

Доказательная медицина

Терминология и инструментарий
доказательной медицины.

Типы исследований в ДМ.

- ▣ Приведен перечень основных понятий, которые приняты в современной терминологии доказательной медицины. Они представлены в алфавитном порядке, в скобках дается англоязычный синоним.
- ▣ Абсолютная разность частот благоприятных исходов между экспериментальной и контрольной группами (Absolute Benefit Increase, ABI). Используется в оценке влияния факторов риска на возникновение и течение болезни.
- ▣ Абсолютная разность частот неблагоприятных исходов (Absolute Risk Increase, ARI), которых больше в экспериментальной группе по сравнению с контрольной. Также используется в оценке влияния факторов риска на болезнь.

- ▣ Абсолютное снижение риска (Absolute Risk Reduction, ARR).. Разность частот неблагоприятных исходов между экспериментальной и контрольной группами:
- ▣ Анализ выживаемости (Survival Analysis). Проводится в конце исследования у пациентов с высоким риском смертности. Необходимость проведения может возникнуть в ангионеврологических и кардиологических исследованиях для оценки выживания после критического состояния (см. метод Кокса, мета-анализ).
- ▣ Безопасность (Safety). Одна из ключевых характеристик препарата (наряду с эффективностью), обратно пропорциональная частоте возникновения нежелательных лекарственных реакций.

- Дизайн исследования (Design of a Study). Способ, схема проведения исследования.
- Доверительный интервал (Confidence Interval CI). 95%-ный CI даёт пределы, внутри которых с достоверностью 95% находятся значения переменной величины для популяции больных, из которой выбрана исследуемая группа. При увеличении числа наблюдений в группах значения CI сужаются, достоверность различий растёт. Предпочтительнее использовать CI вместо p , т.к. CI характеризует степень достоверности, в то время как p оценивает только вероятность отсутствия различий между группами (“нулевую гипотезу”).
- Долгосрочное исследование (Longterm Trial). Исследование эффективности и безопасности препарата при лечении хронического заболевания, долговременное наблюдение за пациентами по окончании проведенного лечения (при рецидиве опухоли после успешной химиотерапии) или хирургического вмешательства (выживаемость после трансплантации какого-либо органа).

- Исторический контроль (Historical Control). Сравнение групп пациентов, получающих исследуемую терапию в текущий момент, по сравнению с пациентами ранее получавших другую терапию. Метод применяется при невозможности рандомизировать пациентов в разные группы. Например, при изучении долговременной выживаемости после операции удаления аневризмы сосудов мозга невозможно рандомизировать пациентов в «операционную» и «безоперационную» группы, т.к. неэтично лишать больного возможности показанного оперативного вмешательства только ради сбора материала для проведения исследования.
- Клиническое исследование/испытание (Study/Trial). Системная оценка медицинских препаратов или приборов у человека (пациента или добровольца) с целью выявления любых положительных и отрицательных явлений, особенно возникших в результате приёма исследуемых препаратов, и оценки их эффективности и безопасности. Представляет собой рандомизированное контролируемое испытание (РКИ).

- ▣ Контролируемое исследование (Controlled Study). Термин используется в двух значениях:
 - ▣ 1) как синоним сравнительного исследования, имеющего контрольную группу;
 - ▣ 2) всякое исследование, проводимое в соответствии с Протоколом.
- ▣ Контрольная группа, группа сравнения (Control Group). Группа пациентов, принимающая в ходе сравнительного исследования препарат, эффективность и безопасность которого хорошо известны (препарат сравнения). Это может быть плацебо, стандартная терапия или отсутствие лечения вообще.

- ▣ Лучшее доказательство (Best evidence). Основание для принятия решений в здравоохранении. Для оценки эффективности воздействия лучшим считается удачно спланированное и проведённое рандомизированное контролируемое испытание, но в ряде случаев более подходящими могут быть другие типы испытания.
- ▣ Мета-Анализ (Meta-Analysis). Методология объединения разнородных исследований, выполненных различными авторами но относящихся к одной теме, для повышения достоверности оценок одноимённых результатов. Цель мета-анализа — выявление, изучение и объяснение различий (неоднородности, гетерогенности).

