями и клиническим мышлением.
* В клинических условиях занятые врачи ограничены во времени для нахождения необходимого доказательства того или иного метода диагностики, профилактики, лечения;

Гайатт Гордон из Университета Мак-мастер в 1990 году представил новую концепцию «Научная медицина». Во многих странах организованы центры доказательной медицины, которые начинают играть существенную роль в работе национальных служб здравоохранения. Но как тогда не существовало, так и в настоящее время нет единого определения. Эта концепция была новым методом медицинского образования, предложенная Сакеттом. В русскоязычной литературе словосочетание «доказательная медицина» является не вполне корректным переводом фразы «evidence-based medicine». Такая языковая интерпретация термина нередко ошибочно воспринимается как бинарное понятие «да нет» или «доказано не доказано». В действительности в основе evidence-based medicine лежит неопределённость клинической ситуации и вероятность клинического события. Упрощение сущности доказательности медицины приводит к тому, что происходят серьёзные и принципиальные искажения в понимании и использовании методологии научно обоснованной медицинской практики. В публикациях, которые претендуют на определённый уровень доказательности, приводится количественная оценка вероятности, в соответствии с которой врач должен самостоятельно определить научную значимость и клиническую целесообразность использования результатов исследований. «Уровень доказательности» лишь определяет степень доверия к результату исследования. Позже Гайят предложил доказательную медицину в качестве основного курса в программах обучения резидентуры. Фейнштейн предложил концепцию «Клиническая эпидемиология» как новое направление в медицинском образовании, которое представляет собой комбинацию статистических методов эпидемиологии и клинических выводов. Он критиковал исследования общественного здравоохранения как отсутствие строгости в отношении определенных гипотез, предвзятости, плохих данных и необоснованного вывода причин. Клиническая эпидемиология была позже определена Сакеттом как «применение врачом эпидемиологических и биометрических методов для изучения диагностического и терапевтического процесса с целью улучшения состояния здоровья».

В серии статей в журнале Canadian Medical Association Journal, Sackett et al. представил «Критическую оценку» как новый метод чтения медицинской литературы. Они потребовали, чтобы учитывалась точка зрения не только читателей литературы, но и пользователей информации. Соответственно, они внедрили концепцию «рекомендации по клинической практике», которая может использоваться всеми клиницистами для понимания и применения конкретной литературы. После этого было создано Кокрановское сотрудничество; название учреждения является данью Archie Cochrane и его усилиями по устранению предвзятости в клинических исследованиях с помощью рандомизированных контролируемых исследований. Концепция, которую Кокрейн предложил в своей книге «Эффективность и эффективность: случайные размышления о медицинских услугах», иногда рассматривается как отправная точка доказательной медицины. Cochrane.

К 2006 году Кокрановские обзоры  
содержали около 2750 полных обзоров и  
1700 протоколов. **Кокрановское сотрудничество основано на определенных принципах:** минимизация предвзятости и систематических ошибок; энтузиазм участников; дух сотрудничества; отсутствие дублирования в работе; постоянное обновление данных; актуальность обзоров; доступность обзоров; постоянное повышение качества работы. Классическим и одним из первых систематических Кокрановских обзоров является обобщение семи рандомизированных испытаний эффективности глюкокортикоидов при угрозе прерывания беременности. Указанные семь исследований имели разнонаправленные результаты и выводы. После их объединения в систематическом обзоре выяснилось, что эффективность использования глюкокортикоидов при угрозе прерывания беременности составляет 30 – 50%.

Авторы обзора задали свою задачу очень методично, шаг за шагом, разработать план, называемый протоколом. Протокол описывает шаги, которые будут выполняться при подготовке обзора. Кокрановские протоколы публикуются в Кокрановской библиотеке, чтобы люди могли давать комментарии для их улучшения до того, как будет проведен фактический обзор.

Протокол описывает:

• способ обнаружения существующих исследований;

• как оцениваются соответствующие исследования с точки зрения их полезности при ответе на вопрос обзора;

• как результаты отдельных исследований объединяются, чтобы дать общую меру эффективности (выгоды и вред) - статистические методы, используемые для объединения результатов, называются мета-анализом.

**1.2 Понятие доказательной медицины**

Основными причинами появления доказательной медицины стали нехватка средств и безудержный рост расходов на здравоохранение, когда среди многочисленных медицинских вмешательств возникла необходимость выбирать обладающие наибольшей эффективностью, переносимостью и безопасностью.

При этом стало очевидно, что новизна или высокая стоимость нового диагностического или лечебного метода не являются гарантией их высокой эффективности.

Прежде всего, следует понимать, что доказательная медицина не является отраслью медицины, это не более чем инструмент, помогающий принять правильное решение.

В 1996 году Сакет и др. определили доказательную медицину как «добросовестное, явное и разумное использование имеющихся лучших доказательств при принятии решений об уходе за отдельными пациентами».

Ни один практикующий врач не обладает достаточным опытом, позволяющим свободно ориентироваться во всем многообразии клинических ситуаций. Информация в учебниках, руководствах и справочниках зачастую устаревает еще до их публикации, а возраст проводящего лечение опытного врача отрицательно коррелирует с эффективностью лечения. Поэтому поставщики медицинских услуг должны быть добросовестными, ясными и разумными при принятии решений в отношении новых знаний и методы их лечения должны быть применимы индивидуально для каждого пациента. Сегодня любой человек может в течение нескольких минут получить сведения о сотнях или тысячах медицинских статей по интересующей его проблеме в интернете. Однако, чтобы использовать полученную информацию на практике, ее необходимо не только тщательно проанализировать, но и обобщить, а значит нужен обоснованный профессиональный медицинский подход.

Доказательная медицина - это процесс систематического поиска, оценки и использования результатов, полученных в хорошо спроектированных и проведенных клинических исследованиях для оптимизации и применения клинических решений. Следовательно, основная концепция доказательной медицины заключается в выборе и приобретении медицинской информации и применении выбранной информации для отдельных пациентов, чтобы принять решение о проведении лечения, если есть доказательства того, что лечение может принести пользу. Доказательная медицина – это усиление традиционных навыков клинициста в диагностике, лечении, профилактике и других областях путем систематического формулирования вопросов и применения математических оценок вероятности и риска.

Доказательная медицина (ДМ) - это подход в медицинской практике, призванный оптимизировать процесс принятия решений, подчеркивая использование доказательств из хорошо продуманных и хорошо проведенных исследований.

Доказательная медицина (ДМ) ***–*** это разновидность медицинской практики, отличающаяся применением к лечению отдельного пациента только тех вмешательств, полезность которых доказана в доброкачественных научных исследованиях. Одним из аспектов практического применения принципов ДМ – это разработка клинических рекомендаций для практических врачей и внедрение систем стандартизации в здравоохранении, направленные на повышение качества оказания медицинской помощи.

Доказательная медицина - это использование научного метода для организации и применения текущих данных для улучшения решений в области здравоохранения. Лучшая доступная наука сочетается с клиническим опытом медицинского работника и ценностями пациента, чтобы получить лучшее медицинское решение для пациента.

**Алгоритм использования принципов доказательной медицины** **заключается в следующем:**

1) формулировка проблемы;

2) поиск литературных данных по проблеме.

3) оценка достоверности найденной информации и ее обобщение. Этот этап является ключевым и наиболее принципиальным. Доказательства эффективности лечебных вмешательств, как правило, получают в нескольких, иногда десятках клинических исследований. Их результаты обобщаются в систематизированных обзорах. На основании таких обзоров обычно проводится мета-анализ — обобщение и статистический анализ. К несомненным преимуществам мета-анализа относятся возможность увеличения статистической мощности исследования и, следовательно, точности оценки эффекта анализируемого вмешательства. Однако необходимо помнить, что результаты мета-анализа, как и любого научного исследования, не являются непогрешимыми;

4) полученные результаты применяются на практике и/или распространяются (публикуются). Концепции доказательной медицины распространяются по трем основным направлениям

* 1. **С чего начинается доказательная медицина?**

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. Пациенты и врачи ежедневно сталкиваются с ненадежной медицинской информацией. Если рассмотреть к примеру многочисленные рекламные ролики, где демонстрируется высокая эффективность какого-либо нового препарата по сравнению с «обычным», показанная, как утверждается, в ходе научного исследования.

Растущая потребность в критической оценке медицинской информации с целью установления её надежности и достоверности привела к необходимости выработки концепции [доказательной медицины](http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31408147" \o "Доказательная медицина (Обзор материала провела Хампиева Л.М.)" \t "_parent) (ДМ).

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.

При решении клинических проблем у врача нет возможности неторо­пливо изучать литературу. Для эффективного решения проблем у врача должен быть клинический опыт и знания, для успешного поиска нужной клинической информации в рамках доказательной медицины большое значение придается умению правильно сформулировать клинический вопрос, выбору доступных баз клинических данных и методологии поиска (по ключевым словам или словосочетаниям, авторам и т. д.) доказательств для решения клинической проблемы. Доказательная медицина начинается с клинического вопроса. Без постоянной переоценки, медицинский работник не будет уверен в том, что воздействие, которое у них есть, является положительным или отрицательным. Доказательная медицина - это вечное колесо улучшения, а не одноразовый линейный процесс. Клинический вопрос - это проблема, с которой врач обращается к пациенту. После формулирования клинического вопроса запрашиваются соответствующие научные данные, которые относятся к клиническому вопросу. Научные данные включают результаты исследования и мнения. Когда формируется вопрос необходимо 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:

– формулироваться таким образом, чтобы их можно было выразить в форматизированных запросах поисковых машин для получения точных результатов поиска;

– непосредственно относиться к соответствующему клиническому случаю;

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.

Не все данные имеют одинаковую силу. Рекомендации эксперта не столь надежны, как результаты хорошо проведенного исследования, что не так хорошо, как результаты набора хорошо проведенных исследований. Таким образом, в доказательной медицине уровни доказательств или данных должны оцениваться в соответствии с их относительной прочностью. При принятии клинических решений следует уделять больше внимания более сильным доказательствам. Доказательная медицина, основанная на доказательствах, ставит самый высокий вес на рандомизированно контролируемые испытания. Хотя рандомизированные контролируемые исследования не всегда могут быть возможными или осуществимыми. Если процесс заболевания имеет очень низкую распространенность, это может быть чрезвычайно труднодоступным или невозможным для получения достаточного количества участников для исследования.

***Компоненты клинического вопроса***

Сторонники доказательной медицины предложили своеобразную «схему» хорошо сформулированного вопроса, которая носит название PICO. Клинический вопрос должен быть релевантным «помощником» для пациента и врача, который облегчает поиск ответа. Первоочередной шаг научно обоснованной практики (доказательной медицины) — точная формулировка «сфокусированного» вопроса. Метод ПИКО:

***Patient*** - целевой контингент (пациент или популяция): кого имеют ввиду?

На первом этапе формулирования клинического вопроса следует подумать о пациенте 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.

***Intervention*** – (иногда Exposure) — вмешательство, (воздействие): что в отношении пациентов делают или что с ними происходит?

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 диагнозе это могут быть тесты или скрининговый алгоритм; в терапии- лекарство или консультирование больного. Если ваш вопрос касается патогенеза и этиологии заболевания, то средством воздействия может быть фактор внешней среды или какой-либо повреждающий агент.

Экономическая оценка технологий, использующихся в здравоохранении.

***Comparison*** – сравнение (контроль), в сравнении с какими вмешательствами (с невмешательством): какова альтернатива?

На третьем этапе следует задуматься, что бы вы делали, если бы не применили данного вмешательства. На этом этапе важно задуматься об имеющихся альтернативных подходах к решению сложившейся 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.

***Outcome*** – исход (результат), которого мы хотим добиться, или на который мы ориентируемся: как можно измерить результат вмешательства или воздействия? 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 не фатальных 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.).

*Критерии оценки исходов*

*Окончательные –* качество жизни, продолжительность жизни, риск развития серьезных заболеваний, осложнений.

*Промежуточные –* динамика физиологических параметров.

На английский манер эту схему вопроса обозначают как PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome).

**1.4 Типы принятия решений в клинической практике**

1. *Принятие решений, основанных на мнении эксперта*. Ценность данного типа тогда, когда клинические случаи встречаются редко. Нередко эксперт в какой-то конкретной клинической области может дать менее объективный обзор имеющихся сведений, чем не эксперт, непредубежденно относящийся к информации.

2. *Принятие решений, основанных на клиническом опыте.* Решения по определенным вопросам должны основываться на коллективном опыте большого количества врачей, лечивших миллионы больных, а не только на том, что увидели и почувствовали мы сами.

3. *Принятие решений, основанных на минимизации затрат.* На самом деле, медицинская помощь оказывается в рамках ограниченного бюджета и приходится учитывать затраты. Клинические решения, принимаемые только на основании затрат, обычно безрезультатны.

На сегодняшний день имеет место усиления влияния медицины, основанной на доказательствах, так как несмотря на бурный прогресс фундаментальных медико-биологических наук, наши знания о человеке не носят и, наверное, никогда не будут носить исчерпывающий характер. Реакции организма и окружающая его природная и социальная среда настолько многообразны и многофакторный, что их воздействия и взаимодействия порой трудно прогнозируемы. В связи с этим, только на основании теоретических знаний о болезни и ее развитии, мы не можем создать эффективный и безопасный метод лечения, одинаково хорошо работающий в большинстве случаев. И становится очевидным необходимость нового современного подхода в принятии решений, т.е. теоретическая эффективность и безопасность любого вмешательства (диагностическое, лечебное, профилактика и т.д.) должны иметь доказательную базу и ***каждое решение приниматься осмысленно, на доказанных случаях медицины – это есть медицина будущего и настоящая.***

**Самостоятельная работа**

**Тестовые вопросы**

1. **Доказательная медицина – это…**
2. Мнение или личный опыт ведущих специалистов, академиков или профессоров, мнение группы экспертов, мнение руководителей, авторитетов в определенных отраслях медицины. Это технология сбора, критического анализа, обобщения и интерпретации научной информации.
3. Комплекс электронных баз данных сети Интернет по всем разделам медицины. Это технология сбора, критического анализа, обобщения и интерпретации научной информации.
4. Комплекс электронных баз данных сети Интернет, специализированных библиотек и журналов по всем разделам медицины. Это технология сбора, критического анализа, обобщения и интерпретации научной информации.
5. Добросовестное, точное и осмысленное использование любых результатов клинических исследований для выбора метода лечения и профилактических мероприятий для конкретного больного. Это технология сбора, критического анализа, обобщения и интерпретации научной информации.
6. Добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора метода диагностики, лечения и профилактических мероприятий для конкретного больного. Это технология сбора, критического анализа, обобщения и интерпретации научной информации.
7. **Результатом оценки технологий здравоохранения может быть:**
8. Вклад в улучшение знаний, качества медицинской помощи, улучшения стандартов, руководств, протоколов, совершенствования планирования и прогнозирования развития здравоохранения.
9. Вклад в развитие новых медицинских технологий, инновационных разработок, научных исследований
10. Реформирование медицинской науки и образования, клинической медицины
11. Использование данных об экономической эффективности новых препаратов и методов лечения.
12. **Формула PICO для преобразования проблемы в вопрос – это:**

1**.** Популяция, вмешательство, сравнение, исход.

2. Пациенты, вмешательство, лечение, результат

3. Пациенты, прогноз, внедрение, оценка

4. Целевая группа, вид вмешательства, этиология, исход

1. **Принятие решения, основанное на клиническом опыте утверждает, что:**
2. Решения по определенным вопросам должны основываться на коллективном опыте большого количества врачей, лечивших миллионы больных, а не только на том, что увидели и почувствовали мы сами.
3. Медицинская помощь оказывается в рамках ограниченного бюджета и приходится учитывать затраты. Клинические решения, принимаемые только на основании затрат, обычно безрезультатны.
4. Эксперт в какой-то конкретной клинической области может дать менее объективный обзор имеющихся сведений, чем не эксперт, непредубежденно относящийся к информации.
5. Теоретическая эффективность и безопасность любого вмешательства (диагностическое, лечебное, профилактика и т.д.) должны иметь доказательную базу.
6. **Укажите правильно сформулированный вопрос, состоящий из четырех компонентов ПИКО?**
7. Какова наилучшая первоочередная терапия при повышении давления в пожилом возрасте?
8. Определите терапию для лечения больных с артериальной гипертензией?
9. Почему для лечения больных с артериальной гипертонией назначают гипотензивную терапию.
10. Какие препараты снижают артериальное давление у пожилых людей?

**6)** **Почему возник интерес к научно-обоснованной практике?**

1. Значительными различиями в применении методов лечения, диагностики, в уходе за пациентами, в результатах и стоимости лечебных вмешательств.

2. Большое количество пациентов не получают эффективное лечение.

3. Существующие источники информации не адекватны, очень сильно отличаются друг от друга достоверностью, что препятствует применению их в лечебной практике.

4. Все вышеперечисленное верно.

5. Нет правильного ответа.

**7) Укажите правильно сформулированный вопрос, состоящий из четырех компонентов ПИКО?**

1. Предотвращает ли прием антисекреторных препаратов образованию язвы желудка у больных, длительно получающих аспирин?

2. Прием антисекреторных перпаратов предотвращает ли образование язвы желудка?

3. Какой антисекреторный препарат предотвращает образование язвы желудка?

4. Все вышеперечисленное верно.

**8) Процесс принятия клинических решений с позиции доказательной медицины.**

1. Формулирование клинического вопроса. Поиск и выявление лучших обоснованных данных для ответа на этот вопрос. Критическая оценка отобранных данных. Внедрение результатов этой оценки в клиническую практику. Оценка результатов проделанной работы.

2. Формулирование проблемы. Поиск и выявление лучших обоснованных данных для ответа на этот вопрос. Критическая оценка результатов. Внедрение результатов этой оценки в клиническую практику. Оценка результатов проделанной работы.

3. Формулирование клинического вопроса. Поиск и выявление лучших обоснованных данных для ответа на этот вопрос. Внедрение результатов этой оценки в клиническую практику. Оценка результатов проделанной работы.

