

Оценка качества препаратов, эффективности и безопасности профилактических и лечебных мероприятий

Доцент кафедры эпидемиологии и военной
эпидемиологии
Колпаков Сергей Леонидович

План лекции:

1. Лечебные мероприятия. Определение. Оценка эффективности лечения.
2. Стандарты лечебной деятельности.
3. Формирование исследуемой группы. Критерии включения и исключения.
4. Слепой метод проведения клинического испытания.
5. Требования к статистическому анализу.
6. Рандомизация исследования.
7. Клинические и косвенные критерии оценки эффективности лечения.

Лечебные мероприятия. Определение. Оценка эффективности лечения.

Под лечением обычно понимается мероприятие, назначаемое врачом пациенту с определенным заболеванием для его ликвидации и профилактики неблагоприятных последствий. Это может быть проведение хирургической операции, прием лекарств, соблюдение диеты или занятия физическими упражнениями... По способу достижения цели специалисты клинической медицины делятся на терапевтов и хирургов. Но независимо от того, какие действия предпринимаются для лечения, методы проверки их эффективности будут идентичными.

Оценка эффективности лечения может производиться рутинными методами наблюдения (***обсервационные исследования***) или путем проведения эксперимента (***клинического испытания***)

Обсервационные исследования (observational studies) для оценки эффективности лечения – это вид исследования, когда в качестве изучаемого прогностического фактора выступает терапевтическое вмешательство. Обсервационное исследование является вариантом неконтролируемого испытания, поскольку группа обследуемых, когорта, не предполагает выделение надежного контроля («когорта» - группа лиц с определенным признаком, наблюдаемая в течение установленного срока, в данном случае «когорта» - это группа больных, проходящих лечение). Главное преимущество этих исследований – относительная простота проведения. Основной недостаток обусловлен тем, что в исследуемых группах, помимо различий в схемах лечения, могут существовать и другие принципиальные различия, которые влияют на результат (тяжесть клиники, пол, возраст...) и приводят к ошибочным выводам об эффективности лечения.

Клинические испытания (clinical trials) – специальный вид экспериментальных исследований, условия проведения которых (отбор групп вмешательства, характер вмешательства, организация наблюдения и оценка исходов) обеспечивают наличие надежного контроля и устранение систематических ошибок. По степени обоснованности и доказательности выводов клинические испытания превосходят рутинные клинические наблюдения. В сущности, это клинические эксперимент, аналогичный эпидемиологическим экспериментам по оценке профилактических мероприятий (вакцинации). Проводя клиническое испытание, исследователь изучает влияние только одного отдельно взятого фактора. Другие факторы, влияющие на исход, должны быть устранены или быть одинаковыми в сравниваемых группах.

Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) служат стандартом качества научных исследований эффективности лечения.

Для исследования сначала отбираются пациенты из числа людей с изучаемым состоянием (нозологической формой). Затем этих пациентов случайным образом разделяют на две группы, сопоставимые по основным прогностическим признакам. Одна группа, называемая экспериментальной, или группой лечения, подвергается вмешательству. Другая группа, называемая контрольной, находится точно в таких же условиях, как первая, за исключением того, что ее пациенты не подвергаются воздействию изучаемой схемы лечения.

В ходе рандомизированного контролируемого испытания исследователи наблюдают клиническое течение болезни в обеих группах. Любые отличия в исходах приписываются изучаемому вмешательству. Достоверность клинических испытаний зависит от того, насколько в сравниваемых группах удалось обеспечить одинаковое распределение всех факторов, определяющих прогноз, кроме изучаемого вмешательства. Естественно, что контрольную группу составляют лица, больные, проходящие лечение принятым способом и эффективность будет оцениваться в сравнении с этой методикой. Оказание медицинской помощи является обязательным условием экспериментальных исследований.

Стандарты лечебной деятельности.

Для клинического испытания методов лечения разработаны достаточно полные стандарты. Их формирование началось еще в начале XX века, но только в конце 40-х годов впервые стали проводиться клинические испытания, подобные современным. Сегодня проведение контролируемых клинических испытаний перспективных лекарственных и нелекарственных методов лечения стало не только наукой, но и доходным видом медицинского бизнеса. Проводить их дорого, поскольку это требует самостоятельного управления и особых навыков.

