

Корпоративный фонд “University
Medical Center”

Терминология и инструментарий доказательной медицины

Исатаева Нагима Мухамедрахимовна,
зам. директора ДОМП, к.м.н.

Классификация методов клинических исследований



Методы эпидемиологических исследований



Типы клинических исследований

ПЕРВИЧНЫЕ

- **Описательные исследования** – это исследования без преднамеренного вмешательства в естественное течение и развитие заболевания.
 - Проявления и исходы
- **Аналитические исследования**
 - Связь экспозиции и исхода
- Ретроспективные и проспективные
- Обсервационные и экспериментальные
- Наличие или отсутствие болезни к началу исследования
- Исследования с группой сравнения и без нее и т.д.

ВТОРИЧНЫЕ – МЕТА-АНАЛИЗЫ



Проспективные исследования – исследования, при которых данные накапливаются после того, как было решено провести исследование.

Ретроспективные исследования – исследования, при которых данные накапливаются до проведения исследования (выкопировка данных из медицинской документации в архивах).

Распределение типов медицинских исследований



Max

- СО, МА
- РКИ
- Когортные исследования
- Исследования типа случай-контроль
- Поперечные исследования
- Серия случаев, описание одного случая

Min

Описательная эпидемиология занимается изучением:

- частоты и распространения заболеваний (исходов) на определенной территории (страна, область, район, город, село),
- в определённое время (месяц, год, 5 лет и т.д.),
- в разных группах населения (дифференцированно по полу, возрасту, национальности, социально-экономическому положению, образованию, профессии и т.д.);
- течения заболеваний;
- эффективности диагностических критериев;
- распространённости потенциально опасных факторов.

Доказательства в порядке возрастания достоверности

1. Описание одного случая, отдельных случаев

- Обычно отчет о новом или редком явлении
 - Ранее не описанная болезнь
 - Ранее не описанная связь болезней
 - Неизвестный эффект лечения
 - Важный/неизвестный побочный эффект

Доказательства в порядке возрастания достоверности

1. Описание одного случая, отдельных случаев

- Открытое исследование без группы сравнения
- Опыт группы пациентов со сходным диагнозом
- Случаи – из одного или многих источников
- Чаще описание редкого, нового или уникального
- Для редких состояний только это
и возможно



1. Описание нескольких случаев (case series)

- Самый распространенный способ описания клинической картины заболевания.
- Позволяет изучить закономерности в течении заболевания: излагаются данные, полученные путём наблюдения нескольких случаев заболеваний (может быть не более 10 больных).
- Позволяет составить впечатление об эффективности вмешательства, но не подтверждает ее.
- Этот метод позволяет привлечь внимание медиков к новым или малоизвестным болезням, проявлениям или сочетаниям болезней.
- Используется для описания необычных проявлений болезней и представляет собой единственный способ сообщения о редком клиническом событии, риске, прогнозе или лечении.
 - Представляют интерес только при начальном этапе изучения лечебного вмешательства.
- *Пример: Описано всего 60 случаев гемофилии В у девочек*

Серия случаев (1)

- *Исследование, проведенное специалистами из Медицинского центра Колумбийского университета (США), показало, что лекарство от рака может восстанавливать повседневную память у людей с болезнью Альцгеймера. Препарат уже одобрен для лечения некоторых видов рака, и его клинические испытания как лекарства от болезни Альцгеймера могут начаться*



Серия случаев (2)

