

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ-1

**В. Д. Сиволап, С. М. Кисельов, Д. А. Лашкул**

# **ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ**

**НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК**

*для здобувачів ступеня доктора філософії  
за третім освітньо-науковим рівнем  
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»  
спеціальності 222 «Медицина»  
навчальна дисципліна «Сучасна кардіологія»*

Запоріжжя

2020

*Навчальний посібник рекомендовано до видання Центральною методичною радою  
Запорізького державного медичного університету  
(протокол № 3 від 27 лютого 2020 р.)*

**Автори:**

*В. Д. Сиволап* - д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб-1;

*С. М. Кисельов* - д-р мед. наук, професор кафедри внутрішніх хвороб-1;

*Д. А. Лашкул* - д-р мед. наук, професор кафедри внутрішніх хвороб-1.

**Рецензенти:**

*С. Я. Доценко* - завідувач кафедри внутрішніх хвороб-3, д-р мед. наук, професор;

*В. В. Сиволап* - завідувач кафедри мультимодальної діагностики та пропедевтики, д-р мед. наук, професор.

С 34 **Сиволап В. Д.**

Основні принципи доказової медицини : навчальний посібник для здобувачів ступеня доктора філософії за третім освітньо-науковим рівнем в галузі знань 22 "Охорона здоров'я" спеціальності 222 "Медицина" навчальна дисципліна "Сучасна кардіологія" / В. Д. Сиволап, С. М. Кисельов, Д. А. Лашкул. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. – 208 с.

В посібнику викладено основні поняття та принципи доказової медицини, визначено її роль у сучасній клінічній практиці. Посібник створено згідно вимог робочої програми вивчення навчальної дисципліни «Сучасна кардіологія», яка складена відповідно до освітньо-наукової програми підготовки докторів філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина». Матеріали посібника сприятимуть кращому розумінню основних принципів доказової медицини.

**УДК 616-07/-08(075.8)**

©Сиволап В. Д., Лашкул Д. А., Кисельов С. М., 2020.

©Запорізький державний медичний університет, 2020.

## ЗМІСТ

Список умовних скорочень.....	4
Вступ.....	5
Актуальність.....	6
Походження доказової медицини.....	7
Основні принципи доказової медицини.....	11
Рівні доказовості і ступені рекомендацій.....	17
Ключові поняття клінічної епідеміології.....	22
Дизайн епідеміологічних досліджень.....	37
Клінічні дослідження.....	77
Клінічні рекомендації. Протоколи діагностики та лікування.....	94
Приклади практичного застосування доказової медицини .....	100
Тестові завдання для контролю засвоєння матеріалу.....	106
Глосарій.....	110
Рекомендована література .....	114
Електронні ресурси.....	115

## Список умовних скорочень

БД – база даних

ВШ – відношення шансів

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

ДМ – доказова медицина

ЕЧ – етіологічна частка

КД – клінічне дослідження

КЕ – клінічна епідеміологія

КР – клінічні рекомендації

ЛЗ – лікарський засіб

МОЗ – міністерство охорони здоров'я

НЕК – незалежна етична комісія

ПДЛ – протокол діагностики та лікування

РКД – рандомізоване контрольоване дослідження

CV – curriculum vitae

GCP – Good Clinical Practice

GIN – Guidelines International Network

GMP – Good Manufacturing Practice

GLP – Good Laboratory Practice

ICH – International Council for Harmonisation

## Вступ

Навчальний посібник «Основні принципи доказової медицини» містить матеріали для підготовки здобувача ступеня доктор філософії згідно вимог робочої програми вивчення навчальної дисципліни «Сучасна кардіологія», яка складена відповідно до освітньо-наукової програми підготовки докторів філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

В посібнику обґрунтовано актуальність доказової медицини у теперішній час, показано передумови її виникнення і розповсюдження, визначено поняття, основні принципи та аспекти доказової медицини, її роль у сучасній клінічній практиці, ключові питання клінічної епідеміології, яка є підґрунтям доказової медицини, сформульовано вимоги для проведення клінічних досліджень, розглянуто імовірні варіанти дизайну, їх можливості та обмеження, принципи утворення клінічних рекомендацій, протоколів діагностики та лікування з урахуванням ступеня доказовості та рівня рекомендацій, наведено принципи практичного застосування доказової медицини у вигляді шкал стратифікації ризику несприятливих подій, наявні тестові завдання для перевірки засвоєння матеріалу, глосарій містить основні поняття, що розглядаються у посібнику, наприкінці видання наведені актуальні електронні ресурси з посиланнями на провідні світові бази доказових медичних даних.

## Актуальність

Глобалізація інформаційних процесів у всіх сферах знань і, зокрема, в медицині поставила якісно нові проблеми вибору рішення перед лікарем, організатором охорони здоров'я і пацієнтом [1, 2, 3, 5, 6]. Навіть у нових довідниках часто приводять застарілі відомості, а рекомендації експертів в підручниках і оглядах не підтверджуються доказами [1, 6]. Потік медичної інформації все зростає – у світі видається близько 40 000 медичних та біологічних журналів, в яких публікується приблизно 2 мільйона статей щорічно [6, 9]. Практичні лікарі та керівники системи охорони здоров'я гостро потребують критичної оцінки інформації [1].

Вирішити ці проблеми може тільки медицина, яка базується на доказах (evidence-based medicine), або доказова медицина. Зараз вона знаходиться в центрі уваги клініцистів, керівників системи охорони здоров'я, юристів, пацієнтів та громадськості [2, 3]. Доказова медицина передбачає добросовісне, обґрунтоване та засноване на здоровому глузді використання найкращих сучасних доказів для лікування кожного пацієнта [5]. Згідно іншого визначення, доказова медицина – це розділ медицини, котрий базується на доказах, що передбачають пошук, порівняння, узагальнення та розповсюдження отриманих доказів для використання в інтересах хворих [4, 6]. Практика доказової медицини передбачає об'єднання індивідуального клінічного практичного досвіду з найкращими доступними незалежними клінічними доказами, що отримані із систематизованих досліджень [9].

Практика доказової медицини передбачає об'єднання індивідуального клінічного практичного досвіду з найкращими доступними незалежними клінічними доказами, що отримані із систематизованих досліджень [1]. Під індивідуальним клінічним практичним досвідом розуміють професіоналізм і судження, котрі були отримані окремим клініцистом засобами його клінічної практики [5]. Під найкращими незалежними клінічними доказами розуміють дані клінічно релевантних досліджень, часто в фундаментальних галузях

медицини, але в основному, клінічних досліджень із збереженням акуратності та точності діагностичних тестів (включаючи клінічні обстеження пацієнтів), оцінки адекватності прогностичних маркерів, а також ефективності та безпеки терапевтичних, реабілітаційних та профілактичних заходів [3]. Лікарі повинні використовувати як індивідуальний клінічний практичний досвід, так і найкращі доступні клінічні докази і ніколи – тільки щось одне [1]. Без індивідуального практичного клінічного досвіду на прийняття практичних рішень значно впливають докази, отримані навіть при бездоганно проведених дослідженнях, котрі можуть виявитися неадекватними для окремо взятого пацієнта [7]. З іншої сторони, прийняття практичних рішень, не беручи до уваги незалежні практичні рішення, можуть також нанести шкоду пацієнту [9].

### **Походження доказової медицини**

При розгляді ситуації в медицині впродовж ХХ століття виявляється, що на медиків обрушився величезний вал інформації у вигляді великої кількості нових книг, журналів, інтернет-джерел та ін. [1, 3, 5]. Розвиток нових інформаційних технологій (електронні бази даних і журнали, мультимедійні навчальні програми на оптичних дисках і в Інтернеті) постійно розширює можливості лікарів щодо отримання оперативної інформації. Природно, що з'явилась необхідність осмислити можливості цих технологій, визначити їх місце, роль і взаємовідносини з традиційними друкованими виданнями [4, 6].

Хороший лікар завжди прагне бути в курсі останніх досягнень медицини. У пошуках відповіді на клінічну проблему лікар може користуватися різними джерелами інформації та отримує при цьому різноманітні, а часом протилежні рекомендації. Такі знахідки не вирішують проблем, а посилюють їх [1].

До теперішнього часу на фармацевтичному ринку налічується понад 20 тис. лікарських препаратів і на цьому тлі спостерігається агресивний маркетинг фармацевтичних фірм, масивний вплив на споживачів ліків телевізійних передач, підготовлених некомпетентними в медичних питаннях авторами [9]. В результаті і лікар, і пацієнт виявились в складному становищі, тому що для лікування захворювання пропонується відразу кілька методів лікування і всі вони, як стверджується в цих джерелах, найкращі [1]. Як в цій ситуації відрізнити малодостовірну інформацію від дійсно вірної і об'єктивної?

Наприклад, невеликий екскурс в історію медицини покаже, що пошук відповідей на подібні питання хвилював уми багатьох видатних вчених і людей, які не мають ніякого відношення до медичної науки, задовго до того, як в 1990-і роки на світ з'явився термін «доказова медицина» (ДМ, evidence-based medicine, англ.) [2].

Відомо, що римський імператор, король Сицилії і Єрусалиму Фредерік II (1192-1250 рр.) цікавився, як фізичні вправи можуть вплинути на травлення. Для з'ясування цього він наказав двом лицарям дати однакову їжу і одного відправити полювати, а іншого - спати. Через кілька годин їх умертвили і вивчили вміст травного тракту. Виявилось, що в шлунку сплячого лицаря травлення відбувалось інтенсивніше [6].

У XVII столітті лікар і філософ Жан Батист ван Гельмонт запропонував перше клінічне випробування за участю великої кількості учасників, з їх рандомізацією і статистичним аналізом з метою оцінити користь практики кровопускання. Передбачалося залучення в дослідження 200-500 бідних людей з поділом їх на 2 групи за жеребом, де в одній групі флеботомія не проводилась, а в іншій - кровопускання робили стільки, скільки лікарі вважали за потрібне. Оцінити ефективність кровопускання передбачалося за кількістю поховань в кожній групі, але, на жаль, в історії немає даних про реалізацію цього експерименту [4].



В середині XIX століття в Парижі в своїх роботах П'єр Шарль Олександр Луї описав принципи статистичного аналізу за оцінкою медичного лікування і показав, що кровопускання є марним видом лікування. Правда, це не змінило звички лікарів в той час і впродовж наступних етапів історії людства. Ця проблема - перенесення (трансляції) результатів наукових досліджень в практику - залишається актуальною і сьогодні [6].

У 20-ті роки XX століття Рональд Фішер вперше ввів принципи статистичного планування та аналізу експериментальних досліджень. Після Другої світової війни, завдяки роботам Остіна Бредфорда Хілла і його послідовників, британських епідеміологів Річарда Долла і Арчібальда Кокрейна, ця область науки почала чинити істотний вплив на клінічну практику і громадське здоров'я [4].

Нарешті, під завісу XX століття, завдяки спільним зусиллям більш ніж півсотні фахівців, перш за все, з Канадського університету МакМастер, а також з інших університетів і установ різних країн, були обґрунтовані основні принципи доказової медицини [5].

Оскільки в реальній клінічній практиці при вирішенні завдань, що стосуються лікування конкретного пацієнта, лікар часто не може виключити сумнівів у вірності своїх суджень, то в результаті далеко не всі його дії виявляються правильними (тобто такими, що відповідають сучасному рівню наукових знань). У той же час при різній тактиці надання медичної допомоги клінічні наслідки можуть бути однаковими. З сукупного досвіду клінічної медицини і розвитку клінічної епідеміології прийшло розуміння того, що оцінювати лікування слід по кінцевим наслідкам (клінічно важливим, важливим для пацієнта). Це ключові моменти концепції доказової медицини [1, 4, 5, 6].

ДМ з образу мислення групи передових лікарів та епідеміологів трансформувалася в варіант загальноприйнятої медичної практики. Більш того, принцип доказовості зайняв ключове місце в оцінці всіх медичних технологій, причому, не тільки стосовно ведення хворих, але й управлінських

рішень, фінансування. Тепер очевидно, що подібна трансформація поширюється за межі медицини, охоплюючи всі сфери людської діяльності [1].

Знання основ доказової медицини, яка за останні 10-15 років розвивалась дуже інтенсивно, стало абсолютно необхідним для дослідників і лікарів, тому що полегшує прийняття клінічних рішень [2].

До останньої чверті двадцятого століття склалася така ситуація, коли кожні 5 років обсяг медичної інформації подвоювався, і фахівці фактично не встигали знайомитися з нею для використання в повсякденній практиці. З метою надання допомоги лікарям у вивченні результатів клінічних досліджень для практичного застосування, група епідеміологів з університету МакМастер під керівництвом Девіда Сакетт написали низку статей, опублікованих в медичних журналах, починаючи з серії, опублікованій в *Canadian Medical Association Journal* в 1981 році [6].

Автори використовували термін «критична оцінка» (*critical appraisal*) для позначення критичного використання медичної літератури лікарями, підготовленими для оцінки якості досліджень. В подальшому вони переконалися в необхідності реалізації великомасштабної програми, що дозволяє навчити лікарів використовувати отриману інформацію для вирішення проблем, що виникають при лікуванні конкретних хворих. Тоді процес практичного застосування опублікованих в літературі даних Д. Сакетт назвав «переносом критичної оцінки до ліжка хворого». Тепер зрозуміло, що отримання наукових результатів у фундаментальній медицині, і навіть в клінічній медицині, недостатньо для того, щоб наукові досягнення входили в повсякденну практику потрібні планомірні зусилля по перенесенню в практику, «перекладу» мови досліджень на мову практики. Цю область досліджень і практики позначають як переклад (трансляцію) [9].

Термін «доказова медицина» був використаний в 1990 р. в інформаційному бюлетені для вступників до ординатури з внутрішніх хвороб в університеті МакМастер. У ньому говорилося: «При повсякденному

використанні методів діагностики, лікування і прогнозування ординатори повинні дотримуватися освіченого скептицизму. Підхід ДМ полягає в ретельному вивченні актуальних науково-обґрунтованих даних, оцінці їх достовірності та практичної значущості. Лікар повинен вміти чітко формулювати клінічний питання, здійснювати пошук відповіді на нього в медичній літературі, проводити критичну оцінку знайдених фактів, визначати можливість використання їх при лікуванні конкретного хворого і безпосередньо застосовувати знайдені дані на практиці» [1, 4, 6].

У 1991 р. термін «доказова медицина» з'явився на сторінках нового журналу ACP Journal Club. У ті самі роки тривала розробка питання практичного впровадження принципів ДМ і навчання її основам. Також була створена міжнародна робоча група з підготовки матеріалів для ознайомлення лікарів з принципами практичного застосування даних медичної літератури [8].

Підсумком їх роботи стала поява на світ серії статей під загальною назвою «Рекомендований підхід до вивчення медичної літератури (путівник читача)», які були опубліковані в журналі JAMA з 1993 р. Ці статті були зібрані в найбільш повне видання по ДМ, опубліковане і доступне в інтернеті (<http://www.cche.net/usersguides/main.asp>) [9].

### **Основні принципи доказової медицини**

**Доказова медицина (ДМ)** (evidence-based medicine) – розділ клінічної медицини, заснований на доказах, який передбачає пошук, порівняння, аналіз та втілення в практику отриманих доказів для використання в інтересах пацієнтів. ДМ передбачає використання найсучасніших доказів ефективності та безпечності діагностичних, профілактичних чи лікувальних заходів, отриманих під час проведення рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, для прийняття клінічного рішення про їх застосування щодо

кожного пацієнта. Наявні докази піддаються пошуку, порівнянню, узагальненню та широкому розповсюдженню для використання в інтересах пацієнтів [1,4, 7].

#### **ДМ вирішує наступні завдання [4]:**

1. Стандартизувати діяльність науковців, лікарів та організаторів охорони здоров'я за принципами ДМ.
2. Підвищити ефективність фармакотерапії гострих захворювань і синдромів та стабілізувати тривалу ремісію хронічних патологічних станів, зменшити летальність і поліпшити якість життя хворих.
3. Підвищити безпечність лікування та понизити ризик появи ускладнень і погіршення перебігу захворювання шляхом раціонального призначення лікарських засобів і методів лікування.
4. Оптимізувати діяльність національних систем охорони здоров'я.
5. Оптимізувати економічне забезпечення лікування, надаючи перевагу менш дорогим і водночас достатньо ефективним лікарським засобам, методам діагностики і лікування.

#### **Провідні принципи ДМ:**

- **Принцип використання науково-медичної інформації лише найвищого рівня доказовості.** Така інформація зосереджена в результатах клінічних досліджень, які проводяться виключно на людях, і узагальнена в клінічних рекомендаціях, систематичних оглядах, мета-аналізах, міжнародних консенсусах та ін. [6].

- **Принцип постійного оновлення інформації щодо досягнень медичної науки і клінічної практики.** Він сприяє прискоренню використання її для оптимізації діагностичного процесу, підвищення ефективності і безпечності будь-яких медичних втручань, покращення діяльності наукових закладів і національних органів охорони здоров'я. Цьому сприяють фахові видання, електронні бази даних, доступ до яких

здійснюється за рахунок мережі Інтернет, і часте перевидання сучасних провідних довідників [4].

- **Принцип постійного знайомства всіх учасників медичної галузі з досягненнями науки і практики.** Створюються умови для повсякденного контролю своєї фахової діяльності шляхом співставлення її із світовими здобутками. Він сприяє покращенню результатів наукових і клінічних досліджень, підвищенню професіоналізму науковців, практичних лікарів, працівників державних органів охорони здоров'я всіх рівнів [2].

- **Принцип оптимальної діагностичної доцільності.** Він передбачає максимальне використання всіх нині прийнятих методів обстеження хворих, зокрема анамнестичних, фізикальних, інструментальних і лабораторних, причому в єдиному діагностичному комплексі [8].

- **Принцип раціональної фармакотерапії** як основи для індивідуальних програм високоефективного, безпечного і економічно виправданого лікування будь-якого захворювання. Він ґрунтується на оптимальному використанні трьох груп лікарських засобів і реанімаційних заходів (алгоритм фармакотерапії) [5]:

а) основних (базових) препаратів, які здатні докорінно змінити перебіг захворювання, стабілізувати його розвиток, ліквідувати небезпечні прояви, попередити катастрофу;

б) препаратів за спеціальними показаннями при наявності у хворих клінічно загрозливих синдромів, ускладнень, загострень супутніх захворювань, що також потребує медикаментозного втручання. Часто це наявні енцефалопатії чи коми, порушення дихання, або серцево-судинної, ниркової чи печінкової недостатності тощо;

в) додаткових засобів, які додаються до програми лікування з метою завершити фармакотерапію гострих захворювань, або забезпечити тривалу ремісію – хронічних патологічних станів.

- **Принцип науково обґрунтованого прогнозу захворювання.** Лікар не завжди в змозівилікувати хворого, але полегшити його страждання та надати

йому і його близьким достовірну інформацію щодо неминучих несприятливих результатів захворювання зобов'язаний у будь-яких випадках. Тому прогноз, тобто завбачення можливих клінічних результатів захворювання і ймовірність їх виникнення в майбутньому, повинен ґрунтуватись на результатах таких же досліджень, які проводяться щодо діагностики і лікування [6].

- **Принцип постійного підвищення безпеки медичних втручань** (діагностичних, медикаментозних, фізіотерапевтичних, хірургічних, організаційних). Він досягається проведенням таких же клінічних досліджень, як і встановлення їх ефективності (переважно рандомізованих) [8].

- **Принцип стандартизації медичних втручань** з метою використання лише найбільш ефективних, безпечних і економічно виправданих методів діагностики, профілактики і лікування з урахуванням типу лікувально-профілактичних закладів. Він ґрунтується на результатах клінічних досліджень, які проводяться з метою встановлення ефективності лікарських засобів, тих чи інших методів медичних втручань, а також на результатах досліджень щодо ефективності організаційних технологій. За результатами таких досліджень створюються відповідні клінічні рекомендації, тобто стандарти медичних втручань, наприклад, щодо лікування серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, інсульту, епілепсії, інфекційних захворювань та ін. У такі стандарти включається, перш за все, мінімальний об'єм необхідної допомоги хворим, який є обов'язковим для всіх медичних установ країни, а також оптимальна допомога, що здійснюється в міру можливості [7].

- **Принцип мінімізації економічних затрат** на діагностику і лікування захворювань. Лікувальна тактика повинна ґрунтуватись на фармакоекономічних підходах [5].

- **Принцип колективної відповідальності за високу ефективність** діагностичних і лікувальних технологій. Це, перш за все, відноситься до

таких поширених захворювань як інсульт, інфаркт міокарда, гострі отруєння токсичними речовинами тощо. З позицій ДМ тепер у лікувальному процесі провідною стає усвідомлена дія не тільки лікаря, але й пацієнта, який має право на повну інформацію щодо стану свого здоров'я, суті захворювання, рівня ризику для життя, реальних підходів до лікування, позитивних та негативних наслідків кожного з існуючих методів [2].

**- Принцип постійної оптимізації діяльності національних систем охорони здоров'я** з метою раціонального використання державних ресурсів і можливостей пацієнтів, організації перспективних національних проектів і програм, спеціальної підготовки та перепідготовки кадрів тощо. Він сприяє покращанню результатів роботи безпосередніх виконавців (науковців, лікарів, менеджерів), діяльності лікувально-профілактичних закладів і медичної галузі в цілому, формуванню державної політики щодо охорони здоров'я в цілому [3].

У 1948 році англійськими лікарями були оприлюднені результати першого клінічного випробування ефективності стрептоміцину при туберкульозі. Одну групу хворих лікували стрептоміцином, іншу – за стандартними на той час схемами фармакотерапії. Розподіл пацієнтів за групами проводили згідно з таблицею випадкових чисел. **Принцип рандомізації** (random – випадковий) – «випадково відібраних груп» – став золотим стандартом медицини. Найбільш прийнятним і достовірним є рандомізоване дослідження з принципом подвійного сліпого контролю [6].