Тем не менее, значительная часть работ, демонстрирующих результаты испытания методов лечения, содержит непригодную для пользователя (врача) информацию. Полноценное сообщение должно включать удовлетворительное описание 14 наиболее важных позиций (табл. 1). Эти критерии достоверности относятся к любому вмешательству - лечебному или профилактическому.

Таблица 1.

Методологические стандарты испытаний методов лечения (критерии достоверности).

Структура исследования

- Планируемое вмешательство, время его проведения.
- Наличие контрольной группы.
- Ясные критерии отбора (включения и исключения) больных.
- Включение больных в исследование до рандомизации по группам.
- Случайный метод распределения и способ его проведения больных по группам (рандомизация: индивидуальная, кластерная, географическая); способ маскирования распределения.
- «Слепое» лечение: способ, лекарственные формы и пути введения (например: капсулы, таблетки); сходство характеристик (например: внешний вид, вкус).
- «Слепая» оценка результатов лечения: как осуществлялся контроль кодирования данных, в какой момент код раскритичен. Факты, подтверждающие, что "ослепление" пациентов и сотрудников, проводивших вмешательство, оценивавших исходы и анализировавших результаты, было эффективным.

Представление результатов:

Представлены основные и дополнительные критерии оценки (исходы),
минимальный уровень статистической значимости различий

Приведена информация об осложнениях и побочных эффектах лечения.

Приведена информация о качестве жизни пациентов.

Приведена информация о числе больных, выбывших в ходе эксперимента.

Приведена информация о том, насколько полно и правильно пациенты, включенные в исследование, получали лечение.

Приведен адекватный статистический анализ, имеются ссылки на использование статьи, программы и т. д.

Приведена информация о размере выявленного эффекта и статистической силе исследования.

Простейший критерий качества исследования - его структура. В исследовании должны быть «опытная» группа, получающая изучаемое лечение, и «контрольная» группа, получающая плацебо или иное лечение (обычно наиболее приемлемое на момент клинического испытания). Если никакого контроля нет, оценить эффект изучаемого лечения невозможно и источник следует признать бесполезным. К сожалению, такого рода неполноценных работ много. Особенно, при изучении экзотических средств лечения, как - магнитных полей, лазерного облучения крови, воздействия на биологически активные точки, гипоксии при болезнях легких). Чем хуже клиническое испытание организовано, тем чаще приводятся блестящие результаты (1).

Формирование исследуемой группы. Критерии включения и исключения. Обоснованность, обобщаемость, достоверность.

Оценивая структуру испытания, Вы должны ответить на вопрос: не является ли его результат следствием какой-нибудь ошибки? Отсутствие систематической ошибки в испытании называют обоснованностью (validity).

Характеристики пациентов, включаемых в испытание, определяют, в какой степени полученные выводы могут быть перенесены на других больных. Критерии включения формулируются для ограничения разнородности пациентов. Основные критерии, ограничивающие включение, таковы: нетипичный характер заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, необычайно плохой прогноз (который может быть причиной выбывания пациента во время исследования). В исследование не включаются также больные, у которых имеются противопоказания к одному из видов исследуемого лечения. Однако исключение части пациентов приводит к снижению обобщаемости результатов, так как в клинической практике могут достаточно часто встречаться больные, подобные тем, которые не были включены в исследование.

Пациенты могут отказаться от участия в исследовании. Некоторые не хотят лечиться предлагаемым методом либо возражают против того, что выбор лечения определяется случайным способом, а не их лечащим врачом. Пациенты, отказавшиеся участвовать в исследовании, обычно отличаются от тех, кто дает согласие, по социально-экономическому статусу, тяжести заболевания и другим признакам, связанным или не связанным со здоровьем.

Из РКИ исключаются пациенты, которые на ранних стадиях испытания показали неспособность строго следовать предписанной методике лечения. Это позволяет избежать напрасной траты усилий и снижения достоверности исследования вследствие выбытия пациентов или их перехода из группы в группу.

