

**Научные исследования в  
здравоохранении:  
поперечные, когортные исследования,  
исследования типа «случай-контроль»,  
РКИ, систематические обзоры и мета-  
анализ**

Байсугурова В.Ю., руководитель Центра  
доказательной медицины КазНМУ

# Классификация научных исследований по основаниям

- **Описательные исследования**  
(характерно – общее представление какой-либо проблемы в какой-либо популяции в определенный момент времени, без сравнения по группам)
  - Описание клинического случая (до 10 пациентов)
  - Описание серии случаев (10-100 пациентов)
- **Проверяющие или аналитические исследования** (призваны анализировать рабочую гипотезу, подтверждая или опровергая ее, выявление причинно-следственных связей между каким-либо воздействующим фактором и исходом)
  - Когортные
  - «Случай-контроль»
  - Экспериментальные

# Классификация научных исследований по объекту исследования

- Доклинические -  
объектом  
исследования  
выступают  
животные или  
биологические  
модели
- Клинические -  
любые  
исследования с  
участием человека

# Классификация научных исследований по охвату единиц изучаемой совокупности

- **Сплошные** – включают всех представителей изучаемой совокупности (но часто не представляется возможным как с временной, так и финансовых точек зрения)
- **Выборочные** – предусматривает отбор из генеральной совокупности определенного числа представителей (результаты генерализуются на всю совокупность, поэтому выборка должна быть репрезентативной, т.е. отражать важные для изучения характеристики всей популяции)

# Классификация научных исследований по наличию группы контроля

- **Неконтролируемые** – выборка не делится на группы; без группы сравнения
  - Описательные исследования
- **Контролируемые** – участников делят на группы, выделяется группа сравнения
  - «Случай-контроль»
  - Когортное
  - РКИ

# Классификация научных исследований по роли исследователя

- **Обсервационные (наблюдательные)** – исследователь не вмешивается в естественный ход событий, не оказывает воздействия на участников, только фиксирует изучаемые признаки и исходы
  - Поперечные
  - Когортные
  - «Случай-контроль»
- **Экспериментальные** – исследователь самостоятельно определяет вариант и степень воздействия
  - РКИ

# Классификация научных исследований по времени наблюдения

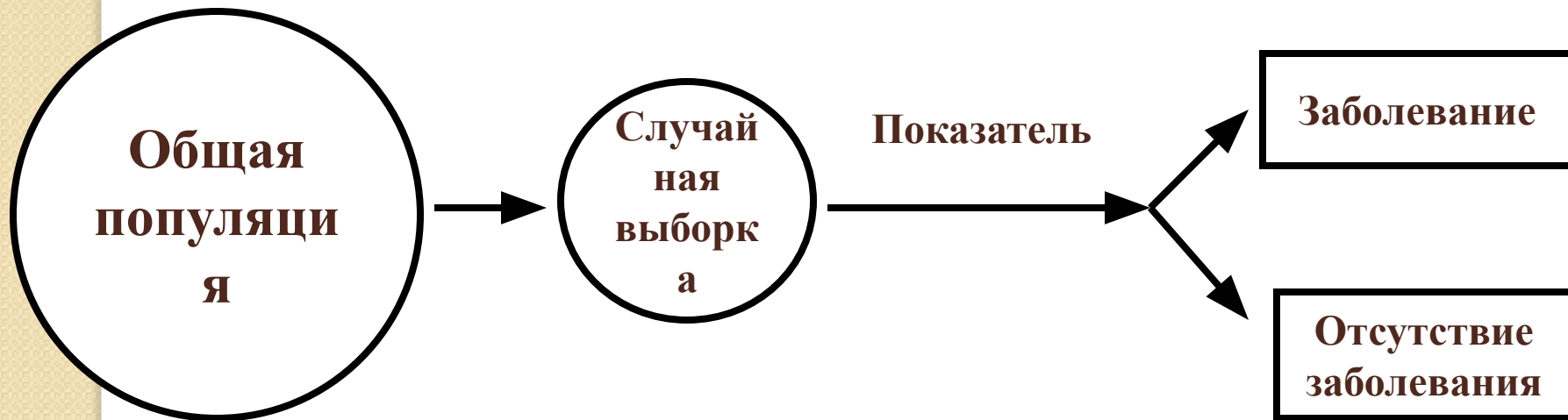
- **Одномоментные** – исследователь собирает всю информацию об участниках в определенный момент времени, без оценки их состояния в динамике
  - Поперечные
- **Динамические (продольные)** – информация об участниках собирается в динамике, т.е. на протяжении какого-либо периода: по началу наблюдения делятся на проспективные, ретроспективные, двунаправленные

## Поперечные (одномоментные) исследования

- Относятся к наблюдательному типу (т.е. данные собираются путем наблюдения событий в их естественном течении, без вмешательства в этот процесс)
- Наиболее простой вид исследования
- Можно провести аналогию с фотографией, сделанной в определенный момент времени
- Применяется для оценки распространенности (превалентности) каких-либо заболеваний, факторов риска, явлений или признаков в генеральной совокупности
- Примеры: профилактический осмотр авиадиспетчеров на предмет изучения распространенности гипертонической болезни у данной категории работников; перепись населения с учетом гендерных, социальных и прочих параметров



# Дизайн поперечного исследования



**Распространённость =**  
**= все выявленные заболевшие / вся выборка популяции**

# Недостатки поперечных исследований

- Невозможность сделать однозначный вывод о причинно-следственной связи между явлениями, т.к. одновременно собирается информация и о заболевании, и о факторах, которые могли бы повлиять на его появление (например депрессия и чрезмерное употребление алкоголя, что первично)
- Большая вероятность попадания в выборку случаев с длительной продолжительностью заболевания, меньше представителей с короткой продолжительностью заболевания

## Преимущества поперечных исследований

- Используются для оценки распространенности признака или явления
- Используются для генерирования и первичной проверки гипотез о причинах заболеваний
- Возможность одновременного исследования многих видов воздействий и многих исходов
- Быстрота выполнения
- Относительно низкие затраты