Під час проведення **рандомізованого дослідження** ефективності лікарського засобу при певному захворюванні групи хворих (щонайменше дві) розподіляють випадковим методом. Цим досягається практична ідентичність груп учасників за кількісними та якісними показниками. Аналізують і оцінюють ефективність певного виду медичного втручання. **Нерандомізовані дослідження** передбачають розподіл пацієнтів на групи не випадковим чином за неможливості випадкового розподілу з технічних причин або етичних міркувань [9].

**Когортні дослідження** передбачають формування двох чи більше груп (когорт) пацієнтів, з яких лише в одній здійснюється оцінка відповідного медичного чи лікувального втручання, хоча клінічний результат реєструється в усіх групах. Спостереження можуть тривати роками (наприклад, вплив куріння на розвиток раку легень) [7].

**Поперечні (або одномоментні) дослідження** проводять методом опитування, обстеження, збору відповідей на конкретне запитання серед лікарів та пацієнтів. Обстеження та збирання інформації про пацієнта (чи групу пацієнтів) проводять одноразово. Це дає можливість установити картину захворювання в одного хворого (чи групи хворих), уточнити симптоматику, визначити окремі прояви і ступінь тяжкості хвороби. Кінцевим результатом є опис захворювання в окремого пацієнта, а в сукупності варіантів – це дослідження зв'язку деяких ознак з варіантом перебігу хвороби [5].

**Дослідження типу «випадок-контроль»** виконують у ситуаціях, коли очікуваний клінічний ефект реєструється дуже рідко чи розвивається повільно. Формують групу осіб з окремих випадків відповідного захворювання чи клінічного ефекту. Далі підбирають контрольну групу з осіб без такого захворювання чи стану, але схожу за важливими прогностичними характеристиками – віком, статтю, супутніми патологіями. Розраховують в усіх групах кількість пацієнтів, які зазнали певних несприятливих та небажаних впливів. Проводять кореляцію результатів з урахуванням відомих і вимірюваних прогностичних факторів [8].

**Опис випадку чи серії випадків** – це короткі повідомлення про успішне лікування чи прояви загрозливих ускладнень фармакотерапії, що вкрай необхідно для оперативної медичної інформації. Цінність методу полягає в отриманні оперативного повідомлення щодо ускладнення лікування, виникнення побічної дії тощо, адже чекати роками відповідної більш достовірної інформації часто недоцільно [3].



Рекомендації щодо ведення пацієнтів повинні бути систематизовані за принципом ступеня достовірності ефективності та доцільності застосування.

### **Рівні доказовості і ступені рекомендацій**

На практиці медичні працівники можуть користуватися безліччю потенційних джерел відомостей щодо медичних втручань :

- матеріали досліджень, проведених медичними фахівцями або фахівцями з інших областей;
- матеріали досліджень та інша інформація від фармацевтичних і інших компаній;
- огляди досліджень і клінічні керівництва;
- думки досвідчених фахівців (експертів);
- думки колег;
- свої особистий досвід;
- свідчення пацієнтів, засновані на власному досвіді [2].

Для лікаря найбільшу цінність мають дослідження, опубліковані в наукових медичних журналах. Це пояснюється тим, що статті в журналах проходять строгий відбір і редагування, що зменшує ймовірність отримати недоброякісну інформацію, або незрозуміле, неінформативне повідомлення [1].

У свою чергу наукові повідомлення в журналах не завжди містять результати оригінальних наукових досліджень. Це можуть бути також коментарі, дискусії. Публікуються в журналах поряд з медичними ще й біологічні дослідження, а також дослідження, виконані на тваринах [1].

Найбільш доказовою інформацією є наукові дослідження, що відрізняються тим, що вони є систематичним процесом, який проводиться згідно чітко розробленого протоколу, де прагнуть виключити або явно позначити власні пристрасті дослідника і дозволяють отримати результати,

які є актуальними для пацієнтів / клієнтів і практикуючих медичних працівників, які працюють в даній області [9].

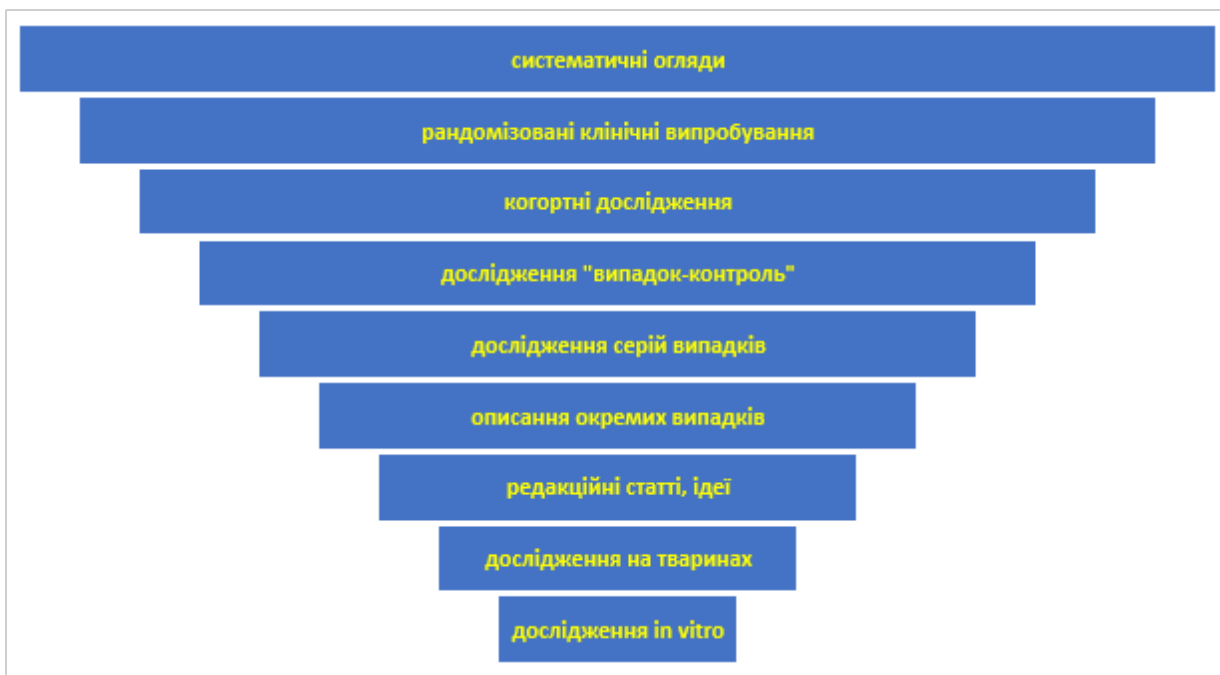


Рисунок 1. Ієрархія доказовості джерел інформації

Дані досліджень володіють різним рівнем доказовості. Використовуючи «піраміду доказовості» (рис. 1.) лікар завжди повинен віддавати перевагу результатам найбільш доказових досліджень. Стосовно до ефективності терапії і профілактики такими найбільш доказовими дослідженнями є рандомізовані клінічні дослідження (РКД) [2]. У разі, коли є безліч РКД, систематичні огляди дозволяють врахувати розбіжності між ними і дізнатися узагальнену оцінку, що базується на всій сукупності РКД. Тому прийнято вважати, що висновки систематичних оглядів більш доказові, ніж результати окремих РКД [1].

**Градації (класи) та рівні доказів** були розроблені в Оксфорді [9]:

Клас I — наявність консенсусу та/або доказів щодо ефективності, доцільності застосування та сприятливої дії процедури.

Клас II — суперечливі докази та відсутність консенсусу щодо ефективності та доцільності застосування процедури

IIА — «шальки терезів» доказів/консенсусу схиляються до ефективності та доцільності застосування процедури;

IIВ — «шальки терезів» доказів/консенсусу схиляються до неефективності та недоцільності застосування процедури;

Клас III — наявність консенсусу та/або доказів щодо неефективності та недоцільності застосування процедури, а в окремих випадках — навіть її шкідливості.

В свою чергу, ступінь доведеності ефективності та доцільності застосування процедури поділяють на три рівні достовірності [5]:

Рівень А — дані, отримані хоча б у двох рандомізованих дослідженнях;

Рівень В — дані, отримані в одному рандомізованому клінічному дослідженні та/або в мета-аналізі, або в кількох нерандомізованих дослідженнях;

Рівень С — консенсус переконань експертів, що ґрунтується на результатах досліджень та клінічній практиці.

ДМ є способом медичної практики, що відрізняється використанням найбільш достовірних відомостей для прийняття медичних рішень. Основна мета ДМ - постійне підвищення ефективності медичних послуг з діагностики, лікування та профілактики захворювань, а також використання методів, що ведуть до раціонального використання обмежених ресурсів [3].

ДМ використовує досягнення відносно молодій науки – клінічної епідеміології. Клінічна епідеміологія (КЕ) розробляє наукові основи лікарської практики. Головний постулат КЕ: кожне клінічне рішення має базуватися на строгих наукових підставах. Це і є «evidence-based medicine», в буквальному перекладі - «медицина, заснована на доказах» або, що точніше відображає значення терміну, «науково-обґрунтована медична практика» або «науково-доказова медицина» [9].

Поняття «доказова медицина» має на увазі наступне:

- гарантування найбільш ефективного і безпечного лікування, заснованого на найнадійніших з доступних доказів;

- збір, інтерпретація та інтеграція надійних клінічних даних, отриманих в результаті спостережень фахівців і при проведенні випробувань, повідомлень пацієнтів;

- технологія пошуку, аналізу, узагальнення та застосування медичної інформації, що дозволяє приймати оптимальні клінічні рішення;

- процес безперервного навчання, що дозволяє інтегрувати найбільш надійні з існуючих доказів з індивідуальним досвідом;

- нова парадигма клінічної медицини, що відрізняється від колишньої меншим впливом суб'єктивності на вибір критеріїв діагностики і терапії та вимагає від лікаря критичної оцінки думок різних експертів і результатів клінічних досліджень;

- інформаційна технологія вибору оптимальних варіантів медичної діяльності [10].

За визначенням відомих фахівців, ДМ – це свідоме і послідовне використання кращих доведених результатів клінічних досліджень при лікуванні конкретного пацієнта. Використані в цьому визначенні поняття мають наведені нижче значення [1, 4, 6, 10].

- Свідоме: усвідомлене застосування результатів дослідження до кожного пацієнта.

- Послідовне: облік в кожному клінічному випадку співвідношення ризику і користі від використаного методу лікування, враховуючи унікальність кожного пацієнта, включаючи його загальний стан, супутні захворювання і переваги.

- Кращі доведені результати досліджень: на основі критичного підходу фахівець вибирає найкраще з усього спектра проведених досліджень з діагностики або лікування конкретної хвороби [1].

Об'єктивною передумовою виникнення ДМ стало збільшення обсягу наукової медичної інформації, а також брак фінансових ресурсів, пов'язаний з ростом витрат на охорону здоров'я. З кожним роком в медичну практику

впроваджуються все нові і нові методи діагностики, лікування і профілактики. Ці методи більш-менш активно вивчаються в численних клінічних дослідженнях, результати яких нерідко виявляються несхожими і навіть протилежними. Отже, з великого числа методів необхідно вибрати той, який володіє найбільш високою ефективністю і безпекою. Слід пам'ятати, що новизна або висока вартість нового втручання не є гарантією його переваги над іншими [9].

Таким чином, для використання на практиці, отриману інформацію необхідно ретельно проаналізувати і узагальнити. Методологія ДМ передбачає критичний аналіз всіх даних, для того, щоб відкинути недоброякісні, недоказові, і спиратися на надійні результати, отримані за допомогою ефективних наукових методів [10].

ДМ до теперішнього часу істотно змінила ставлення до діагностики і терапії, так як для багатьох захворювань були запропоновані нові, більш ефективні втручання. У той же час наведені докази неефективності, марності або навіть шкоди для здоров'я хворого деяких старих втручань [1].

Нині проводиться безліч досліджень, метою яких є поліпшення якості надання медичної допомоги. Щорічно база даних MEDLINE поповнюється результатами приблизно 10 тис. рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). У реєстрі випробувань Кокранівського Співробітництва (The Cochrane Collaboration; <http://www.cochrane.org>) містяться посилання приблизно на 850 тис. подібних досліджень [13]. Однак не завжди отримані дані впроваджуються в повсякденну клінічну практику. Результати досліджень, проведених в США і Нідерландах, показують, що 30-40% пацієнтів не отримують лікування відповідно до міжнародних рекомендацій, а 20-25% хворих отримують лікування, яке їм не показано [16].

Впровадження ДМ в повсякденну діяльність лікаря має ще й економічний аспект. Навіть у високорозвинених країнах ресурси, що виділяються державою на охорону здоров'я, не повністю відповідають потребам суспільства. Тому безсумнівно, що найбільш ефективно

спрямовувати ці ресурси на розвиток методів профілактики, діагностики та лікування, практична користь яких підтверджена дослідженнями, що відповідають критеріям науково-обґрунтованої медичної практики [9].

При аналізі результатів клінічних досліджень прийнято оцінювати їх достовірність, виходячи з якої визначаються рівні доказовості [10].

### **Ключові поняття клінічної епідеміології**

**Клінічна епідеміологія (КЕ)** – методологічна основа ДМ. Вона вивчає закономірності розповсюдження будь-яких захворювань, здійснює прогнозування їх у кожного конкретного пацієнта на основі вивчення клінічного перебігу хвороби в аналогічних випадках [6]. КЕ всі свої проблеми вирішує безпосередньо на людях і ні в якому разі на тваринах або елементах людського організму – культурі тканин, клітинних мембран тощо. КЕ забезпечує ДМ методами біостатистики, об'єктивними критеріями достовірності об'єктивних лабораторних і інструментальних досліджень та способами їх узагальнення [3, 4]. Поряд із цим КЕ вивчає ускладнення та прогнозування захворювань, результати багато центрових плацебо-контрольованих досліджень по визначенні об'єктивності різних методів лікування та побічної дії препаратів [2].

Термін «клінічна епідеміологія» виник з найменувань двох «споріднених» наук: клінічної медицини і епідеміології. Клінічною вона називається тому, що вирішує клінічні проблеми, відповідає на різноманітні медичні питання та рекомендує відповідні клінічні рішення [6]. Вона називається епідеміологією, так як значна кількість її методів дослідження у свій час була запропонована епідеміологами і допомога конкретному хворому тут розглядається в контексті великої популяції, до якої належить і сам пацієнт.

**Клінічна епідеміологія базується на наступних положеннях:**

- у більшості випадків прогноз, діагноз та результати лікування для конкретного хворого однозначно не визначені і тому вони повинні виражатись через ймовірність;
- ці ймовірності для конкретного хворого краще всього оцінюються на ґрунті попереднього досвіду, накопиченого лікарями відносно груп аналогічних хворих;
- так як клінічні спостереження проводяться на вільних у своїй поведінці хворих і лікарями з різним рівнем знань і персональною думкою, в результатах не виключаються систематичні помилки, які ведуть до необ'єктивних висновків;
- будь-які спостереження, включаючи клінічні, піддаються впливу випадковості;
- для уникнення неправильних висновків лікар повинен покладатися на дослідження, які базуються на суворих наукових принципах [6].

**Суть клінічної епідеміології в англomовному варіанті зводиться до п'яти D:**

- смерть (Death) пацієнта, тим більш коли вона передчасна;
- захворювання (Disease), яке завжди сприймається пацієнтом як небезпечна хвороба;
- дискомфорт (Discomfort) у вигляді болю, нудоти, задишки, свербіжу, шуму у вухах тощо;
- інвалідизація (Disability) – нездатність до звичайної діяльності вдома, на роботі, під час відпочинку;
- незадоволеність (Dissatisfaction) – емоційна реакція на хворобу чи лікування, наприклад, туга або гнів [6, 9].

За захворювання, слід розглядати як гіпотези, які повинні пройти клінічні випробовування [1].

Минуле століття ознаменувалось інтенсивним удосконаленням епідеміологічних аналітичних досліджень причин поширення неінфекційних захворювань (серцево-судинних і онкологічних, пов'язаних з погіршенням

екології та ін.). Їх результати стали широко використовуватися в клінічній медицині. Одночасно розвивались епідеміологічні дослідження соціальних впливів на здоров'я людини [2]. Епідеміологія трансформувалася в науку не про поширення інфекційних хвороб, а про поширення хвороб і факторів, що впливають на їх поширення. Об'єктом став не епідемічний процес, а процес поширення хвороб. Поглибилась і методологія клінічних досліджень. Вони дозволили отримувати достовірну інформацію про причини захворюваності, про ефективність тих чи інших медичних втручань [4].

Методологія ДМ закладена на основі епідеміології. В даний час із загальної епідеміології виділена клінічна епідеміологія (КЕ), як наука «дозволяє здійснити прогнозування для кожного конкретного пацієнта на підставі вивчення клінічного перебігу хвороби в аналогічних випадках з використанням строгих наукових методів вивчення груп хворих для забезпечення точності прогнозу». Її навіть називають «наукою про методологію медицини» [4, 6].

Головною метою КЕ є «впровадження методів клінічного дослідження і аналізу даних, які забезпечують прийняття вірних рішень», тому що будь-яка наука прагне пізнати явсьє явище, процес або предмет з використанням адекватного методу [6].

Епідеміологічний метод - це сукупність прийомів, призначених для вивчення причин, умов виникнення і поширення хвороб і інших станів в популяції людей [2].

В процесі еволюції епідеміологічного методу виділилися 3 основні групи епідеміологічних прийомів:

- описові (дескриптивні),
- аналітичні,
- експериментальні [5].

Основними науковими категоріями в КЕ є поняття випадкової і систематичної помилки, які прийшли в медицину зі статистики. Біостатистика – додаток статистичних методів в біології та медицині – є



важливим науковим інструментом епідеміологічних досліджень. Знання її основ необхідно для практики ДМ, оскільки вона оперує кількісними даними. Іноді КЕ намагаються звести до статистичних методів дослідження, але це помилково, так як статистика, з одного боку, є всього лише інструментом досліджень, а з іншого – цілком самостійною наукою [6].

Основне завдання КЕ полягає в застосуванні принципів проведення клінічних досліджень для отримання достовірного знання і критичної оцінки результатів досліджень з метою вдосконалення медичної практики [7].

Головне в оцінці результатів клінічного дослідження – оцінити його дизайн, який повинен бути адекватний предмету дослідження. Якість розробленого дизайну характеризує методологічну зрілість дослідника, який планує його реалізацію. Розуміння типів дизайнів досліджень – це, по суті, розуміння сутності клінічної епідеміології [6].

Ключовим елементом в підході КЕ до клінічних досліджень і в практиці ДМ є підхід до наслідків захворювань. В КЕ звертається увага на те, що для оцінки втручань треба вивчати їх вплив на такі результати, як смерть, дискомфорт, інвалідизація, незадоволення пацієнтів. Ці результати називають клінічно важливими або важливими для пацієнтів. Результати у вигляді змін концентрацій, щільності та інших ознак (сурогатні результати) в ДМ розглядаються як ті, що не мають значної цінності для практики [1].

Fleming T.R. і De Mets D.L., які проводили спеціальні дослідження на прикладі результатів когортних досліджень, показали, що при різних захворюваннях використання сурогатних результатів в якості критеріїв ефективності лікування може призводити до помилкових висновків в порівнянні з наступними клінічними результатами [9].

Треба пам'ятати, що технології ДМ не можуть і не повинні повністю замінити колишні принципи клінічної практики, вони лише доповнюють їх і пропонують нові, більш ефективні рішення. З цих позицій викликає інтерес аналіз стану застосування технологій ДМ в розвинених країнах. Він показує, що реальні клінічні рішення приймаються під впливом ряду факторів, таких

як особливості медичного закладу, рівень підготовки лікаря, переваги пацієнта та ін. При цьому основним принципом прийняття клінічного рішення залишається вибір пацієнта при повному інформуванні останнього. Цей принцип підтверджений Сицилійською декларацією по використанню технологій ДМ [6].

КЕ відносно складна для вивчення. Проте, не усвідомлюючи її основ, сучасний фахівець не може оцінити якість наукової публікації, зорієнтуватись в сучасній інформації, визначити ціну прийнятого рішення (співвідношення ризик / користь), достовірність проведеного дослідження і критично оцінити клінічні рекомендації. В результаті, лікар, який не орієнтується в КЕ, не може методично грамотно застосовувати результати наукових досліджень до конкретного пацієнта [1].

У своїй щоденній діяльності лікар вирішує проблему конкретного хворого і при цьому завдання, що стоїть перед лікарем – обрати відповідь на клінічне питання. Він знає в обличчя всіх своїх пацієнтів, збирає анамнез, проводить дослідження і несе персональну відповідальність за кожного хворого. В результаті лікар оцінює, перш за все, індивідуальні особливості кожного хворого, і він з великим небажанням об'єднує своїх пацієнтів в групи за ризиком, діагнозом, методом лікування і оцінює приналежність хворого до цих груп в межах теорії ймовірності [4].

Особистий досвід лікаря також важливий для прийняття клінічних рішень. Однак абсолютна більшість лікарів не володіє достатнім практичним досвідом, щоб розпізнавати всі процеси, що характеризуються важкістю для сприйняття, тривалим перебігом, складною взаємодією та мають місце при більшості хронічних захворювань [6].

Об'єктом вивчення клінічної епідеміології є медичні аспекти хвороб. Наприклад, яким чином пов'язані симптом і захворювання, втручання і результати. Щоб оцінити, наскільки можна довіряти результатам досліджень, лікар повинен розуміти, яким чином повинні проводитись медичні дослідження [3].

Таким чином, лікарю, для того щоб судити про надійність клінічної інформації, необхідно знати основні поняття клінічної епідеміології, так само як і анатомію, патологію, біохімію, фармакологію. Тому в даний час клінічна епідеміологія розглядається як одна з фундаментальних наук, на якій тримається будівля сучасної медицини [6].