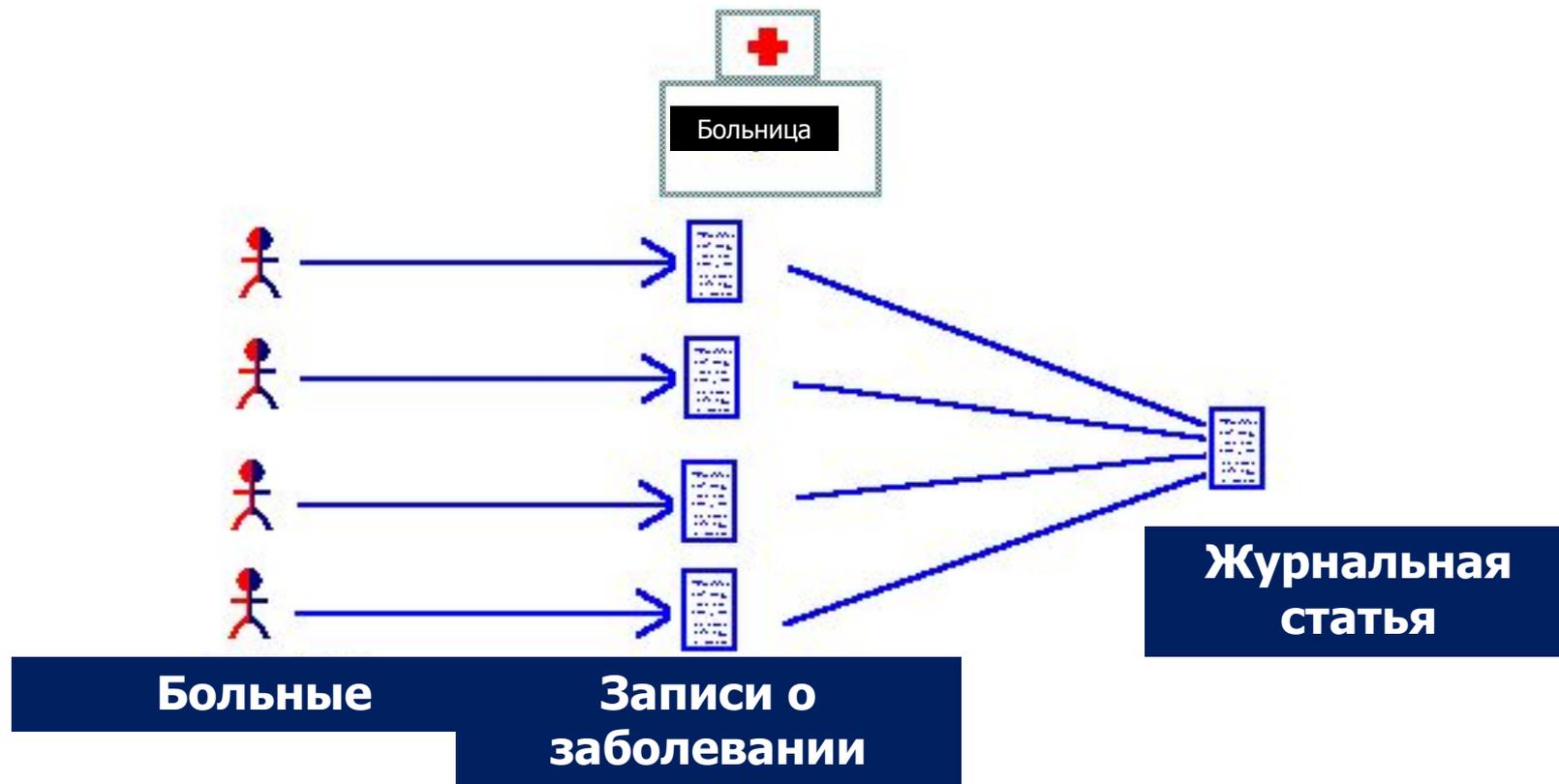
• Достоинства

- Полезно в создании гипотезы
- Информативно для редких болезней, когда известно мало факторов риска
- Дает представления о типичном для состояния

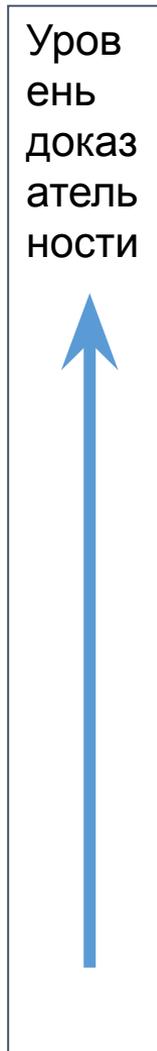
• Недостатки

- Не позволяет изучать причинные связи
- Не позволяет изучать распространенность
- отсутствие группы сравнения

Серии клинических случаев и клинические случаи



Распределение типов медицинских исследований



Max

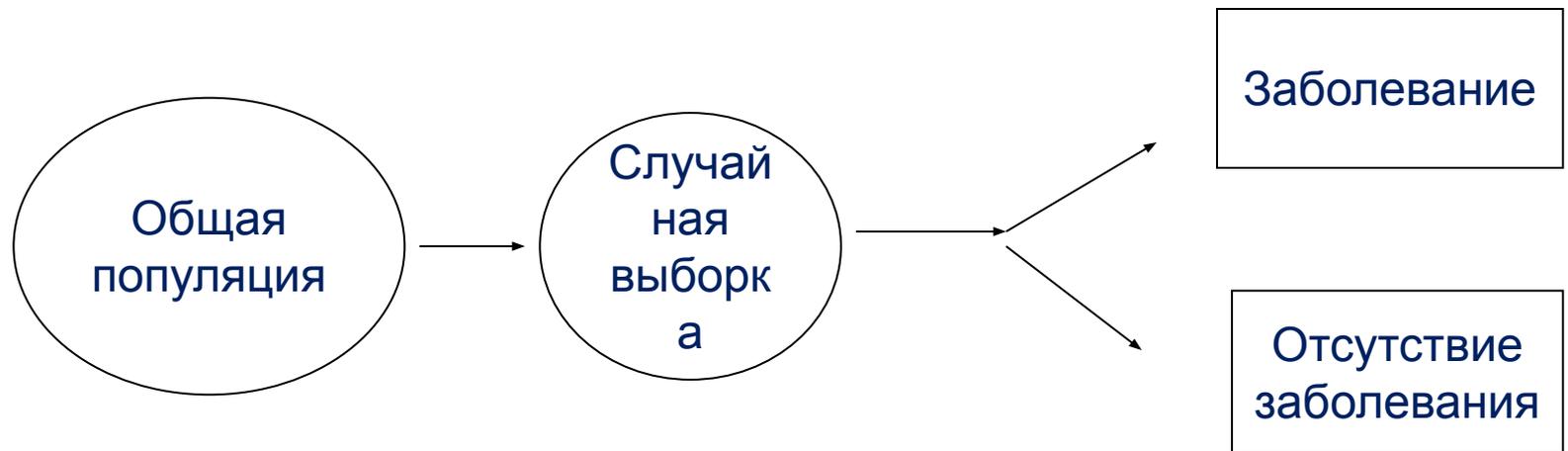
- СО, МА
- РКИ
- Когортные исследования
- Исследования типа случай-контроль
- Поперечные исследования**
- Серия случаев, описание одного случая

Min

2. Поперечные исследования: характеристика

- **Данные собираются в определенный момент времени.**
- **Отвечают на вопрос «Сколько?».**
- **Используются для изучения распространенности заболевания или исхода, изучения течения заболевания, стадийности;**
- **Исследования, в которых каждого пациента обследуют однократно;**
- **Чисто поперечные исследования встречаются редко.**
- **Лучший вариант – случайная выборка.**

2. Поперечные исследования: дизайн



Распространенность = все заболевшие/ вся выборка популяции

Часто для проведения исследования используются опросники

Выборочное исследование



Нельзя попробовать весь суп

Репрезентативность

Зависимость стратегии выборки
от структуры популяции

2. Поперечные исследования: преимущества

- Экономичны
- Занимают небольшое время
- Первый шаг в поиске риска факторов и формулировке гипотезы
- Быстрые результаты
- Лучший дизайн для изучения status quo заболеваний и состояний

Примеры вопросов:

- Какова распространенность деменции в общей популяции пожилых людей?
- Какова частота распространения анемии в Казахстане?
- Какова частота осложнений операций аппендэктомии?
- Каков «нормальный» рост 3-летнего ребенка?
- Верно ли, что половина всех случаев сахарного диабета остается недиагностированной?