Если критерии исключения больных из испытания достаточно часто указываются в публикациях, то критерии включения – редко. Читатель не знает, как отбирались больные, где проводилось лечение, можно ли этих больных сопоставить с его больными. Между тем весьма существенно, включались, ли, например, все больные, получавшие лечение при стенокардии, или только больные, лечившиеся в университетской клинике. Конечно, испытания на большом числе больных предпочтительнее, поскольку при этом снижается вероятность случайных эффектов.

В результате указанных причин пациенты в клинических испытаниях обычно представляют собой высокоселективную выборку, смещенную относительно общей совокупности больных с изучаемым состоянием, поэтому переносить полученные в клинических испытаниях результаты в обычную клиническую практику нужно с осторожностью.

Достаточно распространенный недостаток – выбывание больных по ходу испытания. В результате конечные цифры эффективности лечения могут быть существенно искажены. В источнике, как минимум, должны быть приведены разнообразные сведения о больных, которых удалось наблюдать до конца испытания, и о выбывших больных. Точных критериев не существует, но если: а) выбывшие больные достоверно отличаются по каким-то признакам от наблюдавшихся до конца и б) если было много (>20%) выбывших больных, то можно ожидать самых разнообразных искажений.

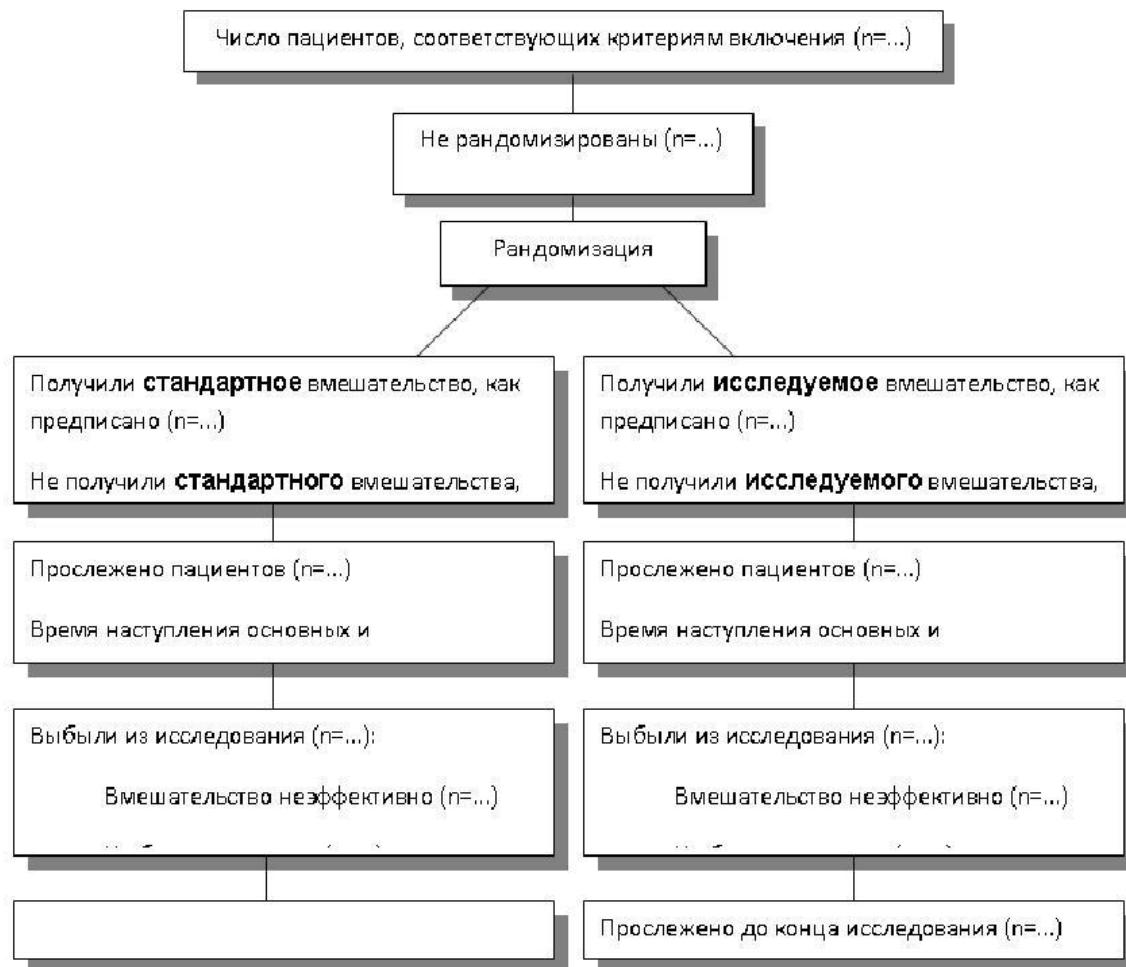


Схема исследования (по JAMA).

Для проверки надежности результата есть полезный, хоть и приблизительный метод. Предположим, что новое лечение лучше. Затем допустим, что у всех выбывших больных из группы с наилучшим исходом отмечался неблагоприятный исход. Если пересчет оригинальных авторских данных выявит, тем не менее, преимущества нового метода лечения, то можно поверить, что он действительно лучше.

Похожий эффект на результат испытания оказывает неисполнение плана лечения у отдельных больных. Например, при сравнении терапевтического лечения с хирургическим, часть больных, рандомизированно включенных в группу хирургического лечения, не будет прооперирована. У больных, не получающих предписанного лечения, состояние здоровья и прогноз обычно хуже. Поэтому в идеале должны быть представлены результаты как у больных, фактически получивших предписанное лечение, так и у всех больных, которым лечение было запланировано при рандомизации (intention-to-treat analysis).

. Слепой метод проведения клинического испытания.