У зв'язку з впровадженням в практичну медицину досягнень сучасної науки, нових технологій і ліків, вартість медичної допомоги досягла такого рівня, при якому навіть найбагатші групи населення не в змозі оплатити всі бажані види послуг. У той же час використання нових видів медичних втручань не завжди супроводжується пропорційним поліпшенням клінічних результатів. У зв'язку з цим розробляються способи більш ретельної, узагальненої оцінки наукових клінічних даних, якими можуть користуватися керівники охорони здоров'я для поліпшення надання медичної допомоги [7].

Нині мало хто заперечує положення, що медична допомога повинна ґрунтуватися на результатах правильно проведених досліджень і оцінюватися за кінцевими результатами з урахуванням фінансових витрат, які суспільство може собі дозволити. Також кожен пацієнт розглядається в якості складової частини великих груп аналогічних хворих, що допомагає не тільки робити точніші індивідуальні прогнози, але і обирати оптимальний шлях використання обмежених фінансових ресурсів для поліпшення допомоги якомога більшому контингенту людей [4].

Головною метою КЕ є впровадження методів клінічних досліджень, які забезпечують прийняття правильних рішень. При цьому, безумовно, важливий особистий досвід і знання механізмів розвитку захворювань. Однак, необхідно врахувати і інші важливі аспекти [6].

■ У більшості випадків діагноз, прогноз і результати лікування для конкретного хворого з точністю не визначаються і тому повинні бути виражені через ймовірності.

■ Ймовірності для конкретного пацієнта найкраще визначаються на основі попереднього досвіду, накопиченого за аналогічною групою хворих.

■ Треба завжди брати до уваги те, що клінічні спостереження повинні проводитися на вільних в своїй поведінці хворих, яких спостерігають лікарі з різною кваліфікацією і власною думкою, що може привести до систематичних помилок, що ведуть до помилкових висновків.

■ Будь-які клінічні дослідження схильні до впливу випадковості і результат кожного дослідження може бути спотворений випадковою помилкою.

■ Для зменшення помилок при прийнятті рішення лікар повинен використовувати результати досліджень, заснованих на чітких наукових принципах, із застосуванням методів мінімізації систематичних і обліку можливих випадкових помилок [6].

Клінічні питання і відповіді на них ґрунтуються на принципах і поняттях, наведених далі. Основними питаннями, які ставить КЕ, є: відхилення від норми, діагноз, частота, ризик, прогноз, лікування, профілактика, причина, витрати. Це ті питання, які виникають і у хворого і у лікаря. Саме їх найчастіше обговорюють між собою лікарі і пацієнти [5].

Для КЕ найбільший інтерес представляють результати, що мають життєво важливе значення для хворих, а також медичного персоналу - смерть, захворювання, дискомфорт, інвалідизація, незадоволення лікуванням. Саме ці явища лікарі хочуть зрозуміти, передбачити, інтерпретувати і змінити при лікуванні хворих [6].

Від інших медичних наук КЕ відрізняється тим, що всі ці явища вивчаються безпосередньо на людях, а не на піддослідних тваринах або елементах людського організму, таких як культури тканин, клітинні мембрани, рецептори і медіатори, послідовності нуклеїнових кислот та ін. Біологічні явища не можуть вважатися еквівалентом клінічних результатів, поки не отримано прямого доказу їх взаємозв'язку [2].

У доброякісних клінічних дослідженнях повинні використовуватися коректні способи вимірювання, так як результати менш надійних вимірювань дають менш достовірні докази. Частоту і тяжкість клінічних результатів,

таких як смерть, хвороба або інвалідизація, можна уявити в числовому вимірі. Функціональний дефект і втрату якості життя також можна вимірювати. У доброякісних дослідженнях повинні бути враховані ненадійність суб'єктивних оцінок, зроблених людиною, і на цю ненадійність повинна бути зроблена поправка [9].

З високою точністю прогнозувати клінічний результат вдається досить не часто. Найчастіше на підставі результатів проведених раніше досліджень на подібних пацієнтів визначається ймовірність того чи іншого результату. При клініко-епідеміологічному підході допускається, що клінічні прогнози невизначені, але можуть бути описані кількісно у вигляді ймовірностей. Наприклад, симптоми ішемічної хвороби серця виникають у 1 зі 100 чоловіків середнього віку на рік; куріння збільшує в два рази ризик смерті в будь-якому віці [4].

**Популяція** - це велика група людей, що проживають в певному географічному регіоні (наприклад, в Україні) і відтворює себе в ряді поколінь. Це – загально біологічне визначення популяції, відносно людини це – синонім населення. В епідеміології та в клініці популяцією називають також будь-яку групу осіб, що володіють деякими спільними ознаками (наприклад, особи старше 65 років, або працівники готелів). Популяція може являти собою тільки деяку частину населення (наприклад, в епідеміологічних дослідженнях причин захворювань). Вона може складатись з хворих, госпіталізованих в певну клініку або з пацієнтів з певним захворюванням (що частіше має місце в клінічних дослідженнях). Отже, можна говорити про загальну популяцію, госпітальну популяцію або популяцію пацієнтів з конкретним захворюванням [4].

**Вибірка** - це спеціально відібрана частина популяції. Клінічні дослідження зазвичай виконуються на вибірках, оскільки досліджувати всю популяцію неможливо і немає зазвичай необхідності. Для того, щоб вибірка відображала популяцію правильно (була репрезентативною, тобто представницької), вона повинна бути правильно створена. У найпростішому

випадку це - випадкова вибірка з популяції. Насправді, з різних причин випадковим чином відбирати членів популяції не завжди просто, тому застосовуються більш-менш складні (в порівнянні з простою вибіркою) прийоми. Крім того, вибірка повинна бути досить великою, щоб отримані на ній оцінки виявилися досить точними. Необхідний розмір вибірки доцільно визначити перед початком досліджень за допомогою стандартних статистичних формул [6].

Основною метою КЕ є введення методів клінічного спостереження і аналізу даних, які забезпечують прийняття правильних та адекватних рішень у лікуванні хворих з урахуванням економічного забезпечення [5].

Для отримання доказів ефективності медичних технологій ДМ оперує такими основними фармакоепідеміологічними поняттями:

- дійсний (кінцевий) клінічний результат (clinical outcome) – явище, що має важливе значення для зміни показників здоров'я (одужання, інвалідизація, смертність, тривалість життя) та/або якості життя;

- опосередкований (непрямий) критерій ефективності – лабораторний показник чи симптом, динаміка якого безпосередньо характеризує стан хворого та відображається на кінцевому клінічному результаті;

- абсолютний ризик (absolute risk) — абсолютна різниця між частотою розвитку небажаного ефекту при застосуванні лікарського засобу (ЛЗ) і частотою розвитку цього ж ефекту без застосування ЛЗ;

- відносний ризик (relative risk) — відношення частоти розвитку небажаного ефекту серед осіб, що піддавалися впливу фактору, який досліджується (застосовували ЛЗ), до частоти розвитку аналогічного ефекту в групі осіб, що не піддавалися впливу цього фактору (не застосовували ЛЗ) [4].

Пошук нових ЛЗ проводиться спочатку на експериментальних тваринах. Після завершення експериментальних досліджень їх результати поступають у Державний фармакологічний центр МОЗ України [5].

**Клінічні випробовування проводяться в 4 фази [9]:**

**Перша** фаза проводиться на 20-80 здорових добровольцях з метою встановлення діапазону доз препарату, його переносимості та безпеки.

**Друга** фаза клінічного випробовування – це перший досвід застосування діючої речовини у пацієнтів із захворюванням. Головна мета – доказати клінічну ефективність при дослідженні 200-600 хворих, визначити рівні терапевтичних доз речовини, схеми дозування.

**Третя** фаза клінічних випробувань представляє собою суворі контрольовані дослідження, які проводяться з метою визначення безпечності і ефективності діючих речовин в умовах, наближених до застосування їх для терапії пацієнтів. У таких дослідженнях беруть участь більше 2000 пацієнтів. Вивчають дію речовини у поєднанні з іншими препаратами. Проводять контрольовані дослідження з плацебо, референтним препаратом чи стандартом лікування. Можуть проводитися також неконтрольовані клінічні дослідження (сліпі та відкриті).

**Четверта** фаза клінічних випробувань проводяться після реєстрації (ліцензування) лікарського препарату з метою отримання ще більшої інформації в плані безпечності та ефективності.

Під час проведення клінічного дослідження встановлюють:

- удосконалення схем та строків дозування препарату;
- взаємодію з їжею або іншими лікарськими препаратами;
- вплив окремих факторів лікарського засобу на виживання тощо.

У клінічному дослідженні мета лікування хворих визначається **сурогатними кінцевими точками** – параметрами захворювання, які передбачають безпосередній або віддалений результат дії фактору.

**Розрізняють три типи кінцевих точок [6]:**

- первинні кінцеві точки являються провідними показниками, які вказують на можливе подовження життя хворого (зменшення загальної летальності, смертності від захворювання);

- вторинні кінцеві точки характеризуються покращення якості життя хворого або через зменшення захворюваності нелетальними формами ускладнень, або через полегшення клінічних ознак захворювання;

- третинні кінцеві точки – це показники, які не мають відношення до покращення якості життя чи його подовження, але можуть вказувати на можливість попереджувати захворювання через усунення факторів ризику.

Клінічні прогнози, засновані на знанні патології, – це лише гіпотези, які повинні витримати перевірку в ході клінічних досліджень. КЕ розробила критерії оцінки наукового рівня публікацій. Наукові дослідження можна розподілити на дві категорії: одні проводяться для висування гіпотез, інші – для їхньої перевірки. Для перевірки гіпотез більш доцільні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД). Інші необхідні насамперед для висування гіпотез [5].

З погляду науково обґрунтованої медичної практики інформацію, використану для прийняття клінічних рішень, можна поділити на:

- первинну (дані оригінальних досліджень, опубліковані в рецензованих наукових журналах) і вторинну (оглядові й редакційні статті, підручники, думки експертів);
- пряму (отриману в ході клінічних робіт) і непряму (отриману в експерименті);
- сильну і слабку (залежно від дизайну дослідження) [4].

Науково обґрунтована медична практика віддає пріоритет первинній, прямій і сильній інформації як основі для прийняття клінічних рішень [6].

Упровадження принципів науково обґрунтованої медичної практики може реалізуватися двома шляхами:

1. Традиційний підхід: у разі «нестандартної» клінічної ситуації лікар звертається за порадою до старших колег і залишає хворого з досить невизначеними переліком діагностичних процедур, схем лікування та прогнозом на майбутнє.



2. Науково обґрунтований підхід: лікар ставить собі запитання, що йому відомо про етіологію, патогенез, диференційну діагностику, принципи фармакотерапії та прогноз для життя, і розуміє, що не знає відповіді. Тоді він у бібліотеці здійснює запит у базі даних MEDLINE, чи знаходить інформацію через Інтернет [9].

Потрібно враховувати, що принаймні 80% медичних публікацій у світі видається англійською мовою, лікар не має змоги засвоїти колосальний обсяг нової інформації (щорічно публікується приблизно 4 млн статей, і лікарю необхідно розглянути близько 100 статей щодня). Важливим є вміння критично оцінювати вірогідність і можливість застосування на практиці отриманих результатів. Оптимальне рішення – залучення експертів, які на принципах доказової медицини підготують інформаційний продукт для практичних лікарів у вигляді клінічних рекомендацій, систематичних оглядів, літературних дайджестів з найактуальніших проблем охорони здоров'я [5]. Така діяльність розвивається в кількох напрямках:

1. Розробка науково-доказових клінічних рекомендацій з найбільш важливих медичних проблем. Ініціаторами клінічних рекомендацій виступають професійні лікарські асоціації або урядові організації, які створюють експертні групи. «Міжнародний журнал медичної практики» регулярно публікує клінічні рекомендації з найважливіших питань практичної медицини, підготовлені Американською колегією лікарів (American College of Physicians) [9].

2. Формування бази даних систематичних оглядів рандомізованих контрольованих досліджень. Уперше в світі у 1979 р. відомий англійський епідеміолог Арчибальд Кокран обґрунтував необхідність використання в медичній практиці лише тих даних, що отримані в процесі правильно організованих і перевірених часом наукових досліджень. А. Кокран запропонував створювати медичні огляди на основі систематизованого збору й аналізу фактів та регулярно поповнювати їх новими даними. **Кокранівське співробітництво** є міжнародною співдружністю вчених, мета якої –

виявлення, систематизація та узагальнення результатів усіх опублікованих рандомізованих контрольованих досліджень. Систематизовані огляди центрів Кокранівської асоціації дають порівняльну оцінку ефективності та безпеки лікарських засобів щодо окремих нозологічних одиниць, але, як правило, не містять конкретних рекомендацій. За допомогою Кокранівських оглядів вчені підсумовують результати різних досліджень з певної проблеми. Результатом є об'єктивне, статистично обґрунтоване висвітлення інформації, оцінка ступеня корисності різних лікувальних, діагностичних і профілактичних втручань (ресурси Кокранівської бібліотеки – електронної бази даних систематичних оглядів, що публікуються Кокранівською асоціацією) [1].

3. Створення міжнародних журналів медичної практики і реферативних дайджестів. Американська колегія лікарів у 1991 р. випустила перший номер ACP Journal Club. З 1996 р. виходить дочірнє американсько-британське видання – журнал Evidence-Based Medicine. Міжнародні журнали медичної практики публікують реферативні огляди провідних медичних видань. Відібрані статті наводять у вигляді структурованих резюме, які містять ті самі розділи, що й оригінальні публікації (мета, методи, найважливіші результати і практичні висновки). Потім статтю направляють експерту в певній галузі медицини, який коментує основні результати, допомагаючи читачеві розібратись у їхніх сильних і слабких рисах, та визначає, наскільки результати є корисними на практиці [9].

**Систематичні огляди** узагальнюють наукові данні і пояснюють причини розходження результатів різних досліджень. Метааналіз є різновидом систематичного огляду, в якому для об'єднання та узагальнення результатів кількох оригінальних досліджень користуються статистичними методами. Систематичні огляди застосовують у медицині як джерело інформації для прийняття клінічних рішень, планування майбутніх досліджень і розробки політики охорони здоров'я [2].

**Оглядові статті** – це різновид синтезу інформації. Клінічні рекомендації, економічні аналізи й аналізи алгоритмів прийняття клінічних

рішень включають результати систематичних оглядів. Науково обґрунтовані клінічні рекомендації базуються на систематичних оглядах, відповідним чином адаптованих до місцевих умов та особливостей. В економічних аналізах порівнюються вартість і ефективність різних лікувальних заходів; відомості про ефективність, розглянуті в таких аналізах, найчастіше отримують із систематичних оглядів оригінальних досліджень. В аналізах алгоритмів прийняття клінічних рішень кількісно оцінюють як вірогідність, так і значущість очікуваних клінічних ситуацій при прийнятті того чи іншого рішення [1].

Систематичний огляд дозволяє зробити висновок про те, що:

- втручання без сумніву ефективно і його слід застосовувати;
- втручання неефективно і його не слід застосовувати;
- втручання наносить шкоду і його слід заборонити;
- користь чи шкода не доведені і потрібні подальші дослідження [2].

Переваги систематичних оглядів ДМ наступні:

- чітко визначені методи обмежують упередженість при включенні та виключенні досліджень із огляду;
  - висновки більш надійні та точні у зв'язку з методологією, яка використовується;
  - лікарями, дослідниками і адміністраторами охорони здоров'я може бути сприйнята велика кількість інформації за короткий час;
  - зменшується час затримки між відкриттям закономірностей та їх упровадженням до практики;
  - кількісна оцінка систематичних оглядів (мета-аналіз) підвищує доказовість результату [4].

Позитивний вплив доказової медицини слід розглядати з точки зору наступних аспектів [3].

Медичний та етичний аспект. Лікарі призначають тільки ті діагностичні процедури, що дають реальну інформацію про стан пацієнта, не наносять шкоди здоров'ю і дозволяють підібрати найбільш ефективно лікування.

Лікарі призначають тільки ті методи лікування, що раніше довели свою ефективність у коректних дослідженнях на тисячах подібних пацієнтів [6].

Пацієнт інформований про те, що з ним відбувається, бере участь у прийнятті рішень щодо свого здоров'я і може завжди перевірити правильність призначень. Доказова медицина робить спілкування лікаря і хворого чесним, відкритим і прозорим [2].

Економічний аспект. Оплата медичних послуг може здійснюватися з різних джерел: державний бюджет, фонди обов'язкового або добровільного медичного страхування, і, нарешті, особисті кошти громадян. Ці чотири джерела поєднує, насамперед, небажання платити за зайве обстеження і необґрунтоване і неефективне лікування. З іншого боку, бажано отримати максимальний ефект від тих коштів, що витрачаються. Доказова медицина перешкоджає витраті зайвих коштів і допомагає використовувати їх ефективно [7].

Юридичний аспект. У громадян, страхових компаній, держави, громадських організацій є єдиний інструмент у вигляді стандартів надання максимально адекватних медичних послуг. Доказова медицина дозволяє контролювати будь-яку діяльність у сфері медицини [5].

Освітній аспект.

1) Концепція безперервної дистанційної післядипломної освіти лікарів. Постійне слідування стандартам доказової медицини дозволило б ефективно і професійно навчати медичні кадри і вчасно підвищувати їхню кваліфікацію.

2) Концепція єдиного стандарту післядипломного навчання лікарів. При цьому не буде настільки різючих відмінностей між дипломами і сертифікатами, отриманими в різних медичних установах і, відповідно, у кваліфікації лікарів.

3) Концепція єдиного підходу до лікування хворих. Доказова медицина дозволяє лікувати хворих відповідно з єдиними найбільш ефективними підходами, при цьому самі лікарі краще розуміють один одного [6].

**Умови ефективного функціонування доказової медицини [1]:**

Впровадження принципів доказової медицини у практичну діяльність лікаря вимагає:

- проведення наукових досліджень з високим рівнем доказовості;
- наявності наукових журналів так званого «високого рівня цитування», у яких публікують роботи лише високої наукової значущості;
- наявності лікарів, які знають, що, в яких журналах і як потрібно читати;
- можливості застосування знань на практиці;
- зацікавленості самих пацієнтів у реалізації принципів доказової медицини;
- зацікавленості держави у розповсюдженні достовірних наукових знань серед лікарів, фармакологів та пацієнтів;
- зацікавленості лікарів у розповсюдженні доказової медицини, яка виражається у створенні потужних лікарських асоціацій, що займаються створенням стандартів медичної допомоги та контролюють їх виконання [1].

### **Дизайн епідеміологічних досліджень**

Дизайн, способи проведення та організації досліджень - ці терміни є синонімами терміну структура [4].

Під дизайном епідеміологічного дослідження розуміють всі особливості проведення конкретного дослідження, передбачені його планом. Ці особливості позначають численними термінами, і тільки їх поєднання дає змогу побачити всі характерні риси дослідження [6]. Розмаїття видів і відмінності в організації та проведенні епідеміологічних досліджень наведені в табл. 1.

**Суцільні дослідження.** Суцільні епідеміологічні дослідження - це дослідження, що проводяться в обсязі генеральної сукупності, яку в епідеміології частіше позначають терміном популяція. У загальному випадку популяцією називають об'єкт спостереження, що представляє сукупність всіх

одиниць спостереження, які мають певні ознаки, їх часто називають ознаками включення / виключення в популяцію.

Таблиця 1

Основні поняття, що характеризують окремі особливості епідеміологічних досліджень

Класифікаційна ознака	Назва дослідження
Ціль дослідження	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Описати захворюваність або інше явище, яке відноситься до предметної галузі епідеміології</li> <li>- Пояснити встановлені прояви захворюваності та ін.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- описове</li> <li>- аналітичне (дослідження випадок-контроль та когортне дослідження)</li> </ul>
Загальнонауковий метод	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- спостереження</li> <li>- експеримент</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- наглядове</li> <li>- експериментальне (рандомізоване польове і клінічне випробування)</li> </ul>
Обсяг явища, яке вивчається	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- все явище (генеральна сукупність)</li> <li>- спеціально обрана частина явища</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- суцільне</li> <li>- вибіркове</li> </ul>
Вид пізнавальної діяльності	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- наукова (спеціальна)</li> <li>- щоденна</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- наукове (спеціальне)</li> <li>- рутинне</li> </ul>
Наявність подій, що вивчаються на початок дослідження:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- подія вже відбулась</li> <li>- прогнозується виникнення подій</li> <li>- події відбулись, але прогнозується виникнення нових подій</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ретроспективне</li> <li>- проспективне</li> <li>- комбіноване</li> </ul>
Час проведення дослідження	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- певний момент</li> <li>- певний проміжок часу</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- одномоментне (поперечне)</li> <li>- динамічне (поздовжнє)</li> </ul>
Місце проведення дослідження	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- в клініці або інших лікувально-профілактичних закладах</li> <li>- поза клінікою</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- клінічне</li> <li>- польове</li> </ul>

В епідеміології, як уже зазначалося раніше, ці ознаки відносяться до ознак часу, місця і «особи». Ідея проведення суцільного дослідження

пов'язана з прагненням отримати вичерпну інформацію про досліджуване явище. Обсяг популяції, а отже, і обсяг суцільного дослідження в наукових і рутинних дослідженнях істотно відрізняються. Якщо припустити, що мета наукового дослідження - з'ясувати причини виникнення та поширення даної хвороби в даний час в цілому, а не стосовно якоїсь територіальної групи населення, то популяцією в такому випадку має бути все населення, яке схильне до ризику виникнення цієї хвороби [6].