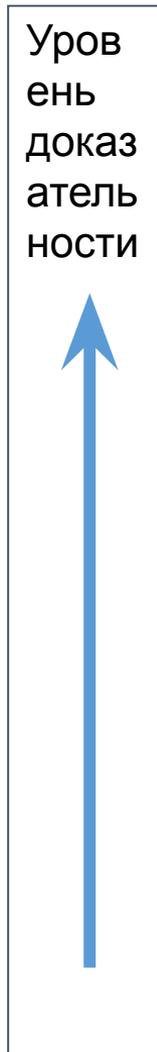
2. Достоверность полученной информации определяется:

- наличием стандартных диагностических критериев определения случая — все участвующие в исследовании врачи должны использовать единые подходы к диагностике (что считается нормой, каков должен быть сдвиг лабораторных показателей, какие симптомы должны обязательно присутствовать и т.п.);
- **качеством анкеты (особое внимание обращается на формулировку вопросов);**
- **количественной и качественной репрезентативностью выборки.**

2. Поперечные исследования: недостатки

- Не дают правильного представления о причинах заболеваний;
- Подразумевают только быстротекущие состояния и заболевания;
- Отсутствие временной связи;
- Не учитываются те пациенты, которые умерли и выздоровели;
- Не может быть репрезентативным для целой популяции
- Систематические ошибки, обусловленные включением «старых» случаев.

Распределение типов медицинских исследований



Max

- СО, МА
- РКИ
- Когортные исследования
- Исследования типа случай-контроль
- Поперечные исследования
- Серия случаев, описание одного случая

Min

Аналитические методы исследования



- применяют с целью установить причинные связи между заболеваниями и различными факторами риска (профессиональными, социально-бытовыми, окружающей среды, генетическими и др.),
- для оценки эффективности профилактических и лечебных вмешательств.

3 Случай-контроль (СК)

- Вначале выявляют **случаи** заболевания (отбор пациентов с изучаемым заболеванием)
- **Ретроспективно** выдвигают гипотезу о возможном факторе риска
- Отбирают **контрольную группу** людей, не имеющих данного заболевания, **сходную по остальным признакам** с изучаемой группой
- Определяют **наличие или отсутствие фактора риска** в этих двух группах.
- •
Наиболее подходит для изучения редких событий, а также при необходимости получения быстрого результата в исследовании
- Лучше всего подходит для ответа на вопрос об этиологии

Пример: Причины врожденной гидроцефалии у детей

Недостатки исследования СК

- Ретроспективный характер не позволяет достоверно регистрировать временные соотношения между явлениями
- Возможны погрешности в оценке достоверности воздействия
- «Искусственный» подбор групп сравнения

3. ИСК case-control study

Катастрофа с талидомидом

- Начал продаваться в Европе как седативное средство для облегчения засыпания и как лекарство от утренней тошноты беременных.
- Компания-производитель рассылала врачам бесплатные образцы для раздачи пациентам.
- Вначале в ФРГ, а затем и в 40 других странах стали регистрироваться случаи фокомелии «тюленьи конечности».

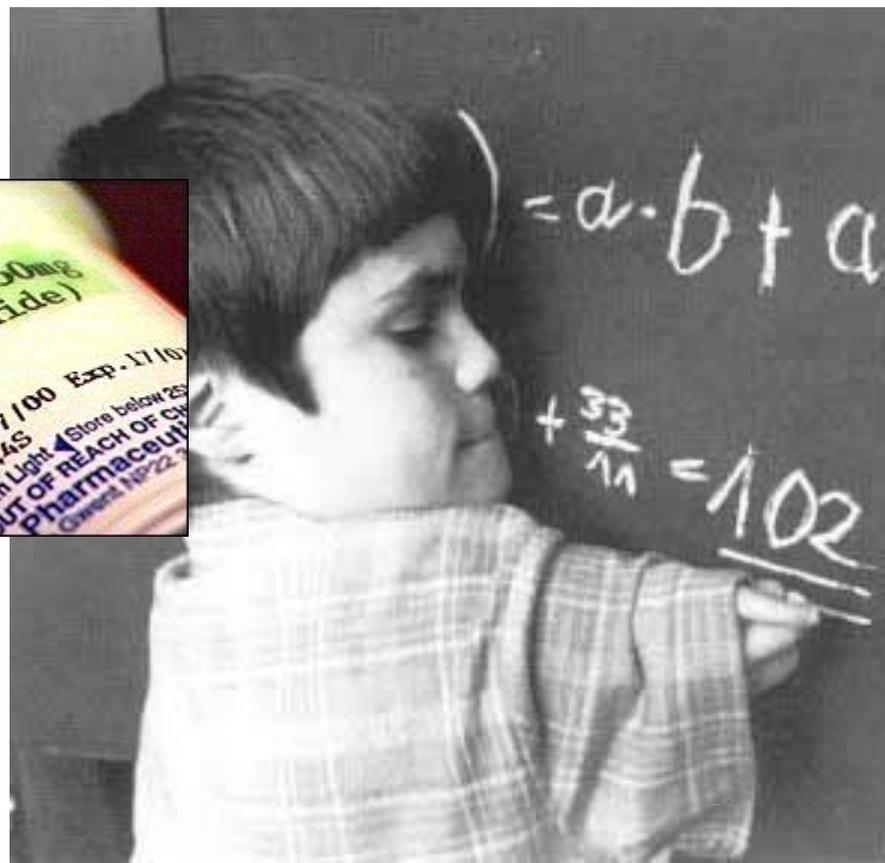
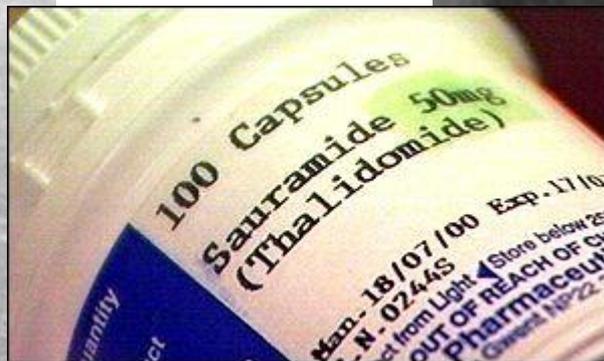
3. Исследования СК (case-control study) Катастрофа с талидомидом

- С 1956 по 1962 г. более 10 тыс. детей по всему миру родились с пороками развития, обусловленными приемом талидомида.
- Спонтанно фокомелия развивается крайне редко, и большинство клиницистов до 1959 года таких случаев не встречали.
- Ретроспективные исследования выявили связь между приемом талидомида во время беременности и рождением детей с пороками развития.