Важнейшее условие – «слепой» метод проведения клинического испытания. Больной не должен знать, какое лечение он получает (плацебо или лекарственный препарат). Если о назначенном препарате известно врачу, такая организация клинического испытания называется «простым слепым испытанием» (single - blind trial). Однако результат лечения зависит не только от изучаемого метода, но и от ряда факторов, обусловленных работой врача и других специалистов, поэтому желательно, чтобы все работающие с больными не знали, кто какое лечение получает. Это называется двойным слепым испытанием (double - blind trial). Такое клиническое испытание в особенности желательно там, где велика роль сопутствующего лечения. Например, в ходе проведения клинического испытания антибиотиков при раневых инфекциях необходимо, чтобы обработка и перевязка ран проводилась одинаково всем дольным. Тут двойное «ослепление» абсолютно незаменимо.

Чем объективнее метод измерения эффекта, тем меньше необходимость в использовании слепого клинического испытания, но в любом случае оно будет не лишним. Даже при оценке эффективности физиотерапевтических методов или иглоукалывания возможно применение слепых методов. Именно такие испытания обычно выявляют весьма невысокую эффективность этих методов лечения.

Для проведения слепого клинического испытания необходим творческий подход. Например, если стандартный лекарственный препарат вводится посредством ингаляций, а новый – посредством инъекций, то стандартное лечение можно дополнить инъекциями плацебо, а новое лечение – ингаляциями плацебо. Тогда больной и персонал не смогут различать два способа лечения.

Важная деталь организации клинического испытания – прекратить лечение, назначенное больному до включения в испытание, и определить сроки, когда это нужно сделать. Высококачественное сообщение должно содержать информацию о том, как часто больные в группе лечения и в контрольной группе использовали дополнительное, не назначенное в ходе испытания лечение. Это бывает почти всегда и должно учитываться при анализе результатов.

Требования к статистическому анализу.

Необходимо представить все применяемые методы статистического анализа, за исключением самых простых (средняя, среднеквадратичное отклонение, структура и коэффициенты). Реже встречается описание статистической силы исследования, т. е. возможности выявить с определенной степенью вероятности небольшие различия между сравниваемыми группами. Статистическая сила снижается при использовании малочисленных групп в «опыте» и «контроле». Это особенно важно в случае отрицательного результата исследования. Оценить достаточность числа больных для отрицательного результата исследования можно с помощью приводимых таблиц. В ячейке, соответствующей частоте событий в группе лечения и в контрольной группе, представлено число больных в каждой группе, необходимое для выявления частоты на 25% (табл. 2) или 50% (табл. 3). Если в рассматриваемой статье число больных меньше, значит эффект мог быть не обнаружен только из-за малого числа больных.