- ▣ Наблюдение за лекарственным препаратом (Surveillance). Сбор данных о всех нежелательных явлениях, связанных с использованием лекарственных препаратов.
- ▣ Наука о принятии решений (Decision sciences) Область методологических исследований, связанная с пониманием и улучшением процесса принятия решений.
- ▣ Неоднородность, гетерогенность (heterogeneity) — различия между исследованиями. Она может быть обусловлена случайной ошибкой или различиями в структуре исследований, гетерогенной структурой заболевания, в характеристиках больных, особенностях вмешательств и т. д.
- ▣ Несравнительное исследование (Noncomparative Study). Исследование, в котором препарат сравнения не используется

- Открытое исследование (Open Study). Исследование, в котором распределение пациентов по группам лечения известно всем. Это может быть исследование, в котором изучается один или несколько видов лечения.
- Предварительное согласие (Crude Agreement). Пропорция совпадений между всеми участниками исследования.
- Препарат сравнения (Drug Comparator). 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.
- ▣ Прогноз (Forecasting, Prognosis), в медицине – это предсказание, предвидение возможности возникновения заболевания, тяжести его течения, результата проведения лечебных мероприятий.
- ▣ Проспективное исследование (Prospective Study). Пациенты набираются по критериям протокола, получают исследуемый препарат и наблюдаются для оценки результатов лечения. Проспективными является большинство клинических исследований.
- ▣ Протокол (Protocol). Документ, регламентирующий испытание, включая обоснование, цели, статистический анализ, методологию, условия проведения, и др.

- Специфичность (Specificity). Отношение числа людей, не страдающих расстройством, и людей, у которых отсутствие расстройства установлено с помощью нового теста. Выражается в процентах.
- Специфичный для конкретного пациента “исходный риск” по отношению к среднему пациенту (Patient Expected Event Rate, PEER), выражается десятичной дробью.
- Стоимости минимизация (Cost-Minimization) – сравнивается стоимость равноэффективных способов лечения.

- Стоимость-выгода (Cost-Benefit) – в денежном выражении оцениваются и стоимость и результаты лечения.
- Стоимость - эффективность (Cost-Effectiveness) - в денежном выражении оценивается стоимость лечения, а результаты рассматриваются как выполнение определённых задач.
- Стоимость - польза (Cost-Utility) – оценка результатов в терминах качества жизни, как преимущества одного вида лечения перед другим.
- Стоимость заболевания (Cost-of-Illness) – оценка прямых и косвенных затрат на лечение отдельного заболевания.

Цель:

- Знать понятие что такое рандомизированное клиническое исследование.
- Виды клинических исследований.
 - Золотой стандарт.

Рандомизированное контролируемое исследование – наиболее точный способ выявления причинно-следственных связей между лечением и исходом заболевания, а также определения экономической эффективности лечения.

Рандомизированные контролируемые исследования считаются “золотым стандартом” для оценки эффективности лечебных и профилактических вмешательств. На основании их результатов делаются выводы о пользе того или иного метода лечения или профилактики и оценивается величина эффекта от вмешательства. Специальные работы, проведенные в 90-е годы, показали, что от того, как преподносятся врачам данные научных исследований, во многом зависит решение специалистов применять или не применять их на практике. Сказанное становится особенно актуальным в наше время, когда появилась отчетливая тенденция к преобладанию клинических исследований, финансируемых фармацевтической промышленностью. Озабоченность мировой научной общественности качеством представления данных рандомизированных контролируемых исследований выразилась в принятии рядом ведущих медицинских журналов летом 1996 года единых методических требований для авторов публикаций

Рандомизированное контролируемое исследование имеет ряд особенностей:

- ▣
 - случайное распределение пациентов по сравниваемым группам;
 - пациенты и исследователи до завершения работы не знают, какое именно лечение проводится в каждой из сравниваемых групп (хотя проведение таких двойных слепых исследований не всегда возможно);
 - все группы, за исключением экспериментальных, получают идентичную терапию;
 - анализ пациентов проводят в составе групп, в которые они были распределены;
 - анализ сфокусирован на определении степени различий результатов между сравниваемыми группами.