# Исследования типа «случай-контроль»

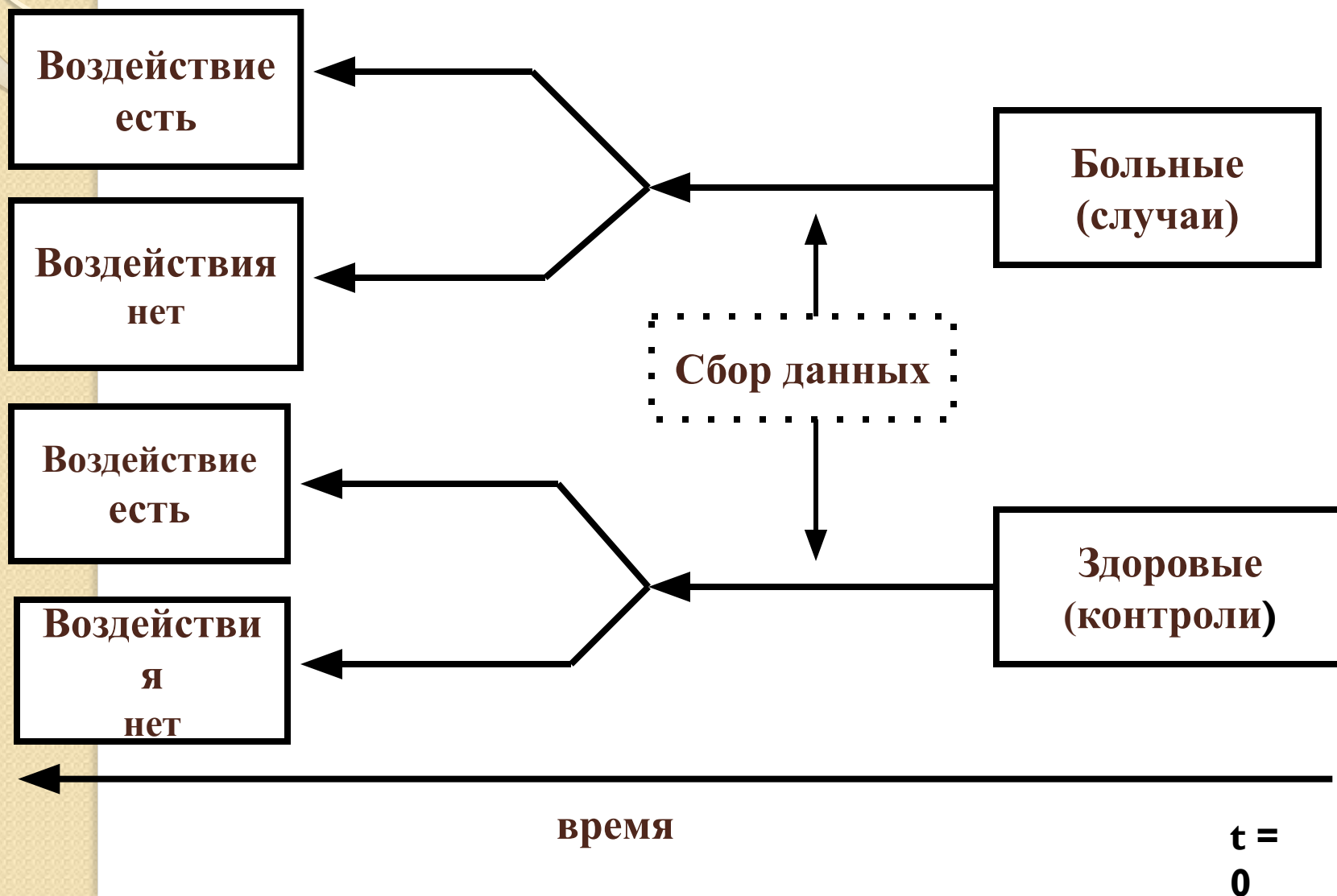
- **Относятся к наблюдационному типу (т.е. данные собираются путем наблюдения событий в их естественном течении, без вмешательства в этот процесс)**
- **Являются аналитическими исследованиями, т.к. используются для выяснения причин, лежащих в основе изучаемого явления; изучения связей между факторами риска (воздействием) и изучаемым заболеванием/состоянием (исходом)**
- **Являются ретроспективными**
- **В процессе формирования выборки в одну группу отбираются участники, имеющие изучаемое заболевание/состояние (случаи), а в другую – лица без данной патологии (контроли); изучается информация о наличии или отсутствии действия фактора риска среди «случаев» и «контролей»**
- **Рассчитываются шансы быть или не быть подвергнутыми фактору риска при наличии заболевания и их отношение, на основании которых делается вывод о наличии и степени выраженности связи между фактором риска и исходом**

# Исследования типа «случай-контроль»

Примеры:

- Расследование вспышки инфекционного заболевания в организованном коллективе (наприм. детский сад, армейская часть, пассажиры круизного лайнера)
- Изучение связи между курением и развитием рака легкого

# Дизайн исследования «случай-контроль»



# Методология проведения исследования типа «случай-контроль»

- Определение изучаемой популяции (генеральной совокупности), в которой возникают случаи изучаемого заболевания
- Определение группы «случаев»
- Подбор группы «контролей», репрезентативных для генеральной совокупности
- Получение сведений о подверженности «случаев» и «контролей» действию изучаемого фактора риска
- Анализ полученных данных с расчетом отношения шансов

## Преимущества исследований «случай-контроль»

- Используются для формирования гипотез о причинах заболеваний, которые в дальнейшем проверяются с помощью других видов исследований
- Быстрота выполнения
- Относительно низкие затраты (экономичность)
- Возможность изучения редких заболеваний
- Возможность изучать большой спектр факторов риска
- В случае адекватного подбора контрольной группы по ценности не отличается от когортных исследований
- Отсутствует потеря наблюдаемых лиц в ходе исследования



## Недостатки исследований «случай-контроль»

- Большая вероятность систематических ошибок, связанных с подбором «контролей», искаженными данными (информация собирается ретроспективно), что снижает достоверность результатов исследования
- Не позволяют определить распространенность и инцидентность изучаемого заболевания/состояния

# Когортные исследования

- **Относятся к наблюдационному типу (т.е. данные собираются путем наблюдения событий в их естественном течении, без вмешательства в этот процесс)**
- **Являются аналитическими исследованиями, т.к. используются для выяснения причин, лежащих в основе изучаемого явления**
- **Отслеживают развитие заболеваний у включенных в когорту лиц с течением времени (длительность наблюдения может составлять десятилетия)**
- **Позволяют оценить частоту возникновения новых случаев заболевания в изучаемой генеральной совокупности**
- **Область применения: поиск причин и этиологических факторов заболеваний, а также прогностических факторов для исходов заболеваний (инвалидность, летальный исход или выздоровление)**

**Фрамингемское исследование (США)** - типичный пример когортного исследования.

Началось в 1948 г.

Цель: оценить влияние различных факторов на развитие ИБС.