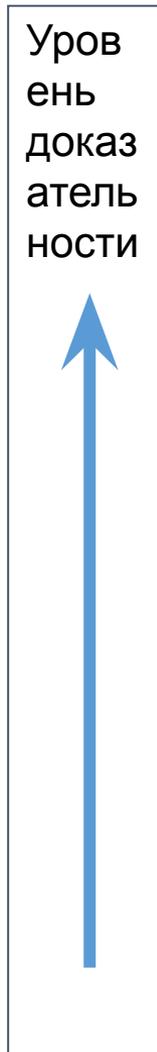
Последствия использования необоснованной практики

Талидомид (Thalidomide) 1957 – 1961

Однако, с 1998 года используется в качестве лекарства для лечения проказы



Распределение типов медицинских исследований



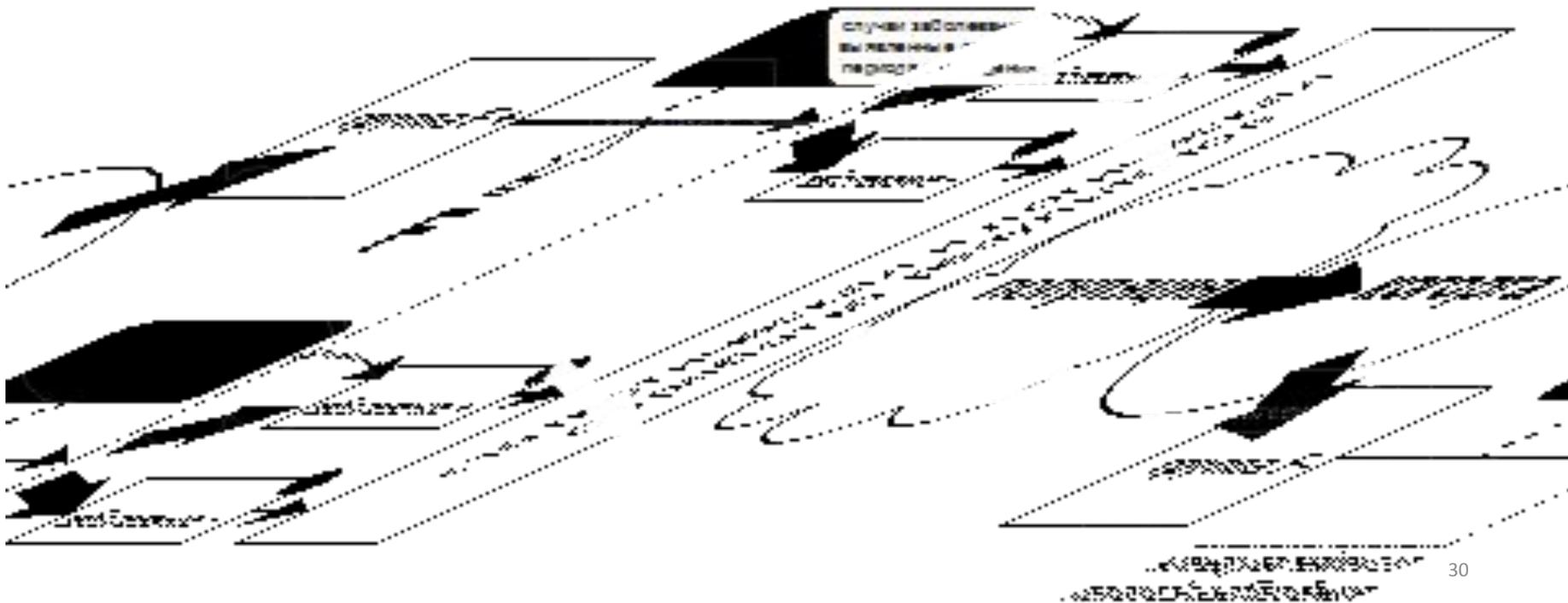
Max

- СО, МА
- РКИ
- Когортные исследования
- Поперечные исследования
- Серия случаев, описание одного случая

Min

4. Когортное исследование

- Проспективно прослеживают исход у лиц, подвергавшихся воздействию фактора риска
- Для оценки исходов часто требуются годы наблюдения
- Более дорогостоящее по сравнению с исследованиями «случай-контроль»



4. Когортные исследование

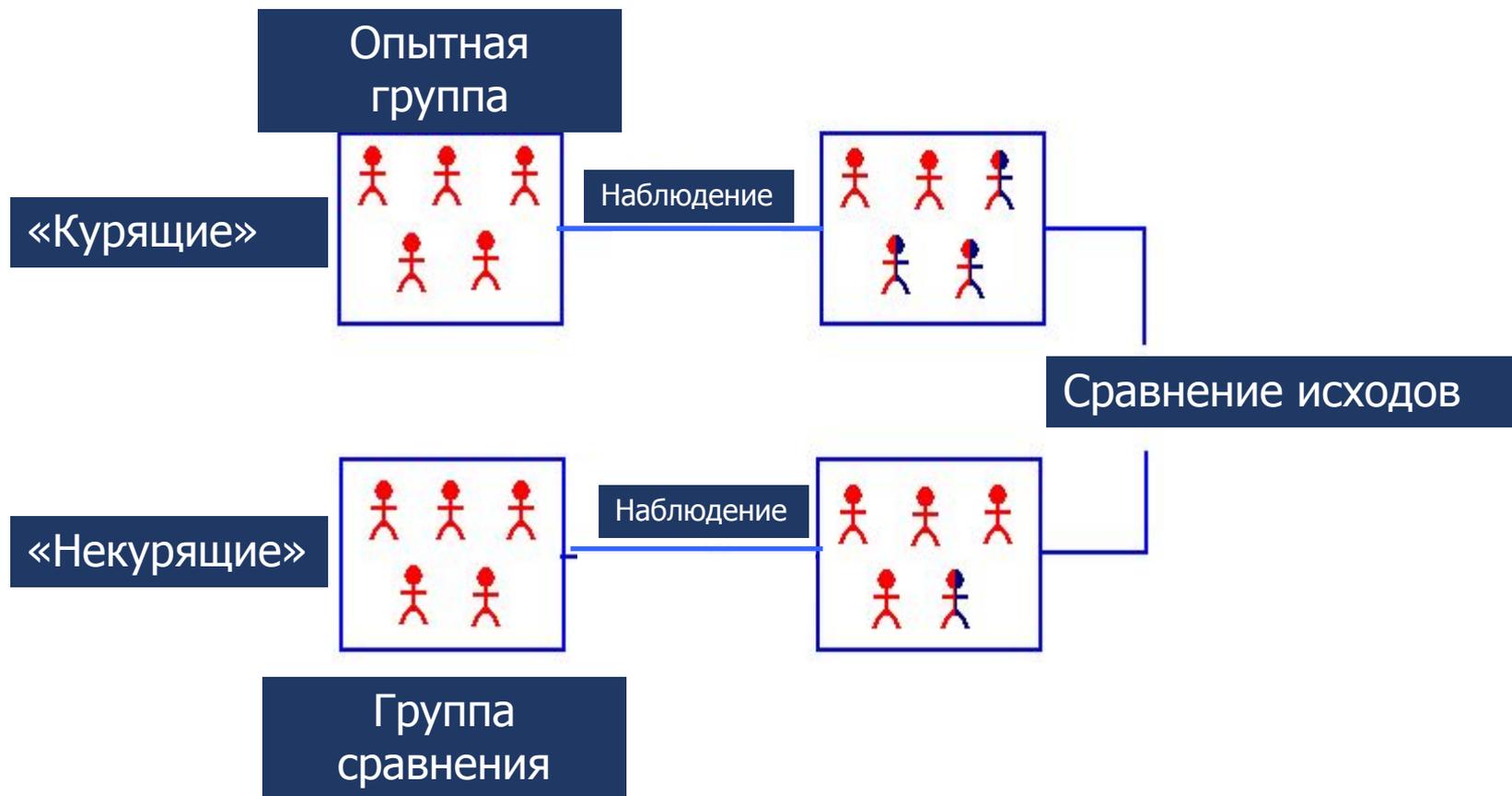
- Когорта – (лат. cohors, букв. «огороженное место») группа лиц, изначально объединенная каким-либо общим признаком (например здоровые или люди на определенной стадии заболевания)
- В процессе непрерывного наблюдения отмечается, у какой доли наблюдаемых развилось заболевание (или другой исход)
- На момент начала исследования исходы еще не известны
- Лучший вид клинических исследований для тех случаев, когда эксперимент невозможен