Якщо мета наукового дослідження - вивчити причини хвороб тільки в даній країні або місті, то популяція - це відповідне населення країни або міста. Ще менше за обсягом генеральна сукупність в рутинних аналітичних дослідженнях, наприклад при розслідуванні спалаху хвороби в «організованому» колективі дітей. В цьому випадку популяція – всі діти і весь персонал цієї установи або однієї (декількох) груп, в залежності від початкової гіпотези про причину даного спалаху [4].

Незважаючи на вивчення явища в повному його обсязі, не слід думати, що результати суцільного дослідження апріорі точніше вибіркового. Точність даних суцільного дослідження залежить від багатьох факторів. Наприклад, якщо суцільне дослідження є великомасштабним, то в його проведенні бере участь дуже багато співробітників, стандартизувати кваліфікацію яких досить складно, це позначиться на результатах дослідження. Головними ж недоліками суцільних досліджень є великі витрати часу, сил і засобів, нерідко неможливість їх проведення [7].

Подолати недоліки суцільних дозволяють вибірккові дослідження, які є основним спеціальним інструментом багатьох наук [2].

**Вибіркові дослідження.** Вибіркові епідеміологічні дослідження засновані на даних, що отримані під час вивчення захворюваності відносно малої частини населення – вибірки. На їх підставі роблять висновки про особливості досліджуваного явища у всій популяції (генеральній сукупності), з якої означена вибірка була сформована. Таким чином, мета вибіркових

досліджень – отримати репрезентативну інформацію, яку можна було б екстраполювати на всю популяцію [5].

Коректність даних безпосередньо залежить від репрезентативності вибірки, яка, перш за все, визначається правильним вибором генеральної сукупності. Згодом з генеральної сукупності обирають частину одиниць спостереження. По бажанню дослідника генеральна сукупність може бути обмежена різними ознаками (часом, територією, віком, професією та іншими соціальними і біологічними ознаками людей) [3].

Крім того, репрезентативність вибірки забезпечується:

- необхідною чисельністю (об'ємом, розміром) вибірки;
- дотриманням принципу рандомізації [2].

Чисельність вибірки залежить від багатьох складових, і в першу чергу від характеру дослідження. Якщо мета дослідження – оцінка захворюваності серед населення, то необхідно [6]:

- обрати (задати) ступінь достовірності вимірювання захворюваності, тобто величину можливого відхилення вибірових даних від даних вивчення популяції;
- приблизно знати частоту захворювань, яка може бути встановлена.

Якщо чисельність популяції невідома, розмір вибірки розраховується за формулою [4]:

$$n = \frac{T^2 \times (I \times q)}{\Delta^2}$$

Якщо чисельність популяції відома, розмір вибірки розраховується за іншою формулою [2]:

$$n = \frac{I \times q \times t^2 \times N}{(N \times \Delta^2) + (I \times q \times t^2)}$$

де (для обох формул)



$n$  – чисельність вибірки;

$N$  – чисельність популяції;

$t$  – критерій вірогідності (найчастіше дорівнює 1,96);

$I$  – частота захворювань, яка очікується;

$q = R - I$ , де  $R$  – розмірність показника  $I$ , яка використовується;

$\Delta$  – обрана гранично припустима помилка показника, яка зазвичай складає не більш 25% показника  $I$ .

Припустимо, що в місті  $N$  планується провести одночасне вибіркове дослідження з метою вивчення частоти нових випадків захворювання на артеріальну гіпертензію серед чоловіків у віці 20-29 років. Чисельність цієї групи населення в місті  $N$  становить 15400. За даними дослідження, яке проводилось кілька років тому, частота нових випадків захворювання на артеріальну гіпертензію в цій групі чоловіків в місті  $N$  становила близько 70,0% ( $I = 70,0\%$ ). Отже,  $\Delta$  складе 25% від 70,0, тобто  $\Delta = (25 \times 70,0) / 100 = 17,5\%$ .  $\Delta^2 = 306,2\%$ . В результаті

$$n = \frac{(70,0 \times (1000 - 70,0) \times 22 \times 15\,400)}{(15\,400 \times 306,2) + (70,0 \times (100000 - 70,0) \times 22)} = 806$$

Таким чином, для отримання вибірових даних, відповідних необхідної достовірності, з 15400 людей 20-29 років слід обстежити 806 чоловік [10].

Друга умова досягнення репрезентативності вибірки - принцип рандомізації (від англ. Random - випадок). Рандомізація забезпечує випадковий відбір з числа осіб, що представляють генеральну сукупність. Іншими словами, рандомізація - це рівний шанс кожній одиниці спостереження з генеральної сукупності потрапити до вибірки, що знижує небезпеку ненавмисного перекручування складу вибірки, але не може повністю виключити несумлінність дослідника при її формуванні [3].

Дотримання принципу рандомізації забезпечується різними способами формування вибірки. Вибір способу залежить:

- від дизайну дослідження;

- передбачуваної точності результатів;
- обсягу генеральної сукупності;
- можливості використання найточнішого методу та інших об'єктивних і суб'єктивних причин [6].

В даний час ідеальним принципом рандомізації вважається використання для вибірки одиниць спостереження таблиць випадкових чисел або аналогічних їм комп'ютерних програм. Цей спосіб забезпечує випадковий відбір, при якому одиниця спостереження обирається з генеральної сукупності тільки один раз. Такий підхід є обов'язковим для формування дослідної та контрольної групи при проведенні більшості РКД різних засобів і методів лікування хворих. Це сприяє дотриманню принципу неупередженості дослідження і мінімізації ненавмисного спотворення складу груп. І в значній мірі при дотриманні дизайну дослідження забезпечує надійні висновки. Однак слід пам'ятати, що ніякий дизайн не може повністю виключити несумлінність конкретного дослідника [5].

Наступні способи засновані на певній плановості у відборі одиниць спостереження, що, природно, знижує дотримання принципу рандомізації [4].

**Механічний відбір.** Спочатку одиниці спостереження розташовують за порядком виходячи з якоїсь випадкової ознаки: номер історії хвороби, амбулаторна карта, перша буква прізвища та ін. Потім необхідно визначити інтервал, через який зі списку генеральної сукупності механічно будуть обрані одиниці спостереження (наприклад, кожна п'ята). Для визначення інтервалу чисельність генеральної сукупності слід розділити на чисельність необхідної вибірки [2].

**Типологічна (типова) вибірка.** Спочатку генеральна сукупність розбивається на групи за якоюсь типовою ознакою. Найчастіше використовують різні індивідуальні ознаки людей, такі як вік, професія, вплив передбачуваних факторів ризику, хвороба та ін. Далі випадковим або механічним способом з кожної групи відбирається необхідне число одиниць

спостереження. Обсяг вибірки з кожної групи повинен бути також заздалегідь визначений, а співвідношення обсягів вибірок (наприклад, за віком) має відповідати структурі генеральної сукупності. Таку вибірку нерідко називають зваженою типологічною вибіркою. Цей спосіб найчастіше використовується в наглядних аналітичних дослідженнях [5].

**Серійний (гніздовий) відбір.** Серійний (гніздовий) відбір схожий на типовий. Різниця в тому, що при серійному відборі з генеральної сукупності випадковим способом відбираються не окремі одиниці спостереження, а цілі їх групи, які називають серіями, або «гніздами». «Гніздами» можуть бути окремі установи, цехи, лікарські дільниці, відділення, палати та ін. Потім в кожному «гнізді» проводиться суцільне вивчення всіх одиниць спостереження [3].

**Метод спрямованого відбору.** Метод спрямованого відбору передбачає ще на етапі визначення генеральної сукупності виключати з аналітичного вивчення деякі фактори, вплив яких добре відомий. Наприклад, вплив куріння на ризик захворіти на рак легені добре відомий, але це не єдиний фактор. Тому дослідники, які поставили за мету виявити інші додаткові фактори ризику раку легені, не повинні включати в генеральну сукупність, а отже, і до вибірки людей, які палять. Перевага вибіркового дослідження над суцільним полягає в тому, що при правильній організації достовірні дані можна отримати, витративши набагато менше сил, засобів і часу. При проведенні вибірових досліджень за рахунок їх меншого обсягу набагато легше проконтролювати отримання уніфікованої інформації та мінімізувати можливі помилки. Разом з тим з об'єктивних причин в багатьох дослідженнях вивчаються так звані зміщені вибірки, що володіють недостатньою репрезентативністю по відношенню до всієї популяції, що слід брати до уваги при оцінці висновків таких досліджень [6].

Характеристика деяких термінів, що визначають дизайн епідеміологічних досліджень. **Описове** дослідження передбачає отримання описових епідеміологічних даних, тобто даних про захворюваність. Таке

дослідження може бути самостійним, але отримані нові описові епідеміологічні дані спонукають тих же або інших дослідників до продовження дослідження, щоб пояснити виявлені прояви захворюваності. Тому описове дослідження є, як правило, тільки першою частиною повноцінного епідеміологічного дослідження, обов'язково включає також і аналітичну частину [2].

**Аналітичне** дослідження присвячене виявленню причин виникнення і поширення хвороб. Процес пошуку відповідає загальнонауковим уявленням про два прийоми (напрямки) виявлення зав'язків між передбачуваною причиною і наслідком. Перший прийом - від наслідку до причини. При його використанні, відштовхуючись від попереднього наслідку (наприклад, хвороби), намагаються в минулому знайти події, які можна було б розглядати як причини цього наслідку. Інший прийом - від причини до наслідку. Орієнтуючись на вплив передбачуваної причини, очікують появу причинно обумовленого наслідку [4].

Відповідно до прийомів пошуку причин розроблені два типи аналітичних досліджень: випадок-контроль і когортне дослідження. Дослідження **випадок-контроль** - аналітичне ретроспективне дослідження, метою якого є виявлення факторів ризику хвороби, що вивчається. Основну групу відбирають з осіб із захворюванням, яке вивчається, контрольну групу складають особи, які не мають даного захворювання. Факт впливу досліджуваних факторів ризику визначається опитуванням осіб в порівнюваних групах, їх родичів, за архівними даними. Порівняння частоти виникнення окремих факторів в основній і контрольній групах дозволяє розрахувати показник відношення шансів (ВШ), за величиною якого орієнтовно оцінюється наявність причинно-наслідкового зв'язку [6].

**Наглядове** дослідження не передбачає втручання в природний процес виникнення і поширення хвороб. До них також відноситься вивчення захворюваності в ситуаціях, коли втручання стало обов'язковою практикою.

Наприклад, рутинне вивчення захворюваності інфекціями, керованими імунопрофілактикою [7].

Під час **експериментального** дослідження, навпаки, передбачено контрольоване втручання в природний перебіг захворюваності з метою виявлення її причин. При цьому епідеміологічний експеримент повинен повністю відповідати і іншим загальнонауковим вимогам, що пред'являються до будь-якого експерименту. У зв'язку з цим використовуються деякими авторами терміни «природний», «неконтрольований епідеміологічний експеримент» є некоректними. Оскільки в результаті експерименту потрібно відповісти на питання, чому сталося так, як описано в експерименті, будь-яке експериментальне дослідження завжди аналітичне [9].

**Наукове** (спеціальне) дослідження організовується саме для отримання (підтвердження) нових даних [2].

**Рутинним** вважається будь-яке епідеміологічне дослідження, в межах службових обов'язків. Воно не передбачає отримання нових наукових даних, навпаки, рутинне дослідження проводиться в рамках існуючих на даний момент наукових уявлень про причини виникнення і поширення хвороби. Типовий приклад - розслідування спалаху інфекційної хвороби, коли пошук причини її виникнення ґрунтується на існуючому науковому уявленні про всі можливі причини таких спалахів [3].

**Ретроспективне** дослідження засноване на вивченні інформації про випадки хвороби, які виникли у будь-який період часу в минулому, при цьому використовується перший прийом пошуку причинно-наслідкових зв'язків - від наслідку до причини. Основним джерелом інформації служить існуюча система реєстрації та обліку хворих. Ретроспективне дослідження може бути як описовим, так і аналітичним [6].

**Проспективне** дослідження передбачає вивчення інформації по мірі появи нових (свіжих) випадків хвороби, що не існували до початку дослідження, вивчення причинно-наслідкових зв'язків засновано на другому прийомі - від причини до наслідку. При цьому дослідження засноване на

ймовірності виникнення нових випадків хвороби (наслідок) серед групи населення, схильного до впливу фактору ризику (причина). Проспективні дослідження завжди тільки аналітичні [4].

**Одночасні** (поперечні) дослідження можуть бути як описовими, так і аналітичними. Мабуть, тому в різних епідеміологічних виданнях їх відносять то до описових, то до аналітичних досліджень. У будь-якому випадку головна мета цих досліджень - отримання інформації про захворюваність населення на якусь хворобу за обмежений проміжок часу, при необхідності такі дослідження можуть повторюватися. Так як одночасне дослідження передбачає виявлення всіх випадків хвороби, що існують на даний момент, його також називають дослідженням на поширеність (ураженість), а результати одночасного дослідження нерідко надаються в показниках превалентності. Якщо виявлені випадки пов'язують з впливом будь-якого фактору ризику, дослідження може стати аналітичним [2].

**Динамічне** (поздовжнє) дослідження передбачає систематичне вивчення інформації про захворюваність серед однієї і тієї ж групи населення. При цьому дослідження може бути безперервним або повторюватися через короткі проміжки часу. Типовим прикладом динамічного дослідження є рутинний оперативний і ретроспективний аналіз захворюваності населення, що проводиться спеціалістами центрів санітарно-епідеміологічного нагляду [3].

Хоча поняття **«клінічний»** пов'язане з місцем проведення епідеміологічного дослідження, його застосовують лише для позначення експериментів, що проводяться в клініці, по оцінці потенційної ефективності лікувальних препаратів, способів діагностики, схем лікування хворих. Такі дослідження називають РКД [5].

**Польовим** вважається дослідження, проведене поза лікувально-профілактичними установами. Його масштаби вельми різноманітні, від розслідування невеликого спалаху до загальнонаціонального дослідження [4]. Польове дослідження може бути:

- описовим і аналітичним;
- наглядним і експериментальним;
- суцільним і вибіркоvim;
- рутинним і науковим;
- ретроспективним і проспективним;
- одночасним і динамічним.

Жоден з перерахованих вище термінів не може самостійно розкрити всі особливості проведення епідеміологічного дослідження. Наприклад, дослідження спалаху якої-небудь хвороби - це не тільки наглядне, але одночасно і аналітичне, найчастіше рутинне, суцільне, одномоментне, ретроспективне або комбіноване клінічне або польове випробування [3].

Організація дослідження - це узгоджена, упорядкована, взаємопов'язана сукупність різноманітних дій, що призводять до досягнення наміченої мети [10]. Складається з декількох етапів:

- підготовчий;
- збір інформації та первинна статистична обробка;
- статистичний і логічний аналіз отриманої інформації;
- формулювання висновків (заключний етап).

Підготовчий етап включає в себе:

- обґрунтування актуальності (необхідності) проведення дослідження;
- формулювання остаточної (кінцевої) і проміжних цілей;
- формулювання робочої гіпотези;
- вибір об'єкта і одиниці дослідження;
- складання програми;
- складання плану;
- проведення пілотного дослідження [10].

Більшість епідеміологічних досліджень передбачають досягнення аналітичної мети, тобто спрямовані на виявлення причин виникнення і поширення досліджуваної патології. Першою складовою частиною є описовий розділ. Не менш важливими є дослідження, присвячені оцінці

потенційної ефективності запропонованих засобів і способів боротьби з поширенням хвороб. У практичній діяльності виявляється не потенційна ефективність, а реальна якість і ефективність виконавчої діяльності [6]. Відповідно до даних, отриманих під час аналізу літератури, і до поставленої мети виробляється робоча гіпотеза – можливе пояснення досліджуваного явища. Наприклад, гіпотеза про причини виникнення і поширення недостатньо вивченої хвороби або (для рутинних досліджень) гіпотеза про причини спалаху якоїсь хвороби, але в рамках відомих науці можливих причин її виникнення. Робоча гіпотеза визначає всі подальші дії і значну частину всього дизайну дослідження. В ході дослідження в робочу гіпотезу можуть вноситися корективи, однак якщо це призводить до зміни програми, то дослідження слід почати з початку [3, 4].

Об'єктом дослідження (спостереження) в епідеміологічних дослідженнях є групи порівняння, які в різних дослідженнях називають по-різному:

- експоновані та неекспоновані;
- хворі і здорові;
- основна і контрольна;
- дослідна і контрольна та ін.

Ці групи складаються з хворих та (або) здорових людей - одиниць спостереження, кожна з яких підлягає в обов'язковій реєстрації. Вкрай важливо як в наукових, так і в практичних дослідженнях вже на підготовчому етапі визначити критерії, на підставі яких людина буде вважатися хворим, тобто сформулювати ознаки стандартного випадку конкретної хвороби. Хворі і здорові люди (одиниці спостереження) є носіями різних ознак. Ті ознаки, які передбачається враховувати (реєструвати), називають обліковими [6].

Програма дослідження включає програму збору інформації та програму зведення і угруповання даних. Програма збору інформації - це реєстраційний документ, який існує або спеціально розроблений, в якому міститься перелік



облікових ознак, необхідних для виконання проміжної і кінцевої мети дослідження. Облікові ознаки використовуються на наступних етапах для угруповання отриманих даних, тому вони є ознаками, що групують. Існують різні класифікації облікових (таких, що групують) ознак [7].

Основна епідеміологічна класифікація ознак, що групують, заснована на виділенні:

- діагнозу;
- ознак часу;
- ознак місця (території);
- ознак «особи» (індивідуальних ознак) [5].

За допомогою таких ознак можна провести розподілення по групах і хворих, і здорових осіб. Крім зазначеної класифікації облікові ознаки поділяють, зокрема, на факторні (факторіальні) і результативні. Факторними є ті ознаки, під впливом яких змінюється стан здоров'я людини. Результативні ознаки - це різні оцінки стану здоров'я людини, включаючи результати аналізів і поставлений діагноз [4].

Поділ облікових ознак на факторіальні і результативні має бути обґрунтований робочою гіпотезою про причинно-наслідковий зв'язок передбачуваних факторів ризику і захворюваності. Нерідко всі ознаки поділяють на пов'язані з одиницею спостереження - хворою або здоровою людиною, їх називають факторами особи, і на ознаки середовища проживання - фактори середовища [8].

У кожному реєстраційному документі крім облікових ознак повинна бути «паспортна» частина [7]. У ній зазначаються:

- номер реєстраційного документа (даної одиниці спостереження);
- дата заповнення;
- номер страхового поліса;
- посвідчення особи;
- прізвище хворого (здорового);

- вік та інші, обов'язкові для будь-яких досліджень дані. Закінчується реєстраційний документ підписом особи, яка його заповнила [7].

Програма зведення і угруповання даних - це набір макетів таблиць, які нерідко називають розроблювальні. Їх передбачається використовувати на другому етапі дослідження. У них будуть заносити облікові ознаки з реєстраційних документів. Макет повинен бути таким, щоб таблиця після заповнення містила всі особливості досліджуваного явища, які передбачається виявити. Таким чином, макети таблиць повинні відповідати цілям і робочій гіпотезі дослідження [6].

Складання макетів таблиць не лише технічна робота, а головним чином цілеспрямовані, продумані дії. Головне - це вибір ознак для групування, необхідних для побудови конкретної таблиці. В епідеміологічних дослідженнях використовують всі три типи статистичних таблиць: прості, групові і комбіновані [5].

План дослідження - документ, в якому відображені всі основні дії, необхідні для досягнення цілей. При цьому в плані вказується місце, час проведення дослідження, необхідні фінансові і технічні засоби, кадри, рівень їх підготовки, терміни виконання окремих дій та ін. В результаті остаточно визначається дизайн даного епідеміологічного дослідження, який повинен сприяти виконанню поставлених цілей [3].

В даний час при організації наукових епідеміологічних досліджень велике значення надається проведенню так званих пілотних (пробних, орієнтовних) досліджень [7].

Пілотні дослідження, зокрема, дозволяють:

- уточнити цілі і робочу гіпотезу;
- уточнити програму збору інформації і макети таблиць;
- перевірити способи збору інформації та методи її вивчення;
- оцінити підготовленість персоналу;
- отримати уявлення про варіативності облікових ознак;
- оцінити правильність вибору дизайну дослідження;

- уточнити обсяг необхідних коштів і сил;
- уточнити час проведення [8].

Важливим є етап збору інформації та її первинної статистичної обробки.

Під збором інформації розуміється процес отримання необхідних даних і заповнення реєстраційних документів. Необхідно суворо дотримуватися розробленою програмою збору інформації, не допускати порушень правил відбору одиниць спостереження, виключення облікових ознак, зміни способів і методів збору інформації. У процесі збору інформації періодично оцінюється її якість, контролюється дотримання встановлених правил [4]. Інформацію, яку збирають, неодноразово зводять і групують відповідно до макетів таблиць. Такі дії називаються первинною статистичною обробкою даних дослідження. Тривалість етапу в залежності від дизайну дослідження може коливатися від декількох годин (розслідування спалаху) до декількох десятків років (проспективне когортне дослідження). У загальному випадку збір даних триває стільки часу, скільки потрібно для отримання необхідного обсягу інформації, передбаченої програмою дослідження [6].

Заключний етап епідеміологічного дослідження включає подальшу статистичну і логічну обробку отриманої інформації, організацію отриманих епідеміологічних даних і опис дослідження, формулювання висновків (висновку) [2].

Подальша - після зведення і угруповання - статистична обробка даних може бути досить різноманітною і включати значну кількість статистичних методів. Ці методи дозволяють всебічно і достовірно описати динаміку і структуру захворюваності, а також виміряти причинно-наслідковий зв'язок передбачуваних факторів ризику і захворюваності. Незважаючи на різноманітність статистичних методів, вибір конкретного методу повинен бути строго статистично і логічно обґрунтований. Порушення цього правила неминуче призведе до помилкових висновків [3].