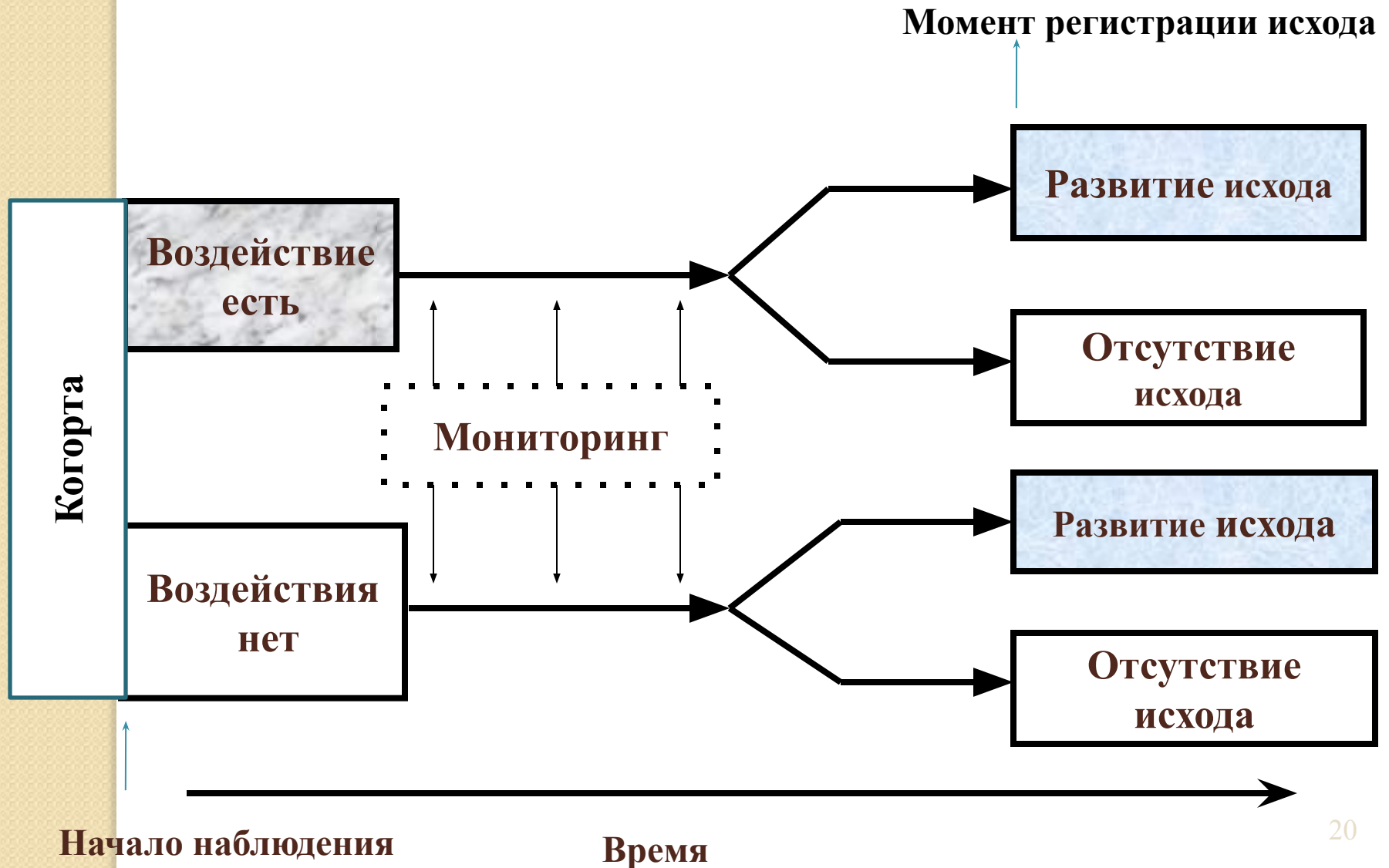
Первоначально исследование охватило **5209** мужчин и женщин. В 1971 г. в него вошли **5124** представителя второго поколения участников. «Третье поколение» составило **3500** человек.

Исследование не имеет себе равных по продолжительности и величине когорты и его значение для современной медицины, и в первую очередь кардиологии, трудно переоценить.

За годы тщательного наблюдения за участниками исследования были выявлены основные факторы риска, ведущие к заболеваниям сердечно-сосудистой системы: ***повышенное давление, повышенный уровень холестерина в крови, курение, ожирение, диабет*** и т.д.

С момента начала по результатам исследования было опубликовано около **1200** статей в основных мировых медицинских журналах.

# Дизайн проспективного когортного исследования



## Преимущества когортных исследований

- Действие фактора риска и развитие заболевания четко разграничены во времени
- Возможность непосредственной оценки заболеваемости и относительного риска как показателя силы связи между фактором риска и заболеванием
- Относительно низкая вероятность систематической ошибки

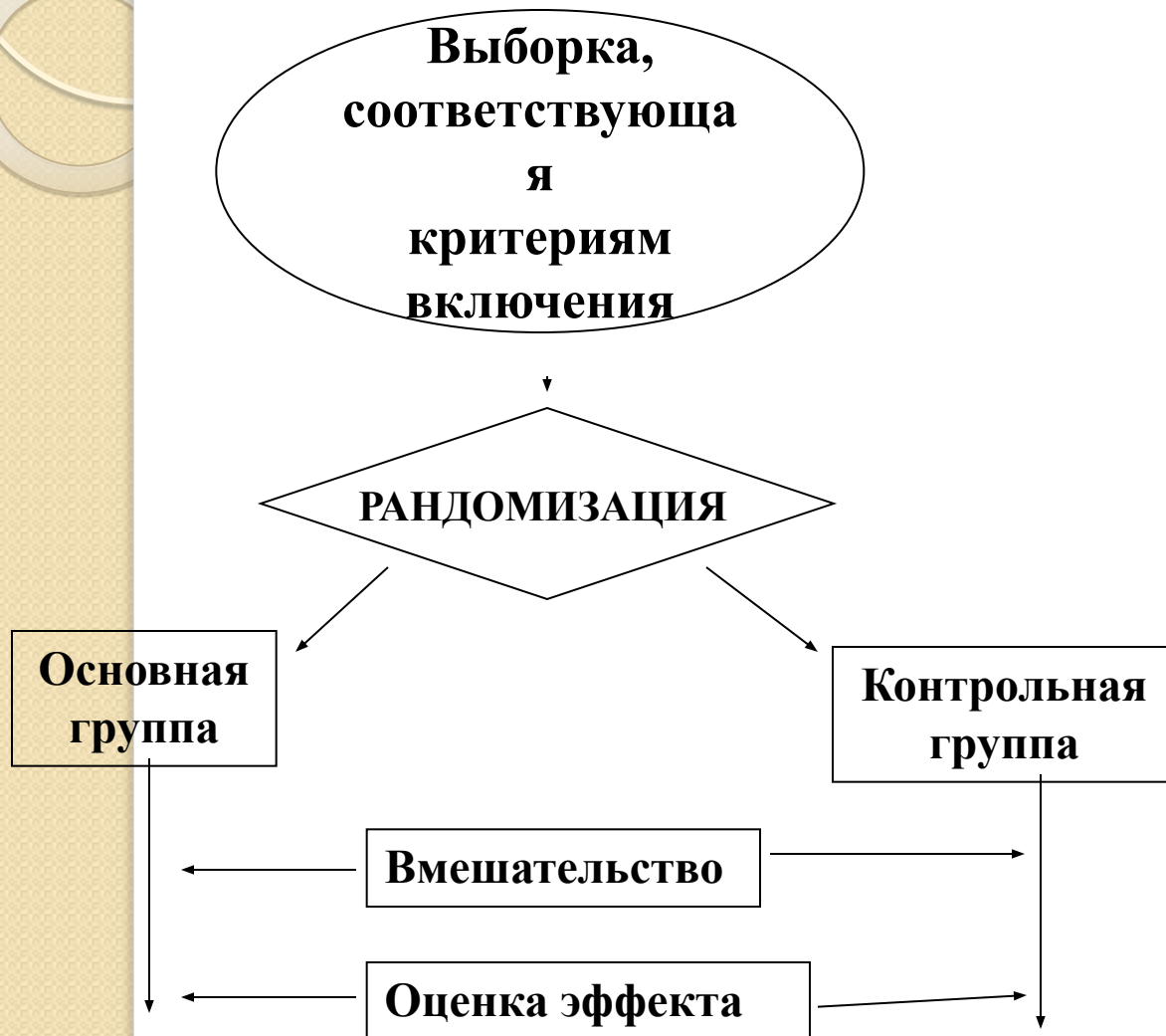
# Недостатки когортных исследований

- Большие затраты финансовых и прочих ресурсов на проведение длительного проспективного наблюдения
- Неизбежное уменьшение размера когорты с течением времени вследствие миграции, отказа, потери связи, что может приводить к нехватке данных и снижению статистической мощности
- Невозможность изучения редких заболеваний
- Возможность «смещения» результатов из-за вмешивающихся факторов

# Экспериментальные исследования

- Исследователь активно распределяет изучаемое воздействие и проводит наблюдение от момента начала воздействия фактора до момента изучаемого исхода
- Цель: доказательство гипотез, количественная оценка эффективности различных средств лечения и методов профилактики
- Оценка эффективности новых лекарств – клиническое испытание
- Оценка профилактического вмешательства, направленного на предупреждение развития болезни – полевое испытание
- Выделяют контролируемые (основная и контрольная группы) и неконтролируемые (исследование одной группы пациентов «до-после») экспериментальные исследования