4. Формулирование клинического вопроса. Выявление лучших данных для ответа на этот поставленный вопрос. Критическая оценка отобранных данных. Внедрение результатов этой оценки в клиническую практику. Оценка результатов проделанной работы.

*Письменное задание:*

Составьте клинический вопрос и разложите его по ПИКО.

**ГЛАВА 2.**

**ТИПЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Значимость клинических исследований заключается в том, что они необходимы в поиске эффективных и безопасных методов диагностики, лечения и профилактики и, на этой основе, создании клинических рекомендаций для широкого клинического применения. Использование принципов доказательной медицины предполагает сочетание оптимальных доказательств, полученных путем систематизированного анализа клинических исследований и индивидуального клинического опыта.

**2.1 Дизайн клинических исследований**

- план, проект, набросок, конструкция.

Протокол - это основной документ, определяющий порядок проведения исследования.

Клиническое исследование - это научное исследование, которое проводится с участием людей, с целью оценки эффективности и безопасности нового исследуемого лекарственного продукта, процедуры, нового лекарственного средства или устройства, которое находится в стадии разработки, но потенциально еще не одобрено органом здравоохранения.

Клиническое исследование всегда начинается с разработки протокола.

Пункты планирования клинического исследования:

* Формирование гипотезы;
* Цель исследования;
* Задачи исследования;
* Планирование этичных и эффективных способов контроля;
* Мощность и объем выборки;
* Методика отбора испытуемых (включения/исключения);
* Проведение вмешательства;
* Регистрация результатов;
* Статистическая обработка данных.

Исследователь еще до начала работы должен четко представить, что и как он будет делать на каждом этапе.

***Формирование гипотезы:***

Выдвижение гипотезы – это то, с чего начинается любое исследование. Гипотеза – это сформулированное предположение о наличии или отсутствии взаимосвязи между какими-то событиями. Гипотезы определяют целесообразность проведения новых исследований, способствуют развитию различных научных областей, позволяют проверить теории, на которых они основаны. В статистике существует понятие «нулевой гипотезы» – это предположения, что полученные в исследовании различия случайны и обычно нулевая гипотеза формулируется как «обратное» тому, что требуется доказать.

Общеизвестное значение «P» ([англ.](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%B9%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%8F%D0%B7%D1%8B%D0%BA) *P-value*) – это вероятность того, что сформулированная нами нулевая гипотеза верна. Т.е. при р <0,05 вероятность менее 5%, что считается статистически значимым доказательством правильности утверждения, обратного нулевой гипотезе.Вероятности ошибки, при которой допустимо отвергнуть нулевую гипотезу и принять альтернативную гипотезу, зависит от каждого конкретного случая. Характером исследуемой ситуации в значительной степени определяется эта вероятность. Чем больше требуемая вероятность, с которой надо избежать ошибочного решения, тем более узкими выбираются границы вероятности ошибки, при которой отвергается нулевая гипотеза, так называемый доверительный интервал вероятности. Обычно в медицинских исследованиях используют 5% вероятность ошибки.

***Цели исследования:***

* Определение терапевтического эффекта лекарственного средства, процедуры, устройства по сравнению с контрольной группой;
* Оценка побочных эффектов;
* Изучение критериев качества жизни и оценка стоимости лечения.

***Задачи исследования***

Задачи исследования обязательно должны быть четкими и конкретными. До начала планируемого исследования все цели и задачи должны быть определены. Слишком много вопросов в рамках одного клинического исследования ставить не следует – это может быть причиной недостоверности полученных ответов на большинство из них.

***Планирование эффективных и этичных технологий контроля***

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

1. Плацебо-контроль;
2. Контроль исходного состояния;

3. Активный контроль;

4. Контроль по архивным данным.

*Плацебо-контроль (placebo control)*

В данном типе наличие эффекта плацебо уже давно известно. При проведении клинических исследований необходимо помнить, что плацебо-контролируемые исследования позволяют довольно точно продемонстрировать эффективность проводимой терапии, однако технология плацебо-контроля является этичной только в тех случаях, когда испытуемый не получает существенного вреда для здоровья, обходясь без лекарств. Плацебо – это пустышка, которая представляет собой неактивное средство, которое по форме, по запаху, по цвету, по вкусу и т. д. не отличается от основного изучаемого лекарственного препарата.

*Контроль исходного состояния (baseline control)*

Во всех клинических исследованиях использование метода контроля исходного состояния проводят, в той или иной форме. У каждого испытуемого оценка исходных данных должна проводиться до использования экспериментального лечения, причем оцениваться должны все параметры, так или иначе подверженные изменению на фоне проводимого лечения. При проведении любого клинического исследования определение исходных данных важно, так как при оценке безопасности и эффективности сравнение полученных результатов будет проводиться именно с параметрами, которые были до лечения.

*Активный контроль (active control)*

Исследуемое лечение при использовании технологии активного контроля сравнивают с другим активным видом лечения, эффективность которого доказана относительно выбранных показаний. Данная технология используется когда применение плацебо неэтично, когда сравнение эквивалентности необходимо по причинам ценообразовательного характера, когда эффективность эквивалентных средств уже доказана и идет поиск других достоинств новых препаратов.

*Технология контроля по архивной статистике (historical control)*

При использовании технологии контроля по архивной статистике полученные в экспериментальном исследовании результаты сравнивают с уже имеющимися статистическими данными исходов изучаемого заболевания, с ранее изученными способами лечения. Когда эффективность метода лечения определенного заболевания еще не существует, а изучаемый в экспериментальном исследовании способ терапии сравнивается с прежними методами лечения, тогда обычно используется данная технология контроля.

***Мощность и объем выборки***

Во всех клинических исследованиях без исключения, исследователь никогда не имеет в своем распоряжении всей популяции или генеральной совокупности. Исследователи имеют дело с выборкой из этой генеральной совокупности. Любая выборка экстраполирует генеральную совокупность с заведомыми погрешностями и искажениями, степень выраженности которых необходимо понимать и учитывать при перенесении результатов исследований на общую популяцию. Поэтому очень важно определиться с необходимым объемом выборки, т.е. количеством участников исследования на этапе планирования исследования. Объем выборки должен быть достаточным для формирования статистически значимого заключения о различиях в эффектах разных способов терапии или об эффективности проводимого лечения. Одна из основных задач на этапе планирования клинических исследований - статистически правильный расчет выборки. Чаще всего на практике эта задача решается без использования соответствующих математических формул и правил статистики, а решается основываясь на прошлом опыте проведения подобных исследований. Необходимо отметить, что исследования, имеющие чрезмерно большую численность включенных больных, также и исследования со слишком малой выборкой, не позволяющие сформировать статистически значимое заключение об эффективности проводимого лечения, выявить различия или их отсутствие в эффекте изучаемой и контрольной терапии являются неэтичными считаются как.

Выборка бывает:

* *Вероятностная*– это 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.
* *Стратифицированная случайная* – это такая выборка, при которой происходит деление популяции на четкие подгруппы. По важным характеристикам: пол, возраст, социально-экономическое положение. Затем отбирается случайная выборка из каждой подгруппы (страты).

*Методика отбора испытуемых (критерии включения/исключения):*

Обычно критерии включения/исключения определяются, исходя из следующих показателей:

* пол;
* возраст;
* диагноз;
* анамнез заболевания;
* тяжесть заболевания;
* длительность заболевания;
* предшествующие виды лечения.

Критерии включения – определяют главные характеристики, которые должны быть представлены в интересующей исследователя конкретной группе больных.

Критерии исключения – направлены на обеспечение безопасности исследований. Направлены на исключение тех пациентов у которых действие лекарственных препаратов может привести к проблемам со здоровьем.

После изучения протокола, уполномоченные этические комитеты и органы здравоохранения проводят оценку адекватности поставленных методических подходов и научных задач, эффективности мер по защите прав участников исследования после чего принимают решение о возможности проведения клинического исследования. Протокол служит руководством для исследователей во время проведения исследования и позволяет унифицировать работу исследовательских центров по всему миру. После завершения исследования протокол является документом, на основании которого исследование проверяют аудиторы и инспекторы уполномоченных органов здравоохранения.

Способ проведения научного исследования в клинике. Каждое исследование имеет свою структуру, которая включает способы выбора участников, разделения на подгруппы, применение исследуемых вмешательств, учет дополнительных факторов влияния, сбор данных, их анализ, соблюдение этических норм.

При формировании групп сравнения учитывают не только стадию заболевания, на которой пациент включен в исследование, но и этап лечения (до начала или в процессе, повторный курс терапии, длительность болезни). Основная группа и группа сравнения не должны отличаться по критериям включения и исключения. Кроме того, группы должны быть репрезентативными - характеристики участников должны быть аналогичными социально-демографическим и клиническим характеристикам популяции, на которую планируют проецировать результаты исследования.  
 Дизайн конкретного клинического исследования зависит от целей преследуемых исследованием. Рассмотрим три распространенных варианта дизайна:

* клиническое исследование в одной группе;
* клиническое исследование в параллельных группах;
* клиническое исследование в «перекрестной модели».

*Клиническое исследование в одной группе*

При проведении исследования в одной группе все испытуемые получают одно и то же экспериментальное лечение. Эта модель исследования направлена на то, чтобы сравнить результаты лечения с исходным состоянием. Таким образом, испытуемых не рандомизируют по группам лечения.

*Клиническое исследование в параллельных группах*

При проведении клинических исследований в параллельных группах испытуемые двух или более групп получают различную терапию. Для достижения статистической достоверности испытуемые распределяются по группам методом случайного распределения - рандомизации.

**Рандомизация**

*"Перекрестная" модель*

В отличие от планов исследований в параллельных группах, "перекрестные" модели позволяют оценить эффекты, как изучаемых лекарственных препаратов, так и сравнительных курсов лечения на одних и тех же испытуемых. Испытуемых рандомизируют в группы, в которых проводят одинаковое курсовое лечение, но с различной последовательностью. Как правило, между курсами необходим "отмывочный" период для того, чтобы показатели у пациентов вернулись к исходным, а также для того, чтобы исключить нежелательное влияние остаточных явлений предшествующего лечения на эффекты последующего.

Протокол большого исследования может разрабатываться несколько лет, участие в работе над ним принимают не только сотрудники компании-спонсора, но и внешне консультанты.

Формат и содержание протокола клинического исследования, спонсируемого фармацевтической компанией стандартизован и должен соответствовать положениям ICH GCP. Правила GCP – это свод положений, в соответствии с которыми планируются и проводятся современные клинические испытания, анализируются и обобщаются их результаты. Это руководство по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registrations of Pharmaceuticals for Human Use, ICH). Стандарт GCP устанавливает гармонизированные правила для планирования, проведения, завершения, проверки, анализа результатов, составления отчетов и ведения документации. Соблюдение этических принципов является неотъемлемым атрибутом клинических испытаний по принципам GCP.

Сформулировав правильный вопрос, необходимо найти и критически оценить найденную информацию. Т.е. необходимо вкратце рассмотреть основной инструмент поиска информации и основные критерии убедительности научных доказательств. Эти два аспекта связаны между собой. Ориентируясь на PICO, почти всегда можно обнаружить большой объем материалов, что вынуждает врача отказаться от их анализа в пользу работы с очередным пациентом, ожидающим его внимания. Для того, чтобы сократить объем анализируемого материала, нужно исключить исследования второстепенные, методически несовершенные, недостаточно доказательные. Это можно сделать, если брать во внимание только исследования самые доказательные. В связи с этим необходимо провести классификацию исследований. И лишь затем перейти к практическим приемам поиска и критической оценки информации о лечебном или профилактическом вмешательстве. Во многом доказательная медицина развивалась на основе эпидемиологических исследований и многие термины и методы, используемые в доказательной медицине, взяты из эпидемиологии.

**2.2 Виды эпидемиологических исследований.**

Во многом на основании эпидемиологических исследований развивалась доказательная медицина и многие термины и методы, используемые в доказательной медицине, взяты из эпидемиологии. При обсуждении принципов доказательной медицины можно услышать возражение, что они ставят под сомнение значение медицинских знаний, которые накапливались много лет. Это не совсем так. Все медицинские вмешательства такие как лечебные, профилактические, диагностические можно разделить на две группы:

1. Вмешательства с очевидной эффективностью (эффект вмешательства столь велик, что не требует оценки путем проведения специальных клинических исследований). Примеры: наложение жгута при массивном наружном кровотечении из сосудов конечностей, извлечение инородного тела из глотки.

2. Вмешательства с неочевидной эффективностью (эффект вмешательства не является очень большим). Таково, к сожалению, большинство медицинских вмешательств. Примеры: антибиотики, гипотензивные средства, гипогликемические препараты.

В зависимости от **методического подхода к исследованию со стороны исполнителя** различают**:**

1. *Пассивные исследования* (без активного вмешательства исследователя в изучаемую совокупность или окружающую ее среду);
2. *Активные исследования;*
3. *Поисковые эксперименты* (создание специальных условий для совокупности или устранение действия факторов внешней среды);
4. *Управляемые эксперименты* (внесение коррекции в методику исследования в зависимости от получаемых результатов).

По **характеру вмешательств**на:

1. *Эмпирические или обсервационные;*
2. *Экспериментальные.*
3. Обсервационные:

А) *Описательные (дескриптивные)*: описание случаев (случай из практики), исследование серий случаев, корреляционные исследования, опросы.

Б) *Аналитические*: «случай-контроль», когортные исследования (проспективные, ретроспективные, смешанные); одномоментные исследования.

2. Экспериментальные: полевые (профилактические); клинические; неконтролируемые; контролируемые; рандомизированные; нерандомизированные.

С точки зрения **продолжительности наблюдения** за состоянием здоровья изучаемого контингента эпидемиологические исследования могут быть:

1. Одномоментными (поперечные, трансверзальные);
2. кросс-секционные — (cross-sectional);
3. продольные (лонгитудинальные—longitudinal).

Термины «проспективный» и «ретроспективный» употребляются в зависимости от отношения характеризуемого явления (случаи заболеваний, смерти) к прошлому или будущему **времени**. 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.

В зависимости от сферы использования результатов научные исследования разделяют на фундаментальные, прикладные и разработки.

*Фундаментальные научные исследования* - это экспериментальные или теоретические исследования, направленные на получение принципиально новых знаний о закономерностях развития природы, общества, человека, их взаимосвязи. Они могут заканчиваться рекомендациями относительно постановки прикладных исследований для определения возможностей практического использования полученных научных знаний, научными публикациями.

*Прикладные научные исследования* - это научная и научно-техническая деятельность, направленная на получение и использование знаний для практических целей, поиск наиболее рациональных путей практического использования результатов фундаментальных научных исследований в народном хозяйстве.

**Обсервационное исследование** *(observational study)* - это исследование без преднамеренного вмешательства, проводящий его исследователь является наблюдателем: фиксирует информацию о пациентах, получавших или не получавших какой-либо вид терапии. Распределение больных в группы при этом зависит от предпочтений больного или врача. Это исследования без преднамеренного вмешательства в естественное течение и развитие заболевания. Обсервационное исследование может быть, как **«поперечным»** (одномоментным), так и **«продольным»** (относительно времени). Поперечное исследование, при котором происходит однократное измерение показателей и определение связи между ними, являются наиболее ненадёжными с точки зрения [доказательной медицины](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D0%B7%D0%B0%D1%82%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0). Сравнение показателей, полученных в разные моменты времени при продольном исследовании, уменьшает вероятность ошибки. Наиболее достоверные данные можно получить при проведении обсервационного исследования в специально сформированной группе. Выбор времени наблюдения осуществляется в зависимости от длительности наблюдаемого процесса и в остальном ничем не ограничено. Метод исследования разнообразной популяции в одной временной отметке с целью сбора данных о людях на различных стадиях жизни или в различных обстоятельствах. Метод контрастирует с **лонгитюдными** исследованиями, направленными на изучение группы в течение какого-либо периода времени для наблюдения за процессом развития и влияния, изменяющихся ситуаций. Преимущества **кросс-секционного** исследования: более быстрое, не зависит от изменяющихся методов или изучаемых групп, уменьшает посторонние переменные, воздействующие по прошествии какого-либо срока. Но есть и недостаток — изменение невозможно оценить.

**Описательные исследования** используются при анализе структуры заболеваемости по нозологическим формам болезней, при заболеваемости некоторыми болезнями – по территории, группам населения, отдельным коллективам, по времени возникновения заболеваний. Для эпидемиологов дискриптивные исследования являются первой ступенью в определении факторов риска, на которые можно воздействовать для уменьшения частоты заболеваний или предупреждения их развития. Источниками информации для описательных исследований являются: результаты переписи населения, данные статистических форм (по заболеваемости и смертности), опрос населения, клинические данные (истории болезней, амбулаторные карты).

Наиболее простой вариант описательного исследования – **описание случая** (case report/study) или **серии случаев** с одним типом вмешательства (case series). Этот дизайн позволяет изучить клиническую картину, он незаменим при редко встречающихся болезнях, заболеваниях с не типичными проявлениями, редкими нежелательными явлениями. Описание серии случаев помогает оценить результаты типичных (традиционных) вмешательств в ежедневной клинической практике. Отличием таких исследований является не планирование изучения действия какого-то фактора или эффективности вмешательства, а анализ уже имеющегося исхода заболевания. При таком типе исследования не используется группа сравнения, а множество вмешивающихся факторов ограничивают выводы о причинно-следственных связях между терапией и ее эффективностью.

**Корреляционные исследования** определяют характеристики заболевания (частоту, распространенность) в зависимости от таких показателей как пол, возраст, социальный статус, диетические особенности, особенности медицинского обслуживания, географические особенности и т.д.

Преимущества корреляционных исследований:

* + - * Низкая стоимость;
      * Быстрота исследования;
      * Доступность данных для проведения исследования.

Недостатки корреляционных исследований:

* + - * Невозможность экстраполировать результаты исследований на отдельных индивидуумов;
      * Отсутствие возможности контролировать влияние потенциальных confounding факторов;
      * Полученные результаты могут скрыть реальные взаимоотношения между причиной и заболеванием.