Обратите внимание на то, как в исследовании учтены сопутствующие факторы (confounding factory) например, курение, употребление алкоголя и т. д. Вполне возможно, что различие в результатах между группами обусловлены не изучаемым препаратом, а этими сопутствующими факторами. При статистическом анализе оценка различий между группами должна быть скорректирована с учетом таких факторов, потенциально влияющих на исход (прогноз).

Частота исхода в контрольной группе	Частота исхода в группе лечения									
	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0,0
0,95	14	68								
0,9	11	38	105							
			7							
0,8		18	78							
0,7		11	28	165						
0,6			15	43	402					
0,5				20	65	160				
						7				
0,4					11	25	98			
0,3	Менее 10 больных в группе					14	30	152		
0,2						13	34	261		
0,1							13	34	589	
0,05								17	74	12*

Таблица 2.

Оценка достаточности числа больных в группах сравнения: величина выборки в каждой из двух групп, необходимая для отклонения гипотезы о 25% разности частоты определенного исхода в группах

Примечание. Результат эксперимента отражается в частоте определенного исхода (выздоровления, смерти, исчезновения клинических симптомов) в группе лечения и контрольной группе. При оценке результатов различие между группами недостоверно. Таблица показывает минимально необходимое число больных в каждой группе, чтобы быть уверенным в том, что клинически значимое различие в 25% ($p < 0,05$; односторонний тест) не может быть случайно отвергнуто. Таблица предназначена только для оценки результатов исследования, а не для планирования исследований!

Результат эксперимента отражается в частоте определенного исхода (выздоровлений, смерти, исчезновения клинических симптомов) в группе лечения и в контрольной группе. При оценке результатов различие между группами недостоверно. Таблица показывает минимально необходимое число больных в каждой группе, чтобы быть уверенным в том, что клинически значимое различие в 50% ($p < 0,05$; односторонний тест) не может быть случайно отвергнуто. Таблица предназначена только для оценки результатов исследования, а не для планирования исследований!

Частота исхода в контрольной группе	Частота исхода в группе лечения										
	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0,08	0,06	0,04	0,02
0,98	14	50	580								
0,95	12	37	921								
0,9	14	26	236								
0,8		15	63								
0,7			29	268							
0,6				17	68						
0,5				11	30	260					
0,4					16	62					
0,3	Менее 10 больных в группе				10	26	205				
0,2						20	145				
0,1						17	102	254	2017		
									7		
0,08						14	66	131	453		
0,06						12	44	76	179	1313	
0,04						10	31	47	87	274	
0,02							22	30	47	97	561

Таблица 3.

Оценка достаточности числа больных в группах сравнения: величина выборки в каждой из двух групп, необходимая для отклонения гипотезы о 50% разности частоты определенного исхода в группах

Рандомизация исследования.

Исчерпывающее описание всех 14 позиций редко встречается даже в статьях, опубликованных в рецензируемых журналах. Это не означает, что высокое качество статей не достижимо. Общие и ясные для всех журналов требования были сформулированы редакционными советами относительно недавно (13). Поэтому при рассмотрении статьи нужно подходить к обнаруживаемым недостаткам клинического испытания взвешенно и попытаться ответить на 6 основных вопросов, первый из которых – было ли распределение больных по группам рандомизировано?