# Наибольшую доказательную ценность имеет рандомизированное контролируемое испытание (РКИ)



Четкие критерии  
включения пациентов  
Одинаковые  
вмешательства в обеих  
группах  
Плацебо-контроль  
Слепой метод  
Адекватная  
длительность  
наблюдения  
Клинически  
значимые  
окончательные  
критерии  
эффективности



# Преимущества экспериментальных исследований

- Максимальное снижение вероятности появления систематической ошибки
- Оптимальный способ изучения причинно-следственной связи и эффективности лечения
- Возможность дозирования интенсивности воздействия изучаемого фактора

# Недостатки экспериментальных исследований

- Высокая стоимость
- Сложность организации и проведения исследования
- Большая длительность проведения
- Этические ограничения
- Не всегда применимы в обычной врачебной практике за счет смещения выборки пациентов вследствие строгих критериев включения и исключения

# Систематические обзоры

- это научные исследования, где объектом изучения служат результаты ряда оригинальных исследований;
- синтезируют результаты этих исследований, используя подходы, уменьшающие возможность систематических и случайных ошибок;
- эти подходы включают в себя максимально глубокий поиск публикаций по определенному вопросу и использование точных, воспроизводимых критериев отбора статей для обзора, затем производится оценка структуры и особенностей оригинальных исследований, обобщение данных и интерпретация полученных результатов.

Если результаты оригинальных исследований рассмотрены, но статистически не объединены, обзор называется **качественным систематическим обзором**.

В количественном систематическом обзоре, иначе называемом **мета-анализом**, для объединения результатов двух или более исследований используются статистические методы.

Систематический обзор дает конкретный ответ на конкретный вопрос.

Мозговая атака.

Вопрос для обсуждения: преимущества и недостатки систематических обзоров

преимущества	недостатки
?	?

## Заключение

- Выбор типа исследования зависит от цели (в реальной практике его также определяют возможные затраты ресурсов и времени).
- Следует также помнить о доказательной силе различных дизайнов исследования



# Резюме

- Существуют разные виды научных исследований для поиска ответов на разные вопросы:
  - Описательные исследования – формирование гипотез
  - Аналитические исследования – демонстрация зависимости между явлением и предполагаемой причиной
  - Экспериментальные исследования – демонстрация причинно-следственной связи (например, эффективности лечения)
- РКИ – наиболее мощный дизайн исследований для демонстрации эффективности лечения.

# Современные требования к исследованиям

- Соответствие способа организации исследования поставленным задачам
- Минимизация систематических ошибок, возникающих
  - при формировании несбалансированных групп наблюдений
  - вследствие неправильных и нестандартизованных измерений
  - из-за вмешивающихся факторов
- Минимизация случайных ошибок путем корректного анализа данных

**Таким образом, первичной проблемой является правильная организация исследования, а вторичной – корректный анализ данных**



## Современный стандарт дизайна клинического исследования III фазы

- ✓ Двойное слепое
- ✓ Рандомизированное
- ✓ Строгие критерии отбора больных
- ✓ Отмывочный период
- ✓ Строгий график визитов, лабораторных тестов
- ✓ Строгое дозирование ЛС
- ✓ Ограничения сопутствующей терапии
- ✓ Мониторинг в клинике

# Фазы клинического исследования

- Первая фаза - на добровольцах проверяется, как всасывается препарат, как распространяется, как выделяется. Добровольцы за участие получают деньги, пишут информированное согласие на проведение на них испытаний. Они здоровые, лежат в клиниках, и на них проводят исследования.
- Вторая фаза – это очень тщательно отобранные больные, у которых нет никаких сопутствующих заболеваний, с очень четкой клиникой по основному заболеванию, по поводу которого назначается новый препарат. Например, ревматоидный артрит: хотят изучить новый препарат для лечения ревматоидного артрита. Выбирают, чтобы у больного не было ни гипертонии, ни ишемической болезни сердца, чтобы у него не было других заболеваний, кроме ревматоидного артрита, причем на определенной стадии. Это стадия, где устанавливается лечебная доза. Больным даются разные дозы, находится та доза, которая эффективна.
- Третья стадия – это когда найдена доза, набирается уже огромное количество пациентов, которым дается найденная доза, и проверяется, работает ли она.
- Четвертая стадия – препарат уже в аптеках, после третьей фазы разрешается регистрировать препарат, но врачи продолжают исследовать, они имеют право писать свои отзывы на препараты, иногда это просто постмаркетинговое исследование.

# Ориентация на клинические исходы

Принципиально новый подход.

Если раньше оценивался эффект препарата в виде того, что человек может ощутить или может измерить прибор, то есть клинический эффект: насколько снижается давление, насколько нормализуется сахар, насколько снижается головокружение, то есть какие-то осязаемые вещи, которые можно оценить, померить;

например, препарат увеличивает фракцию выброса, поэтому этот препарат рекомендовался давать всем больным, у которых понижена фракция выброса,

сейчас эта логика забыта: конечно, препарат не должен делать хуже больному, но главный ориентир – это *улучшение качества жизни и продолжительности жизни*, и это ненаступление конечных точек.

Конечная точка – это то, что необратимо является следствием данного заболевания. В качестве примера - если мы лечим от гипертонии или повышенного уровня холестерина, то главными конечными точками является инфаркт миокарда или смерть. То есть нам главное не просто лечить, а чтобы человек не умер, чтобы у него не развился инфаркт миокарда. Это главный исход.

## Конечные точки (endpoint)

**Твердые конечные точки – клинически значимые данные (продолжительность жизни, смертность, частота развития патологии, качество жизни)**

**Мягкие («суррогатные») конечные точки – физикальные и лабораторные данные (величина снижения АД, ОФВ, уровень гликемии и т.д.)**

**Цель исследования - не влияние на «суррогатные точки», а предупреждение наступления твердых!**

# Обаяние суррогатных исходов

## КОСВЕННЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ИСХОДОВ

Заболевание и вмешательство	Критерии оценки	
	косвенные	клинические
Желудочковые аритмии (ЖА) <i>энкианид, флекаинид, лидокаин</i>	Частота ЖА	Выживание
Мерцательная аритмия <i>хинидин</i>	Поддержание синус. ритма	Выживание
Сердечная недостаточность <i>милринон, флосеквиган</i>	Сердечный выброс, ФВ	Выживание
Артериальная гипертония <i>Альфа-адреноблокаторы</i>	Уровень АД	Развитие ИМ, выживание

# Пример 1

- Было очень много антиаритмических препаратов.

Больной приходит и говорит: меня беспокоит нарушение ритма, мне плохо, есть препарат, который бы мне помог? Доктор думает, у больного инфаркт миокарда, при этом возникло нарушение ритма, мне надо бы дать препарат, который бы это нарушение ритма убрал, потому что у тех, у кого нарушение ритма есть, повышен риск смерти. Логика очевидна. Значит, надо дать препарат, который убирает экстрасистолию. Было исследование CAST, дали препарат больным с инфарктом миокарда, у которых возникла желудочковая экстрасистолия, результат – они начали умирать *больше*, чем те, которым не давали. Вывод – испытываемый антиаритмический препарат при ИБС запрещен. Но попробовали на другом препарате, думали, что если тот неправильный препарат, то есть другие, лучше. Эффект такой же. Поэтому группа 1С, 1А запрещены для использования у больных ишемической болезнью сердца. Само нарушение ритма - да, неприятно, но оно меньше определяет летальный исход, чем назначение хорошего, казалось бы, препарата.