**Аналитическое исследование** – это самый углубленный вид социологического анализа, ставящего своей целью не только описание структурных элементов изучаемого явления, но и выяснение причин, которые лежат в его основе и обуславливают характер, распространенность, остроту и другие свойственные ему черты. Задачи аналитических исследований – выявление территории риска, групп риска, времени риска. Описание интенсивности, динамики, пространственной характеристики и структуры заболеваемости (смертности). Более сложным вариантом обсервационного исследования не описательного, а аналитического плана, является исследование с дизайном **случай-контроль (*case control study*)**. Такое исследование, как правило, имеет ретроспективный характер (сравнение двух групп по архивным данным, воспоминаниям или суждениям) или же для сравнения берутся данные, полученные раньше у пациентов со схожими исходными данными (исторический или непараллельный контроль - *historical* или *nonconcurrent control*). При анализе эффективности вмешательства отталкиваются от знания исхода, оценивая влияние изучаемых факторов (оценка индивидуального риска). Ожидается увидеть причинно-следственную связь фактора с болезнью у лиц с патологией, а не у здоровых лиц.

Субъекты выбираются на основе того, есть ли (случай) или нет (контроль) у них определенной патологии (заболевания).**[](https://www.google.ru/imgres?imgurl=https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/01/%D0%98%D1%81%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D1%81%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B0%D0%B9-%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BB%D1%8C.jpg&imgrefurl=https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D1%81%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%C2%AB%D1%81%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B0%D0%B9-%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BB%D1%8C%C2%BB&docid=ghcNYnebdAWN6M&tbnid=DmHZ3hm3upl1kM:&vet=1&w=690&h=401&bih=929&biw=1280&ved=0ahUKEwiVvOu8tevYAhVGEywKHS2FCjkQ__EBCAM&iact=c&ictx=1)**

Преимущества исследований типа случай-контроль:

1. Воз­можность проведения данного исследования независимо от распространенности изучае­мой болезни.
2. Поскольку исследование случай-контроль является ретроспективным, его проведение занимает относительно малое время.
3. Экономия времени означает, что исследования "случай-контроль" особенно полезны, когда от воздействия причины, до [изучаемого исхода](http://medspecial.ru/wiki/%D0%98%D0%B7%D1%83%D1%87%D0%B0%D0%B5%D0%BC%D1%8B%D0%B9+%D0%BA%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9+%D0%B8%D1%81%D1%85%D0%BE%D0%B4/) - проходит очень большой промежуток времени.
4. Для исследования случай—контроль характерны сравнительно не­большие экономические затраты.

Недостатки исследований типа случай-контроль:

1. В исследовании случай—контроль невозможно выявить редко встре­чающиеся причины болезни.
2. Зависит от воспоминания воздействия факторов в прошлом.
3. Не может устанавливать частоту заболеваний.
4. Обеспечение слепоты затруднено.
5. Трудно выбрать контрольную группу для сравнения.
6. Рандомизация не проводится.
7. Невозможность количес­твенно оценить риск возникновения болезни (смерти) от предполагаемой причины. В исследовании количественно определяют лишь показатель «от­ношение шансов». В результате исследователь получает низкую достовер­ность выводов из-за высокой подверженности систематическим ошибкам.

**Когортное исследование** (*cohort study*), исследование в котором исходы заболевания, факторы, которые могут стать причиной конкретного клинического исхода, побочных реакций, осложнений, сравнивают у пациентов, получивших стандартное лечение, и тех, у кого применяли новый вид вмешательства. Единица такого исследования – индивид. Предварительного распределения на группы (рандомизации) в когортном исследовании не проводят, формируют клинические группы именно по наличию или отсутствию у них признаков, влияние которых будут анализировать, сравнивая возникновения затем событий (исходов) и оценивая причинно-следственные взаимоотношения. Эффективность такого исследования сомнительна в случае, если изучаемый исход встречается редко или необходим длительный период наблюдения.

В *проспективном когортном* исследований когорты составляют в настоящем и наблюдают их в будущем.

Преимущества проспектового когортного исследования:

1. Свежие данные, отслеживание влияния фактора, возможность определения вмешивающихся факторов.
2. Считается информативным и достоверным (позволяет избежать систематические ошибки);
3. Единственный способ непосредственной оценки заболеваемости.

Недостатки проспектового когортного исследования:

1. Продолжительное время, результат долгое время остается не известным.
2. Дорогостоящий метод;
3. Большое количество участников;
4. Позволяет оценить связь только с факторами определенными в начале исследования.

В *ретроспективном (или историческом) когортном* исследовании когорту подбирают по архивным записям и прослеживают их исходы с того момента по настоящее время.

Преимущества: быстрее и дешевле чем проспективное исследование; эффективный для заболеваний с длительным латентным периодом.

Недостатки: не достаточно информации (плохое качество записей); часто информация по вмешивающимся факторам не доступна.

**Экспериментальное исследование** — сравнительное исследование при преднамеренном вмешательстве в одну из исследуемых групп (рандомизированный клинический эксперимент). Целью экспериментальных приемов является доказательство гипотез, количественная оценка эффективности средств и методов профилактики. Как правило, экспериментальные исследования подразумевают искусственное вмешательство в естественный ход событий («манипулирование» событиями), связанных со здоровьем человека и факторами на него влияющими. **Контролируемый эксперимент** – это проспектовое исследование, в ходе которого исследователь активно внедряет один или несколько факторов, представляющих непосредственный интерес, в то время, как другие факторы остаются неизменными или контролируются. Контролируемый эксперимент называют в ряде случаев эпидемиологическим испытанием. Данный вид экспериментальных исследований необходим для изучения последствия проведения мероприятий, направленных на снижение риска в возникновении заболевания. Эти мероприятия в аналитической эпидемиологии называют вмешательствами. Оценке могут подвергнуться различные вмешательства: применение новых лекарств (способов лечения); использование новых медицинских технологий; апробация новых методов профилактики; применение новых программ скрининга; внедрение новых методов организации медицинской помощи. Субъектами эпидемиологических испытаний могут быть: больные (пациенты), здоровые добровольцы, родственники пациентов, большие группы населения. Существует формальная классификация испытаний в зависимости от изучаемой популяции:

1. **Клиническое исследование** – когда изучаемая популяция состоит из пациентов, т.е. лиц, уже имеющих определенное заболевание, а основной целью является оценка эффективности новых лекарственных препаратов (методов лечения).

2. **Полевое исследование** – когда субъектами исследования являются лица, свободные от данного заболевания, а вмешательство направлено на его профилактику.

**Рандомизированное** **контролируемое** **исследование** – наиболее точный способ выявления причинно-следственных связей между лечением и исходом заболевания, а также определения экономической эффективности лечения. По некоторым данным, на сегодняшний день около 30% статей, публикуемых в ведущих медицинских журналах мира, содержат результаты рандомизированных исследований.

Клинические исследования закладывают основу для прогресса в медицине и являются неотъемлемой предпосылкой для доказательной медицины. Рандомизированные контролируемые клинические испытания (РКИ) являются «золотым стандартом» для определения эффективности и безопасности лечения. РКИ могут продемонстрировать превосходство нового лечения по сравнению с существующим стандартным лечением, которое уже установлено против данной болезни и которые могут быть использованы в контрольной группе для сравнения. Плацебо также могут использоваться для контрольной группы – это манекены, которые выглядят так же, как и экспериментальное лечение, но не содержат ничего. Цель этого типа контроля заключается в том, чтобы выяснить, есть ли какая-либо сравнительная польза от нового препарата по сравнению со стандартным лечением. Даже если новый препарат действительно оказывает благотворное действие, установленное лечение может быть более безопасным и более эффективным. РКИ используются для ответа на вопросы, связанные с пациентом, и требуются государственными регулирующими органами в качестве основы для принятия важных решений. Подобные исследования обычно требуются в программах фармацевтического тестирования, прежде чем регуляторы позволят продавать новые лекарства.

Под рандомизацией понимают процесс распределения испытуемых в активную и контрольную группы случайным образом, позволяющая свести к минимуму систематическую ошибку или предвзятость. Рандомизация важна в клинических испытаниях, чтобы предотвратить искажение результатов. Если решение о том, кто получает новое лечение в клиническом исследовании, не определяется случайным образом, пациенты и ученые могут влиять на результаты данного исследования. Например, без рандомизации ученые могут сознательно или подсознательно назначать пациентов на лечение, если они с большей вероятностью получат пользу от исследуемого лечения, тем самым делая лечение более полезным в целом, чем оно может быть на самом деле.  
И наоборот, если ученые хотят продемонстрировать, что определенное лечение неэффективно или небезопасно, они могут назначать пациентов с более высоким риском осложнений или более низкий шанс на успех для получения этого лечения. Следует особо подчеркнуть, что рандомизацию проводят уже после того, как больной включен в испытание в соответствии с протоколом клинического исследования. В исследованиях с рандомизированным контролируемым дизайном результаты исследования (вмешательства) сравниваются с результатами контрольной группы, и пациенты случайным образом разделяются на две группы. Специалисты, занимающиеся этой проблемой, подчеркивают, что случайное, или рандомизированное разделение не является синонимом беспорядочного, при котором процесс разделения не поддается математическому описанию. Рандомизация считается плохо организованной при разделении больных на группы по номеру истории болезни, страхового полиса или дате рождения. Лучше всего пользоваться таблицей случайных чисел, методом конвертов или путем централизованного компьютерного распределения вариантов лечения.

К сожалению, упоминание о процессе рандомизации не означает правильного ее проведения. Очень часто в статьях не указывается способ рандомизации, что ставит под сомнение хорошую организацию исследования. РКИ — «золотой стандарт» при проведении медицинских исследований. Однако это положение истинно только при определенных типах клинических вопросов. Обычно все эти вопросы касаются вмешательств, как правило, терапевтических, или профилактических мероприятий. Следует, однако, помнить, что даже при проведении медицинских вмешательств (и уж особенно если их не проводят) РКИ обладают рядом важных недостатков. Проведение РКИ дорого и требует времени, поэтому в практической деятельности: многие испытания либо не проводят вообще, либо проводят на слишком маленькой группе пациентов или в течение слишком короткого периода времени; большинство испытаний оплачивают крупные исследовательские институты, университеты, правительство или фармацевтические компании, которые в конечном итоге диктуют направление исследований; вместо клинических исходов часто используют суррогатные конечные точки (косвенные критерии оценки).

Рандомизированные исследования могут быть открытыми и “слепыми” (маскированными). Открытым рандомизированное испытание считается в том случае, если и пациент, и врач сразу после проведения рандомизации узнают о том, какой вид лечения будет применен у данного больного. При слепом исследовании больному не сообщается о виде применяемого лечения, и этот момент обговаривается с пациентом заранее при получении информированного согласия на исследование. Врач узнает, какой вариант лечения получит больной, после процедуры рандомизации. При выполнении двойного слепого исследования ни врач, ни пациент не знают, какое из вмешательств применяется у конкретного пациента. В тройном слепом исследовании о типе вмешательства не знают больной, врач и исследователь (статистик), обрабатывающий результаты исследования.

[*Преимущества*](http://sazdoc.ru/index-238.htm) *РКИ*

* Четкая оценка одиночной переменной в строго определенной группе пациентов (например, женщины в менопаузе в возрасте 50—60 лет);
* Проспективный дизайн;
* Возможность проведения в последующем мета-анализа (комбинирование количественных результатов из нескольких подобных исследований).

*Недостатки РКИ*

* Дорогостоящие;
* Большинство исследований оплачивают крупные исследовательские центры, университеты, правительство, фармацевтические компании, которые диктуют направление исследования;
* Вместо клинических исходов часто используют суррогатные конечные точки (косвенные критерии);
* Наличие скрытых систематических ошибок.

*Структура исследования при РКИ*

* Наличие контрольной группы;
* Ясные критерии отбора (включения и исключения) больных;
* Включение больных в исследование до рандомизации по группам;
* Случайный метод распределения больных по группам (рандомизация);
* “Слепое” лечение;
* “Слепая” оценка результатов лечения;
* Информация о числе больных, выбывших в ходе эксперимента;
* Информация об осложнениях и побочных эффектах лечения;
* Информация о размере выявленного эффекта и статистической

силе исследования;

* Адекватный статистический анализ, имеются ссылки на использованные статьи, программы и т.д.

*Проведение РКИ нецелесообразно*

* При этической неприемлемости данного исследования;
* При слишком большом числе пациентов, необходимых для демонстрации выраженной разницы между группами.

**Скрининг**

**Скрининг –** массовое обследование лиц, которые не считают себя больными, для выявления скрыто протекающих заболеваний или факторов риска будущих заболеваний.

Основной целью скрининга является не обнаружение заболевания в ранней стадии, как это обычно принято думать, а предотвращение нежелательных исходов болезни таких как инвалидизация, смерть. Так как 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 ставиться диагноз заболевания, а выявляются люди с повышенной вероятностью определенных состояний.

Для выявления хронических заболеваний скрининг-исследования основываются на двух положениях:

1. 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 скрининг-исследования на выявление онкологических заболеваний направлено, прежде всего, на обнаружение доклинической стадии опухоли.
2. 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.

В настоящее время в мире реализуется большое количество скрининговых программ. 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 таких как 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.

**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:

1. Развитие заболевания должно быть хорошо изученным.
2. Заболевание, которое планируется выявлять с помощью скрининга, должно быть значимым.
3. У заболевания должна быть выявляемая ранняя стадия.
4. Вмешательство на ранней стадии должно быть более эффективным, чем на поздней.
5. Тест для выявления ранней стадии заболевания должен быть приемлемым для скрининга.
6. Для выявления ранней стадии заболевания должен существовать диагностический тест.
7. Необходимо установить интервалы для повторных обследований.
8. Польза от проведения скринирующего обследования должна быть больше, чем возможный физический и психологический вред.
9. В результате скрининга всегда возникает необходимость в дополнительных диагностических тестах и лечебных мероприятиях – они должны быть доступны.
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.

**2.3 Систематический обзор**

**Систематические обзоры** **являются формой анализа** медицинских исследований, суть которых сводится к тематическому подбору и изучению всех доступных статей на определенную тему, например об эффективности конкретного медицинского препарата.  Систематические обзоры отличаются от традиционных литературных обзоров. Повествовательные обзоры, как правило, носят преимущественно описательный характер, не требуют систематического поиска литературы и тем самым часто фокусируются на подмножестве исследований в выбранной области, основанной на доступности или выборе автора. Систематические обзоры, как следует из названия, обычно включают в себя подробный и всеобъемлющий план и стратегию поиска, полученные априори, с целью уменьшения предвзятости путем выявления, оценки и обобщения всех соответствующих исследований по определенной теме. Проведение систематического обзора строго стандартизировано. Institute of Medicine опубликовал подробный пошаговый стандарт проведения систематических обзоров. Одним из органов, следящих за соблюдением этого протокола, является U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF).

В систематизированном обзоре врач должен найти ответы на следующие вопросы относительно лечебного вмешательства:

* Эффективно ли оно?
* Если вмешательство эффективно, то насколько оно эффективно по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, или по сравнению с другими вмешательствами, используемыми в настоящее время?
* Безопасно ли вмешательство?
* Будет ли оно безопасным и эффективным для конкретного больного?

Таким образом, при подготовке и проведении систематического обзора необходимо:

1. Выбрать достаточно важный клинический вопрос и правильно сформулировать его.
2. Выделить четыре главных компонента клинического вопроса: характеристики включаемых больных, предмет изучения (фактор риска, прогностический фактор, лечебное или профилактическое вмешательство, диагностический метод), вид контроля, клинические исходы.
3. Выбрать четкие, легко применимые критерии включения исследований в обзор.
4. Не жалеть времени на планирование тщательного, высокочувствительного поиска.
5. Пользоваться различными источниками информации.
6. Обеспечить клиническую и методологическую помощь со стороны экспертов.

**Мета-анализа**

Мета–анализ - это популярная и быстро развивающаяся методика системной интеграции результатов отдельных научных исследований. Основная цель мета-анализа — это изучение, выявление и объяснение различий в результатах исследований. Мета-анализ – является разновидностью систематических обзоров. Он объединяет в себе численный анализ аналогичных исследований, и может проводиться как сам по себе, так и быть частью систематического обзора. Мета-анализ - это количественный, формальный, эпидемиологический анализ, используемый для систематической оценки предыдущих исследований, чтобы получить выводы об этом исследовании. Результаты мета-анализа могут включать более точную оценку влияния лечения или фактора риска для болезни или других результатов, чем любое отдельное исследование, способствующее объединенному анализу. К несомненным преимуществам мета-анализа относятся возможность увеличения статистической мощности исследования, а, следовательно, точности оценки эффекта анализируемого вмешательства. Изучение изменчивости или неоднородности результатов исследования также является критическим результатом.

Существуют основные подходы к выполнению мета-анализа.

Статистически повторный анализ отдельных исследований путем сбора первичных данных о включенных в оригинальные исследования наблюдениях. Однако, необходимо отметить, что не всегда возможно проведение данной операции.

Наиболее доступно обобщение опубликованных результатов исследований, посвященных одной проблеме. Такой мета-анализ выполняется обычно в несколько этапов, среди которых важнейшими являются:

* Выбор темы;
* Выработка критериев включения оригинальных исследований в мета-анализ. Важно отметить, что этап определения круга включаемых в мета-анализ исследований часто становится источником систематических ошибок. Качество мета-анализа существенно зависит от качества включенных в него исходных исследований и статей.
* Оценка статистической неоднородности результатов оригинальных исследований;
* Получение обобщенной оценки величины эффекта – мета-анализ;
* Проведение анализа чувствительности выводов.

**Преимущества мета-анализа**

1. Консолидированный и количественный обзор большого, а зачастую и сложного, иногда явно противоречивого, литературного материала.
2. Сложность определения большинства существующих исследований может привести к ошибочным выводам; однако существуют методы изучения данных, чтобы определить потенциал для отсутствия исследований; например, путем использования вороновых графиков. Строго проведенные мета-анализы - полезные инструменты в доказательной медицине. Необходимость интеграции результатов многих исследований гарантирует, что мета-аналитические исследования желательны, и большой объем исследований, которые в настоящее время создаются, делает возможным проведение этого исследования. Как правило, но не обязательно, исследование основано на рандомизированных контролируемых клинических испытаниях. Изучение гетерогенности - это, пожалуй, самая важная задача в мета анализе.