Для вивчення зібраної інформації і представлення результатів дослідження велике значення має так звана організація епідеміологічних

даних, тобто їх табличне і графічне відображення. В ході заключного етапу створюються нові таблиці, в яких обов'язково зазначаються результати статистичної оцінки відмінностей порівнюваних величин [5].

Графічне відображення отриманої інформації дозволяє продемонструвати наявні в таблиці особливості (закономірності) динаміки і структури досліджуваного явища. Однак необхідно враховувати, що неправильно побудовані діаграми можуть істотно або навіть повністю спотворити наявні в таблицях закономірності [4].

Опис дослідження (звіт) має детально відображати весь хід роботи.

Формулювання висновків (висновку) ґрунтується на результатах статистичного і логічного вивчення зібраної інформації [4].

**Дослідження випадок-контроль.** Мета дослідження випадок-контроль – визначення причин виникнення і поширення хвороб. У дослідженнях випадок-контроль ймовірність існування причинно-наслідкового зв'язку обґрунтовується не різною частотою захворюваності, а різної поширеністю передбачуваного фактору ризику в основній і контрольній групах [6].

У дослідженні випадок-контроль пошук причинно-наслідкових зав'язків йде в напрямку від наслідку до передбачуваної причини [4].

Дослідження випадок-контроль може бути тільки ретроспективним, так як проводиться на основі архівних даних. Найчастіше джерелом інформації в дослідженнях випадок-контроль виступають історії хвороби, що знаходяться в архівах медичних установ, спогади пацієнтів або їх родичів в рамках інтерв'ю або за результатами анкетування [3].

Даний вид дослідження можна проводити як попереднє вивчення причинно-наслідкових зав'язків між передбачуваним фактором ризику і конкретним захворюванням. Надалі дана проблематика може бути вивчена в когортних дослідженнях [2].

Етапи проведення дослідження випадок-контроль. Дослідження випадок-контроль (рис. 2), як і когортне дослідження, починають з визначення генеральної сукупності, тобто тієї частини популяції, щодо якої

будуть проводити дослідження. Враховуються критерії включення і виключення, затверджені на підготовчому етапі дослідження. Тут можна враховувати такі індивідуальні характеристики потенційних учасників, як стать, вік, расова приналежність, місце роботи, шкідливі звички та ін. Важлива територія проживання досліджуваної групи населення і час експозиції негативних факторів [4].

Потім проводять формування вибірки. У дослідженнях випадок-контроль набирають учасників, що мають певний патологічний стан [5].

	Ознака (хвороби) є (дослідна група)	Гіпотетичний чинник (F+) – a
		Гіпотетичний чинник (F-) – b
Вихідна популяція		
	Ознаки (хвороби) немає (контрольна група)	Гіпотетичний чинник (F+) – c
		Гіпотетичний чинник (F-) – d

Рисунок 2. Алгоритм вибіркового дослідження випадок-контроль

Дані особи будуть представлені в основній групі. До контрольної групи входять умовно здорові учасники, у яких немає досліджуваної хвороби. В результаті вибірка в когортних дослідженнях наполовину складається з хворих, а інша половина представлена умовно здоровими учасниками [7].

Один із способів формування основної та контрольної груп - метод підбору пар. Зміст даного підходу полягає в індивідуальному підборі кожному учаснику основної групи учасника контрольної групи з урахуванням ряду антропометричних, статевих, соціальних, етнічних та інших характерних ознак. В результаті дослідники отримують приблизно однакові групи порівняння з єдиною відмінністю: наявність або відсутність досліджуваної хвороби [6].

Наступний етап дослідження – визначення в основній і контрольній групах осіб, які піддавалися і не піддавалися впливу передбачуваних факторів ризику [5].

Потім дані про наявність чи відсутність досліджуваного фактору ризику в основній і контрольній групах зводять в таблицю спряженості (табл. 2). Етап розподілення основної та контрольної групи на підгрупи (a F +, b F-, c F + та d F-) можна повторювати стільки разів, скільки факторів ризику було виявлено в результаті вивчення архівних даних [3].

За правилом побудови таблиць в рядках таблиці вказують групи: основна - особи з досліджуваної хворобою, контрольна - відносно здорові люди. У стовпці заносять критерії, за якими проводять порівняння груп учасників (наявність або відсутність впливу фактору ризику) [6].

Таблиця 2

Макет чотирьохпольної таблиці для досліджень випадок-контроль

Групи	Фактор ризику в анамнезі		Разом
	Є	Немає	
Хворі	a	b	a + b
Умовно здорові	c	d	c + d
Разом	a + c	b + d	a + b + c + d = N

Завершальний етап дослідження - статистичний і логічний аналіз отриманих даних і формулювання висновків [2].

Статистична обробка отриманих даних в дослідженнях випадок-контроль. Оскільки в дослідженнях випадок-контроль неможливо розрахувати показники інцидентності і відносного ризику, вираженість причинної асоціації в дослідженнях випадок-контроль визначають відмінностями частоти впливу (частоти виявлення) факторів ризику в групах порівняння, а не відмінностями в частоті захворювань в порівнюваних групах [4].

Частоту впливу факторів ризику в цих групах розраховують за тією ж формулою, що і абсолютний ризик в когортних дослідженнях, тобто  $a / (a + b)$  - для основної групи (випадки), і  $c / (c + d)$  - для контрольної групи [6]. Розрахункова частота впливу відображає значення ймовірності впливу досліджуваного фактору в порівнюваних групах. Подальші розрахунки відношення шансів проводять по алгоритмам, розглянутим на прикладі когортних досліджень [5].

Спрощена формула розрахунку відношення шансів така:

$$\text{ВШ} = \frac{(a \times d)}{(b \times c)}$$

Однак існує різниця між показником відношення шансів, отриманим в когортних дослідженнях і дослідженнях випадок-контроль. У когортних дослідженнях розраховують відношення шансів захворіти при наявності або відсутності фактору ризику, а в дослідженнях випадок-контроль оцінюють відношення шансів зустріти у хворих і здорових учасників передбачувані фактори ризику [6].

У дослідженнях випадок-контроль можливий розрахунок показника етіологічної частки (ЕЧ) за формулою:

$$\text{ЕЧ} = \frac{\text{ВШ} - 1}{\text{ВШ}} \times 100\%$$

У цій ситуації показник вказує на питому вагу числа випадків впливу фактору ризику, що призводить до досліджуваної хвороби [4].

Оцінку достовірності відмінностей результатів дослідження випадок-контроль в порівнюваних групах проводять за допомогою критеріїв, які використовуються в когортних дослідженнях: розраховують довірчі інтервали для критерію Пірсона (хі-квадрат) або точного критерію Фішера [6].

Позитивні аспекти дослідження випадок-контроль – можливість їх проведення незалежно від поширеності досліджуваної хвороби. Порівняно невеликі витрати часу, сил і засобів необхідні для створення основної групи хворих, підібрати до них контрольну групу, опитати і зробити хоча б

орієнтовні висновки. При вивченні таких хвороб в когортному дослідженні довелося б підібрати когорту з сотень тисяч людей, спостерігати їх тривалий час. Це спричинило б значні часові, матеріальні і моральні витрати [4].

Дослідження випадок-контроль мають відносно коротку тривалість. Тривалість дослідження безпосередньо залежить від продуктивності персоналу, який бере участь в дослідженні. Для отримання висновків не потрібно, як в когортному дослідженні, проводити спостереження протягом періоду, що перевищує латентний період розвитку хвороби [7]. Існує можливість одночасно виявляти кілька факторів ризику одного захворювання. Для дослідження випадок-контроль характерні порівняно невеликі економічні витрати. Це робить їх привабливими в тому випадку, коли дослідник обмежений у фінансуванні. Однак не слід забувати про те, що кожне дослідження має і свої обмеження [2].

У дослідженні випадок-контроль неможливо виявити рідкісні причини хвороби. У таких випадках мізерні дані не дозволяють оцінити достовірність відмінностей частоти виникнення фактору ризику в групах порівняння і, отже, зробити висновки про наявність чи відсутність причинно-наслідкового зв'язку [7]. Ще один недолік даного дослідження - неможливість кількісно оцінити ризик виникнення хвороби (смерті) від передбачуваної причини. У дослідженні кількісно визначають лише показник ВШ. В результаті дослідник отримує низьку достовірність висновків через високу схильність до систематичних помилок [5].

**Поперечні дослідження** (дослідження розповсюдженості, одночасні дослідження). Мета поперечного (одночасного) дослідження - опис взаємозв'язку між хворобою (або іншими станами здоров'я) і факторами, що існують в певній популяції в конкретний час і надають як сприятливий, так і негативний вплив на людей [9]. Одночасні дослідження часто складають основу для вирішення питань оперативного управління в охороні здоров'я. Це обумовлено можливістю постійного оновлення даних про стан здоров'я окремих контингентів шляхом дослідження невеликих груп населення [2].



Дане дослідження виконують в певний момент, однак зібрані факти можуть стосуватися подій в минулому (наприклад, вивчення амбулаторних карт пацієнтів з метою вивчення того, як часто вимірювали артеріальний тиск за останні 6 років). В рамках поперечного дослідження оцінюють поширеність випадків хвороби і поширеність факторів ризику, а також оцінюють їх поєднання [10].

На рис. 3 наведена порівняльна характеристика дослідження випадок-контроль, когортного дослідження і поперечно-проведеного дослідження. На відміну від когортного дослідження і дослідження випадок-контроль (тобто поздовжніх досліджень), поперечно-проведене дослідження - поперечне щодо осі часу (фактори ризику і хвороби вивчають одночасно) [9].



Рисунок 3. Порівняльна характеристика трьох аналітичних досліджень

**Етапи проведення поперечного дослідження.**

- Формування вибірки (когорти) з генеральної сукупності з урахуванням ознак включення і виключення. Вибірка повинна бути якісно і кількісно репрезентативною [8].
- Збір інформації про поширеність фактору ризику і хвороби. Кожен учасник дослідження проходить медичне обстеження з використанням фізикального огляду, лабораторних тестів і необхідних методів функціональної діагностики. Про вплив факторів ризику фахівці найчастіше дізнаються від самих пацієнтів, покладаючись на їх пам'ять і обізнаність.

Проводять збір виробничого анамнезу, інформацію про соціально-економічний і побутовий статус учасників, спадковість та ін. [2].

В результаті одночасного обстеження вибірки (когорти) формують чотири групи учасників [4]:

- хворі люди, на яких впливає фактор, що вивчається;
- хворі люди, на яких не діє фактор, що вивчається;
- здорові учасники, на яких впливає фактор, що вивчається;
- здорові учасники, на яких не діє фактор, що вивчається;
- Опис клінічної картини хвороби, а також встановлення випадків впливу передбачуваних факторів ризику [4].
- Формування гіпотез про фактори ризику і хворобах і їх взаємозв'язку[4].
- Розрахунок показників. У одночасних дослідженнях, як уже згадувалося, розраховують показник превалентності (поширеності) [4].
- Оцінка достовірності розбіжностей [4].

Переваги дослідження: опис клінічної картини захворювання з одночасною реєстрацією факту впливу причини, що досліджується; простий алгоритм проведення; інформативність; низькі економічні витрати [3].

Недоліки дослідження: відсутність групи порівняння; неможливість однозначно встановити причинно-наслідкові зв'язки, бо під час поперечних досліджень не отримують безпосередніх даних про послідовності подій [8].

Приклад. В результаті поперечного дослідження було виявлено, що надмірна вага більш поширена серед жінок, у яких діагностовано артрит і, відповідно, менш поширена серед тих, у кого артрит відсутній. Чи могла надмірна вага надати надмірне навантаження на суглоби, в результаті чого розвинувся артрит, або, навпаки, жінки з артритом проявляли низьку фізичну активність, через що у них накопичилася надлишкова маса тіла? На ці питання отримати відповіді в поперечно-проведених дослідженнях неможливо [1]. Даний тип дослідження непридатний для аналізу прогнозу,

тому що у дослідженнях на поширеність неможливо виявити частоту виникнення нових випадків хвороби (як в когортних дослідженнях), а значить, показник не може бути використаний для розрахунку ймовірності того, що в осіб з аналогічними характеристиками така ж подія відбудеться в майбутньому [4].

**Аналітичні дослідження.** У медицині аналітичні дослідження необхідні для виявлення кількісної оцінки причин виникнення і поширення хвороб різної етіології. Результати даних досліджень використовують при розробці профілактичних заходів, спрямованих на усунення або зменшення ступеня впливу факторів, що призводять до хвороби або інших наслідків [5].

Аналітичні дослідження внесли вагомий вклад в розвиток сучасної медичної науки і практики, визначивши провідні фактори ризику розвитку багатьох захворювань. Наприклад, було встановлено зв'язок між раком легені і курінням тютюну, більш високий показник розповсюдженості інсульту головного мозку серед осіб, які страждають на гіпертонію, прямий зв'язок між краснухою вагітних і вродженими вадами у дітей, причинний зв'язок між артеріальною гіпертензією, палінням, підвищеним вмістом холестерину в крові і ішемічною хворобою серця та ін. [2].

Аналітичні дослідження входять в групу спостережних досліджень, головна умова проведення яких - невтручання в природний перебіг процесів виникнення і поширення захворювань (на відміну від експериментальних досліджень) [4].

На етапі організації будь-якого наукового дослідження формується робоча гіпотеза, що має на увазі передбачення результату, заради якого дане дослідження організовано. В аналітичних дослідженнях робоча гіпотеза має на увазі відмінність дослідної групи від контрольної, тобто передбачається, що досліджуваний фактор має причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним результатом впливу, наприклад, хворобою. Існує альтернатива робочої гіпотези - нульова гіпотеза, яку в ході дослідження фахівці спростовують. Згідно нульовій гіпотезі досліджувані групи людей не

відрізняються один від одного або відмінності між ними статистично недостовірні, а передбачуваний фактор ризику або етіологічний фактор таким не є [3].

Уїлліам Фарр (1807-1883) - англійський вчений, один із засновників медичної статистики, виділив ознаки особи, місця і часу, згідно з якими проводять систематизацію та аналіз даних, отриманих в дослідженнях [9]. Таким чином, аналітичні дослідження мають відповідати на низку питань:

- чому хтось хворіє частіше, а хтось рідше?
- чому десь хворіють частіше, а десь рідше?
- чому колись хворіють частіше, а колись рідше?

Питання «Чому?» має на увазі пошук причини при відомому слідстві або визначення слідства від відомої причини: в будь-якому випадку ставлять завдання встановити причинно-наслідковий зв'язок між причиною і наслідком [1].

Остаточний результат аналітичного дослідження - визначення причини або ймовірності існування даної причини при відомому наслідку [1].

**Причини та наслідки.** Девід Юм (1711-1776), шотландський філософ, визначив причину як «подію, вслід за якою спостерігається інша, і коли після всіх подій, подібних до першої, спостерігається подія, подібна до другої». Згідно з цим міркуванням, причина завжди передує слідству, вона - необхідна умова його виникнення. Однак в медицині відомі випадки, коли дія будь-якого патогенного фактору не завжди призводить до виникнення захворювання [4].

Причинна залежність хвороби (захворюваності) від будь-яких факторів різниться. Тому крім терміну «причина» використовують такі терміни як: «необхідні причини», «достатні причини», «складові причини», «додаткові причини» і «фактори ризику» (причинні фактори) [5].

**Необхідною** вважають причину (одну або кілька), якщо при її відсутності неможливо виникнення та (або) розповсюдження хвороби. Так, в етіології інфекційних хвороб необхідні збудники. Наприклад, без зараження

вірусом грипу неможливо виникнення окремих випадків грипу. У той же час епідемія грипу не виникне при відсутності необхідного числа сприйнятливих осіб [5].

**Достатнім** називають комплекс тих причин, в присутності яких неминуче відбувається виникнення та (або) розповсюдження хвороби. Зрідка достатні причини бувають поодинокими. Наприклад, вважають, що зараження людини вірусом сказу при відсутності екстреної імунізації неминуче призведе до захворювання на сказ і смерті хворого [13].

Однак, як уже згадувалося, ризик виникнення і поширення хвороби, особливо неінфекційної, частіше за все, пов'язаний з поєднаним впливом кількох чинників. При цьому всі фактори, які утворюють достатню причину, називають **складовими** причинами [10].

На перший погляд менш складний комплекс причин поширення інфекційних хвороб. Наприклад, достеменно відомо, що поширення антропонозів неможливо без наявності резервуара (джерела) інфекції, відповідного способу передачі збудника (механізму передачі) і чутливого колективу. Іншими словами, джерело інфекції, механізм передачі і сприйнятливий колектив - це складові, більш того, необхідні причини [11].

Але чи є поєднання необхідних причин поширення інфекційних хвороб одночасно і достатньою причиною? Відповіді немає, оскільки кожна необхідна причина представляє лише потенційну небезпеку [6]. Для реального процесу поширення інфекцій необхідно не просто наявність трьох зазначених необхідних причин, але обов'язково і нерозривний їх зв'язок, який, в більшості випадків, здійснюється за рахунок соціальних чинників. Соціальні чинники, перетворюючи потенційну небезпеку необхідних причин в реальну, здатні як різко погіршити епідемічну обстановку, так і знизити захворюваність до мінімальних значень [7].

Таким чином, комплекс достатніх причин поширення антропонозов не обмежується тільки набором джерела інфекції, механізму передачі і сприйнятливого колективу. У нього обов'язково входять необхідні соціальні,

іноді природно-кліматичні чинники, що забезпечують нерозривний зв'язок необхідних причин. Саме активність соціальних факторів в комплексі достатньої причини визначає інтенсивність поширення антропонозів [8].

Для пояснення причинності створено кілька її моделей, тобто навмисно спрощених уявлень про причинно-наслідкові зв'язки факторів і хвороби. Одна з таких моделей (Ротман К. Дж., 1976) наведена на рис. 4.

Схема Ротмана наочно демонструє, що виникнення і поширення будь-якої хвороби пов'язане з впливом багатьох причин. При цьому деякі складові відносяться до необхідних причин, а різні поєднання складових утворюють різні достатні причини [9].

Достатня причина 1    Достатня причина 2    Достатня причина 3

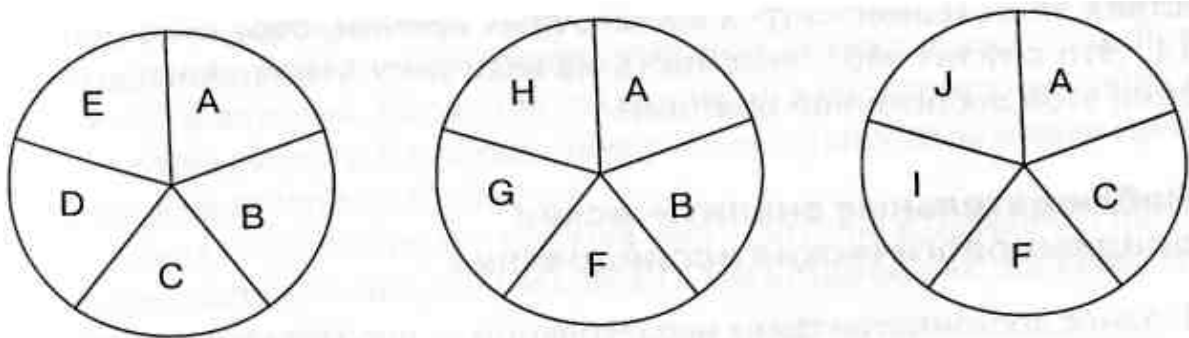


Рис. 4. Структура причин гіпотетичного захворювання

Зверніть увагу, що на схемі представлено гіпотетичне захворювання, що виникає під впливом трьох достатніх причин, позначених колами. Кожна достатня причина формується з п'яти складових причин, позначених секторами з буквами, причому більшість складових причин в різних колах різні. Тільки причина А зустрічається в кожній достатній причині, тому лише її слід вважати необхідною причиною даної хвороби. Решта складових причини розглядаються як додаткові. Таким чином, додаткова причина - це будь-яка складова, крім необхідної причини [9].

Кожна причина формує відповідну частину захворюваності, яку називають етіологічною часткою (ЕЧ) Етіологічна частка - це питома вага (частка) тих випадків хвороби, які можна було б уникнути при відсутності впливу фактору ризику [2].

Схема дуже зручна для демонстрації можливостей медицини в профілактиці захворювань. Щоб попередити виникнення хвороб, зовсім не обов'язково чекати з'ясування всіх складових причин [4].

Усунення впливу всього однієї складової причини викликає ефект, рівний ефекту виключення впливу всіх тих достатніх причин, в які входить дана складова [4].

Так, усунення не тільки складової, а й необхідної причини А на схемі Ротмана призведе до повного запобігання всіх випадків даної хвороби.

Усунення додаткової причини Е призведе до припинення дії лише однієї з трьох достатніх причин, позначеної цифрою 1. Це знизить захворюваність на величину етіологічної частки саме цієї вагової причини [2].

**Наглядові аналітичні епідеміологічні дослідження.** Головна перевага таких досліджень – простота проведення. Це пов'язано з тим, що в них зазвичай використовують офіційні дані реєстрації захворювань і їх наслідків і офіційну інформацію про імовірні чинники ризику. Наприклад, дані про стан зовнішнього середовища, про економічний стан різних груп населення, їх індивідуальні особливості [6].

Для наглядових досліджень характерно загальне правило, будь-які аналітичні дослідження починають з описового етапу.

Виявлення значущих відмінностей у проявах захворюваності різних груп населення - основа для вироблення робочих гіпотез про фактори ризику виникнення і поширення хвороби. І тільки після формування робочої гіпотези приступають до її перевірки в аналітичних дослідженнях [8].

За особливостями організації виділяють три основні варіанти наглядових аналітичних досліджень:

- когортне дослідження;

- дослідження випадок-контроль;
- поперечне (одномоментне) дослідження.

Додаткові варіанти аналітичних досліджень:

- екологічне (кореляційне) дослідження;
- ретроспективний епідеміологічний аналіз [9].