Существуют следующие клинические исследования:

1. Рандомизированное клиническое исследование, в котором пациенты распределяются по группам лечения случайным образом (процедура рандомизации) и имеют одинаковую возможность получить исследуемый или контрольный препарат (препарат сравнения или плацебо). В нерандомизированном исследовании процедура рандомизации не проводится.
2. Контролируемое (иногда используется синоним «сравнительное») клиническое исследование, в котором исследуемое лекарственное средство, эффективность и безопасность которого до конца еще не изучены, сравнивают с препаратом, эффективность и безопасность которого хорошо известны (препарат сравнения).

3. Проспективное исследование проводится с делением участников на группы, которые будут или не будут получать исследуемое лекарственное средство, до того, как наступили исходы.

4. Когортное исследование — это обсервационное исследование, в котором выделенную группу людей (когорту) наблюдают в течение некоторого времени. Исходы у испытуемых в разных подгруппах данной когорты, тех кто подвергся или не подвергся (или подвергся в разной степени) лечению исследуемым препаратом сравниваются. В проспективном когортном исследовании когорты составляют в настоящем и наблюдают их в будущем. В ретроспективном (или историческом) когортном исследовании когорту подбирают по архивным записям и прослеживают их исходы с того момента по настоящее время.

Когортные исследования (cohort trials) не используются для тестирования лекарств, скорее для определения риска факторов воздействия, которые не возможно или не этично контролировать (курение, лишний вес и т.д.).

Исследование может быть

- ▣ **открытым**, когда все участники исследования знают, какой препарат получает пациент;
- ▣ **слепым** (замаскированным), когда одна (простое слепое исследование) или несколько сторон, принимающих участие в исследовании (двойное слепое, тройное слепое или полное слепое исследование) держатся в неведении относительно распределения пациентов по группам лечения.

В зависимости от количества исследовательских центров, в которых проводится исследование в соответствии с единым протоколом, исследования бывают одноцентровыми и многоцентровыми.

Если исследование проводится в нескольких странах, его называют международным.

Двойное слепое рандомизированное плацебо- контролируемое испытание — способ испытания медицинского препарата (или лечебной методики), при котором учитывается и исключается из результатов влияние на пациента как неизвестных факторов, так и факторов психологического влияния. Целью испытания является проверка действия только препарата (или методики) и больше ничего.

При испытании медицинского препарата или методики, экспериментаторы обычно не располагают достаточным временем и возможностями, чтобы достоверно установить, производит ли испытываемая методика достаточный эффект, поэтому используются статистические методы в ограниченном **клиническом испытании**. Многие болезни очень трудны в излечении и врачам приходится бороться за каждый шаг к выздоровлению. Поэтому, при испытании производится наблюдение за множеством **симптомов** болезни и за тем, как они изменяются при воздействии.

Факт, что многие симптомы не жёстко связаны с болезнью. Они не однозначны для разных людей и подвержены влиянию со стороны психики даже отдельного человека: под воздействием добрых слов врача и/или уверенности врача, степени оптимизма пациента, симптомы и самочувствие могут улучшиться, нередко повышаются объективные показатели иммунитета. Возможен также вариант, когда реального улучшения не будет, но субъективное качество жизни повысится. На симптомы могут оказать влияние неучтённые факторы, такие, как раса пациента, его возраст, пол и др., что также будет говорить не о действии исследуемого препарата, а о чём-то другом.