Пример: Вызывает ли вакцина коклюша повреждения мозга?

4. Когортные исследование

- Продолжение трагедии с талидомидом: были организованы проспективные наблюдения в женских консультациях за беременными, принимавшими талидомид.
- Они подтвердили, что новое средство стало причиной самой страшной трагедии в истории современной лекарственной терапии.
- *Вызывает ли вакцина коклюша повреждения мозга?*
- *Действительно ли потребление животных жиров увеличивает смертность от рака молочной железы?*

4. Когортное исследование



4. Когортные исследования

Преимущества

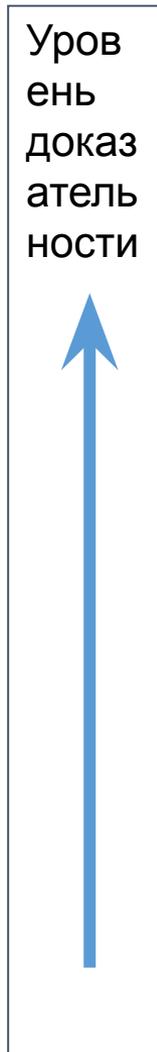
- Можно проследить за изменениями с течением времени
- Можно выявить несколько исходов
- Можно определить связь и последовательность во времени

Недостатки

- Необходимо долгое время
- Дороги
- Трудно достичь 100% прослеженности
- Не рассчитаны на редкие заболевания

- *Фремингемское исследование (США): для установления связи факторов риска (повышенное АД, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, гипертрофия левого желудочка) и риска развития ИБС когорта из 5209 человек наблюдалась с 1948 года (2002 г – внуки).*

Распределение типов медицинских исследований



Max

- СО, МА
- РКИ
- Когортные исследования
- Поперечные исследования
- Серия случаев, описание одного случая

Min

5. Нерандомизированное КИ

□ Изучают анамнестические данные пациентов

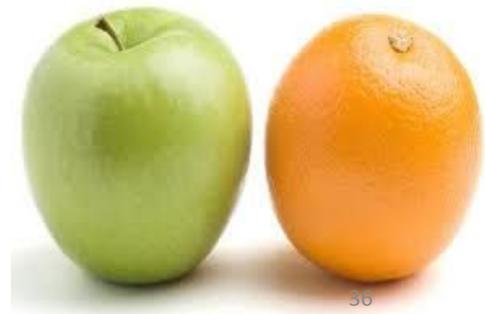
□ Группы составляются врачом

Недостатки

□ Субъективность оценок и выводов

□ Группы не полностью сопоставимы

□ Сравнение между группами недостоверно



- **Рандомизация** – процедура, обеспечивающая случайное распределение больных в экспериментальную и контрольную группы.
- Рандомизация обеспечивает отсутствие различий между группами.
- **Цель рандомизированного клинического испытания** – оценить специфический («биологический») лечебный эффект



Рандомизация обеспечивает отсутствие различий между группами.

- Гарантирует, что **распределение** пациентов по группам было **случайным**, на него не повлияли ни субъективность исследователей, ни систематическая ошибка.
- Обеспечивает **основу** для проведения **статистического анализа** по количественной оценке данных, относящихся к лечебному эффекту.
- В сочетании со слепым методом помогает **избежать систематических ошибок**, связанных с отбором пациентов и назначением лечения, вследствие предсказуемости распределения

Была ли качественной рандомизация?

•Правильные подходы

- Компьютерное вычисление случайных чисел
- Таблицы случайных чисел

•Неправильные подходы

- Использование повторов/периодов
 - Номера документов (карт пациента)
 - Дни рождения или дни недели

В 1364 Франческо Петрарка писал Боккаччо (“*Rerum Senilium*”, V.3): “Я твердо уверен, верю, что если сотню или тысячу мужчин одного возраста, темперамента и обычаев поместить в одинаковые условия, где они будут в опасности от одинаковых болезней, и если половинуверить нынешним врачам, а вторую половину – оставить без лекарств, но в надежде на Природу, то у меня нет сомнений, какой половине будет лучше.”

СРАВНЕНИЕ!