У додаткових варіантах досліджень виділення груп порівняння найчастіше носить формальний характер, тому їх не можна в повній мірі вважати повноцінними аналітичними дослідженнями, незважаючи на те, що результати таких досліджень дозволяють зробити попередні висновки про причини виникнення і поширення хвороби, що досліджується [5].

**Когортні дослідження.** Мета когортних досліджень – визначення причин виникнення і поширення хвороб. Це найбільш прямий шлях до виявлення етіології хвороб і кількісної оцінки ризику впливу причинних факторів. Назва дослідження походить від слова «когорта» (група людей) [6]. У різних областях діяльності людини поняття «когорта» має свої особливості:

- військовий підрозділ, десята частина легіону в Стародавньому Римі чисельним складом 360-600 чоловік (одна когорта, як правило, включала 3 маніпули);
- в переносному сенсі - згуртована група людей, соратників;
- в медицині - вибірка людей, об'єднаних спільними ознаками стану здоров'я, в якій очікується виникнення випадків хвороби [5].

У будь-якому когортному дослідженні виявлення зв'язку між причинами різних наслідків відбувається в напрямку від передбачуваної причини до сліdstва, найчастіше від фактору ризику до хвороби [3].

Когортне дослідження може бути засноване на трьох видах інформації:

- ретроспективні (архівні) дані (історії хвороби, анкети, результати опитування учасників та ін.). Такі когортні дослідження називають ретроспективними або історичними;



- проспективні дані, які передбачається отримувати у ході дослідження. Такі когортні дослідження називають проспективними (паралельними) когортними дослідженнями;

- змішані дані (проспективні і ретроспективні) - комбіновані когортні дослідження [2].

Залежно від кількості досліджуваних факторів ризику і можливих результатів існує чотири алгоритми проведення когортних досліджень.

Перший алгоритм найбільш простий [2], але менш раціональний. В такому когортному дослідженні вивчають взаємозв'язок між одним фактором ризику і конкретною хворобою (рис. 5).

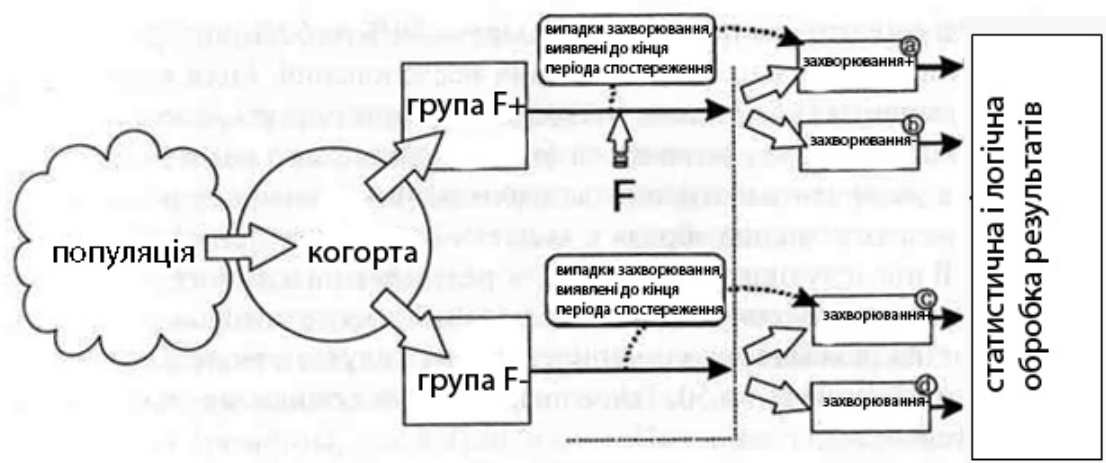


Рисунок 5. Алгоритм когортного дослідження з одним фактором ризику і однією хворобою

На першому етапі визначають популяцію людей, у відношенні яких планується проводити дослідження, тобто виділяють так звану генеральну сукупність. Це робиться з урахуванням ознак включення і виключення з дослідження. Наприклад, мета дослідження – встановити взаємозв'язок між вагітністю і гіпертонічною хворобою у жінок, які народили у м. Київ. В даній ситуації генеральна сукупність буде представлена усіма мешканками Києва дітородного віку [2]. Але тут йдеться тільки про ознаки включення. Слід враховувати персональні характеристики потенційних учасниць, які можуть

перешкодити правильному проведенню дослідження (ознаки виключення). Повертаючись до нашого прикладу, слід вказати, що генеральна сукупність – це не все жінки фертильного віку, які проживають в Києві, а тільки ті, які в даний момент ще не страждають на гіпертонічну хворобу, у кого не обтяжений спадковий анамнез та ін. Таким чином, визначають частину популяції, серед якої набирають учасників для даного когортного дослідження. Найвагоміша умова на даному етапі - включення в дослідження тільки здорових учасників (відсутність хвороби, яка, ймовірно, буде з'являтися в ході дослідження) [2].

Когортні дослідження найчастіше вибірккові, тому наступний етап дослідження полягає у формуванні статистичної вибірки, якісно і кількісно репрезентативної. Саме таку вибірку називають когортою [4].

Вибірка якісно репрезентативна, якщо її склад максимально наближений до генеральної сукупності, наприклад, за віком, статтю, антропометричними показниками, соціально-економічним статусом, побутовим умовам та ін. [3].

Кількісної репрезентативності вибірки досягають шляхом відбору необхідного числа учасників. Виникає справедливе запитання: «Скільки необхідно одиниць спостереження для того, щоб вибірка була кількісно репрезентативна?» [1].

Припустимо, існує необхідність розрахувати ймовірність випадання «орла» і «решки» при підкиданні монети. Простота досвіду полягає в тому, що вже відомий результат - 50% на 50%, який допоможе оцінити правильність проведення дослідження. Якщо кількість кидків монети (кількість спостережень) буде десять, співвідношення двох варіантів може відрізнитися від передбачуваного нами результату [1]. Однак зі збільшенням кількості спостережень з'являється очікуваний ефект - співвідношення «орла» і «решки» стає приблизно однаковим. У подальших спостереженнях результат не зміниться. Тобто, існує певне число спостережень, після якого має місце стійка закономірність, яку ми шукали, або, у випадку з монеткою,

відоме співвідношення 50 на 50. Такий стан справ описує закон великих чисел [1].

Репрезентативність вибірки необхідна для екстраполяції отриманих в дослідженні даних на генеральну сукупність. Іншими словами, результати вибіркового дослідження повинні бути актуальними не тільки для самої вибірки, а й для всіх людей, що мають схожі характеристики [4].

В результаті формування когорти в дослідженні з'являється група відносно здорових людей. Це становить важливу умову дослідження. Приблизно половина учасників, що складають когорти, схильні до дії фактору ризику, на іншу частину вибірки фактор ризику не діє [2].

Наступний етап дослідження – поділ когорти на дві групи: основну і контрольну. Основна група представлена учасниками, на яких впливає фактор ризику (F+). Таку групу ще називають групою експозиції. Контрольна або неекспонована група представлена особами без фактору ризику (F-). У нашому прикладі основну групу склали жінки, які народжували, контрольну – ті, які не народжували [2].

Надалі проводять спостереження за обома групами. Період спостереження визначають заздалегідь. Найчастіше він визначається середньою тривалістю періоду експозиції або інкубаційного періоду. Протягом даного відрізка часу учасники дослідження з встановленою періодичністю відвідують лікувальний заклад, де проходять медичне обстеження на предмет виникнення очікуваного результату (хвороби) [2].

В кінці періоду спостереження учасників дослідження ділять на чотири групи: група а - хворі, на яких впливав фактор ризику, група б - здорові, на яких фактор ризику також діяв, група с - хворі з контрольної групи і група d - здорові люди, на яких фактор ризику дію не чинив [2].

Останній етап дослідження - логічна і статистична обробка даних.

Наступний алгоритм когортного дослідження передбачає виявлення одного фактору ризику, що веде до розвитку декількох результатів. Відмінність від попереднього варіанту полягає в тому, що поділ основної

(F+) і контрольної (F-) групи на хворих і здорових здійснюють по кожній нозології окремо [2].

Прикладом такого дослідження може послужити виявлення причинно-наслідкового зв'язку між курінням і захворюваннями, пов'язаними з даним фактором ризику (стоматити, хронічні бронхіти, коронарні тромбози, рак легенів та ін.). Подібне дослідження проводили на когорті англійських лікарів, частина з яких курили, у інших такої шкідливої звички не було [2].

Третій вид алгоритму когортного дослідження передбачає виявлення декількох факторів ризику однієї досліджуваної хвороби (рис. 6). У подібному дослідженні так само, як і в попередньому алгоритмі, поділ на групи порівняння здійснюють після закінчення терміну спостереження [2].

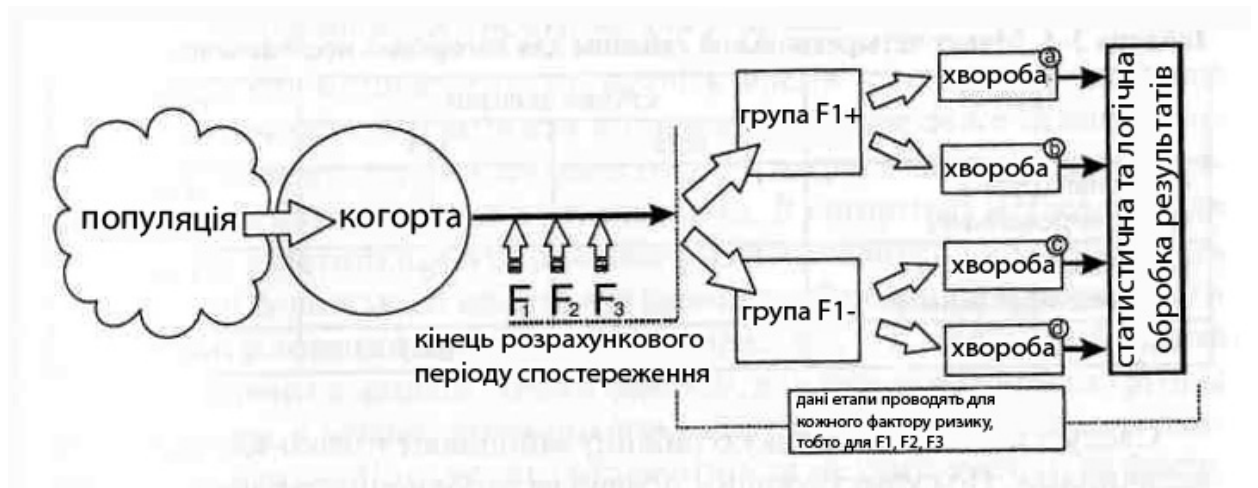


Рисунок 6. Алгоритм когортного дослідження з трьома факторами ризику і одним захворюванням

Основну (F +) і контрольну (F-) групи в даному алгоритмі визначають кілька разів по числу досліджуваних факторів ризику, тобто для кожного фактору ризику своя пара груп порівняння. Головна умова такого дослідження - незалежна дія досліджуваних факторів на організм людини. В іншому випадку не можна виявити специфічної дії конкретного фактору ризику на організм людини [2].

Четвертий алгоритм - самий універсальний, тому що таке когортне дослідження спрямоване на виявлення декількох факторів ризику при

декількох нозологіях. Приклад: Фремінгемське дослідження, розпочате в США в місті Фремінгем в 1949 р. з метою виявити фактори ризику серцево-судинних захворювань [2].

Недоліки когортних досліджень. Когортні дослідження, як і будь-яке інше дослідження, має сильні і слабкі сторони, що визначають область застосування даних досліджень. Відомі ситуації, при яких когортні дослідження не можуть бути використані. Наприклад, при вивченні хвороб, які зрідка зустрічаються, проводити когортне дослідження важко [4]. Виникає необхідність формувати когорту великої чисельності, щоб з'явилась можливість зустріти випадки рідкісного захворювання. Чим рідше зустрічається хвороба, тим більше зростає фізична неможливість створити необхідну когорту. Особливість когортного дослідження така, що дослідник очікує результати в групах, маючи дані за такими чинниками ризику. У цій ситуації найбільш доцільно вивчати вплив на людину рідкісних факторів ризику, дію яких фахівці знають напевно. Інші суттєві недоліки когортних досліджень - їх висока вартість і часто велика тривалість, наприклад, Фремінгемське дослідження тривало 46 років [4].

Переваги когортних досліджень. Можливість отримання достовірної інформації про етіологію хвороб, особливо в тих випадках, коли експеримент неможливий [6].

- Єдиний спосіб оцінки показників абсолютного, атрибутивного, відносного ризику виникнення захворювання і оцінки етіологічної частки випадків, пов'язаних з передбачуваним фактором ризику [2].

- Можливість виявляти причини, що зрідка зустрічаються.

- Можливість одночасно виявляти кілька факторів ризику одного або декількох захворювань [2].

- Досить висока вірогідність висновків, пов'язана з тим, що в когортних дослідженнях набагато легше уникнути помилок при формуванні основних і контрольних груп, так як вони створюються після виявлення досліджуваних ефектів (захворювань, смертей та ін.) [4].

**Рандомізоване контрольоване дослідження.** Клінічне дослідження (КД) - це проспективне порівняльне дослідження ефективності двох і більше втручань (лікувальних, профілактичних або діагностичних), в якому порівнюються результати в групах, що відрізняються застосованим втручанням. При цьому зазвичай перевіряється гіпотеза про ефективність випробуваного методу (вплив втручання на результат), що виникла до проведення дослідження [13].

При наявності контрольної групи (порівняння) говорять про контрольоване КД, а при формуванні груп методом рандомізації – про рандомізоване контрольоване дослідження (РКД, randomized controlled trial за класифікацією типів дослідження в MEDLINE) [20].

Переваги – отримані в РКД результати краще відображають важливі для пацієнтів відмінності в результатах; в найменшій мірі зустрічаються систематичні помилки; найбільш об'єктивні для оцінки ефективності та перевірки втручань; результати РКД, виконаних строго по дизайну досліджень, є найбільш достовірними [15].

Недоліки – для проведення РКД потрібен тривалий час; вони дорогі; не підходять у випадках дослідження рідкісних захворювань; ці дослідження мають обмежену узагальненість результатів (можливість перенесення результатів на популяцію). Останнє обмеження не слід перебільшувати, оскільки інші типи досліджень мають ще гіршу узагальненість [1].

Для дослідження відбираються пацієнти з великого числа людей з досліджуваним станом. Потім цих пацієнтів поділяють випадковим чином на дві групи, порівнянні за основними прогностичними ознаками. Одна група, є експериментальною або групою лікування, піддається втручанням (наприклад, прийом нового лікарського засобу), яке, передбачається, буде ефективним. Інша група – контрольна, або група порівняння, знаходиться в таких же умовах, що і перша, за винятком того, що пацієнти, які до неї входять, не піддаються досліджуваному втручанням. Достовірність клінічних випробувань залежить від того, наскільки в порівнюваних групах вдалося

забезпечити однаковий розподіл всіх факторів, що визначають прогноз, крім досліджуваного терапевтичного втручання [14].

Формування вибірки. Серед багатьох причин, за якими пацієнти з досліджуванним захворюванням не включаються в дослідження, основними є наступні три причини [11]:

1) Хворі не відповідають встановленим критеріям включення. Це нетиповий характер захворювання, наявність інших захворювань, поганий прогноз захворювання, висока ймовірність недотримання хворим запропонованого лікування. Дане обмеження підвищує вірогідність дослідження: скорочується можливість випадків не пов'язаних з самим лікуванням.

2) У випадках відмови пацієнтів від участі в експериментах (клінічному випробуванні).

3) Виключаються пацієнти, які на ранніх стадіях випробування показали нездатність строго слідувати запропонованій методиці лікування. Це дозволить уникнути фінансових і лікувальних марних зусиль і зниження вірогідності дослідження [11].

Виділяють наступні варіанти структури РКД [9].

Паралельне (одночасне) дослідження (рис. 7) в групах активного втручання і контролю проводиться незалежно один від одного. Це найбільш поширена структура дослідження [2].

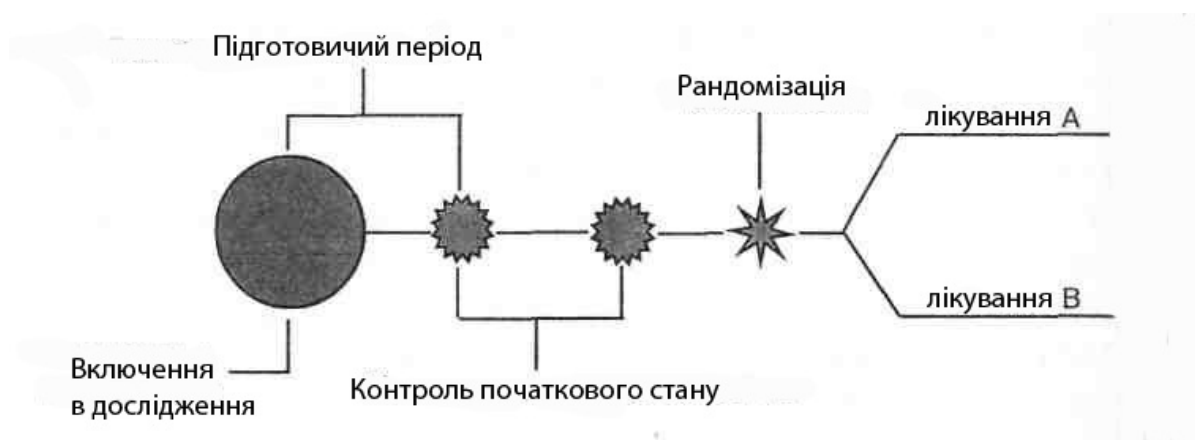


Рисунок 7. Схема структури паралельної моделі дослідження

Перехресна модель (рис. 8) – дослідження, проведене в одній групі хворих з послідовною зміною методів лікування, розділених періодом «вимивання» (для зникнення ефекту попереднього втручання). Подібні дослідження проводяться у хворих зі стабільними і зазвичай хронічними патологічними станами [2].

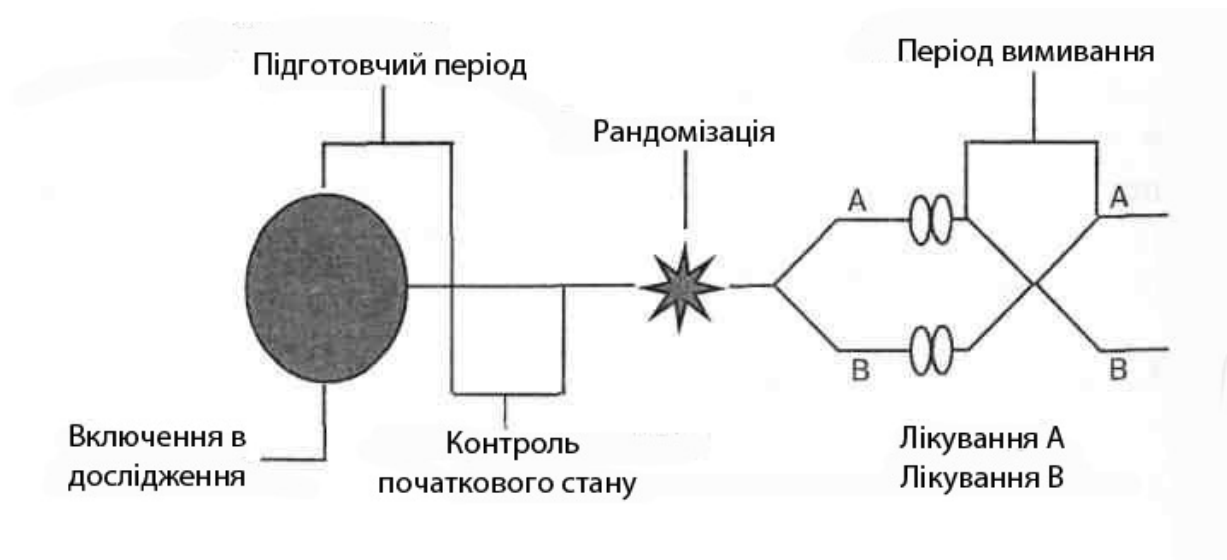


Рисунок 8. Схема структури перехресної моделі дослідження

Парна модель (рис. 9) – спосіб формування груп в КД, при якому кожному учаснику основної групи відповідає учасник в контрольній групі, зазвичай підібраний з якихось загальних ознак [2].