**Графическое представление результатов мета-анализа (блобограмма)**

Результаты мета-анализа обычно представляются графически. Результаты, полученные в каждом исследований представляются на блобограмме в виде квадратов. От каждого квадрата отходит горизонтальная линия, показывающая доверительный интервал для зафиксированного в этом исследовании исхода. Вертикальная линия по центру – это линия «отсутствия различий».

Если горизонтальная линия, т.е. доверительный интервал результатов исследования не пересекает линию «отсутствия различий», то существует определенная вероятность того, что различия между сравниваемыми группами действительно существуют.

Если же доверительный интервал результата пересекает вертикальную линию, это означает, что: либо нет достоверных различий между изучаемыми вмешательствами; либо размер выборки недостаточен для определения истинного результата.

Ромб отражает обобщенный результат всех анализируемых исследований. Ширина ромба отражает доверительный интервал для обобщенного результата. Если ромб не пересекает линию «отсутствие различий», результат можно считать статистически значимым.

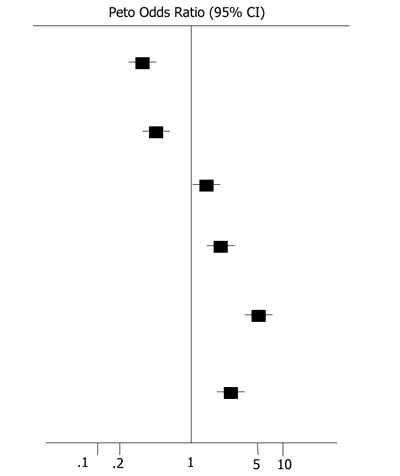


Рис.1 Представление результатов мета-анализа

**Преимущества систематических обзоров**

Обобщая большие объемы доказательств, систематические обзоры помогают практикующим врачам понимать последние события в медицинской литературе. Выводы обзоров являются более надежными, чем выводы отдельных исследований. Обзоры полностью избавляют практического врача от необходимости разбираться в противоречащих друг другу исследованиях. Математическая мощность и точность систематических обзоров снимают все подозрения в «сфабрикованности» результатов. Систематические обзоры, помимо всего прочего, имеют относительно невысокую стоимость – провести такой обзор дешевле и быстрее, нежели проводить новое клиническое исследование.

Недостатки систематических обзоров

Нередко исследования, включенные в систематический обзор, и, особенно, мета-анализ, берутся только из одной библиотеки, имеют общую системную ошибку и не включают многих других, полезных исследований. Поэтому данные бывают ненадежными.

**Различия между обзорами литературы и систематическими обзорами.**

**Обзор литературы**

*Освещаемые вопросы:*часто рассматривается широкий спектр вопросов.

*Источники данных и стратегия поиска:* источники не всегда указаны, стратегия может быть ошибочной.

*Принцип отбора данных:*не всегда указан, может быть ошибочным.

*Методы оценки данных:*различные.

*Обобщение данных:* часто качественное.

*Выводы:*иногда научно обоснованные.

**Систематический обзор**

*Освещаемые вопросы:*часто посвящен определенному клиническому вопросу.

*Источники данных и стратегия поиска:*источники обычно всеобъемлющи, а стратегия поиска точно изложена

*Принцип отбора данных:*отбор основан на определенных критериях, применяемых одинаковым образом

*Методы оценки данных:*строгие, критические методы оценки

*Обобщение данных:*количественное (мета-анализ)

*Выводы:*как правило, научно обоснованные.

**2.4 Правила проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических исследований.**

***Медико-биологические эксперименты***

* Проводятся на животных путем искусственного вызывания или изменения какого-либо явления с целью изучения его в наиболее благоприятных, строго учитываемых условиях.
* Целью медико-биологических экспериментов является установление закономерностей возникновения различных болезней, механизмов их развития, разработка и проверка эффективности новых методов профилактики и лечения.
* Медико-биологический эксперимент выполняет следующие основные функции:
* Выступает средством получения новых научных данных;
* Является способом выделения общего в серии сходных явлений, обоснования закономерностей, формирования гипотез;
* Выступает средством проверки гипотез и теорий, критерием их истинности, основой для выдвижения новых гипотез;
* Является относительным гарантом перед применением новых методов в клинической практике;
* Основу проведения медико-биологического эксперимента составляет получение максимально точной модели болезни.

***Доклинические исследования***

* Проводятся на животных с целью изучения специфического действия и безопасности исследуемого средства для здоровья человека, установления закономерностей возникновения различных болезней, механизмов их развития, разработки и проверки эффективности новых методов профилактики и лечения заболеваний.

***Клинические исследования***

* Проводятся с письменного информированного согласия человека, либо по договору между ним и организацией здравоохранения при условии предварительного получения положительных результатов доклинических исследований и медико-биологических экспериментов на животных.
* Ученый совет уполномоченного органа в области здравоохранения рассматривает заявку на проведение клинических исследований, к которой должны быть приложены: материалы доклинического исследования и материалы медико-биологического эксперимента, протокол клинического испытания, положительное заключение Центральной комиссии по вопросам этики.
* Должны соответствовать этическим принципам, требованиям Госстандарта GCP и действующему законодательству страны, где проводится данное исследование.
* Проведению клинического исследования предшествует тщательная оценка возможного риска в сравнении с ожидаемой пользой для испытуемого и общества.
* Разрешением на проведение клинического исследования является решение Ученого совета уполномоченного органа в области здравоохранения.
* Клинические исследования должны проводиться в соответствии с протоколом, одобренным комиссией по вопросам этики.
* Клиническое исследования должны быть научно обоснованы, четко и подробно описаны в протоколе исследования.

*Запрещается проведение клинических исследований на:*

* Лицах, не достигших совершеннолетия, за исключением тех случаев, когда исследуемые медицинские технологии предназначаются исключительно для лечения детей. При проведений клинических исследований на несовершеннолетних гражданах необходимо письменное согласие их законных представителей;
* Военнослужащих;
* Беременных женщинах, за исключением случаев, если проводятся клинические исследования медицинских технологии, предназначенные для беременных женщин, когда необходимая информация может быть получена только при клинических исследованиях на беременных женщинах и когда полностью исключен риск нанесения вреда беременной женщине и плоду;
* Лицах, признанных судом недееспособными, за исключением клинических испытаний медицинских технологий, предназначенных для лечения психических расстройств (заболеваний), на больных психическими расстройствами (заболеваниями).
* Лицах отбывающих наказание в местах лишения свободы, и лицах, находящихся под стражей в следственных изоляторах;

**2.5 Градации доказательств**

С учетом уровня доказательности строятся градации рекомендаций. Научные исследования различаются по убедительности, т.е. доказательства не равны между собой.

Факторы определяющие уровень доказательности рекомендации:

1. Тип (дизайн исследования);
2. Число исследований и количество включенных больных;
3. Гетерогенность результатов;

4. Клиническая значимость эффекта;

1. Применимость результатов исследований к интересующей популяции.

Градация рекомендации:

А - требуется по крайней мере одно рандомизированное контролируемое исследование хорошего качества по конкретной рекомендации (степени 1a, 1b);

Градация рекомендации В – требуется наличие правильно проведенного клинического испытаний, но не рандомизированных контролируемых испытаний. (11a, 11b, 111);

Градация рекомендации С – требуется доказательство основанное на сообщениях экспертного комитета и мнении или клиническом опыте заслуженных авторитетов (степень доказательности 1V). Указывает на отсутствие клинических испытаний хорошего качества по данному вопросу.

***Уровни доказательств***

Данные обычно стратифицированы на шесть разных уровней:

• Уровень IA: данные, полученные из метаанализа нескольких, хорошо проведенных и хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования дают одни из самых сильных клинических доказательств, и если они повторяются, а результаты объединены в метаанализе, то общие результаты считаются еще более сильными.

• Уровень IB: данные, полученные из одного хорошо проведенного и хорошо спланированного рандомизированного контролируемого исследования. Рандомизированное контролируемое исследование, хорошо продуманное и хорошо проведенное, является золотым стандартом для клинической медицины.

•Уровень IIA: подтверждение по крайней мере одного хорошо разработанного и выполненного нерандомизированного контролируемого исследования. Когда рандомизация не происходит, в исследовании может быть больше предвзятости.

•Уровень IIB: доказательства составляют по крайней мере одно хорошо разработанное исследование случаев заболевания или когортного исследования. Не все клинические вопросы могут быть эффективно или этически изучены с помощью рандомизированного контролируемого исследования.

•Уровень III: данные по крайней мере из одного не экспериментального исследования. Как правило, доказательство уровня III будет включать в себя серии случаев, а также недостаточно продуманные исследования случаев заболевания или когортные исследования.

•Уровень IV: экспертные заключения от уважаемых властей по этому вопросу на основе их клинического опыта.

Все клинические исследования или научные данные можно отнести к одной из вышеуказанных категорий. Клиницист должен использовать свой профессиональный клинический опыт для экстраполяции научных данных, поскольку он применяется к конкретному пациенту. Большинство клинических исследований имеют конкретные критерии включения и исключения, а также конкретно изученную популяцию. Чаще всего пациент, которого лечит врач, будет иметь одно или несколько существенных отличий от населения в исследовании.

**2.3 Клинический аудит**

**Клинический аудит** - это независимый и систематический повторяющийся контроль, связанный с проведением процедур и документов исследования с целью убедиться, что эти процедуры выполняются, анализируются, регистрируются данные и сообщаются в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами спонсора, правилами Качественной Клинической Практики (ICH GCP) и соответствующими требованиями официальных инстанций.Иными словами клинический аудитпредставляет собой измерение клинического процесса, сравнение полученных параметров с четко определенными стандартами, установленными на основе принципов доказательной медицины.

Аудит осуществляется независимым персоналом, который не связан с выполнением текущего мониторинга и контролем качества клинического исследования.

**Цель аудита** устанавливается заранее и описывается в стандартных операционных процедурах спонсора. Они включают проведение различных процедур, для того чтобы:

* Гарантировать, что при проведении исследования обеспечивается безопасность и соблюдаются права субъектов исследования;
* Исследователь и персонал исследования были достаточно квалифицированы, т.е. имели соответствующую подготовку для проведения исследования;
* Исследователь и персонал исследования соблюдали протокол и процедуры проведения исследования,
* Исследователь и персонал исследования работали согласно требованиям правил ICH GCP и официальных инстанций;
* Результаты, полученные в ходе клинического исследования были достоверны и пригодны для представления их в официальные инстанции.

Проверяется также и работа мониторов клинических исследований - то, что они выполняют свою работу своевременно и правильно, соблюдая требования ICH GCP, протокола клинического исследования, местного законодательства, спонсора, и соответствующих стандартных операционных процедур.

Одной из задач аудита является подготовка к возможной проверке со стороны официальных инстанций. На основании результатов аудита даются рекомендации по исправлению выявленных замечаний и улучшению качества работы. Также к задачам хорошего аудита можно отнести задачи по обучению исследователей правилам проведения исследования и ведения документации, которые решаются непосредственно в ходе совместной работы.

**Виды аудитов**

Аудиты клинических исследований можно разделить на несколько больших групп, в зависимости от того, кто инициирует и проводит данный аудит:

- аудит делится на внутренний, внешний, аудит организации (QA- qualification audit), аудитом исследовательского центра (on-site audit).

*Внутренний аудит* проводится сотрудниками отдела QA фармацевтической компании или CRO, которые сами непосредственно организуют и контролируют проведение данного клинического исследования*.*

*Внешний аудит* проводится независимой третьей стороной, т. е. сотрудниками отдела QA другой CRO, которая не принимала больше никакого участия в организации и проведении данного исследования*.*

*Аудит организации (qualification audit)* это аудит, который может быть направлен на различные стороны клинического исследования, т. е. может проверяться деятельность сотрудников спонсора или CRO, непосредственно вовлеченных в процесс организации, проведения и контроля клинического исследования. Такие аудиты обычно проводятся перед началом какого-либо совместного проекта или в случае рассмотрения возможности дальнейшего сотрудничества фармацевтической компании и CRO.

*Аудит исследовательского центра (on-site audit)* это аудит, при которомпредметом аудита может быть и обеспечение гарантии качества деятельности сотрудников исследовательского центра - непосредственного места проведения клинического исследования.

Аудит исследовательского центра может проводиться на различных этапах клинического исследования, как на самых ранних, когда только начинается набор пациентов в исследование, так и после написания клинического отчета, при выявлении сомнительных статистических данных или при необходимости подготовить исследовательский центр к инспекции официальных инстанций.

Аудиты исследовательского центра можно разделить на:

- «плановые»;

- «внеплановые».

В настоящее время хорошо контролируемое исследование всегда будет подвергаться аудиту так как аудит является составной частьюсистемы обеспечения качества исследования. Количество центров, запланированные проверяться аудитом, зависят от стандартных операционных процедур (СОП) спонсора и/или CRO, сложности исследования, бюджета проекта.

Чаще аудиту подвергаются такие исследовательские центры, в которых:

* Было включено большое количество пациентов и эти пациенты были включены быстро.
* Одновременное участие исследователя в нескольких исследованиях, особенно со сходными или почти одинаковыми критериями включения/исключения также может заинтересовать аудиторов, поскольку соблюдение критериев включения/исключения является одним из основных требований ICH GCP.
* Часто регистрируются нарушения правил ICH GCP, отклонения от протокола и процедур исследования, и действующих нормативных требований.
* Ограниченный опыт проведения исследований, значительные изменения в команде исследователей в ходе его проведения привлекают интерес к этим центрам сотрудников отделов гарантии качества.
* Зарегистрировано большое количество серьезных нежелательных явлений по сравнению с другими центрами.
* Исследователь не сообщает вовсе или сообщает о незначительном количестве нежелательных явлений по сравнению с другими исследователями.
* Недостаточное качество первичной медицинской документации, выявленное в ходе мониторинга. Когда монитор выявил недостатки, зафиксировал их в своем отчете и на основании этой информации может быть принято решение о проведении аудита.
* Получен факт сомнительных данных об эффективности исследуемого препарата.
* Есть подозрение на подлог или фальсификацию данных.

При проведении аудита могут быть выявлены различного рода нарушения, такие как:

**Обман (falsification) -** представление как неправильной информации (например, ложные данные), так и наоборот, несообщение важной информации с целью ввести в заблуждение другого человека или группу людей.

***Методы обнаружения ложных данных:***

* *Измененные данные –* получение неточных или изменение данных, которые были получены соответствующим образом.

*Например: изменение лабораторных данных.*

* *Пропущенные данные –* несообщение данных, которые могут повлиять на результаты исследования.

*Например: несообщение серьезных нежелательных явлений.*

* *Сфабрикованные данные* – предоставление вымышленной информации или результатов без выполнения реальной работы.

*Например: заполнение результатов физикального обследования без выполнения данных обследований.*

**Нарушения в проведении исследования (misconduct) -** это несоответствие стандартам проведения клинического исследования. Бывают:

**-** умышленные;

**-** непреднамеренные.

**Подлог (fraud) -** внесение преднамеренных изменений незначительное количество данных, приводящее к полной фальсификации целого исследования.

**Квалифицированный аудитор должен:**

* Знать требования официальных инстанций и правила ICH GCP, процедуры спонсора и протокола исследования.
* Иметь достаточные знания об исследуемом препарате и владеть информацией, содержащейся в брошюре исследователя.
* Иметь определенные навыки для оценки состояния работы в исследовательском подразделении и знания по ведению документации исследования.
* Уметь правильно разрабатывать план аудита.
* Уметь выявлять и разрешать проблемы, связанные с проведением исследования.
* Давать правильные советы.
* Аудитор должен быть независим от проведения проверяемого проекта и непредвзят.

**Отчет об аудите**

Это документ (письменное заключение), основанный на фактах и описывающий замечания и недостатки клинического исследования, выявленные в ходе его оценки на соответствие стандартам ICH GCP.

***«Находки» (findings) в ходе аудита в зависимости от степени их важности:***

* ***major findings*** *-* значительное несоответствие правилам ICH GCP *-* требуются срочныемеры для их разрешения.

*Пример: отсутствие разрешений Этического Комитета на проведение клинического исследования;*

* ***minor findings*** *-* незначительные ошибки в организации работы мониторов и исследователей *-* требуются меры для их разрешения. *Пример: отсутствие даты подписания научной биографии персонала исследовательской команды,*

Советы аудитора *(recommendations), не* требующие каких-либо мер со стороны исследователей, направленные на улучшение качества проведения исследования в будущем.

После проведенного аудита исследовательское подразделение получает сертификат о проведенном аудите.

**Сертификат** – это документ, который может послужить доказательством, подтверждающим опыт исследовательского центра в проведении клинических исследований. Этот документ очень полезный, так как может сыграть решающую роль при принятии спонсором решения об участии данного центра в новом проекте.

**Самостоятельная работа**

**Контрольные вопросы:**

1. Классифицировать исследования.
2. Расскажите о дизайне исследований: определение, этапы.
3. Расскажите какие исследования являются экспериментальными?
4. Опишите этапы проведения когортного исследования.
5. Опишите преимущества РКИ.
6. Расскажите в каких случаях применяется мета-анализ.
7. Опишите алгоритм проведения мета-анализа.
8. Интерпритировать: градация рекомендаций А, градация рекомендаций В, градация рекомендаций С, градация рекомендаций D.
9. Опишите «иерархию доказательств».
10. Объясните, что такое уровень доказательности I А, I B, I I А, I I B, I I I, IV?