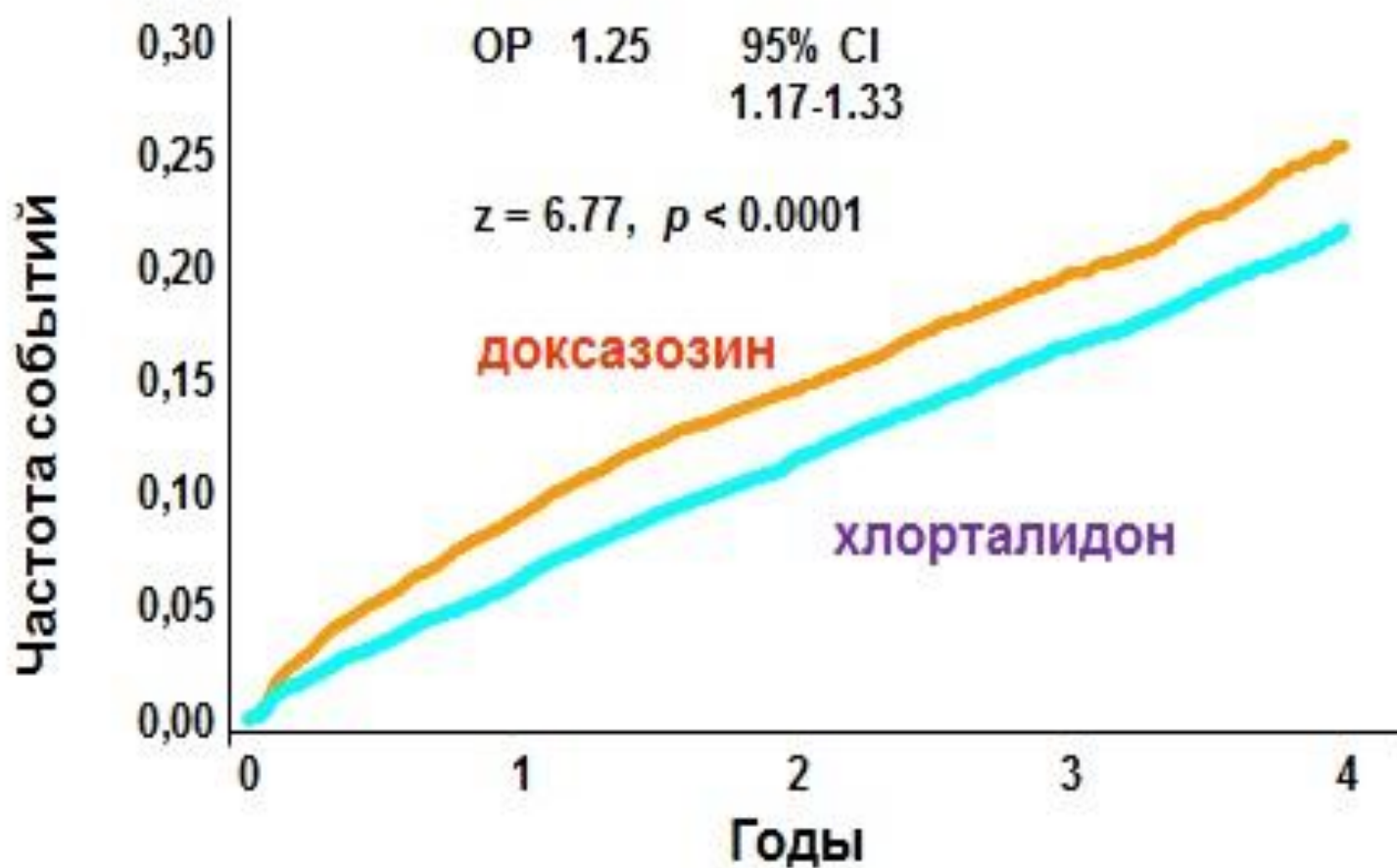
## Пример 2

- Другой пример.

Сердечная недостаточность.

Американские журналы конца 90-х годов рекламировали милринон - это потрясающий препарат, повышает фракцию выброса (т.е. сокращение сердца при сердечной недостаточности) на 20-30%. Исследования показали, и на всех симпозиумах об этом говорят, что на милриноне у больных ИБС смертность больше, чем если без него. Короткий эффект хороший, помогает больному, ему становится лучше дышать, но смертность, если посмотреть всю группу во времени, оказывается больше. Решение: препарат не давать.

# Сердечно-сосудистые заболевания



исследование ALLHAT

JAMA. 2000;283:1967-1975



## Комментарий к предыдущему слайду

- Лечение артериальной гипертонии доксазозином (альфа-адреноблокатор, очень мощный препарат для снижения уровня артериального давления).

Крупное исследование ALLHAT (цель исследования - добиться разными группами препаратов одного и того же значения давления) показало, что количество сердечно-сосудистых событий (т.е. инфаркт, инсульт) было в группе доксазозина на 25% больше, чем в группе простого дешевого мочегонного. Исследование доксазозина тут же закрыли, то есть этим больным его прекратили давать, просто анализировали их дальнейшие результаты.

Вывод: доксазозин просто так больным при гипертонии не давать. Давление снижает замечательно, но цель - не снизить давление, а чтобы не было инфаркта.

Поэтому конечные точки намного важнее, чем суррогатные точки.

Доксазозин используется сейчас преимущественно урологами при нарушении мочеиспускания у мужчин, для расслабления сфинктера.

# Критерии оценки данных исследований эффективности лечебных вмешательств

## Выражение величины эффекта

	Неблагоприятный исход +	Неблагоприятный исход -
лечение +	a	b
лечение -	c	d

Риск развития неблагоприятного исхода при проведении лечения =  $a/(a+b)$

Риск развития неблагоприятного исхода при отсутствии лечения =  $c/(c+d)$

Снижение абсолютного риска (САР) =  $c/(c+d) - a/(a+b)$

Число больных, которых необходимо лечить этим методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить определенный неблагоприятный исход

(ЧБНЛ или NNT) =  $1/\text{САР}$

Относительный риск (ОР) =  $[a/(a+b)] / [c/(c+d)]$

Снижение относительного риска (СОР) =  $1 - \text{ОР}$

Шансы неблагоприятного исхода при проведении лечения =  $a/b$

Шансы неблагоприятного исхода при отсутствии лечения =  $c/d$

Отношение шансов (ОШ) =  $(a/b) / (c/d)$

## Интерпретация показателей риска.

$RR (OR) = 1$	Риск наступления исхода в исследуемой и контрольной группах равнозначный
$RR (OR) < 1$	Риск наступления исхода в исследуемой группе ниже, чем в контрольной группе
$RR (OR) > 1$	Риск наступления исхода в исследуемой группе выше, чем в контрольной группе