Для отсеечения этих и других смазывающих влияние лечебной методики эффектов, используются следующие приёмы:

- А) исследование делается **плацебо - контролируемым**. То есть пациенты делятся на две группы, одна — основная — получает исследуемое лекарство, а другой, контрольной группе даётся плацебо — пустышка.
- Б) исследование делается **слепым** (англ. *single blind*). То есть пациенты не догадываются, что некоторые из них получают не исследуемое новое лекарство, а плацебо. В результате больные из группы плацебо также думают, что проходят лечение, хотя на самом деле получают пустышку. Поэтому положительная динамика от эффекта плацебо имеет место в обеих группах и выпадает при сравнении.

В двойном слепом (*double blind*) исследовании не только пациенты, но и врачи и медсёстры, дающие пациентам лекарство, и даже руководство клиники, сами не знают, что они им дают — действительно ли исследуемое лекарство или плацебо. Этим исключается положительное воздействие от уверенности со стороны врачей, руководства клиники и медперсонала.

Фазы клинического испытания нового препарата

1-я фаза – изучение на 20-50 здоровых добровольцах или больных (в зависимости от особенностей препарата и его безопасности) фармакокинетики и фармакодинамики (биологических эффектов) и, если возможно, переносимости, эффективности и безопасности;

2-я фаза – изучение на 60-300 больных фармакокинетики и фармакодинамики препарата, определение эффективных и безопасных доз для последующих более широких контролируемых исследований;

3-я фаза – рандомизированные контролируемые испытания на 250-1000 больных и более для изучения эффективности и безопасности нового препарата в диапазоне предлагаемых доз в сравнении с другими лекарственными средствами;

4-я фаза – изучение препарата после регистрации и поступления в аптеки (пострегистрационное) на 2000-10000 больных и более с целью наблюдения за безопасностью и эффективностью в сравнении с другими лекарственными

средствами.

Клинические исследования 1-й фазы — это первый шаг в тестировании эффективности и безопасности нового лекарственного препарата на людях (обычно это здоровые добровольцы). Это первый опыт применения нового активного вещества у человека.

Иногда невозможно проведение исследования 1-й фазы на здоровых добровольцах из-за токсичности исследуемого лекарства (препараты для лечения онкологических заболеваний, ВИЧ и некоторых психотропных препаратов), в этом случае исследование проводят на людях, страдающих соответствующим заболеванием.

При проведении исследований 1-й фазы оцениваются следующие характеристики исследуемого вещества:

- 1. переносимость и безопасность (основывается на выявлении нежелательных явлений);
- 2. фармакокинетические характеристики (н\р. пиковая концентрация в сыворотке крови, константы скорости элиминации, абсорбции, экскреции);
- 3. фармакодинамические показатели;
- 4. связь с белками;
- 5. сравнение различных форм (н-р таблетированной формы и раствора для инъекций) лекарственного вещества.

В связи с плохой переносимостью
или плохой абсорбцией около
трети лекарств-кандидатов
отсеивается после проведения 1-й
фазы (и их разработка
прекращается).

Основные недостатки рандомизированных клинических исследований:

- Во-первых, это дорогие и требующее большого количества времени исследования;
- Многие рандомизированные контролируемые исследования остаются незавершенными в результате выполнения их с участием небольшого количества пациентов или недостаточного периода времени;
- Ошибки могут возникнуть благодаря несовершенной рандомизации, неспособности рандомизировать всех пациентов (возможно, рандомизация предлагается только тем пациентам, у которых ожидается хороший ответ на вмешательство), несоблюдения принципа “слепой” рандомизации;
- Результаты исследования могут иметь ограниченную применимость в результате использования критериев исключения (правил, по которым некоторые пациенты должны быть исключены из исследования), систематических ошибок (предвзятости) включения (подбор пациентов из группы, которая не является репрезентативной для данного состояния), отказа некоторых групп пациентов дать согласие на включение в исследование.

*Основные недостатки рандомизированных
клинических исследований:*

- Большая часть исследований финансируются университетами, правительственными организациями или фармацевтическими компаниями, которые в конечном счете и определяют план исследования;
- Возможна также предвзятость публикации (отбор для публикации только положительных результатов).

Благодарю за внимание!