Основные требования к подобным исследованиям

- Группы одинаковы то есть сопоставимы по основным признакам с самого начала
- Ведение пациентов в группах одинаково за исключением вмешательства
- Должны быть проанализированы все случаи без исключения, вступившие в исследование

Виды контроля в РКИ

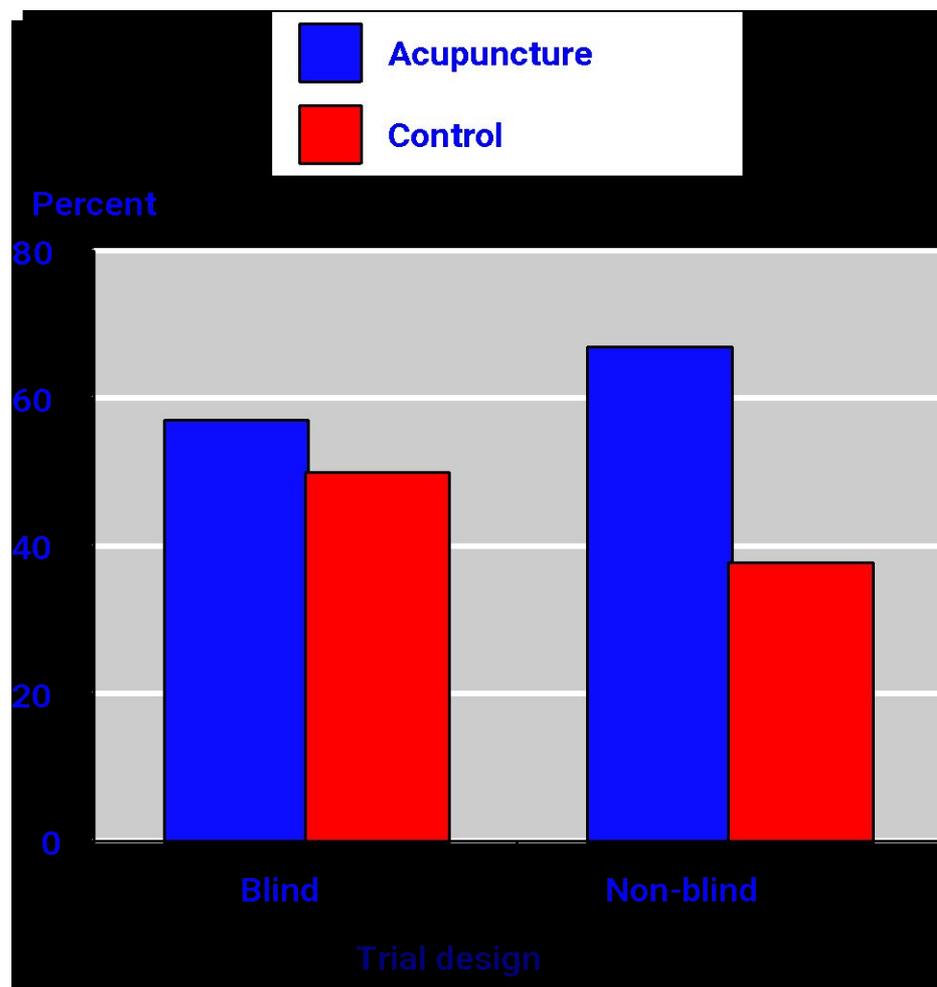
- Плацебо-контроль
- Контроль с отсутствием лечения
- Параллельный контроль различных препаратов
- Параллельный контроль различных доз одного препарата

6. Простое слепое РКИ

- Больные распределены в группы случайно
- Пациент не знает, какое лекарство принимает

□ Для чего надо ослеплять пациента?

Иглоукалывање при болях в спине



- РКИ
- Сравнение с ложным укалыванием
- Правильность манипуляций независимо проверена
- 12 РКИ всего, 9 с исходами
- 4 слепых (250 пациентов)
- 5 не слепых (204 пациентов)



Двойное слепое РКИ

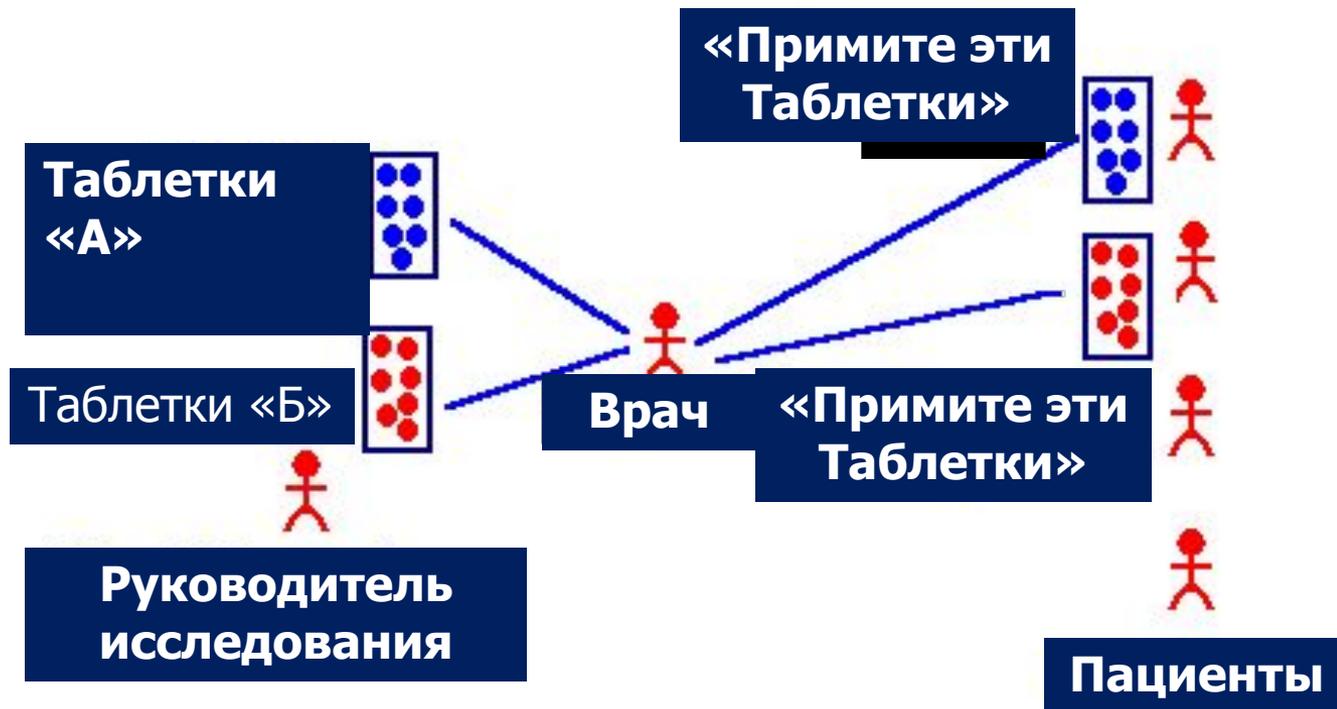
- ни врач, ни больной не знают, к опытной или контрольной группе относится пациент
- проводится в соответствии с протоколом, под контролем этического комитета