Рандомизация (randomization) – процедура, обеспечивающая случайное распределение больных в экспериментальную и контрольную группы. При этом назначение исследуемого или контрольного лечения производится при помощи процедуры, аналогичной подбрасыванию монеты, обеспечивающей равные (или, по крайней мере, известные) шансы попасть в ту или другую группу. Рандомизация – оптимальный метод выбора лечения, так как позволяет избежать систематической ошибки при разделении пациентов на группы. Это означает, что пациенты одной группы будут в среднем обладать теми характеристиками, что и пациенты другой. Однако случайное распределение не гарантирует, что все группы действительно будут одинаковыми. Хотя процесс случайного выбора лечения свободен от систематической ошибки, результат все же может оказаться смещенным. Различие между группами может возникнуть просто случайно, особенно если число включенных в исследование пациентов невелико. Для того, чтобы оценить, не случилось ли такое «невезение», авторы рандомизированных контролируемых испытаний часто представляют таблицу. В этой таблице сравнивается частота различных характеристик. Внимание уделяют тем, которые заведомо связаны с исходом. Например, число родов, аборт, средний возраст, степень привитости в экспериментальной и контрольной группах. Всегда необходимо убедиться в том, что важные характеристики пациентов распределились практически одинаково между группами сравнения.

По мнению некоторых исследователей, для снижения вероятности ошибки до рандомизации следует убедиться в том, что характеристики, о которых известно, что они сильно влияют на исход, встречаются в экспериментальной и контрольной группах с одинаковой частотой. Для этого предлагается сначала распределить пациентов по подгруппам с одинаковым прогнозом и только затем рандомизировать их отдельно в каждой подгруппе – такой процесс называется **стратифицированной рандомизацией** (stratified randomization). При этом подходе группы обязательно должны получиться сравнимыми по характеристикам, использованным при формировании подгрупп.

Не следует доверять источникам, где приводятся результаты исследований, в которых распределение больных по группам не было рандомизированным (случайным) или метод распределения был неудовлетворительным, или вообще нет его описания. Утверждения о том, что больных распределяли по группам случайным образом, не дает оснований для доверия.

Иногда авторы используют неудовлетворительные методы распределения по группам (например, по номерам историй болезни – «четные - нечетные» или по дням недели). Изредка приходится встречаться с «рандомизацией», которая на поверку оказывается распределением на две группы по полу! В международных журналах сообщения о рандомизации приводятся в 9/10 статей о клинических испытаниях, но только в 1/3 статей уточняется метод рандомизации (20). Если возникает сомнение в рандомизации, то на такой источник нельзя опираться в работе.

Группы сравнения и компоненты лечебного эффекта.

О ценности изучаемого метода лечения можно судить только путем сравнения его результатов с эффектом других лечебных мероприятий. Для оценки результата исследуемого лечения следует провести сравнение между группами, получающие различные виды лечения. Вопрос заключается в том, как обеспечить правомерность сравнений. Это реализуется разными методами.

А. Отсутствие вмешательства.

Можно сравнивать эффект исследуемого вмешательства с отсутствием вмешательства. При этом одна группа больных получает лечение, а другая не получает его и не находится под медицинским наблюдением. Такое сравнение позволит оценить общий эффект медицинской помощи как связанный с исследуемым вмешательством, так и не связанный с ним.

Б. Наблюдение.

Можно сравнивать эффект исследуемого лечения с обычным наблюдением без какого-либо вмешательства. Дело в том, что все пациенты, участвующие в исследовании, неизбежно ощущают к себе особое внимание. Осознавая, что они являются предметом специального интереса, люди невольно меняют свое поведение, независимо от характера получаемого ими лечения. Этот феномен называется эффектом Хауторна (Hawthorne effect). Причины его не ясны. Возможно, пациенты стремятся порадовать своих докторов, или им хочется внести вклад в получение "хороших" результатов. Сравнение результата лечения с итогами простого наблюдения позволяет отделить вклад вмешательства от эффекта "Хауторна".

Лечение плацебо.

Можно сравнивать эффект исследуемого лечения с назначением плацебо. Плацебо – лекарственная форма, не отличимая от исследуемого препарата по внешнему виду, цвету, вкусу и запаху, но не оказывающая специфического действия (например, таблетки глюкозы или инъекции физиологического раствора). Показано, что плацебо, которое больной уверенно принимает за лекарство, уменьшает послеоперационную боль, тошноту и зуд приблизительно у 1/3 пациентов. Этот феномен называется *эффектом плацебо*.

Эффект плацебо имеет разный смысл для исследователей и для клиницистов. Исследователи больше, чем практикующие врачи заинтересованы в установлении специфических эффектов и рассматривают эффект плацебо как базальный уровень для измерения специфических лечебных эффектов. Врачи должны воспринимать эффект плацебо в качестве лечебного и стараться максимально использовать его, так же как и любой другой способ помощи пациентам.