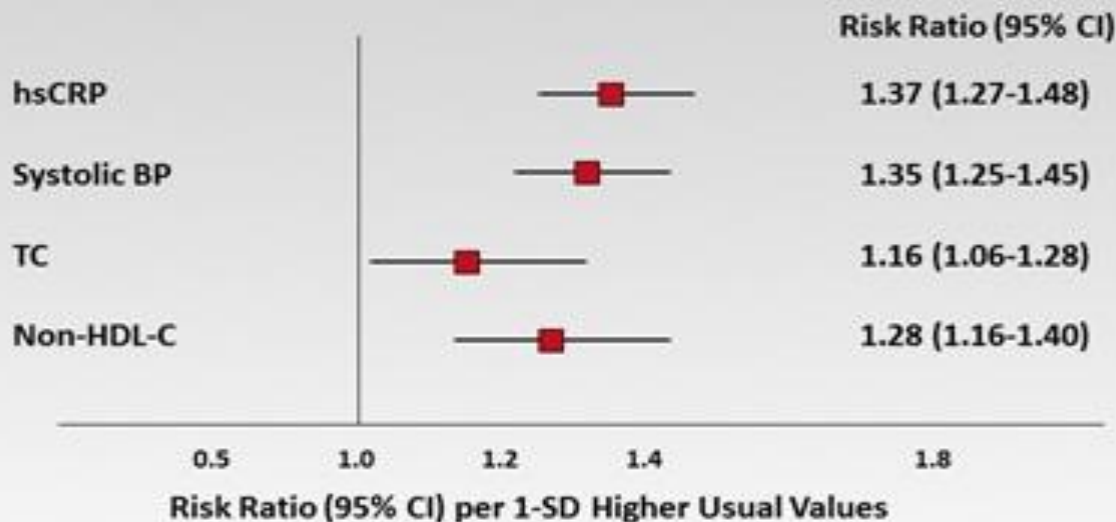
- Точность этой оценки отчасти зависит от размера выборки, и, в целом, чем больше выборка, тем правдоподобнее оценка. По этой причине кроме расчёта  $OR$  обычно вычисляют и стандартное отклонение ( $SE$ ) с доверительным интервалом ( $p$ ) 95%.  
при  $p = 95\%$   $\ln(SE) = 1.96(1/A + 1/B + 1/C + 1/D)^{0.5}$
- при  $p = 95\%$   $\ln(SE) = 1.96(1/90 + 1/10 + 1/20 + 1/80)^{0.5} = 0.817$   
 $OR \pm SE = 36 \pm 2.26$

- Если OR или RR равно 1, значит, никакого влияния не оказывает ни препарат, ни фактор внешнего воздействия. Если он меньше 1, то влияние в положительную сторону, значит, лекарство уменьшает количество серьезных осложнений. Если больше единицы, это значит, риск каких-то нежелательных явлений возрастает.

Факторы, определяющие риск сердечно-сосудистых заболеваний. На первом месте - воспалительный процесс (высокочувствительный С-реактивный белок), увеличение которого на одно стандартное отклонение приводит к увеличению риска смерти от ишемической болезни сердца на 37%.

Следующее – это систолическое артериальное давление и липопротеиды низкой плотности

### Meta-Analysis of 54 Prospective Cohort Studies: The Magnitude of Independent Risk Associated With Inflammation Is at Least as Large, If Not Larger, Than That of BP and Cholesterol



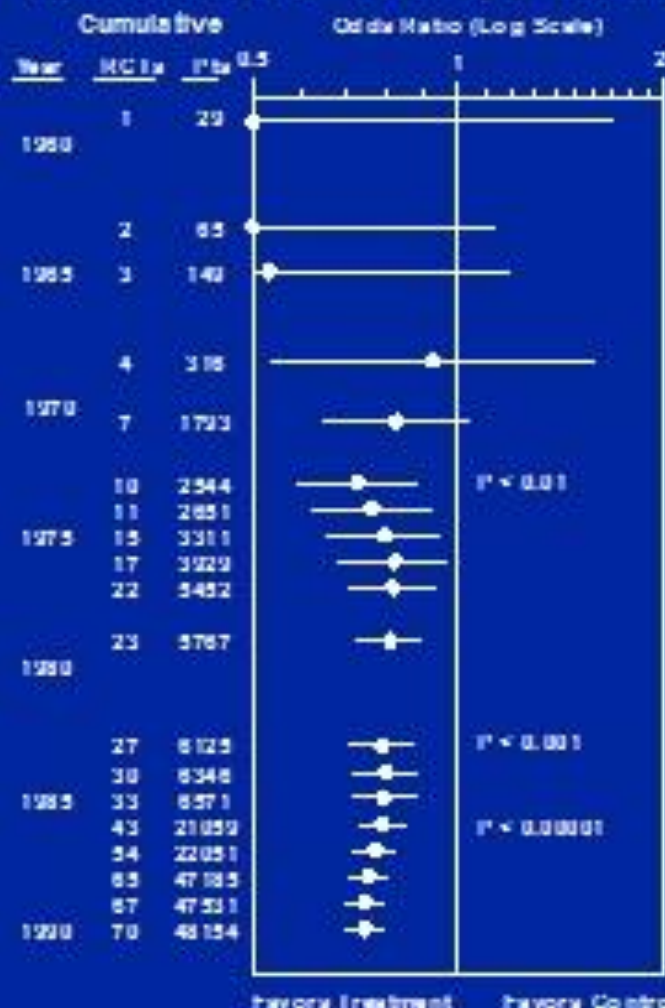
Adjusted for age, sex, smoking, diabetes, BMI, triglycerides, alcohol, lipid levels, and hsCRP

BMI = body mass index; BP = blood pressure; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol;  
SD = standard deviation; TC = total cholesterol

- Еще очень важная вещь, которая нужна для понимания результатов исследования, – это доверительный интервал. Надо понимать, что после включения примерно 100 пациентов уже и 90% и 99% доверительные интервалы почти сливаются, и, на самом деле, в большинстве исследований принят 95%-й доверительный интервал. Когда проводятся испытания лекарственных препаратов, ориентируются не на индивидуума, а на группу пациентов. То есть представляется, что если препарат помогает, то он должен помочь 95% пациентов, которым мы назначили лечение. Могут быть маргиналы, 5%, которым не помогло за счет их индивидуальных особенностей. То есть эти клинические исследования ориентируются на массу, на усредненные представления о человеке.

# ОТНОШЕНИЕ РИСКОВ / ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ

## Thrombolytic Therapy for Acute MI



Textbook / Review  
Recommendations

Routine	Specific	Rare / Never	Experimental	Not Mentioned
				21
				5
			1	10
			1	2
			2	8
				7
				8
	1			12
	1		8	4
	1		7	3
5	2		2	1
15	8			1
8	1			

## Пояснения к предыдущему слайду

На предыдущем слайде представлен метаанализ, показывающий сколько времени потребовалось и какое количество больных нужно было пролечить, чтобы доказать эффективность внутрикоронарного тромболиза при инфаркте миокарда.

В Советском Союзе в 60-е годы впервые применили внутрикоронарный тромболизис. Инфаркт миокарда – это следствие образования тромба в месте разорвавшейся бляшки коронарной артерии. Подведение фибринолизина к этому месту способствовало растворению тромба, инфаркт миокарда протекал с меньшим количеством тяжелых осложнений. Относительный риск при первом исследовании был 0,5. Но количество больных, включенных в исследование, всего 29, поэтому доверительный интервал очень большой и пересекает единицу. Если ДИ пересекает единицу, значит, результаты исследования не достоверны.

Повторили исследование, общее количество составило 65 больных, опять отличный результат, 50%, ДИ меньше, но все равно пересекает единицу.