- Протокол — это своеобразная инструкция для врачей, проводящих исследование.
- Врачи-исследователи обязаны строго следовать протоколу — это служит гарантией того, что исследование во всех центрах проводится правильно

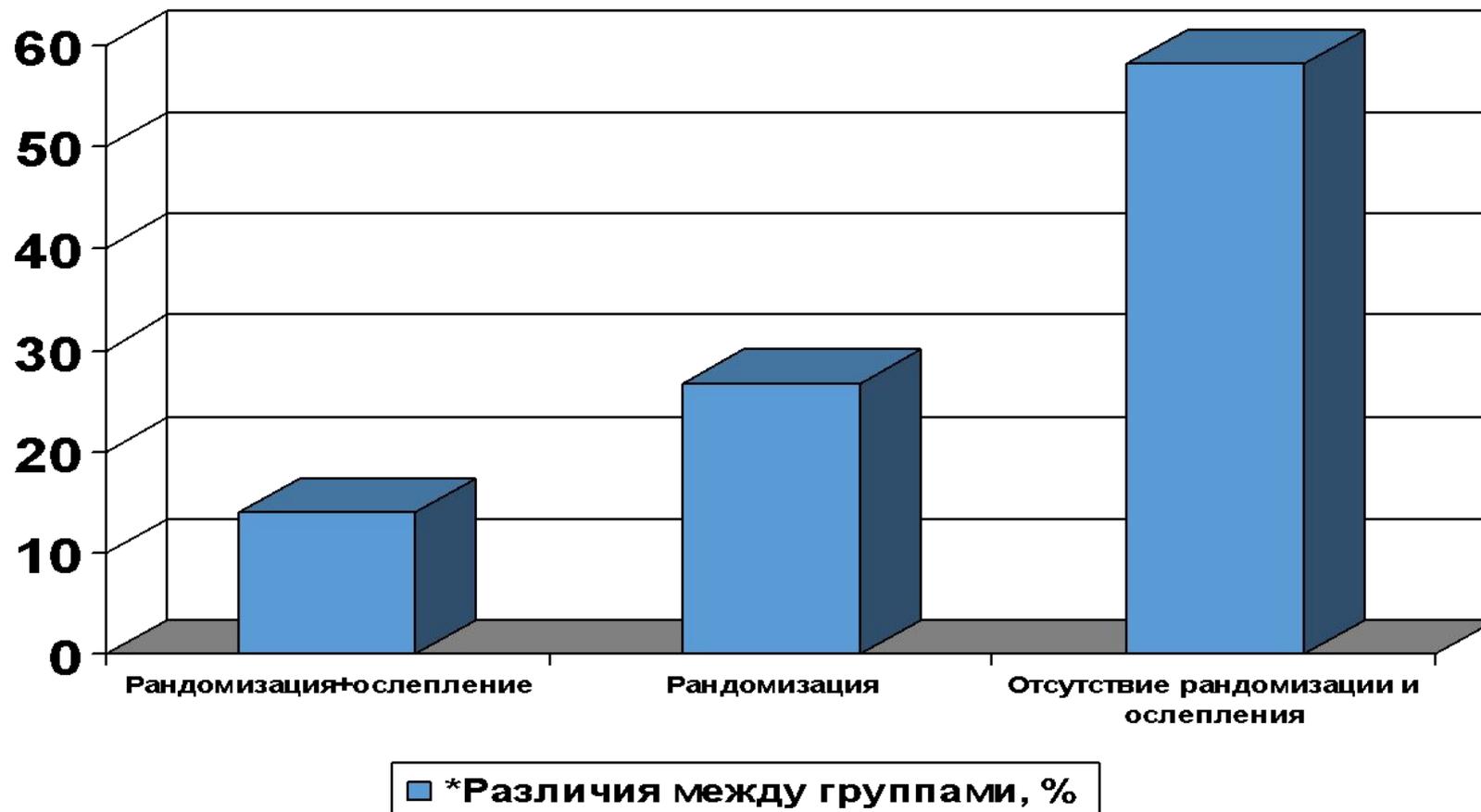
□ Для чего надо ослеплять врача?



Двойное «слепое» исследование

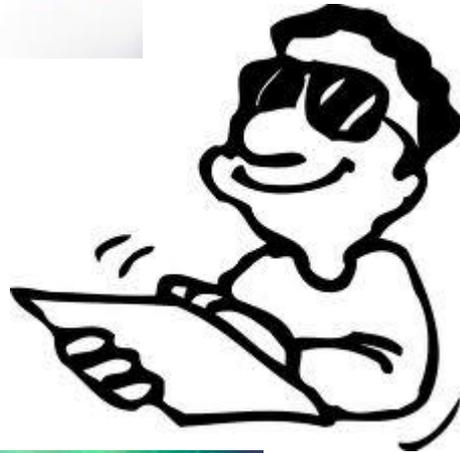


Значение рандомизации и ослепления



Неадекватные «ослепление» и рандомизация вызывают превышение эффекта экспериментального метода на 41%

Тройное слепое



- ни пациент,
- ни врач,
- ни специалист, обрабатывающий результаты, **не знают**, какое лечение, экспериментальное или контрольное, получает тот или иной пациент

Мультицентровое исследование

— это исследования, проводимые по единой методике и программе одновременно в нескольких исследовательских центрах в одной стране, что позволяет сократить сроки сбора необходимого объема информации.