Многие клинические вмешательства имеют как специфический, так и неспецифический эффекты. Для пациентов важен полный эффект вмешательства, определяемый как отличие в состоянии пациента в результате лечения по сравнению с тем, что с ним произойдет при естественном течении заболевания, т.е. без лечения. Но для врача особо важно знать, какая часть лечебного эффекта имеет специфический характер, а какая – неспецифический. Это позволит избежать применения опасного, неприятного или дорогостоящего вмешательства, лишь малая доля эффекта которого обусловлена специфическим действием.

Г. Обычное лечение.

Можно сравнивать исследуемое лечение с обычным лечением. Это целесообразно и приемлемо с точки зрения этики только в том случае, если известно, что обычное лечение эффективно.

Таким образом, суммарный лечебный эффект исследуемого препарата складывается из четырех компонентов:

- специфическое лечебное действие;
- эффект плацебо;
- эффект Хауторна;
- улучшение в результате естественного течения заболевания.

Клинические и косвенные критерии оценки эффективности лечения.

Клиническая наука особенно убедительна, когда может обеспечить количественный подход при измерениях. Клинические исходы, такие как **смерть**, **болезнь** или **инвалидизация**, можно представить в числовом выражении. Несмотря на то, что качественные наблюдения в клинической медицине тоже важны, они не являются предметом рассмотрения клинической эпидемиологии.

Иногда, стремясь быстро провести исследование, получить и опубликовать его результаты, используют косвенные (surrogate outcomes), легко оцениваемые исходы вместо настоящих клинических исходов. В соответствии с определением R.J. Temple [40], *"... косвенный критерий оценки в клиническом испытании – лабораторный показатель или симптом, который заменяет клинически значимый исход, прямо характеризующий самочувствие больного, его функциональное состояние и выживание. Изменения косвенного критерия оценки, вызываемые лечением, должны отражать изменения клинически значимого критерия (исхода) "*.

Например, в клинических исследованиях лечения ВИЧ-инфекции довольно часто за основной исход принимали результаты биологических тестов, показывающих выраженность инфекции (число CD4-лимфоцитов или присутствие антигена p24), а не клиническое прогрессирование заболевания (развитие сопутствующих инфекций или смерть). Однако число CD4-лимфоцитов оказалось несовершенным маркером клинического эффекта лечения.

В качестве примеров косвенных критериев оценки можно назвать подавление желудочковых аритмий, снижение уровня холестерина или артериального давления в кардиологических исследованиях; уменьшение размеров опухоли в исследованиях, посвященных лечению рака.

Косвенные критерии оценки крайне редко, а то и вовсе не отражают важные клинические исходы в клинических испытаниях. Замещение клинических исходов биологическими (косвенными) критериями, в исследованиях, результаты которых должны использоваться при лечении, считается оправданным, только если известно, что косвенный исход сильно связан с клиническим исходом.

Заболевание и вмешательство	Критерии оценки	
	косвенные	клинические
Кардиологические заболевания		
Аритмия		
Энкаинид; флекаинид	Желудочковые аритмии	Выживание
Хинидин; лидокаин	Мерцание предсердий	Выживание
Застойная сердечная недостаточность		
Милринон; флосеквиан	Сердечный выброс	Выживание
Повышение уровня липидов		
Фибраты; гормоны; диета; ловастатин	Уровень холестерина	Выживание
Повышение артериального давления		
Блокаторы кальциевых каналов	Артериальное давление	Инфаркт миокарда; выживание
Рак		
Профилактика		
Финастерид	Результаты биопсии предстательной железы	Симптомы рака; выживание
Стадия клинических проявлений		
Фторурацил+лейковорин	Уменьшение опухоли	Выживание
Другие заболевания		
ВИЧ-инфекция или СПИД		
Антиретровирусные препараты	Число CD4; титр вируса	Симптомы СПИДа; выживание
Остеопороз		
Фторид натрия	Минеральная плотность костной ткани	Переломы костей
Прогрессирующий гранулематоз		
Интерферон-γ	Гибель бактерий; выработка перекиси	Тяжелая инфекция