**Тестовые вопросы**

* 1. **Рандомизированное контролируемое исследование это:**

1. Экспериментальное исследование, в котором участников в случайном порядке относят к той или иной группе (например, лечения или контроля), в одной из которых будет проведено вмешательство, а в другой – нет, или к группам, в которых будут проведены разные вмешательства, требующие сравнения. Результаты оцениваются путем сравнения исходов в группе лечения и группе контроля.
2. Клиническое испытание, в котором исследователь собирает данные путем простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно.
3. Исследование, в котором проводят сравнения одной и более группы вмешательства с одной и более группой сравнения (control – контрольной) без проведения рандомизации
   1. **По системе определения доказательности исследований, предложенной шведским агентством по оценке технологий, уровень доказательности А это:**
4. Умеренные доказательства – одинаковые результаты в одном качественном РКИ И одном или более РКИ низкого качества ИЛИ одинаковые результаты в нескольких исследованиях низкого качества
5. Ограниченные доказательства – одно РКИ или противоречивые результаты в нескольких исследованиях.
6. Сильные доказательства – одинаковые результаты в нескольких РКИ высокого качества.
   1. **По системе определения доказательности исследований, предложенной шведским агентством по оценке технологий, уровень доказательности В это:**
7. Сильные доказательства – одинаковые результаты в нескольких РКИ высокого качества.
8. Умеренные доказательства – одинаковые результаты в одном качественном РКИ И одном или более РКИ низкого качества ИЛИ одинаковые результаты в нескольких исследованиях низкого качества.
9. Отсутствие доказательств – нет РКИ или иных исследований приемлемого научного качества.
   1. **Когортное исследование это:**
10. Одинаковые субъекты без/с признаками заболевания (измеряемым результатом) оцениваются по критерию воздействия на них потенциальных детерминант.
11. Отбираются субъекты для исследования, измеряются воздействующие факторы, оценивается встречаемость последующих конкретных результатов (исходов).
12. Воздействующий фактор и результат измеряются в одно и то же время.
    1. **Рандомизированное контролируемое испытание это:**
13. Проспективное исследование.
14. Ретроспективное исследование
15. Обсервационное исследование
    1. **Рандомизация это:**
16. Процесс случайного распределения участников эксперимента по группам или порядка предъявления им экспериментальных условий, с помощью генератора случайных чисел, таблицы случайных чисел или стратегии попарного отбора.
17. Квази-случайный метод отбора участников к разным группам. Т.е. когда больных распределяют, например, по дате рождения, дню недели, номеру истории болезни, месяцу года.
18. Процесс случайного распределения участников эксперимента по группам или порядка предъявления им экспериментальных условий, например, по дате рождения, дню недели, номере истории болезни, месяце года.
    1. **Систематические обзоры — это:**
19. Научные исследования с заранее спланированными методами, где объектом изучения служат результаты ряда оригинальных исследований.
20. Научные исследования, в которых выделенную группу людей наблюдают в течение некоторого времени, и сравнивают исходы у тех, кто подвергался и не подвергался действию изучаемого вещества или другого фактора, либо был подвергнут в разной степени.
21. Научные исследования, в которых проводят сравнения одной и более группы вмешательства с одной и более группой сравнения.
    1. **Мета – анализ – это:**
22. Научные исследования с заранее спланированными методами, где объектом изучения служат результаты ряда оригинальных исследований.
23. Научные исследования, в которых выделенную группу людей наблюдают в течение некоторого времени, и сравнивают исходы у тех, кто подвергался и не подвергался действию изучаемого вещества или другого фактора, либо был подвергнут в разной степени.
24. Обзор, в котором при помощи количественного метода оценки обобщены данные нескольких исследований, а итоговый результат представлен в виде одного средневзвешенного показателя.
    1. **Дизайн клинических исследований означает:** 
       1. Дизайн конкретного клинического исследования зависит от целей преследуемых исследователем
       2. План, проект, набросок, конструкция. Способ проведения научного исследования в клинике. (правильный ответ)
       3. Организация и проведение исследования на животных и людях.
       4. Выбор статистического метода обработки результатов исследования.
    2. **К какому типу исследований можно отнести профосмотры и медосмотры:**

1. Исследование случай-контроль

2. Продольное исследование

3. Поперечное исследование

4. Аналитическое исследование

**11)** **Основное отличие клинических испытаний от научных исследований.**

1. Изучение взаимоотношения между заболеваниями (или иными характеристиками состояния здоровья) и другими изучаемыми переменными в определенной популяции в данное конкретное время.
2. Испытание лекарства или другого вмешательства с целью оценки эффективности и безопасности.
3. Одинаковые субъекты без/с признаками заболевания (измеряемым результатом) оцениваются по критерию воздействия на них потенциальных детерминант.
4. Изучение распределения заболевания среди групп населения.
5. **Клинический аудит - это…**
   * 1. Независимый и систематический повторяющийся контроль, связанный с проведением процедур и документов исследования с целью убедиться, что эти процедуры выполняются, анализируются, регистрируются данные и сообщаются в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами спонсора, правилами Качественной Клинической Практики (ICH GCP) и соответствующими требованиями официальных инстанций.
     2. [Предпринимательская деятельность](http://www.grandars.ru/college/pravovedenie/predprinimatelskoe-pravo.html) по независимой проверке [бухгалтерского учета](http://www.grandars.ru/student/buhgalterskiy-uchet/predmet-buhgalterskogo-ucheta.html) и [финансовой отчетности](http://www.grandars.ru/student/buhgalterskiy-uchet/finansovaya-otchetnost.html) [организации](http://www.grandars.ru/college/ekonomika-firmy/organizaciya.html) и [индивидуальных предпринимателей](http://www.grandars.ru/college/ekonomika-firmy/individualnyy-predprinimatel.html).
     3. Систематический повторяющийся контроль, связанный с проведением процедур и документов исследования с целью убедиться, что эти процедуры выполняются.
     4. Проверка для составления официального заключения относительно надежности информации, представляемой другой стороне.
6. **Что из нижеперечисленного подходит для внешнего аудита.**
7. Проводится сотрудниками отдела QA фармацевтической компании или CRO, которые сами непосредственно организуют и контролируют проведение данного клинического исследования.
8. Проводится независимой третьей стороной, т. е. сотрудниками отдела QA другой CRO, которая не принимала больше никакого участия в организации и проведении данного исследования.
9. Аудит, который может быть направлен на различные стороны клинического исследования, т. е. может проверяться деятельность сотрудников спонсора или CRO, непосредственно вовлеченных в процесс организации, проведения и контроля клинического исследования. Такие аудиты обычно проводятся перед началом какого-либо совместного проекта или в случае рассмотрения возможности дальнейшего сотрудничества фармацевтической компании и CRO.
10. Аудит, при котором предметом аудита может быть и обеспечение гарантии качества деятельности сотрудников исследовательского центра - непосредственного места проведения клинического исследования.
11. **Что такое аудит исследовательского центра?**
12. Аудит, при котором предметом аудита может быть и обеспечение гарантии качества деятельности сотрудников исследовательского центра - непосредственного места проведения клинического исследования.
13. Аудит, при котором предметом контроля является финансовая и экономическая отчетность.
14. Аудит, при котором предметом проверки является первичная учетная документация исследования.
15. Аудит, при котором предметом контроля является содержание хозяйственной операции.
16. Все выше перечисленное.
17. **Отчет об аудите**
18. Это документ, в виде письменного заключения, основанный на фактах и описывающий замечания и недостатки клинического исследования, выявленные в ходе его оценки на соответствие стандартам ICH GCP.
19. Это документ, который может послужить доказательством, подтверждающим опыт исследовательского центра в проведении клинических исследований.
20. Аудиторское заключение по финансовой отчетности.
21. Это документ, который содержит в себе контрольный замер работ; технологический контроль, эксперимент; химико-лабораторный анализ.
22. Первично-учетный документ бухгалтерской отчетности.

**ГЛАВА 3.**

**ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ**

Для того, чтобы воспользоваться доказательной информацией ее следует найти. Где и как можно найти эту информацию? Мы прекрасно знаем, что 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. К источникам исследовательских данных относятся: журналы; электронные базы данных; материалы конференции; текущие публикации; библиографические ссылки; книги; регистрационные списки исследований; материалы, публикуемые фармацевтическими компаниями и фирмами – производителями медицинской аппаратуры; личный контакт с коллегами и исследователями.

**3.1 Базы данных**

Электронные базы данных делятся на первичную, вторичную и третичную источники информации.

Первичная литература — включает в себя статьи из журналов и неопубликованные результаты исследований, которые можно получить в редакциях журналов и в службах, публикующих полные статьи.  
Преимущества: позволяет получить наиболее полную информацию по вопросу, так как все данные, представленные в статье, доступны для читателя. Недостатки первичной литературы заключаются в том, что читатель должен обладать соответствующими навыками оценки статей, а также иметь достаточно времени для внимательного прочтения и анализа.  
Перечень основных первичных информационных ресурсов: Британский медицинский журнал, Ланцет - Журнал Американской Медицинской Ассоциации. Medline, Embase и другие относятся к базам данных, содержащие первичную информацию.

Вторичная литература - включает в себя реферативные издания, в которых представлены ссылки и краткие обзоры статей. Обычно это публикуется в бюллетенях, в электронных базах данных и в Интернете.  
Преимущества: легко доступная и простая для прочтения информация.  
Недостатки: длительный период времени между исходной публикацией и переизданием в бюллетене или службой публикации рефератов.  
Перечень основных вторичных информационных ресурсов:  
Cochrane Library, Best evidence, Clinical evidence, UpToDate (информация отобрана, т.е. подвергнута анализу и синтезу.  
Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)—Администрация по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA)—   
Третичные информационные источники — включают в себя опубликованные учебники, которые могут быть прекрасным источником информации, если при их написании использованы признанные и современные источники.  
Преимущества: легко доступная информация, не требуется много времени для прочтения и усвоения информации.  
Недостатки: невозможность доступа к исходным источникам информации; субъективность, привносимая автором текста; устаревание информации вследствие значительного времени, которое требуется для публикации текста.

Поиск литературы делится на поиск библиографических данных и поиск собственно текстов статей, книг и пр. Поиск библиографических данных, особенно если это касается иностранной литературы, особого труда не составляет. Сложнее дело обстоит с получением полных текстов статей.   
Базы данных международной литературы включают MEDLINE, EMBASE, Кокрановский центральный регистр контролируемых испытаний (CENTRAL), Web of Science, CINAHL, LILACS, PsycINFO, Google и другие.

MEDLINE является первым представителем баз данных медицинской информации, в настоящее время включает более 4000 международных журналов. В настоящее время MEDLINE доступна бесплатно для поиска через Интернет как для специалистов, так и для широкой публики. По тематике MEDLINE включает широкий спектр областей, относящихся к биологии и медицине: научные исследования и их методология, клиническая практика, медсестринское дело, стоматология, фармакология, ветеринария, а также смежные дисциплины, в частности, медицинские аспекты биологии, зоологии, ботаники и охраны окружающей среды.

MEDLINE включает бесплатную базу данных PubMed, а также базы данных оплаты Ovid (Ovid Technologies, Inc.) и WinSPIRS (SilverPlatter Information), предоставляемые компаниями со специальными стратегиями поиска. Evidence – based Medicine Reviews from Ovid Technologies (www. ovid.com.) содержит несколько электронных баз данных, включая и специализированные. PubMed - это поисковая система разработанная в Национальном Центре Биотехнологической Информации (National Center for Biotechnology Information - NCBI), который является подразделением Национальной Медицинской Бибилиотеки США (National Library of Medicine - NLM), являющейся частью Национального Института Здоровья США (National Institutes of Health - NIH). Поиск через PubMed осуществляется по следующим базам данных MEDLINE: (Медлайн), PreMEDLINE, издательские описания. PreMEDLINE - файл библиографических описаний, введенных в базу данных сравнительно недавно и еще не прошедших процедуры индексирования.

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.

MEDLINE, EMBASE и CENTRAL это группа «основных» баз данных, в которые также входят корейские базы данных, такие как KoreaMed, KMbase, KISS и NDSL. Термин «стандарт», представляющий стандартную область обзора литературы, включает в себя ручной поиск основных журналов и поиск баз данных, которые не являются «основными» (Web of Science, DARE, CINAHL и PsycINFO).

**The Cochrane Library** (www.update-software.com.)- это электронная база данных, называемая Кокрановской библиотекой. Содержащиеся в библиотеке систематические обзоры содержат строго доказанные научные факты.

В настоящее время количество источников по доказательной медицине постоянно растет, но несмотря на это Кокрановская библиотека остается наиболее важной. Она создана в рамках Кокрановского сотрудничества международного сообщества ученых различных специальностей, поставивших целью отыскивать, систематизировать и обобщать результаты всех когда-либо проведенных рандомизированных контролируемых клинических исследований. Принципиальным критерием отбора исследований является отбор испытуемых методом случайной выборки. Ее основная задача – собирать новейшую, достоверную информацию о результатах медицинских вмешательств. Кокрановский систематический обзор, в отличие от обычного обзора литературы, строится по более жестким правилам. Эти правила ограничивают круг исследований, результаты которых могут быть использованы для написания обзора. Кокрановская библиотека содержит информацию обо всех испытаниях, проводившихся по данной теме (испытания лекарств, методов лечения и т. д.), а также систематические обзоры по наиболее актуальным и дискуссионным темам медицины, которые регулярно обновляются. Данные в Кокрановской библиотеке представлены в электронном формате и могут быть доступны в режиме on-line или распространяться на лазерных дисках по подписке.

Имея доступ к Кокрановской библиотеке, врач или исследователь может быстро проверить, насколько информация, содержащаяся в анализируемой научной статье, соответствует принятому мировому опыту, проводились ли ранее подобные исследования и какие результаты были получены.

[**SCOPUS**](https://www.scopus.com/) — мультидисциплинарная библиографическая и реферативная база данных и инструмент для отслеживания цитируемости статей, опубликованных в научных изданиях. Scopus предлагает доступ к более чем 21 500 рецензируемым журналам, включая около 750 конференций, 360 торговых публикаций и около 4200 журналов открытого доступа. Scopus охватывает области науки, медицины, техники, социальных наук, искусств и гуманитарных наук. Разрабатывается и поддерживается издательством «Elsevier».

**3.2 Стратегия поиска информации**

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.

Стратегия изучения литературы  
Несмотря на то, что вокруг нас имеется бесчисленное количество информации, усилия и время, которые мы можем решить по любому вопросу, ограничены. Поэтому необходимо понять различные стратегии поиска и разработать соответствующую стратегию опроса не только для определения как можно большего количества информации, но и для быстрого обнаружения полезной информации и в то же время исключить необоснованную или ненадлежащую информацию.  
Стратегии опроса классифицируются как стратегии повышения чувствительности и стратегий для повышения специфичности. Чувствительность определяется как возможность определения соответствующих исследований, поиск всех статей, относящихся к теме, без пропусков. Опрос с высокой чувствительностью - это всеобъемлющий опрос, который обязательно включает в себя неактуальные статьи. Специфика определяется как возможность исключения нерелевантных исследований и стратегия исключения статей, которые не имеют отношения к теме. Стратегия повышения чувствительности направлена ​​на включение важных исследований по определенной теме, и одним из примеров является исследование, посвященное теме исследования. Гармонизирующая чувствительность и специфичность требуются в стратегии обследования. Тем не менее, стратегия обследования для повышения чувствительности используется для исследований литературы, систематических обзоров литературы и разработки руководящих принципов клинической практики, в то время как стратегия обследования для повышения специфичности выбирается для литературных исследований знаний. Ручное обследование также необходимо в литературных исследованиях в дополнение к поиску с использованием баз данных. В ручном обзоре могут быть пересмотрены ссылки, приведенные в литературе, полученной в ходе обследования базы данных, или Индекс цитирования науки может использоваться для поиска соответствующей литературы. Поскольку важный журнал в текущем поле не может быть включен в базу данных, подлежащую обследованию, можно обратиться к эксперту в этой области. Если важный журнал не включен в базу данных, в этом журнале должно быть проведено ручное обследование.  
Кроме того, опросы могут проводиться с использованием серой литературы, что означает литературу, которая не подвергалась экспертной оценке. Серая литература может включать отчеты и реестры клинических испытаний. Базы данных, специализирующиеся на серой литературе, включают Gray, NTS и PsycEXTRA [Marlborough HS. Accessing the literature: using bibliographic databases to find journal articles. Part 1. Prim Dent Care. 2001;8:117–121.].

***Инструменты поиска***

Предметный указатель MeSH

Основа поиска в MEDLINE - индексация статей, выполняемая библиографами Национальной медицинской библиотеки США. Каждой журнальной статье, в зависимости от ее содержания (объекта, состояния или болезни, пола пациентов, возраста обследуемых, применяемого лекарственного средства, используемого диагностического прибора и т.д.), присваивается несколько "меток". Такими "метками" являются рубрики предметного указателя MeSH.

MeSH - Medical Subjects Headings (англ.) - предметные медицинские рубрики. MeSH всегда доступен на странице PubMed. В Государственной центральной научной медицинской библиотеке (ГЦНМБ) выполнен перевод MeSH на русский. Однако, качество этого перевода невысоко, и он во многом устарел.

MeSH - это стандарт индексации медицинских статей, сохраняющих преемственность. Рубрикация его тщательно разработана, доступна в алфавитном расположении рубрик и в виде дерева классификации.  
Так, термин "pneumonia" можно найти по алфавиту, а внутри этого раздела увидеть постоянную структуру, например Blood, Complication, Diagnosis, Diet Therapy, Drug Therapy, Epidemiology, Enzymology, Ethnology, Etiology и т.д.   
Обращение к MeSH необходимо, поскольку очень важно найти правильную главную рубрику. Перейдя в интерфейс MeSH, нужно ввести термин, который наилучшим образом описывает состояние, которое нас интересует, например "pneumonia", после чего можно увидеть список рубрик, в которые входит наш термин. В случае с пневмонией в списке 29 вложений: "Pneumonia", "Pneumonia of Swine, Mycoplasmal", "Murine pneumonia virus" и т.д.  
Каждое вложение сопровождается определением и датой появления термина в MeSH. Например, понятие "Pneumonia, Ventilator-Associated" (пневмония, связанная с пребыванием на искусственной вентиляции легких) введено в 2007 г., "Pneumonia, Mycoplasma" (микоплазменная пневмония) - в 1980 г., "Pneumonia Aspiration" (аспирационная пневмония) - в 1966 г.   
Для перехода к списку статей необходимо пройти по ссылке "Links", расположенной справа от вхождения. Так, статей, которые мы находим по запросу "pneumonia" в MeSH, более 61 тыс. (к моменту, когда Вы будете проводить поиск, это число увеличится!). Для того чтобы найти нужную информацию, необходимо сузить поиск.