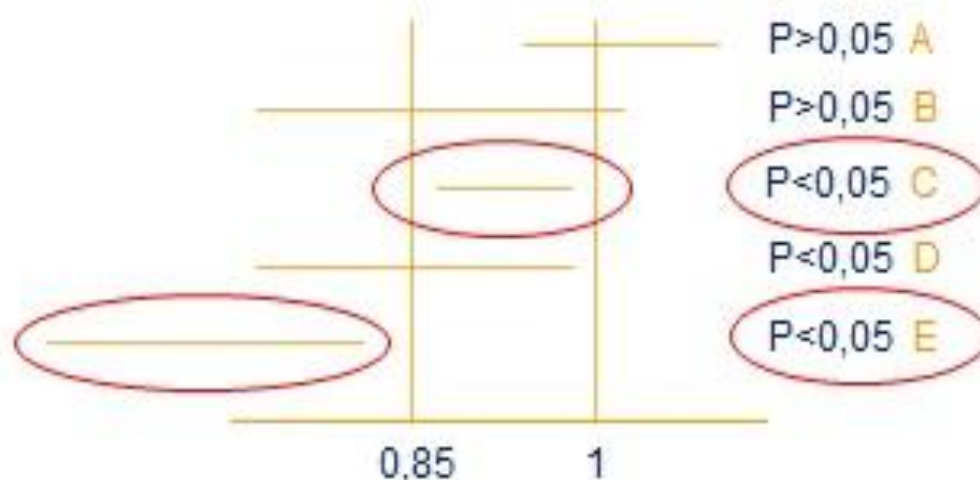
За рубежом тоже стали делать тромболизис, крупное исследование с 1500 больными дало 25% пользы, но все равно ДИ пересекает единицу, значит, опять не можем верить результатам.

Когда стали проводиться исследования с 2500 пациентов, впервые ДИ не пересекает 1. Величина  $p$  меньше 0,01, это говорит о том, что у 99 пациентов положительный эффект не является случайностью. Дальше вы видите, что увеличение количества больных в исследовании до 48000 дает уже абсолютную достоверность, и это давно уже принятый метод к лечению во всех странах.



## Соотношение понятий клинической эффективности и статистической достоверности

- Доверительный интервал в большей степени свидетельствует о клинической значимости (эффективности), чем  $P < 0,05$
- Доверительный интервал может свидетельствовать о
  - Отсутствии влияния фактора (статистически незначимо) – **A**
  - Статистически незначимом, но возможно имеющее клиническое значение, которое нужно будет доказать в другом более крупном исследовании – **B**
  - Статистически значимом влиянии, но не имеющем клинического значения – **C**
  - Статистически значимом и имеющем сомнительное клиническое значение – **D**
  - Статистически значимом и имеющем клиническое значение – **E**



# Статистическая значимость и клиническая эффективность

Когда говорят, что препарат работает, так как статистическая значимость есть, необходимо задать вопрос: а есть ли клиническая эффективность?

Нужно разделять эти два понятия, может быть статистически достоверно, а клинической эффективности нет.

На предыдущем слайде:

- А – мы видим, препарат вообще не работает, ДИ пересекает 1 и  $p$  больше 0,05
- В – препарат тоже не работает, потому что ДИ пересекает единицу, но, если увеличить группу наблюдения, может быть, и заработает, потому что доверительный интервал сожмется, и тогда это будет означать, что эффект не случаен.
- С –  $p$  меньше 0,05, т.е. статистически влияние препарата есть, а клинически это неэффективно, какие-то 7%, то есть клинический эффект препарата ничтожен. Надо столько пролечить людей, чтобы помочь одному, что это лечение практически нецелесообразно.
- Д – препарат помог, но слабо, относительный риск неблагоприятного исхода равен 0,85
- Е – вот это отлично работающий препарат, то есть относительный риск неблагоприятного исхода намного меньше, чем 0,85.  
0,85 – это водораздел, т.е. ниже этого значения, значит препарат хорошо работает.

Таблица 4.

Расчет абсолютного снижения риска (*Absolute risk reduction (ARR)*) и числа пациентов, которых необходимо пролечить (*Number needed to treat (NNT)*)

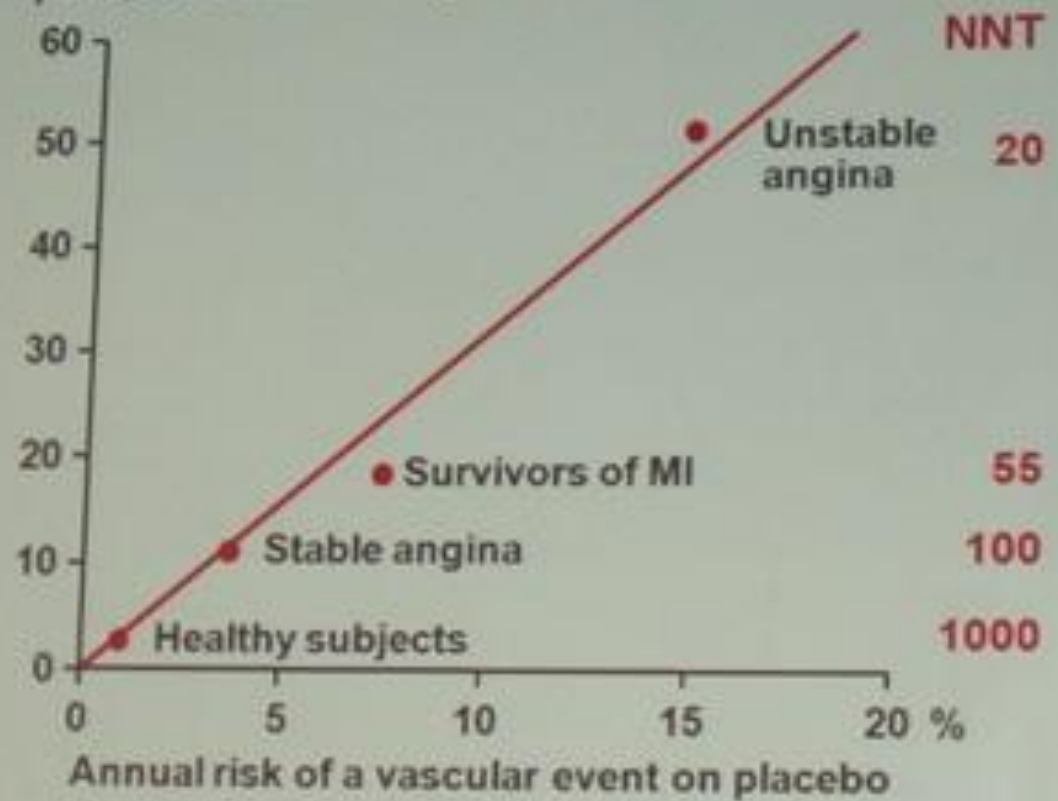
**NNT** показывает, сколько пациентов надо пролечить, чтобы избежать одного неблагоприятного исхода, и рассчитывается как величина, обратная абсолютному

Абсолютное снижение риска	<i>Absolute risk Reduction (ARR) =</i>	0.1197-0.0921 или 11,97%-9,21%	= 0.0276 или = 2,76%
Числа пациентов, которых необходимо пролечить	<i>Number needed to treat (NNT) = 1/ARR или 100/ARR%</i>	1/0.0276  100/2,76%	= 36 человек

- Есть такое понятие, как количество пациентов, которых нужно пролечить, чтобы спасти одного от конкретного нежелательного явления, скажем, от инфаркта миокарда, смерти, от инсульта и т. д. Получается этот показатель следующим образом: находится абсолютная разница в наступлении риска конечной точки в двух сравниваемых группах. Затем 100% делится на эту абсолютную разницу в рисках.