Клинические и косвенные исходы при некоторых заболеваниях и вмешательствах

Так, при диабете лечение не может быть оценено вполне по стойкости и величине гипогликемического эффекта; нужно знать, как оно влияет на уровень смертности. Самый блестящий гипогликемический эффект перечеркивается даже небольшим повышением смертности. Как бы ни снижалась сердечно-сосудистая смертность, но если уровень общей смертности повышается, значит, основной результат не достигнут. К сожалению, подмена «конечных» результатов (истинных критериев оценки – клинических исходов) «промежуточными» (косвенными критериями оценки вроде снижения уровня глюкозы или холестерина в крови, артериального давления) весьма распространена. Часто исследование действительно не выявляет различий между сравниваемыми методами лечения. Если это исследование отвечает критериям качества, то оно может быть полезным для нас уже тем, что позволит не вводить в свою практику новый метод лечения.

Оценка фактической эффективности лечения для конкретных больных.

Лечение, эффективное в эксперименте для группы исследуемых лиц, может оказаться безуспешным у конкретной группы больных. Результаты достоверного клинического испытания служат достаточным основанием, чтобы начать лечение конкретного больного, но для продолжения лечения более важен опыт наблюдения за этим больным. Следовательно, прежде чем приступить к выполнению программы лечения, полезно задать себе следующие вопросы:

- Известно ли, что это лечение эффективно в идеальных условиях для любых больных?
- Известно ли, что это лечение реально эффективно для аналогичных пациентов?
- Оправдывает ли польза от лечения неудобства и риск, связанные с вмешательством?
- Эффективно ли лечение для моего пациента?

Задавая эти вопросы, а не просто руководствуясь результатами испытаний, можно обезопасить себя от неудачного выбора лечения или субъективного непризнания плохих результатов.

Вопросы, касающиеся данного исследования

- Является ли величина наблюдаемого различия клинически важной?
- Насколько вероятно случайное возникновение эффекта, учитывая:
 - число исследованных подгрупп?
 - величину p ?
- Была ли гипотеза о наличии эффекта:
 - высказана еще до его выявления?
 - выдвинута для объяснения уже выявленного эффекта?
 - одной из малого числа гипотез?

Вопросы, касающиеся других исследований:

- Было ли различие обнаружено путем сопоставления данных одного исследования или при сравнении данных нескольких исследований?
- Наблюдался ли подобный эффект в других исследованиях?
- Есть ли косвенные свидетельства в пользу существования эффекта?

Таблица 5

Принципы оценки реальности наблюдаемых эффектов в подгруппах

(Oxman A.D., Guyatt G.H. Ann Intern. Med. 1992;116:78-84)

Статистическая достоверность результатов исследования.

Существует 3 основных параметра для представления эффекта вмешательства (2):

- относительное снижение частоты неблагоприятных исходов (COR);
- абсолютное снижение частоты неблагоприятных исходов (CAR);
- число больных, которых нужно лечить в течение определенного времени, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (ЧБНЛ).

Для представления результатов исследования, величины его эффекта используют четырехпольную таблицу.

Вмешательство (лечение)	Неблагоприятный исход		Всего
	наблюдался	отсутствовал	
Применялось	А	В	А+В
Не применялось	С	Д	С+Д

Риск развития неблагоприятного исхода при проведении лечения = $A/(A+B)$

Риск развития неблагоприятного исхода в отсутствии лечения = $C/(C+D)$

Снижение абсолютного риска (САР) = $C/(C+D) - A/(A+B)$

Число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного эффекта или предотвратить определенный неблагоприятный исход у одного больного (ЧБНЛ) = $1/САР$

Относительный риск (ОР) = $[A/(A+B)]/[C/(C+D)]$

Снижение относительного риска (СОР) = $1 - ОР$

Шансы развития неблагоприятного исхода при лечении = A/B

Шанс развития неблагоприятного исхода в отсутствие лечения = C/D

Отношение шансов (ОШ) = $(A/B)/(C/D)$

Спасибо за
внимание!