Мультицентровые клинические исследования

- всегда проводятся по единому протоколу. Несоблюдение протокола может привести к исключению исследователя/исследовательского центра из программы исследований.
- позволяют ускорить набор больных и быстрее завершить исследование, результаты применимы к более широкому региону
- Клинические исследования могут быть **многоцентровыми** и проходить одновременно во многих странах.

Двойное слепое мультицентровое РКИ

Спонсор должен обеспечить:

- Все исследователи проводят исследование в строгом соответствии с протоколом
- Требуемые данные из всех центров одинакового формата
- Обязанности каждого участника исследования задокументированы до начала исследования
- Все исследователи одинаково проинструктированы, работают по единому стандарту оценки клинических и лабораторных данных, заполнения документов
- Связь между исследователями не затруднена

Преимущества двойного слепого мультицентрового РКИ

Позволяет ускорить набор больных и быстрее завершить исследование

Результаты применимы к более широкому региону

Особенность: проводится в соответствии протоколу, под контролем этического комитета

Преимущества и недостатки РКИ

Преимущества:

- Наиболее убедительный способ проведения
- Контролируют известные и неизвестные искажающие факторы
- Возможность проведения в последующем мета-анализа

Недостатки:

- Высокая стоимость
- Методика выполнения сложна
- Этические проблемы

Сравнение результатов исследований разных дизайнов

Портокавальный шунт при циррозе печени (общая оценка)

Тип исследования	Очень эффективно	Умеренно	Неэффективно
Нет контроля	24	7	1
КИ без рандомизации	10	3	2
РКИ	0	1	3

Две категории исследований



**Клинические
исследования**



**«Лабораторные»
исследования**



Две категории изучаемых исходов



Клинически значимые состояния или события

выздоровление, качество жизни, инвалидизация, смерть

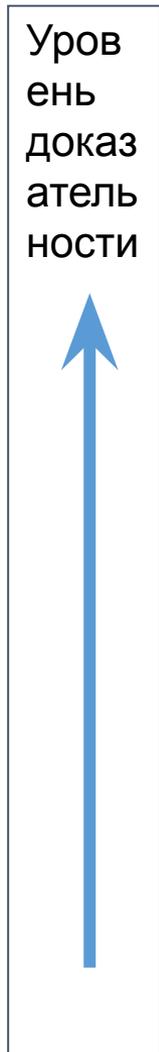


Косвенные критерии оценки исхода

лабораторные показатели, данные инструментальных исследований



Распределение типов медицинских исследований



Max

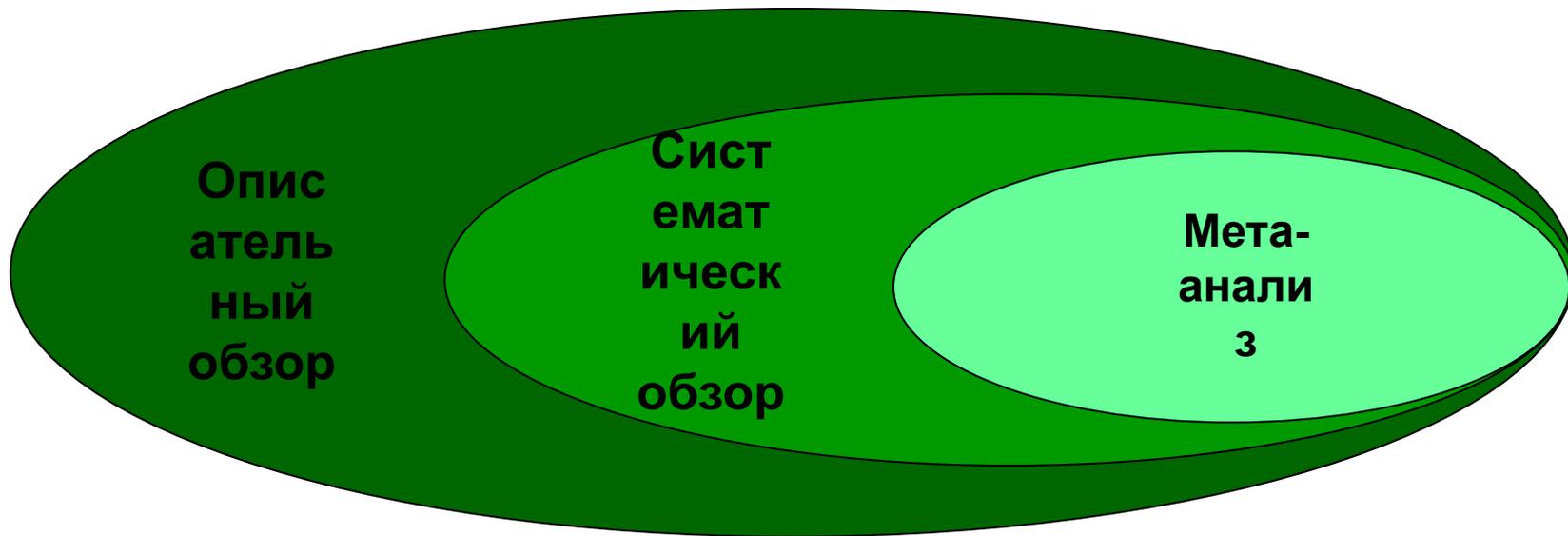


- СО, МА
- РКИ
- Когортные исследования
- Поперечные исследования
- Серия случаев, описание одного случая

Min

Виды обзоров

- Описательный
- Систематический
- Мета-анализ.



Баланс

МЕТА-АНАЛИЗ

• ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ

- Покрывают много вопросов
- Подвержены ошибкам
- Не имеют четкого плана
- Нет методики

• Дружественный

• СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

- Отвечают на один вопрос
- Минимизируют ошибки
- Используют точную и воспроизводимую методологию
- Обзор первичных исследований
- Тщательный

- Разновидность систематического обзора, в котором для объединения и обобщения результатов нескольких оригинальных исследований применяются статистические методы.
- Математический синтез результатов нескольких первичных исследований, преследующих собой увеличение точности результатов.

Количественно суммируются данные многочисленных, ранее проводимых исследований

Резюме

- ❑ Лучшего дизайна исследования не существует
- ❑ Для каждого вопроса есть разные дизайны – разные способы исследования
- ❑ У каждого дизайна есть свои слабые и сильные стороны
- ❑ По-настоящему важно только качество исследования

**Благодарю за
внимание!**