Операторы булевой логики

Оператор AND — «и» обозначает, что, будут найдены статьи содержащие оба термина. Например, при поиске статей по лапароскопической холецистэктомии Вам надо написать следующий запрос: «laparoscopic AND cholecystectomy».

Оператор OR — «или» то есть когда надо подобрать статьи, содержащие и один и второй (логически) связанные термины. Например, необходимо подобрать статьи о применении холецистэктомии и холецистостомии, то есть все статьи, в которых содержатся первый или второй термин. Запрос будет выглядеть следующим образом: «cholecystecomy OR cholecystostomy». Оператор NOT — «не». Когда надо исключить заведомо ненужные темы. Например, вы ищите информацию о лапароскопической холецистэктомии, но Вам надо исключить все статьи о традиционной (лапаротомной) холецистэктомии. Запрос будет выглядеть так: «laparoscopic AND cholecystectomy NOT laparotomy». Для проведения поиска в большинстве электронных БД необходимо использовать операторы булевой логики (Джордж Буль — английский математик — 1815–1864 гг.): AND, OR, NOT.

**Самостоятельная работа**

**Контрольные вопросы:**

1. Расскажите какие существуют электронные медицинские базы данных на основе доказательной литературы?
2. Операторы поиска информации.
3. Опишите стратегию поиска доказательств**.**
4. Что означает предметный указатель MeSH?
5. Как делятся электронные базы данных?
6. Опишите преимущества первичной, вторичной литературы.
7. Опишите недостатки первичной, вторичной и третичной источников информации.
8. С чего начинается поиск в электронных базах данных?
9. Опишите Кокрановскую библиотеку.
10. Перечень основных вторичных информационных ресурсов.

**Тестовые вопросы**

1. **Основные источники поиска систематических обзоров или РКИ.**
2. Кокрановская электронная библиотека, Best Evidence, Medline и Embase
3. Medical World Search, Medlinks
4. InfoSeek, MedHunt, Yahoo Health
5. WHOSIS, Consilium-Medicum
6. **Способы поиска медицинской информации.**

**Отметьте некорректный способ.**

1. По ключевому слову или фразе.
2. В предметных каталогах поисковой машины.
3. В предметных каталогах, имеющих оценку качества информации.
4. Использование специальных компьютерных терминов.
5. По проблеме.
6. **Что не относится к средствам поиска в PubMed?**

1. Journal Browser.

2. MeSH Browser.

3. Excite.

4. Single Citation Matcher.

**4)** **Базы данных, в которых представлены материалы, соответствующие критериям высокого методологического качества:**

1. Clinical Evidence.

2. Best Evidence.

3. Кокрановская библиотека, MEDLINE.

4. EMBASE.

6. Всё вышеперечисленное.

**5)** **Кокрановская база данных включает в себя:**

1**.** 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

**6) Что обозначает оператор «AND»?**

1. Будут найдены статьи содержащие оба термина.
2. Не будут найдены статьи содержащие оба термина.
3. Надо исключить заведомо ненужные темы.
4. Надо подобрать статьи, содержащие и один и второй связанные между собой термины.

7) **Что обозначает оператор «OR»?**

* 1. Надо подобрать статьи, содержащие и один и второй логически связанные термины.
  2. Будут найдены статьи содержащие оба термина.
  3. Надо исключить заведомо ненужные темы.
  4. Всё вышеперечисленное.

8) **Что обозначает оператор «NOT»?**

1. Надо исключить заведомо ненужные темы.

2. Надо подобрать статьи, содержащие и один и второй логически связанные термины.

3. Надо исключить заведомо нужные темы.

4. Всё вышеперечисленное.

**9) Что означает термин MeSH?**

1. Стандарт индексации медицинских статей, сохраняющих преемственность.
2. Стандарт индексации медицинских статей, не сохраняющих преемственность.
3. Стандарт индексации схожих медицинских статей.
4. Операторы булевой логики.

**10) Назовите операторы булевой логики.**

1. «OR», «NOT», «MeSH»

2. «AND», «OR», Clinical Evidence

3. «OR», «NOT», «AND»

4. «AND», «OR», «Clinical Evidence», «MeSH».

**Глава 4.**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РУКОВОДСТВА**

* 1. **Инструмент доказательной медицины.**

Клинические практические руководства — это инструмент, которым пользуются врачи, менеджеры больниц и амбулаторий, специалисты по планированию общественного здравоохранения, экономисты здравоохранения и другие специалисты для принятия решений по клиническим вопросам с целью улучшения качества и сокращения затрат.

Клинические практические руководства предоставляют 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. Клинические практические руководства, разработанные с применением принципов доказательной медицины, дают возможность, с учетом новейшей и достоверной информации, оптимизировать или нивелировать влияние на решения врача таких, во многом субъективных факторов, как квалификация, интуиция, рекомендации популярных руководств, мнения авторитетных коллег и справочников.

*Критерии включения клинических исследований в руководства.*

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

2. Надежность доказательств, которая подразумевает надежность гипо-

тезы 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.

*Принципы доказательной медицины в создании руководств:*

* Клинические руководства являются инструментами принятия клинических решений;
* Они используются врачами, менеджерами амбулатории и стационаров, руководителями здравоохранения, экономистами здравоохранения и др.
* Если руководство правильно составлено и внедрено, оно может серьезно помочь повышению качества медицинской помощи и снижению ее стоимости.

Цели практических руководств:

* Унификация требований к качеству оказания медицинской помощи;
* Помощь медицинскому персоналу, а также пациентам в принятии решений относительно медицинского вмешательства в определенных клинических ситуациях;
* Оптимизация медицинской помощи;

В рабочую группу по разработке руководств входят:

- врачи-представители основных специальностей, вовлеченных в оказание помощи при данном состоянии (заболевании), т.е. междисциплинарная группа;

- представители других специальностей, участвующих в оказании помощи при данном состоянии (медицинские сестры, социальные работники и т.д.);

- представители общественных организаций, оказывающих поддержку лицам, страдающим от рассматриваемого заболевания (состояния);

- специалисты по методологии разработки протоколов, эпидемиологи, медицинские библиотекари.

Этапы разработки клинических руководств на основе доказательств:

1. Выбрать тему для написания клинических руководств;
2. Провести систематический обзор литературы по заданной теме;

3. Разработать проект рекомендаций;

4. Собрать мнения пациентов, врачей, планирующих организаций и других основных заинтересованных организаций и групп;

5. Завершить разработку руководства и получить одобрение у основных заинтересованных групп;

6. Внедрить руководство;

7. Провести аудит и пересмотреть руководство.

*Классы рекомендаций.*

*Класс I.* Доказательства того, что данные методы диагностики и лечения – благоприятные, полезные и эффективные.

*Класс II.* Доказательства, противоречивы мнению относительно полезности и эффективности лечения.

*Класс II-а.* Доказательства, в пользу эффективности или полезности.

Класс II-б. Эффективность или полезность не имеют достаточных доказательств.

Класс III. Доказательства, свидетельствуют о том, что лечение не является эффективным или полезным, в некоторых случаях, может быть вредным.

*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. 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 класс-сом и уровнем доказательств.

Создание руководств трудоемкий процесс, который требует определенное время. Сроки разработки клинических рекомендаций могут варьировать, в зависимости от степени сложности изучаемой темы, объема информации, которая должна быть критически оценена, количества консультаций, продолжительности пре-теста руководства, а также времени, необходимого на утверждение КПР Министерством Здравоохранения и, самое важное, загруженности членов рабочей группы.

Необходимо отметить, что клинические практические руководства не должны использоваться как непосредственные руководящие принципы или как учебник, в котором содержится информация о различных вариантах терапии. Руководства могут лишь помочь практикующим врачам и другим представителям здравоохранения принять правильное решение при выборе необходимого эффективного метода лечения.

**Типы клинических руководств**

1. Руководства на основе наилучшей практики

2. Клинические протоколы

3. Руководства на основе консенсуса

4. Руководства на основе доказательств

5. Расширенные руководства на основе доказательств

**1. Руководства на основе наилучшей практики**

Утверждения в помощь врачам и потребителям для принятия решений по поводу наиболее правильных подходов к лечению или ведению определенных случаев нетрудоспособности в определенных условиях, с учетом практических свидетельств об эффективности применявшихся методов и решений, принятых по заявлениям, и применяемые для формирования фундаментальной основы для перспективного планирования.

**2. Клинические протоколы**

Конкретные алгоритмы действия, согласно которым предполагается следовать во всех деталях, с минимальными возможными отклонениями. Протоколы практически не оставляют возможности для вариаций.

**3. Руководства, основанные на консенсусе**

Руководства, разработанные путем соглашения между различными группами экспертов. Такие руководства базируются на мнении группы экспертов-специалистов глубоко знающих изучаемую проблему. Данный подход все еще необходим для тех случаев, когда не имеется достаточной доказательной базы для подтверждения преимущества одного метода лечения или профилактики над другим. Однако, когда убедительные данные правильно построенных клинических исследований уже получены, такой подход более неприемлем.

**4. Руководства на основе доказательств**

Руководства, разработанные по результатам систематизированного поиска и оценки информации в специальной литературе. Такие руководства обычно включают стратегию описания значимости приведенных свидетельств и стараются четко отделить мнения от доказательств. Они не просто приводят утверждение по поводу того, какой лечебный подход из имеющихся вариантов ‘лучше’, но и рассчитывают абсолютную разницу в исходах, включая как позитивный результат, так и отрицательные проявления.” Они разрабатываются систематизировано, с учетом всех значимых результатов исследований и степени доказательности полученных свидетельств. Различные предлагаемые подходы сравниваются как с точки зрения ожидаемых положительных результатов, так и возможных отрицательных последствий их применения. Учитываются все варианты.

**5. Расширенные руководства на основе доказательств**

Разрабатываются по той же системе, что и руководства на основе доказательств, но кроме того проектируют последствия, которые принесут изменения в медицинской практике в определенной группе населения и для системы здравоохранения в целом.

***Основные отличия рекомендаций:***

* Освещение различных последствий вмешательств — благоприятных и неблагоприятных;
* Более полное освещение четко очерченной проблемы;
* Оценка экономических аспектов;
* Описание и оценка совокупности необходимых решений относительно диагностики и лечения при возникновении конкретной ситуации (исключением можно считать простые рекомендации, например, о сроке проведения вакцинации).

***Причины недостаточного использования руководств:***

* Медицинские работники не знают об их существовании или не верят им, или не заботятся об их внедрении.
* Медицинские работники придерживаются стратегий, основанных на результатах исследований, не имеющих статистическую силу.
* Медицинские работники полагаются на их личный опыт и на впечатления, что данный терапевтический подход является лучшим.
* Медицинские работники полагаются на опыт выдающихся ученых.

***Как улучшить внедрение клинических руководств:***

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

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

3. Активное участие профессиональных медицинских обществ в распространении клинических руководств, которые в последующем должны быть основой всех образовательных программ, проводимых под эгидой общества.

4. Во избежание конфликта интересов необходимо сотрудничество руководителей здравоохранения, специалистов фарминдустрии.

**4.2 AGREE**

(AGREE **––** Appraisal of Guidelines Research and Evaluation / Опросник по Экспертизе и Аттестации Руководств) предназначен для оценки качества клинических рекомендаций, т.е. это инструмент оценки качества клинических рекомендаций.

Клинические рекомендации – это систематически разрабатываемые утверждения, помогающие врачам и больным принимать правильные медицинские решения в определенных клинических ситуациях.

Цель опросника **––** дать подробные указания с определенным намерением повлиять на действия врачей.

***Опросник ЭГРИ предназначен для:***

1) Составления клинических рекомендаций, чтобы составители следовали строгой и структурированной методологии разработки, а также для самостоятельной оценки качества своих рекомендаций.

2) Использования государственными органами в принятии решения о том, какие клинические рекомендации следует внедрять в практику.

3) Медицинских работников, чтобы они могли самостоятельно оценить рекомендаций перед их внедрением.

4) Преподавателей, вцелях обучения медицинских работников навыкам критического восприятия.

ЭГРИ включает в себя 6 разделов и 23 пункта. В каждом разделе рассматривается самостоятельная характеристика качества.

Структура опросника ЭГРИ:

Раздел 1 - область применения и цели (пункты 1-3);

Раздел 2 – участие заинтересованных сторон (пункты 4-7);

Раздел 3 – тщательность разработки (пункты 8-14);

Раздел 4 – ясность изложения и форма представления (пункты 15-18);

Раздел 5 – возможность внедрения (пункты 19-21);

Раздел 6 – Независимость разработчиков (пункты 22-23).

***Раздел 1 - область применения и цели (пункты 1-3)***

Основная цель данного раздела - оценка возможного влияния клинических рекомендаций на здоровье общества в целом и на отдельные популяции больных.

1. - Цели рекомендаций должны быть подробно описаны.

- Для определенной клинической проблемы ожидаемый положительный эффект от применения должен быть специфичным.

1. Должно быть представлено детальное описание рассматриваемых в клинических рекомендациях клинических вопросов, особенно для основных предписаний.
2. Подробное описание популяции пациентов, к которой будут применяться клинические рекомендации.

***Раздел 2 – участие заинтересованных сторон (пункты 4-7)***

1. Этот раздел относится к членам группы по управлению разработкой, коллективу исследователей, принимавших участие в выборе и оценке доказательств, отдельным лицам, вовлеченным в составление окончательной версии рекомендаций, которые на каких-либо этапах участвовали в разработке клинических рекомендаций.
2. При разработке клинических рекомендаций должны учитываться мнения пациентов о получаемой медицинской помощи, а также их пожелания.
3. В клинических рекомендациях должны быть указаны пользователи.
4. До опубликования, рекомендации должны пройти предварительную апробацию у предполагаемых пользователей. Этот процесс должен обязательно быть документирован.

***Раздел 3 – тщательность разработки (пункты 8-14)***

1. Должна быть подробно описана стратегия поиска доказательств, включая указание ключевых слов, временного окна поиска литературы и источников информации.
2. Выявленные при поиске критерии включения и исключения доказательств должны быть указаны.
3. Методы, использованные при составлении рекомендаций и принятии окончательных решений должны быть описаны.
4. Эффективность и безопасность предлагаемых методов должны учитывать клинические рекомендации.
5. -Связь между рекомендациями и доказательствами, на которых они основаны должна присутствовать.

- К каждой рекомендации должна быть подкреплена ссылка, на которой она основана.

**13.** До опубликования клинические рекомендации должны пройти внешнее рецензирование. В группу разработчиков рекомендаций не должны входить рецензенты.

**14.** Результаты последних исследований должны быть отражены в клинических рекомендациях.

***Раздел 4 – ясность изложения и форма представления (пункты 15-18)***

15. Рекомендации должны содержать точное описание лечебной тактики, в какой ситуации и в какой группе пациентов должна применяться, согласно совокупности имеющихся доказательств.

16. Различные варианты профилактики, скрининга, диагностики и лечения различных заболеваний должны рассматриваться в клинических рекомендациях.

17. Пользователь должен иметь возможность легко найти рекомендации для определенного случая. Эти рекомендации отвечают на главные клинические вопросы, освещаемые клиническим руководством.

18. Клинические рекомендации должны распространяться и применятся на практике вместе с дополнительными материалами.

***Раздел 5 – возможность внедрения (пункты 19-21);***

19.В пределах медицинского учреждения внедрение рекомендаций может потребовать изменений существующей организации медицинской помощи, что может помешать их использованию в повседневной практике.

20. Дополнительные ресурсы могут быть необходимы при внедрении рекомендаций.

21.Оценка выполнения требований клинических рекомендаций может повысить эффективность их использования. Для этого необходимо наличие четко определенных критериев такой оценки, вытекающих из основных указаний клинических рекомендаций.

***Раздел 6 – Независимость разработчиков (пункты 22-23)***

22. Мнения или интересы источника финансирования не должны влиять на окончательную версию рекомендаций.

23. У членов группы по разработке клинических рекомендаций может возникать конфликт интересов. В связи с этим должно присутствовать в явном виде утверждение о том, что все члены группы заявили о том, имелся ли у них какой-либо конфликт интересов.

Каждый пункт оценивается по 4-бальной шкале: 4-совершенно согласен; 1- совершенно не согласен и промежуточные: 2- отчасти не согласен; 3-отчасти согласен.

Подсчет баллов:

* Общий балл по разделу может быть рассчитан путем суммирования всех баллов по каждому пункту раздела;
* Далее проводится стандартизация результата в процентах от максимально возможного балла по этому разделу.
* Баллы по каждому из шести разделов рассчитываются независимо и не суммируются в единую оценку качества.

Итоговая оценка:

* Настоятельно рекомендую;
* Рекомендую с оговорками и изменениями;
* Не рекомендую;
* Не уверен.

**Самостоятельная работа**

**Контрольные вопросы**

1. Дайте определение понятию «клинические практические руководства»?
2. Для чего необходимо использовать клинические практические руководства?
3. Назовите этапы разработки клинических руководств?
4. Назовите требования к разработке клинических руководств?
5. Перечислите принципы разработки руководств?
6. Для чего необходимо проводить оценку клинических практических руководств?
7. Как проводится оценка клинических руководств?
8. Назовите структуру и разделы опросника ЭГРИ?
9. Как проводится оценка клинических практических руководств с использованием опросника ЭГРИ?
10. Для кого предназначены клинические практические руководства?