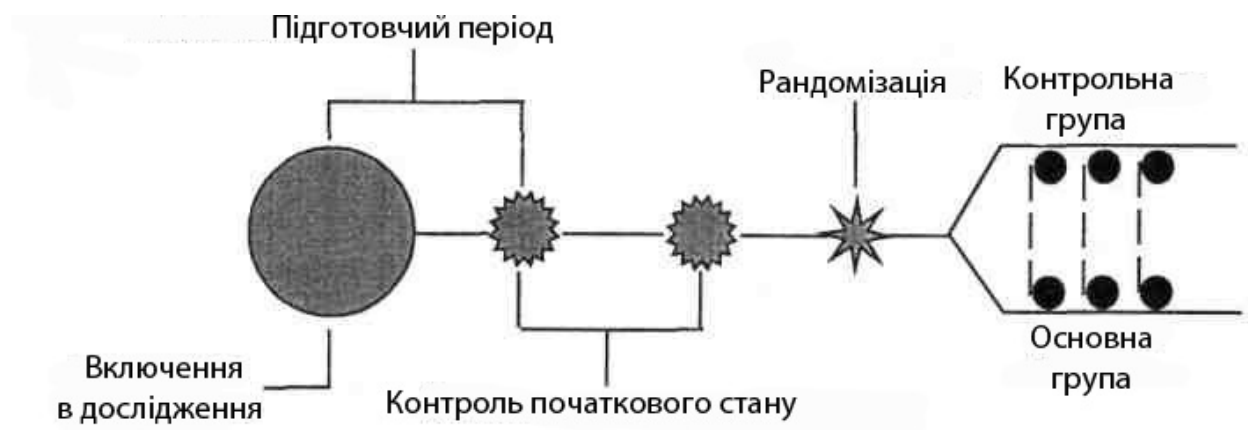
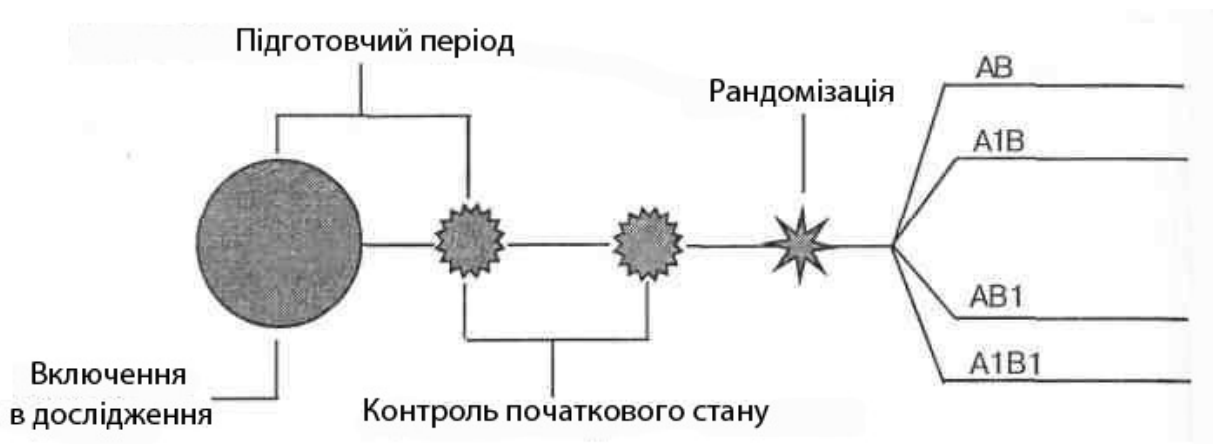


Рисунок 9. Схема структури парної моделі дослідження



Послідовна модель - спосіб проведення дослідження, коли рішення про припинення приймається при досягненні відмінностей між групами (зазвичай дослідження припиняється у встановлений заздалегідь термін) [2].

Факторний протокол (рис. 10) – дослідження проводиться в групах, в яких застосовуються комбінації втручань. Наприклад, при факторному протоколі 2x2 (для двох видів лікування) формуються чотири групи, в двох з яких застосовується один з видів лікування, у третій - жоден з них, в четвертій - обидва. Факторна модель використовується також при оцінці впливу різних доз одного лікарського засобу і комбінацій ЛЗ [6].



- Примітки:
- AB – низька доза А, низька доза В
  - A1B – висока доза А, низька доза В
  - AB1 – низька доза А, висока доза В
  - A1B1 – висока доза А, висока доза В

Рисунок 10. Схема структури факторної моделі дослідження

Адаптивна модель – набір учасників в групу, яка одержує гірше, за оцінками, що накопичуються, лікування, по ходу дослідження зменшується.

Дизайн Зелена (рис. 11) – учасникам, розподіленим в групу досліджуваного втручання, надається можливість відмовитися від нього і перейти в групу контролю. Застосовується при вивченні втручань, щодо яких у пацієнтів є сильні переваги [6].

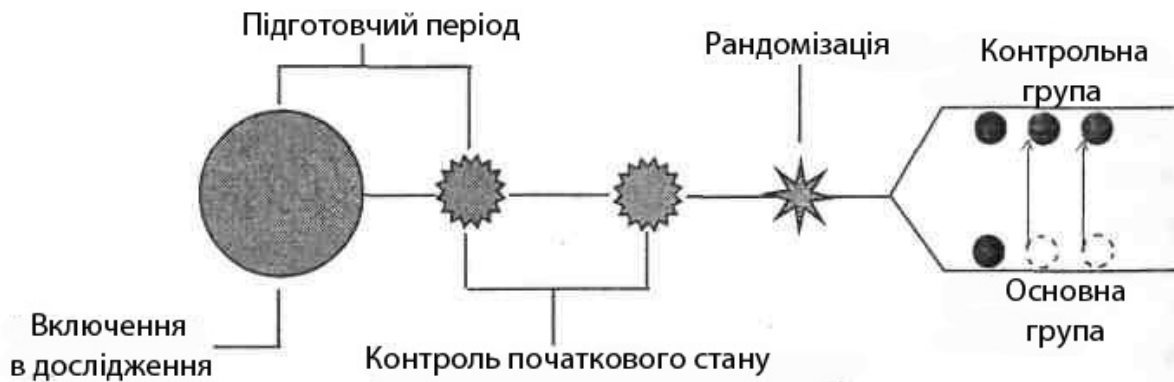


Рисунок 11. Схема структури дослідження в дизайні Зелена

У порівнянні з паралельною структурою КД інші варіанти відносно складні як для виконання, так і для розуміння їх результатів і застосовуються зазвичай в тому випадку, коли паралельна структура представляється невідповідною або неможливою. Для планування випробувань з такими типами структури, а також для аналізу одержуваних при цьому даних потрібна консультація фахівця зі статистики [6].

Проведене випробування характеризується практичною цінністю, складністю та ефективністю. Результати лікування повинні бути відтворені і застосовні в звичайній клінічній практиці. Необхідно знати: чи достатньо досліджуване втручання відрізняється від альтернативних методів лікування.

Про цінність досліджуваного методу лікування (лікарського засобу) можна судити тільки в результаті порівняння його результатів з ефектом інших лікувальних заходів, тобто провести порівняння між групами, які отримували різне лікування. Або ж можна порівнювати ефект методу лікування з відсутністю такого. Останній метод дозволяє оцінити загальний ефект медичної допомоги як пов'язаний з досліджуваним втручанням, так і не пов'язаний з ним [2].

**Лікування плацебо.** Можна порівнювати ефект досліджуваного лікування (лікарського засобу) з призначенням плацебо. Плацебо – це лікарська форма, яка не відрізняється від досліджуваного препарату на вигляд, колір, смак і запах, але не надає специфічної дії (наприклад, таблетки

глюкози або ін'єкції ізотонічного розчину) [13]. Плацебо-ефект – зміна стану пацієнта, що відзначається їм самим або лікуючим лікарем, пов'язана з фактом лікування, а не з фармакодинамічним ефектом лікарського засобу. Ефект плацебо розглядається дослідниками як базальний рівень для вимірювання специфічних лікувальних ефектів. Необхідно розмежувати специфічні і неспецифічні ефекти лікувального втручання для його об'єктивної оцінки [1].

Плацебо при клінічних випробуваннях лікарських засобів корисно для наступних цілей:

- 1) розмежування власне фармакодинамічних і психологічних ефектів препарату;
- 2) відмінність ефектів лікарського засобу від спонтанних періодичних ремісій і впливу інших зовнішніх факторів;
- 3) уникнення отримання псевдонегативних висновків [1].

Можна порівнювати досліджуване лікування зі звичайним лікуванням в тих випадках, коли доведена ефективність звичайного лікування.

Для дослідження специфічної лікувальної дії втручання (лікарського засобу) необхідно розподіляти пацієнтів по групах випадковим чином, тобто шляхом рандомізації. **Рандомізація** – оптимальний метод вибору лікування, який дозволяє уникнути систематичної помилки при поділі пацієнтів на групи. Проведення рандомізації дозволяє розподіляти хворих в групи переважно з однаковими характеристиками [4].

Якщо учасники випробування знають, хто який вид лікування отримує, то є ймовірність зміни їхньої поведінки, яке може стати причиною систематичної помилки. Для зменшення цього ефекту застосовується сліпий метод. Сліпий метод в клінічних випробуваннях може бути проведений на наступних рівнях [2]:

- 1) дослідники, які розподіляють хворих по групах втручання, не знають яке лікування буде призначено кожному наступному хворому;
- 2) пацієнти не повинні знати, яке вони саме лікування отримують;

3) лікарі не повинні знати, яке лікування (препарат) призначено хворому;

Використовуються «простий сліпий метод» (не інформований пацієнт) або «подвійний сліпий метод» (не інформований і пацієнт, і дослідник). Таким чином, «подвійний сліпий метод» служить видом контролю для попередження впливу упередженості на результати дослідження [4].

Існує два способи аналізу даних в рандомізованому випробуванні. Перший спосіб - аналіз в залежності від призначеного лікування, тобто відповідно до груп, сформованих при рандомізації; результат служить критерієм для прийняття клінічних рішень. Другий спосіб – аналіз в залежності від фактично отриманого лікування; результат дозволяє судити про біологічні механізми дії втручання [6].

Зрозуміло, що клінічне випробування включає в себе усереднені дані спостережень за хворими, які відрізняються один від одного. Для того щоб отримати інформацію стосовно конкретного пацієнта клініцисти можуть спиратися на результати спостережень за підгрупами пацієнтів або проводити випробування на своїх власних хворих [4].

Можливо, лікування, ефективне в середньому для групи хворих, може виявитися неефективним у конкретних хворих. Хоча результати достовірного клінічного випробування служать достатньою підставою для його використання у конкретного хворого, також важливим є досвід спостереження за цим хворим [7]. Метод випробування на єдиному хворому є вдосконаленим варіантом більш загального неформалізованого процесу спроб і помилок. Пацієнту послідовно призначається те чи інше лікування (лікарський засіб або плацебо) у випадковому порядку, на короткий термін (1-2 тиж.). При цьому ні пацієнт, ні лікар не знають, які ліки призначено. Результати оцінюються після кожного періоду і піддаються статистичному аналізу. Цей метод необхідний у випадках, коли перебіг захворювання непередбачуваний, реакція на лікування проявляється швидко, і немає накладання фармакологічних ефектів після зміни препаратів [5].

Результатам рандомізованих контрольованих дослідження з використанням сліпого методу слід віддавати перевагу перед будь-якою іншою інформацією про ефекти лікування. Однак такі випробування мають обмеження: дорожнеча проведення; може не виявитися достатнього числа пацієнтів з досліджуванним захворюванням; тривалість експерименту; нерозуміння лікарів і пацієнтів в необхідності проведення клінічних випробувань та інші. При вирішенні багатьох клінічних питань не завжди можливо і практично спиратися на результати рандомізованих клінічних досліджень, тому використовуються і інші докази [1].

Таким чином: РКД залишаються «золотим стандартом» досліджень в медицині [10]. Для них характерні такі особливості:

- Уніфікований підбір пацієнтів (жорсткі критерії відбору максимально підвищують ймовірність розрізнити ефект і фонові коливання).
- Рандомізація в експериментальних і контрольованих групах (плацебо або препарат порівняння).
- Сліпі випробування. У подвійних сліпих випробуваннях ні пацієнт, ні лікар (спостерігач) не знають, до якої групи належить пацієнт [10].

Разом з тим необхідно відзначити і проблемні аспекти РКД, серед яких [11]:

- Неможливість узагальнення. Суворі критерії відбору призводять до того, що результати випробувань не обов'язково можуть бути застосовані до інших пацієнтів.
- Створюється нереальна клінічна ситуація коли за пацієнтами спостерігають дослідники з сильною мотивацією, які не знають, який саме препарат (тестований або плацебо, препарат контролю) приймають пацієнти.
- Проведення істинно сліпих випробувань утруднене, тому що спостерігачі, випробовувані (пацієнти) можуть розпізнати дію препарати за його фармакодинамічними параметрами (наприклад, зниження артеріального тиску або ЧСС при прийомі певних класів препаратів) [11].

## **Клінічні дослідження**

Значні успіхи в з'ясуванні причин виникнення і поширення хвороб послужили основою розробки нових способів їх діагностики, лікування і профілактики, багато хто з них забезпечив зниження захворюваності, насамперед, інфекційної [13]. Все це сприяло зміцненню емпіричного підходу в медицині. Особливість підходу – орієнтація на безпосереднє вивчення явищ. В якості методів використовують реальне спостереження. Тільки такий підхід, на думку більшості вчених, в значній мірі гарантував ефективність застосованих способів діагностики, лікування і профілактики хвороб. Переважання в медицині емпіричного підходу призвело до того, що практично до середини ХХ ст. судження про ефективність методів діагностики і способів лікування хворих було засновано головним чином на особистому досвіді, досвіді даного колективу і авторитетній думці [16].

Разом з тим, ще в XV-XVI ст. деякі вчені вважали, що потенційна ефективність способів лікування і профілактики хвороб, хоча і відповідних емпіричним уявленням, повинна бути обов'язково оцінена в експерименті. Експеримент (досвід) - загальнонауковий метод перевірки причинно-наслідкових гіпотез за допомогою контрольованого втручання в природний перебіг досліджуваного явища. Мета епідеміологічних експериментальних досліджень - оцінка потенційної і реальної ефективності і безпеки профілактичних і лікарських засобів, способів і схем лікування, діагностики та профілактики хвороб [15].

**Клінічне дослідження (КД)** - це контрольоване експериментальне дослідження, де випробовувані отримують профілактичні, діагностичні або терапевтичні засоби для оцінки їх ефективності та безпеки [2].

Загальні правила проведення КД за участю людей впливають з Нюрнберзького кодексу і більш детальної Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Пізніше для впорядкування проведення

доклінічних і клінічних досліджень ВООЗ в 1974 р. розробила «Методичні рекомендації щодо оцінки ліків для застосування у людей». В подальшому на підставі цього документа в США були розроблені національні правила проведення КД, видані в 1977 р. під назвою «Правила доброякісної клінічної практики» (Good clinical practice, GCP) [2]. Потім подібні правила були прийняті і іншими країнами (ЄС, Японія, Канада, Австралія). З метою їх гармонізації були проведені міжнародні конференції (перша в 1991 р., [www.ich.org](http://www.ich.org)), в яких помітну роль грали виробники лікарських засобів, тому GCP не цілком відповідають вимогам Гельсінкської декларації. Відрізняється і мова цих документів. Якщо дослідники говорять про випробування медичних втручань, як варіанти досліджень, що відрізняються націленістю на оцінку ефективності та безпеки втручання, то в документах ІСН використовується більш загальний термін «дослідження». З 1998 р. ВООЗ реалізує проект «Впровадження міжнародних стандартів в практику клінічних випробувань країн Центральної та Східної Європи» [13].

Таким чином, правила GCP були розроблені для забезпечення впевненості, що результати КД надійні і точні і захищають права, недоторканність і конфіденційність випробовуваних. Вони охоплюють весь ланцюжок клінічних досліджень - постановку, проведення, виконання, контроль, інспектування, реєстрацію, аналіз і звітність по КД [12].

Процес клінічних випробувань нових лікарських засобів включає чотири взаємопов'язані фази.

#### **Класифікація експериментальних епідеміологічних досліджень [2].**

Рандомізоване клінічне дослідження: оцінка потенційної ефективності та безпеки імунобіологічних препаратів та лікарських засобів.

Рандомізоване польове дослідження: оцінка потенційної ефективності і безпеки імунобіологічних препаратів.

Суцільне польове дослідження: оцінка реальної ефективності і безпеки імунобіологічних препаратів та лікарських засобів.

До появи на аптечних полицях лікарський препарат проходить серйозні випробування. У світі прийнято таку практику: спочатку ці випробування проводять в рамках доклінічної стадії (preclinical phase), що має на увазі розробку препарату в наукових центрах і лабораторіях. Зазвичай організації, які розробляють нові препарати, називають організаціями дослідження і розвитку (Research and Development). У великих фармацевтичних компаніях існують відділи досліджень і розвитку (Research and Development Departments). Однак чимало і дрібних компаній, що розробляють 3-4 нових препаратів або навіть всього один препарат. Часто фінансування таких компаній забезпечено випуском акцій, під які мобілізують кошти для проведення досліджень. По завершенні доклінічної фази такі Research and Development компанії можуть продати свою формулу великим фармацевтичним фірмам або почати проведення КД самостійно. Як правило, у них немає ні досвіду, ні можливості вести КД, тоді вони починають співпрацю з контрактними дослідницькими організаціями (Contract Research Organizations) [2].

**Стадії розробки препарату.** Розробка формули (Development of a Compound). У дослідних лабораторіях розробляють концепцію нового продукту. Характеристики продукту повинні бути спрямовані на позитивний вплив на небажані патологічні стани пацієнта або на уповільнення / запобігання їх розвитку [5].

Доклінічні випробування (Preclinical Testing). Для того щоб довести відсутність у продукту будь-яких побічних ефектів і його ефективність в заявленій галузі медицини, проводять випробування на тваринах (мишах, щурах, собаках і мавпах). Це доклінічний етап дослідження. Мета етапу - довести, що продукт не має канцерогенної, мутагенної, тератогенної дії. Також доклінічне дослідження дозволяє зрозуміти взаємодію продукту з організмом. Як тільки фармацевтична компанія доводить безпеку продукту і можливу ефективність у випробуванні на тваринах, вона передає цю



інформацію регулюючим органам держави. Результат цього звернення - офіційний дозвіл на початок КД [14].

- Клінічне дослідження (Clinical Trials / Studies in Humans). Його проводять вже на людях. КД лікарського засобу –може тривати кілька років. В кожен наступну фазу втягують все більше і більше випробовуваних. Виділяють три фази дослідження. Існує і четверта, постмаркетингова (післяреєстраційна), фаза, коли за дією продукту спостерігають вже після його виходу на ринок лікарських (профілактичних) засобів. Щоб забезпечити безпеку і ефективність продукту, компанія-виробник зобов'язана аналізувати результати кожної фази [14].

### **Фази випробувань імунобіологічних препаратів [6]:**

I фаза. Лабораторні випробування вакцин - доклінічне вивчення на лабораторних тваринах токсичності і безпеки, фізичних властивостей, хімічного складу препарату. Вивчення імуногенності на лабораторних тваринах. Визначення концентрації антигену [6].

II фаза. Обмежені дослідження на імуногенність та безпеку. Визначення правильної концентрації антигену, числа компонентів вакцини, техніки виготовлення, ефекту наступних доз і основних побічних реакцій. Остаточний вибір типу вакцини для проведення третьої фази РКД. Дослідження проводять тільки після позитивного висновку етичного комітету, національного органу контролю медико-біологічних препаратів на добровольцях [6].

III фаза. Широкомасштабні випробування вакцин на здорових пацієнтах (тисячі добровольців). Визначення ефективності вакцини і побічних реакцій; тривалості спостереження (зазвичай 1 – 2 роки, але не менше 6 міс). Вимірювання ефективності, встановлення частоти і типів побічних реакцій (рандомізоване польове дослідження) [6].

VI фаза. Постліцензійний контроль якості вакцин. Продовження дослідження частоти і сили побічних реакцій, реальної ефективності в польовому досліді (суцільне польове дослідження) [6].

### **Фази клінічних випробувань лікарських засобів.**

I фаза. Новий продукт вперше випробовують на людях. Цілі цієї фази дослідження пов'язані з безпекою продукту. Зазвичай заохочують від 20 до 100 здорових волонтерів (добровольців), яких госпіталізують в спеціальний центр. Якщо випробування на здорових добровольцях неможливо (ЛЗ для лікування онкологічних захворювань, СНІДу та ін.) або безглуздо, то можна отримати дозвіл на проведення першої фази дослідження на пацієнтах з певним патологічним станом. Як правило, здорові волонтери отримують винагороду. Найчастіше добровольці – чоловіки і жінки 25 - 30 років (жінки не вагітні і не годують); якщо препарат розрахований на застосування в педіатрії, то на більш пізніх стадіях можуть брати участь діти (нерандомізоване КД) [4].

II фаза. Оцінюють ефективність і безпеку препарату у пацієнтів із захворюванням, для лікування якого він і був розроблений. Часто це плацебо-контрольовані дослідження. Іноді цю фазу КД поділяють ще на дві фази. Мета першої з них – оцінка короткострокової безпеки ЛЗ. Другої – доказ клінічної ефективності ЛЗ і визначення терапевтичного рівня дозування при випробуванні на групі пацієнтів. Число пацієнтів на цьому етапі варіює від 40 до 300 і залежить від розміру ефекту, що очікується. Якщо планований ефект значний, досить невеликого числа пацієнтів, щоб довести статистичну значущість експерименту. З іншого боку, якщо ефект виражений в недостатній мірі, пацієнтів необхідно набагато більше (рандомізоване або нерандомізоване КД) [4].

III фаза. ЛЗ відчують на великих групах пацієнтів (сотні людей) різного віку, з різною супутньою патологією, в численних науково-дослідних центрах різних країн. Дослідження цієї фази часто бувають рандомізованими контрольованими. В них вивчають всі аспекти лікування, включаючи оцінку

показника «ризик / користь». На підставі результатів КД Державний фармакологічний центр України приймає рішення про реєстрацію або відмову в реєстрації ЛЗ [4].

VI фаза. Настає після того, як ЛЗ отримав дозвіл на застосування. Цю фазу часто називають постмаркетинговою (післяреєстраційною). Мета досліджень – виявлення відмінностей нового ЛЗ від інших препаратів в даній фармакологічній групі, порівняння його ефективності з аналогами, уже реалізованими на ринку, демонстрація користі з точки зору економіки охорони здоров'я, а також виявлення та визначення раніше невідомих або неправильно визначених побічних ефектів і чинників ризику. В результаті безпека і ефективність ЛЗ можуть бути періодично переглянуті відповідно до нових клінічних даних по його застосуванню (суцільне / рандомізоване клінічне / польове дослідження) [4].

Критерії включення і виключення. **Критерії включення** пацієнтів (обстежуваних). Необхідні для опису популяції (генеральної сукупності), якій відповідають включені в дослідження пацієнти.

**Критерії виключення.** Необхідні для створення однорідної вибірки, тобто меншої варіабельності перемінних в початковому стані і в оцінці величини ефекту втручання. З числа учасників КД виключають особи з важкими супутніми хворобами, станами, що загрожують життю або що заважає виконувати умови експерименту (наприклад, з деменцією). Таким чином статистична чутливість експерименту зростає [11].