## The risk of vascular complications is the major determinant of the absolute benefit of antiplatelet therapy

Subjects in whom a vascular event is prevented by ASA per 1,000 treated for 1 year



## Пояснение к предыдущему слайду: пример оценки показателя количества пациентов, которых надо пролечить

Мы все знаем, что прием аспирина предотвращает инфаркт миокарда и смерть от ишемической болезни сердца. А кому это больше всего помогает?

Для тех, кто имеет нестабильную стенокардию: надо пролечить 20 больных, чтобы спасти одного.

Для больных с инфарктом миокарда – надо пролечить 55, чтобы спасти 1.

Для больных со стабильной стенокардией – 100.

Для тех, кто здоров, но есть только факторы риска – этот показатель равен 1000.

Возникает вопрос: целесообразно ли лечить аспирином людей с факторами риска, но без явного сердечно-сосудистого заболевания?

После данного исследования эффективность становится сомнительной: думали, что для всех больных прием аспирина – это хорошо, а оказалось, что хорошо только при острых состояниях. Есть исследования, показывающие, что при лечении 1429 пациентов у одного больного очень высокая вероятность того, что случится большое язвенное кровотечение. А мы говорим что для профилактики нужно пролечить 1000, чтобы спасти одного, то есть такой прием аспирина нецелесообразен, особенно у женщин.

Это и есть то количество, которое называется *number needed to treat*, то есть количество больных, которых надо пролечить, чтобы предотвратить определенное нежелательное событие. Этот показатель говорит об эффективности не только препарата, но и ситуации, при которой вы назначаете данный препарат.

**Систематический обзор (systematic review, systematic overview)** — особый вид научного исследования, выполненный по специально разработанной методике, **объектом которого являются результаты других, оригинальных научных исследований.** Анализ и обобщение результатов исследований, включенных в обзор, можно проводить с применением статистических методов и без них.

Систематические обзоры позволяют провести адекватное обобщение результатов научных исследований. Целью систематического обзора является взвешенное и беспристрастное изучение результатов ранее проведенных исследований. Часто в систематическом обзоре проводится количественная оценка суммарного эффекта, установленного на основании результатов всех изученных исследований (метаанализ) (H. Davies, Crombie I., 1999).

**Систематические обзоры** — главный результат деятельности Кокрановского Сотрудничества — регулярно публикуются в электронном виде под названием «The Cochrane Database of Systematic Reviews» (Кокрановская база данных систематических обзоров).

**Метаанализ (meta-analysis)** — применение статистических методов при создании систематического обзора в целях обобщения результатов, включенных в обзор исследований. Систематические обзоры иногда называют метаанализом, если этот метод применялся в обзоре (Davies H., Crombie I., 1999).

**Метаанализ** — это статистический метод, позволяющий объединить результаты независимых исследований. Чаще всего его используют для оценки клинической эффективности терапевтических вмешательств; для этого объединяют результаты двух и более рандомизированных контролируемых исследований. Информативность метаанализа зависит от качества систематического обзора, на основании которого он проводится. Качественный метаанализ предполагает изучение всех исследований, посвященных соответствующей проблеме, оценку неоднородности и определение информативности основных результатов путем анализа чувствительности.

**Метаанализ** - метод вторичной математической обработки данных однородных исследований, посвященных одной проблеме; используется как основа для обобщения результатов, полученных разными авторами;



# Зачем нужны и во что выливаются все эти исследования?

- На основании результатов исследований строятся рекомендации, о степени доказанности рекомендаций судят по уровню доказательности.
- Есть 5 уровней доказательности, но обычно классифицируют их в 4, а в кардиологии – в 3 уровня доказательности.
- Коротко можно сказать так: если имеется много крупных исследований, при этом с одним и тем же результатом, то это уровень доказательности А, т.е. абсолютно доказанная вещь. Если это одно крупное исследование, или несколько достаточно мелких, но с одинаковым результатом, то это уровень В. Если это нерандомизированные небольшие исследования, то это уровень С. Если доказательство основано на мнениях экспертов, то это уровень D.

# Применение классификации рекомендаций и уровни их обоснованности

	<b>Класс I</b> Польза >>>риска Должно быть выполнено	<b>Класс IIa</b> Польза >>риска Целесообразно выполнить	<b>Класс IIb</b> Польза ≥риска Можно рассмотреть выполнение	<b>Класс III</b> Польза ≤риска Не должно быть выполнено, т.к. бесполезно или вредно
<b>Уровень А</b> Множественные исследования. Всеобщее согласие о пользе вмешательства	Вмешательство полезное/эффектив ное. Обосновано множественными РКИ или мета- анализом	Вмешательство видимо полезное/эффективное. Обосновано несколько противоречивыми множественными РКИ или мета-анализом	Польза недостаточно доказана. Обосновано сильно противоречивыми множественными РКИ или мета-анализом	От вмешательства нет пользы или возможен вред. Обосновано множественными РКИ или мета-анализом
<b>Уровень В</b> Ограниченное число (3-5) исследований	Вмешательство полезное/эффектив ное. Обосновано единственным РКИ или нерандомизированн ыми исследованиями	Вмешательство видимо полезное/эффективное. Обосновано единственным РКИ или нерандомизированным и исследованиями	Польза недостаточно доказана. Обосновано сильно противоречивыми единственным РКИ или нерандомизированным и исследованиями	От вмешательства нет пользы или возможен вред. Ограниченные данные единственного РКИ или нерандомизированных исследований
<b>Уровень С</b> Очень ограниченное число (1-2) исследований	Вмешательство полезное/эффектив ное. На основании соглашения экспертов, отдельных случаев, принятых стандартов	Вмешательство видимо полезное/эффективное. На основании соглашения экспертов, отдельных случаев, принятых стандартов	Польза недостаточно доказана. На основании соглашения экспертов, отдельных случаев, принятых стандартов	От вмешательства нет пользы или возможен вред. На основании соглашения экспертов, отдельных случаев, принятых стандартов

## Другая классификация категорий доказательств

Категория доказательств	Источник доказательств	Определение
А	Рандомизированные контролируемые исследования	Доказательства основаны на хорошо спланированных рандомизированных исследованиях, проведенных на достаточном количестве пациентов, необходимом для получения достоверных результатов. Могут быть обоснованно рекомендованы для широкого применения
В	Рандомизированные контролируемые исследования	Доказательства основаны на рандомизированных контролируемых исследованиях, однако количество включенных пациентов недостаточно для достоверного статистического анализа. Рекомендации могут быть распространены на ограниченную популяцию
С	Нерандомизированные клинические исследования	Доказательства основаны на нерандомизированных клинических исследованиях или исследованиях, проведенных на ограниченном количестве пациентов
D	Мнение экспертов	Доказательства основаны на выработанном группой экспертов консенсусе по определенной проблеме



Поиск результатов клинических  
исследований

[www.trialresultscenter.org](http://www.trialresultscenter.org)

## Основные базы ДМ

- База данных Medline/PubMed: создана и поддерживается Национальной медицинской библиотекой США. В ней проиндексовано более 5000 журналов, публикуемых более чем в 70 странах мира.
- Кокрановская библиотека <http://cochrane.org> содержит много сотен систематических обзоров и сотни тысяч рецензируемых аннотаций рандомизированных контролируемых испытаний.
- British Medical Journal [www.bmj.com](http://www.bmj.com)
- <http://link.springer.com/>
- <http://apps.webofknowledge.com>
- Medscape <http://www.medscape.com>