**Тестовые вопросы**

1. **В процесс разработки клинического практического руководства не входит:**
2. Определение темы.
3. Формулирование вопроса.
4. Получение внутренних данных.
5. Отбор пациентов.
6. Поиск литературы.
7. Критическая оценка доказательств.
8. Разработка рекомендаций и алгоритмов.
9. Распространение и внедрение.
10. Периодический пересмотр и дополнение.
11. **Что из нижеперечисленного не является причиной для оценки клинического практического руководства (КПР)?**
12. КПР – одна из форм медицинского вмешательства.
13. Некачественные КПР могут подвергнуть серьезному риску множество пациентов.
14. Пользователи КПР хотят быть уверенными в качестве рекомендаций.
15. Профессиональные и правительственные структуры должны убедиться в высоком качестве КПР, прежде чем они смогут рекомендовать их для внедрения в практику.
16. Для повышения уровня образования.
17. **Что не является критерием качества клинических практических руководств (КПР):**
18. Потенциальные систематические ошибки предупреждены или имеется предупреждение об их существовании.
19. КПР обладают высокой внутренней достоверностью и обобщаемостью.
20. КПР применимы к практике.
21. КПР сфокусированы на исходах, не значимых для пациентов.

**4) Для кого не предназначен опросник AGREE:**

1. Для государственных органов.
2. Для составителей клинических рекомендаций.
3. Для медицинских работников.
4. Для преподавателей.
5. Для пациентов.

**5) Какой вопрос не входит в Раздел 1 - область применения и цели опросника AGREE?**

1. Общая цель клинических рекомендаций подробно описана.
2. Клинический вопрос, рассматриваемый в клинических рекомендациях, подробно описан.
3. Категория пациентов, к которым планируется применять данные клинические рекомендации, подробно описана.
4. Пользователи провели предварительную апробацию клинических рекомендаций.
5. **Какой вопрос не входит в Раздел 2. Участие заинтересованных сторон опросника AGREE?**
6. В группу разработчиков клинических рекомендаций входили представители всех соответствующих медицинских специальностей.
7. Мнения и предпочтения пациентов были учтены.
8. Пользователи клинических рекомендаций четко определены.
9. Пользователи провели предварительную апробацию клинических рекомендаций.
10. Методы, использованные для составления рекомендаций четко описаны.

**7) Какой вопрос не входит в Раздел 3. Тщательность разработки опросника AGREE?**

1. Для поиска доказательств использовались систематические подходы.
2. Критерии отбора доказательств четко описаны.
3. Методы, использованные для составления рекомендаций четко описаны.
4. Эффективность и безопасность предлагаемых подходов учитывались при составлении рекомендаций.
5. Клинические рекомендации сопровождены материалами для практического использования.

**8) Какой вопрос не входит в Раздел 4. Ясность изложения и форма представления опросника AGREE?**

1. Рекомендации конкретны и недвусмысленны.
2. Четко описаны различные варианты оказания помощи при данном заболевании.
3. Основные рекомендации легко выявляются.
4. Критерии отбора доказательств четко описаны.
5. Клинические рекомендации сопровождены материалами для практического использования.

**9) Какой вопрос не входит в Раздел 5. Возможность внедрения опросника AGREE?**

1. Обсуждены организационные проблемы, способные помешать внедрению рекомендаций.
2. Четко описаны различные варианты оказания помощи при данном заболевании.
3. Рассмотрены возможные финансовые последствия внедрения рекомендаций.
4. В клинических рекомендациях представлены основные критерии оценки для целей мониторинга и аудита.

**10) Какой вопрос не входит в Раздел 6. Независимость разработчиков опросника AGREE?**

1. Разработчики клинических рекомендаций независимы от источника финансирования.
2. Наличие/отсутствие конфликта интересов у членов группы по разработке клинических рекомендаций документировано.
3. Рассмотрены возможные финансовые последствия внедрения рекомендаций.

**11) Как улучшить внедрение клинических руководств?**

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

**2.** Обязательное включение клинических руководств в программы непрерывного медицинского образования.

**3.** Активное участие профессиональных медицинских обществ в распространении клинических руководств, которые в последующем должны быть основой всех образовательных программ, проводимых под эгидой общества.

**4.** Все выше перечисленное.

**12)Назовите причины по которым медицинские работники недостаточно используют клинические руководства:**

1. Медицинские работники не знают об их существовании или не верят им, или не заботятся об их внедрении.
2. Медицинские работники придерживаются стратегий, основанных на результатах исследований, не имеющих статистическую силу.
3. Медицинские работники полагаются на их личный опыт и на впечатления, что данный терапевтический подход является лучшим.
4. Медицинские работники полагаются на опыт выдающихся ученых.

**Глава 5.**

**СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ**

* 1. **Что такое статистика и для чего она нужна.**

Повсеместно в здравоохранении, как в системе организации медицинской помощи населению, используются различные численные методы.

В организации медико-социальной помощи населению эти методы применяются при прогнозировании и оценке результатов тех или иных медико-социальных программ. Знание этих численных методов очень важно при планировании и проведении научных исследований, для правильного понимания их результатов, критической оценки публикуемых данных.В основе решения любого вопроса о тактике лечения, применения того или иного способа лечения, профилактики заболеваний лежат численные методы. Большой набор численных методов, применяемых в медицине, называют - статистикой.

В настоящее время эпидемиология интенсивно использует статистические методы, которые позволяют открыть в наблюдаемом разнообразии закономерности и использовать эти закономерности в новых условиях. Эпидемиологические исследования в основном базируются на наблюдении за развитием и распространением болезней человека, но их целью является установление причин болезней и способов влияния на развитие болезней. Логическим завершением исследований должен быть эксперимент, который или подтверждает или отвергает гипотезу исследователя. Статистика является одним из важнейших инструментов доказательной медицины. Однако, медицинская общественность не сразу признала эти достижения, может быть это связано было с тем, что статистика приуменьшала значение клинического мышления. Статистически обработанные данные ставили под сомнение компетентность врачей, опирающихся на постулаты неповторимости выбранной ими терапии.

Использование статистических данных неизбежно в медицинских исследованиях, и не точная интерпретация статистических результатов может стать проблемой для медицинских работников. Согласно доказательной медицине, врачи должны иметь возможность оценивать и понимать научные данные, полученные из биомедицинских исследований.

Статистика – это самостоятельная наука, которая изучает количественную сторону общественных массовых явлений в непрерывной связи с их качественным состоянием в конкретное время, место и условия.

Статистика - это сбор, группировка, систематизация, представление, анализ и интерпретация данных. Это изучение генеральных совокупностей и их изменчивости.

Статистика - это метод обработки данных, возникающих в контексте эксперимента. Статистика это лишь средство, а не результат исследования. Компьютер может выдать данные (как статистически значимые, так и не значимые). Но только исследователь знает, какими критериями статистического анализа ему следует воспользоваться. Существуют разные определения статистики, но все наиболее значимые моменты отражены в том, что **статистика** - это наука об изучении в неразрывной связи количественной и качественной сторон массовых явлений. Статистика, которая используется в медицине называют как медицинская статистика, биомедстатистика, биометрия и т.д.

Статистические данные являются важными в практике деятельности органов здравоохранения, так как являются основой для планирования профилактических и оздоровительных мероприятий, а также являются базой для управления деятельностью лечебно-профилактических учреждений.

Таким образом, медико-статистические материалы необходимы для обоснования санитарно-гигиенической, лечебно-профилактической и противоэпидемической деятельности, для проведения оздоровительных мероприятий. При этом такие понятия, как заболеваемость, смертность, обеспеченность населения лечебно-профилактической помощью, эффективность медицинских мероприятий и другое, в которых изучение явлений проводится в количественном выражении, требуют специальных приемов, изучение которых также входит в предмет медицинской статистики.

Методы медицинской статистики могут быть использованы также в научных исследованиях. Статистические методы широко используются при проведении различных исследований, таких как:

* Лабораторно-экспериментальные;
* Клинические;
* Гигиенические;
* Эпидемиологические и другие исследования по изучению медицинских проблем.

В медицинской статистике можно выделить следующие разделы:

·   статистика системы здравоохранения – данные о сети и деятельности медицинских учреждений;

· статистика здоровья населения, которая изучает данные о его численности и составе, естественном движении, физическом развитии, распространенности заболеваний, а также связи этих явлений с разными факторами среды и организации медицинской помощи;

·        статистика организации и проведения клинических и экспериментальных исследований, оценка медико-биологических данных.

Как известно, целью любого научного исследования является раскрытие сути массовых явлений, процессов, закономерностей. В основе определения статистических закономерностей лежит так называемый “закон больших чисел”, который устанавливает связь между средним арифметическим наблюденных значений случайной величины и ее [математическим ожиданием](http://sernam.ru/book_tp.php?id=21), т.е. принцип, в силу которого совокупное действие большого числа случайных факторов приводит, при определенных условиях, к результату, который не зависит от случая. С помощью данного закона удается получить статистические показатели, которые воспроизводят объективные закономерности.

*Методы медицинской статистики:*

1. Сбор данных, который может быть представлен в виде наблюдения (пассивный метод) и непосредственно сам эксперимент (активный метод).

2. Сравнительная статистика - проводит анализ данных в исследуемых группах и сравнение групп между собой с целью получения определенных выводов. Эти выводы могут быть сформулированы в виде гипотез или прогнозов.

3. Описательная статистика - описание и представление данных.

На сегодняшний день статистика имеет ряд преимуществ:

* Более широкий круг статистических методов;
* Мощные средства вычислений – компьютеры;
* Огромные массивы информации в интернете.

**5.2 Систематическая ошибка, случайная ошибка, стандартная ошибка среднего значения как мера точности.**

Обычным среди врачей является сокрытие своих неудач и широкое распространение успешных результатов. Систематическая ошибка - это ошибка, которая постоянно либо преувеличивает, либо преуменьшает результаты измерений вследствие воздействия определенных факторов, систематически влияющих на эти измерения и изменяющих их в одном направлении.

Систематическая ошибка может быть обусловлена:

1. Назначением препаратов с учетом прогноза врачи по-разному подходят к назначению терапии при различном прогнозе В таких случаях сравнение результатов в основной и контрольной группах приведет к неправильной оценке эффекта лечения;
2. Методами регистрации данных, возникает при использовании в сравниваемых группах различных подходов к регистрации данных (с помощью компьютера и вручную);
3. Выявлением определенного исхода, возникает при более тщательном выявлении изучаемого клинического исхода в одной из сравниваемых групп;
4. Использованием изучаемого диагностического метода в комплексном обследовании, результаты которого рассматриваются как «золотой стандарт» для оценки этого метода;
5. Более тщательным опросом участников одной из сравниваемых групп;
6. Предпочтительной публикацией положительных результатов, возникает, если вероятность публикации полученных данных зависит от того, выявляют ли они клиническую и статистическую значимость эффекта вмешательства;
7. Влиянием клинического исхода на воспоминания о воздействии, возникает вследствие того, что участники, у которых возникли изучаемые клинические исходы, чаще вспоминают о соответствующем вредном воздействии, чем участники из контрольной группы;
8. Влиянием ожидаемого исхода на особенности исследования, синоним систематической ошибки, связанной с выявлением определенного исхода; возникает при более тщательном выявлении клинического исхода в одной из сравниваемых групп;
9. Подтверждением диагноза, возникает, если результаты диагностического теста влияют на включение участника в группу вмешательства.

Существует определенный 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 стратификация, рандомизация, подбор пар и другие аналогичные методы. На этапе вмешательства или воздействия эффективным методом борьбы является плацебо-контроль. При этом, для того, чтобы понизить систематические ошибки на этапе оценки результатов лечения у отдельного больного призваны различные способы, например, слепой перекрестный или двойной слепой метод назначения препарата и плацебо.

***Случайная ошибка***

Случайные ошибки вызываются большим числом отдельных причин, действующих в каждом отдельном измерении различными способами. Примером могут быть незаметные глазу колебания чаши весов, толчки фундамента здания, потоки воздуха, в котором стоят весы. Эти ошибки полностью исключить невозможно. Случайные ошибки вызываются большим количеством таких факторов, эффекты действия которых столь незначительны, что их нельзя выделить в отдельности. При этом распределение случайных ошибок симметрично относительно нуля ошибки, противоположные по знаку, но равные по абсолютной величине, встречаются одинаково часто.

Одинаковая вероятность завышенной или заниженной оценки показателя характеризует случайную ошибку измерений. От объема выборки зависит величина случайной ошибки измерения конкретного показателя.

***Стандартная ошибка среднего значения как мера точности***

В качестве характеристики «положения» изучаемого показателя часто используют среднее арифметическое значение **M** - Mean, а также медиану распределения - **Me**, моду распределения - **Mo** и другие параметры распределения.В качестве меры случайного разброса индивидуальных значений некоторого показателя относительно параметра «положения» можно использовать среднее абсолютное отклонение или среднее квадратическое отклонение, а также стандартную ошибку среднего значения - **m** (Standard Error of Mean) и другие статистические параметрыразброса.

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.

**5.3 Статистические показатели информативности теста**

Оценка информативности клинических тестов основана на сравнении их результатов с результатом некоторого точного способа определения наличия или отсутствия заболевания, т. е. с некоторым показателем, заслуживающим полного доверия исследователей.

**Чувствительность и специфичность теста**

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

Чувствительность теста – это вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни. Например, чувствительность, оцениваемая в 75%, предполагает, что только 75% из числа истинно больных будут на основании данного теста признаны таковыми, а у остальных 25% результаты теста будут ложноотрицательными.

Специфичность теста – это вероятность отрицательного результата диагностического теста в отсутствие болезни. Например, специфичность, оцениваемая в 80%, означает, что 20% лиц, не страдающих данным заболеванием, на основании результата анализа будут расценены как больные, т. е. у 20% 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, 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).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Положительный результат теста | Положительный результат теста | Суммарное  число |
| **Болезнь имеется** | Истинно-  положительный  результат | Ложно-отрицательный результат | Суммарное  число истинно  имеющих заболевание |
| **Болезнь отсутствует** | Ложно-  положительный  результат | Истинно-  отрицательный  резу льтат | Суммарное число  Истинно не имеющих заболевания = |
|  | Суммарное число  положительных  результатов теста | Суммарное число отри-  цательных результатов  теста | Общее число обследованных |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Положительный результат теста | Положительный результат теста | Суммарное число |
| **Болезнь имеется** | **a** | **b** | **a + b** |
| **Болезнь отсутствует** | **с** | **d** | **c + d** |
|  | **a + c** | **b + d** | **a + b + c + d** |

Таким образом, в соответствии с данными вышеприведенной таблицы, *чувствительность* применяемого теста (в %) составляет:

**100 \* a / (a +** **b)**

*специфичность* теста (в %) составляет:

**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.

**Отношение правдоподобия**

Часто используются еще две характеристики информативности теста, которые показывают так называемоеотношение правдоподобия.

**Отношение правдоподобия –** отношение вероятности получить положительный результат теста у больных к вероятности получить положительный результат теста у здоровых лиц. Отношение правдоподобия показывает во сколько раз повышается или снижается вероятность получить данный результат теста у больных, нежели у здоровых.

**Прогностическая ценность –** вероятность наличия заболевания при известном результате диагностического теста.

**Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) –** вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.

**Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) –** вероятность заболевания при положительном результате теста.

Прогностическая ценность (Таблица 2х2)

ПЦОР=d / c+d

ПЦПР = a/ a+b

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | БОЛЕЗНЬ | |
|  |  | Присутствует | Отсутствует |
| ТЕСТ | + | a | b |
| - | c | d |

**Отношение шансов**

Это отношение шансов развития заболевания среди подвергшейся воздействию популяции к шансам развития заболевания в не подвергшейся воздействию популяции.

**Относительный риск**

Путь измерения эффекта интервенции путем деления одной частоты на другую. Относительный риск (ОР) события представляет собой отношение заболеваемости среди лиц подвергшихся и не подвергшихся воздействию факторов риска.

ОР = риск последствия в лечебной группе/ риск последствия в контрольной группе.

***Снижение относительного риска (СОР)*** связано с интервенцией и определяет эффективность вмешательства. Выражает относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения (ЧИЛ) по сравнению с контрольной группой (ЧИК).

СОР = (ЧИЛ-ЧИК) / ЧИК

**Абсолютный риск**

[Вероятность](http://medspecial.ru/wiki/%D0%92%D0%B5%D1%80%D0%BE%D1%8F%D1%82%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C/) события в [исследуемой популяции](http://medspecial.ru/wiki/%D0%98%D1%81%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D1%83%D0%B5%D0%BC%D0%B0%D1%8F+%D0%BF%D0%BE%D0%BF%D1%83%D0%BB%D1%8F%D1%86%D0%B8%D1%8F/), понятие, противоположное [относительному риску](http://medspecial.ru/wiki/%D0%9E%D1%82%D0%BD%D0%BE%D1%81%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9+%D1%80%D0%B8%D1%81%D0%BA/). Это риск развития заболевания в течение определенного периода времени.

Если привести пример, то можно сказать, что абсолютный риск развития заболевания у некурящих составляет 6 из 100. И еще скажем, что относительный риск заболевания у курильщиков увеличивается на 50%. 50% относится к 6-ти - таким образом, что абсолютное увеличение риска составляет 50% от 6-ти, что равно 3. Таким образом получается, что абсолютный риск развития этого заболевания у курильщиков составляет 6 из 100.

**Абсолютные различия**

Эффект вмешательства может быть выражен в виде разницы между частотой события в экспериментальной и контрольной группах путем простого вычитания одного показателя из другого.

Абсолютные различия более полезны при оценке воздействия интервенции на здоровье населения. Обратной величиной является число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ).

**Число больных, которых нужно лечить (ЧБНЛ или NNT — the number needed to treat)**

Число больных, которых нужно лечить одним лекарственным или нелекарственным методом, чтобы исход был лучше по сравнению с другим лекарственным и нелекарственным методом лечения, в течении конкретного периода времени.

ЧБНЛ для определенного вида лечения – величина, обратная снижению абсолютного риска для этого же лечения.

ЧБНЛ = 1/снижение абсолютного риска (САР).

Число больных, которых нужно лечить (ЧБНЛ) можно непосредственно использовать в клинической практике, так как он показывает, какие усилия необходимы для достижения определенного лечебного эффекта. ЧБНЛ может рассчитываться для любого благоприятного или неблагоприятного исхода, для побочных реакций на определенное лечение. Понятие ЧБНЛ всегда подразумевает существование группы сравнения (в которой больные получают плацебо или какое-то другое лечение, или вовсе не получают лечения), определенного исхода лечения и определенного периода лечения. ЧБНЛ - число больных.

Важные особенности показателя ЧБНЛ

1. Показатель ЧБНЛ специфичен для определенного вида лечения.
2. Очень низкое ЧБНЛ (приближается к 1) означает, что благоприятный исход наблюдается почти у каждого больного, получающего лечение, и лишь у небольшой части больных в группе сравнения. Хотя значения ЧБНЛ, близкие к 1, теоретически возможны, практически они почти никогда не определяются.

Однако низкие значения ЧБНЛ встречаются в некоторых клинических исследованиях, например сравнивающих эффективность антибиотиков и плацебо при инфекции Helicobacter pylori или оценивающих эффективность инсектицидов (химические препараты для уничтожения вредных насекомых) при педикулезе.

1. ЧБНЛ, равное 2 или 3, указывает на высокую эффективность лечения.

В фармаэкономике ЧБНЛ является важным показателем. Если клинический исход достаточно опасен, то могут быть показаны препараты с маленьким значением ЧБНЛ в некоторых случаях. Если же клинический исход незначительный, то страховые компании могут отклонить использование эффективных препаратов с небольшим ЧБНЛ. В клинических исследованиях ЧБНЛ является важным показателем и часто отражает результаты клинических исследований в статьях медицинских журналов.

С использованием ЧБНЛ существует несколько важных проблем, включающих трудности исключения возможности неразличимости между двумя подходами к лечению или группами пациентов, предвзятость и недостаток интервалов доверия.

К примеру можно представить, что есть болезнь и препарат, для лечения этой болезни, который необходимо принимать в течение определенного времени. **PA** это вероятность остаться больным после приема препарата (за вычетом возможности выздоровления пациентов от лечения), это экспериментальная группа. **PB** это вероятность остаться больным без приема препарата (за вычетом возможности самопроизвольного выздоровления без лечения), это контрольная группа принимающая плацебо.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **описание** | **PA** | **PB** | **ЧБНЛ** | **интерпретация** | | *Идеальный препарат* | *0.0* | *1.0* | *1.0* | *Все выздоровели от препарата, никто — без препарата.* | | *Очень хороший препарат* | *0.1* | *0.9* | *1.25* | *10 принимали препарат;*  *8 выздоровело от препарата;*  *1 самоизлечился;*  *1 остался болен.* | | *Удовлетворительный препарат* | *0.3* | *0.7* | *2.5* | *10 принимали препарат;*  *4 выздоровело от препарата;*  *3 самоизлечились;*  *3 остались больны.* | | *Высокий плацебо эффект* | *0.4* | *0.5* | *10* | *10 принимали препарат;*  *6 выздоровело, но 5 из них выздоровело бы самопроизвольно.* | | *Низкий лечебный потенциал* | *0.8* | *0.9* | *10* | *10 принимали препарат;*  *1 выздоровел от препарата;*  *1 самоизлечился;*  *8 остались больны.* | | *Самоизлечение* | *0.1* | *0.2* | *10* | *9 из 10 выздоровело, но 8 из них выздоровело бы самопроизвольно.* | | *Вредительство* | *0.9* | *0.8* | *−10* | *10 принимали препарат;*  *2 выздоровело бы, если не принимали препарат, но с препаратом выздоровел только один, поэтому реальное ЧБНЛ=10.* | |

**Доверительный интервал (ДИ) (95 % CI — confidence interval)**

Показатели эффекта интервенции (ОШ, ОР, ЧБНЛ и т.д.) дают информацию о величине эффекта, но ничего не говорят о его «статистической значимости». При малом количестве субъектов исследования выше вероятность того, что полученный эффект носит чисто случайный характер, чем при включении большого количества субъектов. Поэтому очень важно рассчитывать доверительный интервал измерений.

В биомедицинских исследованиях чаще всего используются 95 % доверительные интервалы. Данный интервал представляет собой область, в которую попадает истинное значение доли в 95 % случаев. Другими словами, можно с 95 % надежностью сказать, что истинное значение частоты встречаемости признака в генеральной совокупности будет находиться в пределах 95 % доверительного интервала. Cлово «интервал» означает диапазон величин и поэтому стоит в единственном числе. Две величины, которые ограничивают интервал, называются «доверительными пределами». Доверительный интервал — очень важный показатель. Благодаря ему можно посмотреть, были ли различия в группах действительно за счет разности средних или за счет большой выборки, т. к. при большой выборке шансы найти различия больше, чем при малой.

Доверительный интервал основан на идее, что то же самое исследование, выполненное на других выборках пациентов, не привело бы к идентичным результатам, но что их результаты будут распределены вокруг истинной, однако неизвестной величины. ДИ описывает вариабельность, зависящую от выборки. ДИ не отражает дополнительную неопределённости, обусловленную другими причинами; в частности, он не включает влияние селективной потери пациентов при отслеживании, плохого комплайнса или неточного измерения исхода, отсутствия «ослепления» и т.д. ДИ, таким образом, всегда недооценивает общее количество неопределённости.

*Существует общепринятая терминология, которая относится к доверительным интервалам вероятности:*

* Значимыми называются высказывания, имеющие вероятность ошибки р <= 0,05.
* Очень значимыми называются высказывания с вероятностью ошибки р <= 0,01.
* Максимально значимыми называются высказывания с вероятностью ошибки р <= 0,001.

**Самостоятельная работа**

**Тестовые вопросы**

1. **Что означает показатель NNH?**
2. Число больных, которых нужно лечить, чтобы наступил один случай побочного эффекта (правильный ответ).
3. Число больных, которых нужно лечить, чтобы предупредить один случай побочного эффекта.
4. Число больных, которых нужно лечить, чтобы предупредить один не желательный случай события.
5. Число больных, которых нужно лечить, чтобы наступил один не желательный случай события.
6. **Какой статистический показатель не используется для вычисления показателя NNT?**
7. Снижение абсолютного риска - ARR (absolute risk reduction).
8. Отношение шансов развития осложнений в группе контроля и лечения - OR (odds ratio).
9. Частота развития осложнений в контрольной группе - CER(control event rate).
10. Относительный риск - RR (relative risk).
11. **Какой статистический показатель не используется для вычисления показателя NNH?**
12. Относительный риск - RR (relative risk).
13. Отношение шансов возникновения побочных эффектов в группе лечения и контроля - OR (odds ratio).
14. Частота развития побочных эффектов и осложнений в группе контроля - CER (control event rate).
15. **Что такое абсолютный риск?**

1. Риск исхода в группе, деленный на размер группы.

2. Риск исхода в группе лечения, деленный на риск исхода в группе контроля.

3.Относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения по сравнению с контрольной группой.

4. Абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов в группах лечения и контроля.

5. Отношение вероятности того, что событие произойдет к вероятности того, что событие не произойдет.

**5) Что такое относительный риск?**

1. Риск исхода в группе, деленный на размер группы.
2. Риск исхода в группе лечения, деленный на риск исхода в группе контроля.
3. Относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения по сравнению с контрольной группой.
4. Абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов в группах лечения и контроля.
5. Отношение вероятности того, что событие произойдет к вероятности того, что событие не произойдет.
6. Шансы события в группе лечения, деленные на шансы события в группе контроля.
7. Диапазон колебаний истинных значений в популяции.
8. **Что такое снижение относительного риска?**
9. Риск исхода в группе, деленный на размер группы.
10. Риск исхода в группе лечения, деленный на риск исхода в группе контроля.
11. Относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения по сравнению с контрольной группой.
12. Абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов в группах лечения и контроля.
13. Отношение вероятности того, что событие произойдет к вероятности того, что событие не произойдет.
14. Шансы события в группе лечения, деленные на шансы события в группе контроля.
15. **Что такое отношение шансов?**
16. Риск исхода в группе, деленный на размер группы.
17. Риск исхода в группе лечения, деленный на риск исхода в группе контроля.
18. Относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения по сравнению с контрольной группой.
19. Абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов в группах лечения и контроля.
20. Отношение вероятности того, что событие произойдет к вероятности того, что событие не произойдет.
21. Шансы события в группе лечения, деленные на шансы события в группе контроля.
22. **Что такое доверительный интервал?**
23. Риск исхода в группе, деленный на размер группы.
24. Риск исхода в группе лечения, деленный на риск исхода в группе контроля.
25. Относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения по сравнению с контрольной группой.
26. Абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов в группах лечения и контроля.
27. Отношение вероятности того, что событие произойдет к вероятности того, что событие не произойдет.
28. Шансы события в группе лечения, деленные на шансы события в группе контроля.
29. Диапазон колебаний истинных значений в популяции.

**9)**  **Какой статистический показатель нельзя использовать для описания РКИ?**

1. Преваленс (правильный ответ).
2. Абсолютный риск.
3. Относительный риск.
4. Отношение шансов риска.
5. Снижение абсолютного риска.

**10) Как рассчитать показатель снижение абсолютного риска (ARR-absolute risk reduction), если известны риск смертности при лечении и риск смертности при отсутствии лечения?**

1. Риск смертности при отсутствии лечения минус риск смертности при лечении.
2. Риск смерности при лечении минус риск смертности при отсутствии лечения.
3. Риск смертности при лечении разделить на риск смертности при отсутствии лечения.
4. Риск смертности при отсутствии лечения разделить на риск смертности при лечении.
   1. **Причинами систематической ошибки являются:**
5. Различие в исходной терапии на момент рандомизации.
6. Различие прогностических факторов в основной и контрольной группах.
7. Случайные отклонения в полученных результатах.
8. Большое число выбывших пациентов.
9. Эффект плацебо.
10. **На каком этапе проводят отбор пациентов для участия в исследовании?**

1. До начала исследования

2. На этапе включения в исследование

3. В ходе исследования

4. На этапе статистического анализа данных.

**13) К группам методов медицинской статистики относится:**

1. Доказательная математика

2. Аналитическая статистика

3. Сравнительная статистика

4. Биометрия

5. Клиническая статистика и математическая статистика.

**14) Сравнительная статистика позволяет**

1. Формулировать выводы в виде гипотез
2. Проводить сравнительный анализ данных в исследуемых группах
3. Проводить набор данных в соответствии с принципами рандомизации
4. Представлять полученные результаты перед аудиторией
5. Все перечисленное верно.

**15) Сбор данных может быть**

1. Статистическим и динамическим

2. Пассивным и активным

3. Конструктивным и деконструктивным

4. Оптимизационным

5. Все перечисленное верно.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick H, Lis J, Malik F, Reed S, Rutten F, Sculpher M, Severens J. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Practices Task Force report. Value in Health 2009; 12:409–418.
2. Cook D.J., Sackett D.L., Spitzer W.O. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. J Clin Epidemiol 1998;48: 167—71.
3. Jenicek M. How do we see medicine, health and disease? A basic set of rules and fundamental paradigms. In *Foundations* *of Evidence-Based Medicine*. The Parthenon Publishing Group, Inc., New York, 2005, pp, 3-13.
4. Guyatt GH. Evidence-based medicine. ACP J Club. 1991;114: A16.
5. Feinstein AR. Scientific standards in epidemiologic studies of the menace of daily life. Science. 1988;242:1257–1263.
6. Sackett DL. Clinical epidemiology. Am J Epidemiol. 1969;89:125–128.
7. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 1992; 268:2420–2425.
8. A. Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services. London: Royal Society of Medicine Press; 1999. pp. 1–92.
9. Wiffen PJ. Evidence-based pain management and palliative care in issue two for 2006 of The Cochrane Library. *J* *Pain Palliat Care Pharmacother* 2006; 20:109-111.).
10. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B. Systematic reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. // Ann Intern Med – 1997 – Vol. 126 – P. 376 – 380.
11. Milne R., Hicks N. Evidence-based purchasing. Evidence-Based Medicine 1996; 1: 101-2.
12. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it is not. BMJ 1996; 312:71–72.
13. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem solving. BMJ. 1995; 310:1122–1126.
14. You S. Perspective and future of evidence-based medicine. Stroke Vasc Neurol. 2016 Dec;1(4):161-164.
15. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. ACP J Club. 1995;123:A12–A13.
16. Chawla, D. & Sodhi, N. (2011) “Research Methodology: Concepts and Cases” Vikas Publishing House PVT Ltd
17. Бубнова М. Г., Бутина Е.К. и др. Основы доказательной медицины, учебное пособие. Москва.2010 2. Бащинский С.Е. Разработка клинических практических руководств с позиции доказательной медицины. «Медиа Сфера». Москва. 2004.С 20.
18. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. Lancet. 2017 Jul 22;390(10092):415-423.
19. Kumar, R. (2008) “Research Methodology” APH Publishing Corporation.
20. Brazzi L., Bertolini G., Minelli C. Meta-analysis versus randomised controlled trials in intensive care medicine// Intens. Care Med. – 2000 – Vol. 26. – P. 239-241.
21. Epstein A.E., Bigger J.T., Wyse B.J. et al. Preliminary report: Effect of encainid and flecainid on mortality in a randomized suppression after myocardial infarction // N. Engl. J. Med.– 1989.– Vol. 321.– P. 406-412.
22. Graf J., Doig G.S., Cook D.J., Vincent J.-L., Sibbald W.J. Randomizes, controlled clinical trials in sepsis: Has methodological quality improved over time? // Crit. Care Med.– 2002.–Vol. 30, No 2.– P. 461-472.
23. Healy D.P. New and emerging therapies for sepsis // Ann. Pharmacother.– 2002.– Vol. 36, No 4.– P. 648-654.
24. Kanji S., Devlin J.W., Piekos K.A., Racine E. Recombinant human activated protein C, drotrecogin alfa (activated): A novel therapy for severe sepsis // Pharmacotherapy.–2001.– Vol. 21, No 11.– P. 1389-1402.
25. Ступаков И.Н., Самородская И.В. Рандомизированные исследования – проблемы и перспективы // Бюлл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.– 2001.– Том 2, № 5.– С. 12-15.
26. О.Ю. Реброва "Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA"
27. Дж. Флейс "Статистические методы изучения таблиц, долей и пропорций", перевод с английского И.Л. Легостаева, А.М. Никифорова.
28. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. User's guide to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1995;274:1800–1804.
29. Оксфордский центр доказательной медицины. Уровни доказательности (Май 2001). Разработали Боб Филипс, Крис Бол, Дейв Сакетт, Доуг Баденох, Шарон Штраус, Брайен Хайнес, Мартин Давес в ноябре 1998.
30. Kang H. How to understand and conduct evidence-based medicine. Korean J Anesthesiol. 2016 Oct;69(5):435-445.
31. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. Lancet. 2017 Jul 22;390(10092):415-423.
32. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use. ICH Harmonized Tripartite Guideline, Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1), Current Step 4 version dated 10 June 1996 URL: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1__Guideline.pdf>
33. Bidwell S, Jensen MF. Etext on Health Technology Assessment (HTA) Information Resources [Internet] Bethesda: U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services; 2003. Jun 14, [cited 2016 Jul 5]. Chapter 3: Using a Search Protocol to Identify Sources of Information: the COSI Model. Available from.
34. Lohr, KN, Field MJ. A provisional instrument for assessing clinical practice guidelines. In: Field MJ, Lohr, KN (eds). Guidelines for clinical practice. From development to use. Washington D. C. National Academy Press, 1992.
35. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining and promoting the  accessibility of systematic reviews of the effects of health care interventions, 2001.
36. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining and promoting the  accessibility of systematic reviews of the effects of health care interventions, 2001.
37. Доказательная медицина. Ежегодный справочник / Пер. с англ.-М.: Медиа Сфера, 2002.-1400 с.
38. Nuovo, J.; Melnikow J., Chang D. (2002-06-05). «Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials.». JAMA 287 (21): 2813–4. DOI:10.1001/jama.287.21.2813. PMID 12038920.
39. Hutton JL (2010). «Misleading Statistics: The Problems Surrounding Number Needed to Treat and Number Needed to Harm». Pharm Med 24 (3): 145–149.

**Содержание**

**ПЕРЕЧЕНЬ ОСНОВНЫХ ТЕРМИНОВ, ПОНЯТИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЙ……………………………………………………….…3**

**ВВЕДЕНИЕ………………………………………………………………..9**

**ГЛАВА 1**

**Доказательная медицина для клинической практики……………………….................................................................11**

**История развития доказательной медицины…………………………………………………………………11**

**Понятие доказательной медицины……...............................................13**

**С чего начинается доказательная медицина………………………..15**

**Типы принятия решений в клинической практике…………….….18**

**Самостоятельная работа…………………………………………………………………. …19**

**ГЛАВА 2**

**Типы эпидемиологических исследований………………………..**

**Дизайн клинических исследований…………………………………**

**Виды эпидемиологических исследований………………………….**

**Систематический обзор……………………………..**

**Правила проведения доклинических исследований, медико-эпидемиологических экспериментов и клинических исследований….**

**Градации доказательств……………………………………………**

**Клинический аудит…………………………………………………**

**Самостоятельная работа………………………………………………..**

**ГЛАВА 3**

**Источники информации………………………………………………………..**

**Базы данных………………………………………………………………..**

**Стратегия поиска информации…………………………………………..**

**Самостоятельная работа**

**ГЛАВА 4**

**Клинические практические руководства……………………………………..**

**Инструмент доказательной медицины…………………………………**

**AGREE……………………………………………………………………..**

**Самостоятельная работа…………………………………………………….**

**ГЛАВА 5**

**Статистические показатели используемые в доказательной медицине…**

**Показатели оценки здоровья населения в биомедицинской статистике..**

**Систематическая ошибка, случайная ошибка, стандартная ошибка среднего как мера точности…………………………………………..**

**Статистические показатели информативности теста…………………**

**Самостоятельная работа……………………………………………..**

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК………………………………**