**Згода учасників.** В ідеалі всі пацієнти, які підходять під критерії включення, повинні брати участь у випробуванні. На практиці ж не всі пацієнти дають згоду. Одні можуть віддати перевагу одному з перевірених методів лікування і не бажають надавати її випробуваному методу. Інші в принципі не хочуть бути об'єктом дослідження або обирають інший спосіб лікування. Таких пацієнтів в дослідження не включають. Необхідно, щоб відгук (response rate), тобто частка людей, які відгукнулися на прохання брати участь в дослідженні, був досить високий, не менше 80%. Пацієнти

будуть слідувати рекомендаціям в залежності від прийнятності дослідження. Результати лікування таких пацієнтів вище і не залежні від лікування. Випробовувані, активно вибирають деякий метод лікування, лікуються старанніше, правильніше виконують призначення. Це властивість людей називають акуратністю або старанністю, але частіше – **комплаєнс** [6].

Планування кількості учасників. Кількість включених в експеримент пацієнтів (розмір вибірки) має бути обґрунтована, при цьому виходять з:

- передбачуваного рівня ефективності;
- структури дослідження;
- заздалегідь встановленого порога статистичної значущості виявлення ефекту;
- поширеності захворювання.

При плануванні дослідження розраховують, щоб кількість пацієнтів була достатньою для виявлення передбачуваного ефекту. Обчислення досить складні, їх виконують за допомогою статистичних програм [6].

**Рандомізація** – випадковий розподіл пацієнтів по групах. Її мета - мінімальні відмінності між групами, за всіма ознаками носять випадковий, а не навмисний характер. З принципу випадкового комплектування груп виходить методологія статистичного аналізу даних: відмінності груп по визначенню випадкові [4].

Рандомізацію проводять різними способами: використання таблиць випадкових чисел, комп'ютерних програм. Іноді рандомізацію підмінюють псевдорандомізацією (розподіл в групи по першій букві імені, даті народження, номеру медичної карти, дню тижня надходження до клініки і т. д.). Її застосування може вплинути на правильність формування вибірки і, відповідно, на оцінку результатів. Найстрашніший несприятливий наслідок псевдорандомізації - буде відома приналежність кожного пацієнта до конкретної групи (основної або контрольної). Таким чином, не буде виконана головна умова рандомізації – приховування її результатів; не буде реалізована найважливіша її функція – забезпечення сліпого характеру

дослідження. У дослідженнях, де не було вжито заходів по приховуванню результатів рандомізації або приховування було недостатнім, оцінка ефективності втручання виявилася завищена приблизно на 25%. Для забезпечення приховування приймають надійні технічні заходи (наприклад, після реєстрації пацієнта, що дав згоду на випробування, інформацію про нього заносять в БД організатора дослідження) [6].

**Плацебо.** При оцінці ефективності нового препарату виникає питання про його дієвість, тобто здібність зменшити ймовірність розвитку несприятливих результатів в порівнянні з відсутністю втручання. У контрольній групі відсутність втручання може бути психологічно неприйнятною для пацієнтів, приводячи до невиконання ними режиму випробування. Хворі, що залишилися без лікування, переходять на самолікування. Саме тому пацієнтам контрольної групи дають речовину (проводять процедури), яка не відрізняється від активного втручання. Зазвичай плацебо - це лікарська форма, позбавлена активного компонента, наприклад таблетована форма, ідентична активній за кольором та формою, але містить тільки індиферентну речовину – каолін або крохмаль, для ін'єкційних форм - ізотонічний розчин хлориду натрію [1]. Застосування плацебо не завжди можливо, а іноді і неетично, наприклад, коли хворих неприпустимо позбавляти ефективного лікування. Тоді контрольній групі призначають стандартне лікування і плацебо, а основній групі - стандартне лікування і досліджуваний препарат. Дієвість нового ЛЗ легше показати в порівнянні з плацебо, при порівнянні з уже існуючим ЛЗ треба довести більший або такий же ефект нового препарату [6].

Вважають, що застосування плацебо дає позитивний ефект, «ефект плацебо». Сприятливий ефект плацебо пов'язаний з його психологічною дією на хворого. Плацебо має незначний вплив тільки на результати, що відображають суб'єктивне стан хворого (якість сну, інтенсивність болю). На клінічно важливі результати прийом плацебо не впливає (тривалість життя, тривалість ремісії, функціональний дефект та ін.) [1].

Труднощі призначення препарату. Незалежно від характеру втручання (лікувальне, діагностичне, профілактичне) воно повинно бути ясно описано і стандартизовано.

При призначенні деяких втручань підбір дози не викликає труднощів: парентеральне введення препарату за схемою забезпечує надходження в організм певної кількості активної речовини. Застосування пероральних форм препаратів вже призводить до труднощів в дозуванні. Залежно від комплайенса пацієнти можуть не прийняти добову дозу, а в разі виражених побічних ефектів – і зовсім її зменшити. Є втручання, дозувати які важко. До них відносять оперативні втручання, мануальну терапію, голкорексфлексотерапію [4].

В ході КД зазвичай припиняють лікування, раніше призначене пацієнтові. Термін після припинення минулого лікування і до початку КД встановлюють таким чином, щоб зменшилась концентрація активної речовини. Якщо пацієнти основної групи приймають додаткові препарати (коінтервенція), то може виникнути зміщення результатів у бік більш високої ефективності. Якщо пацієнти контрольної групи використовують ті ж препарати, що і в основній групі (контамінація, забруднення), то результат може бути зміщений у бік неефективності препарату [6].

У випробуванні вживають заходів щодо запобігання контамінації і коінтервенції і щодо підвищення комплайенса пацієнтів і персоналу у виконанні запропонованих протоколом дій. Один зі способів - проведення вступного етапу до випробування. На цьому етапі пацієнтів, які не дотримуються режиму виявляють, наприклад, шляхом визначення в сечі речовин, введених в препарат в якості мітки. Потім в випробування включають тільки виконавчих пацієнтів. Коінтервенція і контамінація майже неминучі, їх необхідно враховувати при аналізі даних [4].

**Результати** ( «цільові» ознаки) – події, за якими будуть оцінювати ефективність лікування або інших втручань. Види результатів:

- клінічно важливі результати (летальність, тривалість життя, частота загострень, збереження працездатності);

- проміжні;
- непрямі;
- сурогатні результати [2].

Якість життя. При оцінці ефективності втручання не слід забувати про оцінку якості життя. Іноді невеликого збільшення тривалості життя можна досягти неприйнятними стражданнями в процесі лікування, наприклад, в онкології. Для оцінки якості життя застосовують складні шкали, підсумкову оцінку на яких отримують в результаті підсумовування різноманітних відомостей (про інтенсивність болю, настроїв, стан дихання, здатність митися самостійно, обслуговувати себе) [3].

**Припинення випробування.** Тривалість КД планують виходячи з кількості учасників, очікуваної частоти випадків і відмінності між втручаннями (розміру ефекту), з планованої статистичної значущості результату. Проводити випробування до того моменту, коли його результат стане статистично значущим, неправильно, оскільки рано чи пізно можна досягти статистично значущих відмінностей. Саме тому тривалість КД встановлюють заздалегідь [11].

У тривалих випробуваннях правила припинення КД встановлюють в зв'язку з необхідністю дотримання безпеки учасників і з можливим отриманням переконливих результатів на користь одного з досліджуваних втручань [2].

Випробування з аналізом даних в залежності від призначеного чи отриманого лікування. Результати контрольованих рандомізованих випробувань можна аналізувати і представляти двома способами: або на підставі факту призначення того чи іншого лікування при рандомізації, або на підставі лікування, отриманого пацієнтом фактично. Правильне уявлення результатів залежить від постановки питання [6].

- Якщо питання в тому, яка тактика лікування найкраща для прийняття клінічного рішення, то слід застосовувати аналіз, що виходить із лікування, призначеного при рандомізації, незалежно від того, чи всі пацієнти насправді отримували це лікування. Цей підхід називають аналізом в залежності від призначеного лікування (intention to treat analysis) [4]. Переваги такого підходу: поставлене запитання відповідає тому, яке зазвичай цікавить клініциста при призначенні лікування, а порівнювані пацієнти дійсно розподілені по групах випадковим чином. Недолік: якщо багато пацієнтів не отримували запропонованого лікування, то відмінності між експериментальною і контрольною групами зникають, ймовірність негативного результату дослідження зростає. В такому випадку відсутність відмінностей між групами можна трактувати по-різному: або експериментальне втручання насправді неефективно, або воно просто не було застосовано [3].

- Якщо нас цікавить, чи дійсно експериментальне лікування краще контрольного. В цьому випадку для відповіді більше підходить аналіз, що виходить із отриманого лікування, тобто оцінка ефекту того лікування, яке кожен хворий дійсно отримував і незалежно від того, яке лікування йому було призначено при рандомізації. При цьому з'ясовують механізм досліджуваного ефекту. Недолік цього підходу: якщо більшість пацієнтів не отримували запропонованого лікування, випробування перестає бути рандомізованим і стає звичайним когортним дослідженням [6]. Це означає, що всі відмінності між групами, виключаючи спосіб лікування, повинні бути якимось чином нівельовані (шляхом введення обмежень, підбору пар, поділу на підгрупи або стандартизації) для досягнення повної сумісності, як це відбувається при неекспериментальних дослідженнях [4].

**Міжнародні вимоги.** Основа проведення КД – документ міжнародної організації «Міжнародної Конференції по Гармонізації» (ICH). Цей документ називають «Guideline for Good Clinical Practice (GCP)» ( «Опис стандарту



GCP», GCP часто перекладають як «Належна (якісна) клінічна практика») [11].

КД необхідно проводити відповідно до базових етичних принципів Гельсінської Декларації, стандарту GCP і діючих нормативних вимог. До початку КД необхідно оцінювати співвідношення можливого ризику з очікуваною користю для випробуваного і суспільства. На чолі кута - принцип пріоритету прав, безпеки та здоров'я випробуваного над інтересами науки і суспільства. Випробуваний може бути включений в дослідження тільки на підставі добровільної інформованої згоди, отриманої після детального ознайомлення з матеріалами дослідження. Цю згоду затверджують підписом пацієнта (уповноваженої особи) [10].

КД має бути науково обґрунтовано, докладно і ясно описано в протоколі дослідження. Оцінка співвідношення ризиків і користі, а також розгляд і схвалення протоколу дослідження та іншої документації, пов'язаної з проведенням КД, входять в обов'язки Незалежної етичної комісії (НЕК). Після отримання схвалення від НЕК можна приступати до проведення КД [10].

Розробка ЛЗ і їх КД – процедури дуже дорогі. Деякі фірми, що прагнуть знизити вартість випробувань, проводять їх спочатку в країнах, де вимоги і вартість значно нижче, ніж в країні фірми-розробника. Так, багато вакцин спочатку були випробувані в Індії, Китаї та інших країнах третього світу. Як II-III етапи КД використовували і благодійні поставки вакцин в країни Африки і Південно-Східної Азії [11].

**Принципи якісних клінічних випробувань.** В Україні проведення клінічних досліджень регламентується наказами МОЗ України №690 від 23 вересня 2009 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісії з питань етики», №944 від 14 грудня 2009 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів», №1169 від 26 вересня 2017 «Лікарські засоби. Належна клінічна

практика 42-7.0:2008». Стандарти наведені в зазначених наказах ідентичні Керівництву з належної клінічної практики (Consolidated GCP) Міжнародній конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації фармацевтичних продуктів, призначених для застосування людиною (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH), яка підготовлена Асоціацією міжнародних фармацевтичних виробників, Міжнародною конфедерацією товариств споживачів. Належна клінічна практика: міжнародний етичний і науковий стандарт планування і проведення досліджень за участю людини як суб'єкта, а також документального оформлення та подання результатів таких досліджень [7].

Дотримання зазначеного стандарту служить для суспільства гарантією того, що права, безпека та благополуччя суб'єктів дослідження захищені, узгоджені з принципами, закладеними Гельсінкською декларацією Всесвітньої медичної асоціації, і що дані КД достовірні [10].

Мета справжнього національного стандарту встановлення єдиних з країнами Європейського Союзу, США і Японією правил, що сприяють взаємному визнанню даних КД уповноваженими органами названих країн [11].

Принципи якісних КД (GCP) [14].

- КД необхідно проводити відповідно до базових етичних принципів Гельсінкської декларації, правил GCP і діючих нормативних вимог.

- До початку КД повинна бути проведена оцінка співвідношення передбачуваного ризику з очікуваною користю для пацієнта і суспільства. КД може бути розпочато і продовжено тільки в разі переважання очікуваної користі над ризиком.

- Права, безпека і здоров'я випробуваного важливіші за інтереси науки і суспільства.

- Обґрунтуванням планованого КД повинні служити дані доклінічного і клінічного вивчення досліджуваного препарату.

- КД має бути науково обґрунтоване, докладно і ясно описано в протоколі дослідження.

- КД проводять відповідно до протоколу, завчасно затвердженому / схваленому Незалежною етичною комісією.

- Відповідальність за надання медичної допомоги пацієнту може взяти тільки кваліфікований лікар.

- Всі особи, які беруть участь в проведенні КД, повинні мати професійну освіту і досвід, відповідний поставленим завданням.

- Випробуваний може бути включений у випробування тільки на підставі добровільної інформованої згоди, отриманої після детального ознайомлення з матеріалами дослідження.

- Збір, обробка та зберігання інформації, отриманої в ході КД, повинні забезпечувати точне і правильне уявлення, пояснення і підтвердження даних.

- Документи, що дозволяють встановити особу випробуваного, необхідно зберігати потай від неуповноважених осіб.

- Виробництво та збереження досліджуваного препарату, а також поводження з ним здійснюють відповідно до Правил організації виробництва і контролю якості ЛЗ, або Good Manufacturing Practice (GMP). Препарат використовують відповідно до затвердженого протоколом дослідження [14].

Документи, необхідні для проведення рандомізованого клінічного випробування [10]:

- протокол дослідження і поправки до нього;
- форма письмової інформованої згоди, її подальші редакції;
- матеріали для залучення досліджуваних у дослідження (наприклад, рекламні оголошення);

- брошура дослідника;
- інформація про безпеку досліджуваного препарату;
- інформація про виплати і компенсації випробуваним;
- CV (curriculum vitae) дослідника на даний момент та / або інші матеріали, що підтверджують його кваліфікацію;

- будь-які інші документи, які можуть бути необхідні Незалежній етичній комісії для виконання своїх обов'язків [10].

**Положення про Незалежну етичну комісію.** Основне завдання НЕК – захист прав і здоров'я досліджуваних, а також гарантія їх безпеки. НЕК отримує на розгляд документи, зазначені вище (документи, необхідні для проведення РКД) [4].

НЕК розглядає питання про проведення КД у встановлені терміни і дає письмовий висновок, вказуючи назву дослідження, розглянуті документи і дату одного з наступних можливих рішень:

- дозвіл на проведення дослідження;
- вимоги про внесення змін до наданої документації для отримання дозволу на проведення випробування;
- відмова в дозволі на проведення дослідження;
- скасування / призупинення наданих раніше дозволів на проведення дослідження [4].

НЕК оцінює кваліфікацію дослідника на підставі його CV на даний момент та / або іншої необхідної документації, отриманої за запитом НЕК [4].

У процесі дослідження НЕК розглядає документацію з частотою, що залежить від ступеня ризику випробовуваних, але не рідше одного разу на рік.

Якщо протокол вказує на неможливість отримання згоди випробуваного або його законного представника до моменту включення в дослідження (наприклад, при терапії невідкладних станів), НЕК повинна переконатися в тому, що в наданому протоколі та / або іншій документації повноцінно відображені етичні аспекти цього дослідження [4].

Щоб уникнути необґрунтованої заінтересованості або примусу випробовуваних НЕК розглядає порядок і суми виплат випробуваним.

До складу НЕК має входити достатня кількість осіб, що володіють необхідним досвідом і кваліфікацією для експертної оцінки наукових, медичних і етичних аспектів планованого дослідження [5].

До складу НЕК рекомендовано включення:

- не менше п'яти членів; серед них:
- одного члена і більше не науковця;
- одного члена і більше не співробітника медичного закладу / дослідного центру, в якому проводять випробування [5].

Тільки члени НЕК, які не є співробітниками дослідника або спонсора, можуть брати участь в голосуванні з питання дозволу / схвалення дослідження. НЕК оформляє список своїх членів із зазначенням їх кваліфікації. НЕК діє відповідно до затверджених стандартними процедурами, веде необхідну документацію і веде протокол засідання. Його діяльність повинна відповідати Правилам GCP і діючих нормативних вимог [4]. На офіційних засіданнях НЕК приймає рішення за наявності кворуму, визначеного відповідним положенням. Тільки члени НЕК, безпосередньо беруть участь у розгляді документації з дослідження і його обговоренні, можуть голосувати і давати рекомендації з отримання дозволу на проведення випробування. Дослідник надає інформацію НЕК з будь-яких аспектів дослідження, однак не бере участі в дебатах або в голосуванні з питання дозволу на проведення випробування [5].

**Інформована згода.** Доктрина інформованої згоди означає, що лікар, перш ніж попросити у пацієнта згоду на проведення курсу лікування або окремої процедури, які пов'язані з ризиком і мають альтернативи, повинен надати пацієнтові наступну інформацію [4]:

- суть запропонованого лікування (процедури);
- ризики і вигоди рекомендованих заходів, ступінь небезпеки самих несприятливих наслідків (загибелі або важкої інвалідності);
- альтернативні методи лікування (процедури), ризики, небезпека несприятливих наслідків;

- наслідки відкладеного або нерозпочатого лікування;
- ймовірність успішного результату, прояв цього успіху;
- можливі проблеми і тривалість періоду реабілітації і повернення пацієнта до нормального для нього обсягу діяльності;
- інші супутні відомості у формі відповідей на питання, виклад аналогічних випадків зі свого досвіду, досвіду бригади та ін. [4].

Інформація повинна бути надана в доступній для пацієнта формі, зрозумілою для нього мовою. Питання про компетентність рішення часто виникає при явній недієздатності пацієнта (діти, особи, визнані недієздатними в силу психічних порушень та ін.) Тут рішення приймають за тими ж схемами, за участю опікунів або піклувальників. Щодо безхатків рішення приймають соціальні працівники, спеціально на це уповноважені. Якщо в сім'ї або в органах опіки немає єдиної думки, то питання про опікуна вирішує суд. Добровільність - відсутність будь-якого зовнішнього тиску (загроза, підкуп, кабальні фінансові умови) на пацієнта при ухваленні рішення, особливо при підписанні письмових згод або відмов [2].

### **Клінічні рекомендації. Протоколи діагностики та лікування**

У багатьох країнах національні програми розробки клінічних настанов і протоколів діагностики та лікування підкріплені докладною методологією їх створення, а в 2002 році методологія розробки клінічних настанов була підготовлена і Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я. Більш того, в 2002 році була утворена Міжнародна мережа розробників клінічних настанов і протоколів - Guidelines International Network (GIN), до якої увійшли розробники з 56 країн [12].

На даний момент в рамках реалізації Постанови Уряду України від 16 лютого 2004 році «Про стандартизацію в галузі охорони здоров'я», уповноваженим органом в галузі охорони здоров'я в особі Міністерства

охорони здоров'я України (далі - уповноважений орган), проводиться активна розробка і впровадження в медичну практику КР і ПДЛ [13].

Одним з основних критеріїв, необхідних для розробки КР і ПДЛ, що відповідають сучасним вимогам забезпечення якості в охороні здоров'я, є широке використання методів і принципів доказової медицини - залучення результатів правильно виконаних сучасних наукових досліджень, як основного фундаменту критичної оцінки клінічної інформації. Впровадження принципів доказової медицини в практику охорони здоров'я передбачає оптимізацію якості медичної допомоги з точки зору безпеки, ефективності і вартості. Сучасна науково-обґрунтована медична практика вимагає від лікаря, щоб діагностика захворювань, призначення ефективного лікування, мінімізація негативних наслідків втручань ґрунтувалися тільки на найнадійнішій інформації [15].

Насьогодні в світі розроблені декілька методик, що забезпечують достовірність і високу якість при створенні протоколів та настанов. Наприклад, «необхідні елементи доброякісних КД», запропоновані Американським інститутом медицини (US Institute of Medicine); спеціальні керівництва зі створення КР (розроблені SIGN, NZGG, WHO та ін.); міжнародний опитувальник AGREE, який уніфікує оцінку і підготовку клінічних настанов [15].

Таким чином, методологія розробки ПДЛ і КР, здійснювана з позицій доказової медицини, повинна базуватися, в першу чергу, на пошуку і систематичному узагальненні достовірних і сучасних наукових доказів. Це дає можливість з урахуванням новітньої і достовірної інформації оптимізувати або нівелювати вплив на рішення лікаря таких багато в чому суб'єктивних факторів, як інтуїція, кваліфікація, думки авторитетних колег, рекомендації популярних посібників і довідників [8].

Сучасні вимоги, що пред'являються до розробки КР і ПДЛ [3]:

1) Розробка КР і ПДЛ проводиться для забезпечення найкращих клінічних результатів у лікуванні і профілактиці захворювань, що найбільш часто зустрічаються і соціально значущі для суспільства.

2) Процес формування КР і ПДЛ ґрунтується в першу чергу на врахуванні інтересів і запитів споживачів клінічних послуг.

3) КР і ПДЛ повинні складатися з урахуванням найсучасніших наукових даних, із забезпеченням високого ступеня доказовості кожної рекомендації.

4) Структура створюваних КР і ПДЛ повинна бути простою, зрозумілою, легко відтворюється в друкованому та електронному форматах.

5) При розробці, впровадженні та моніторингу КР і ПДЛ необхідно враховувати реальні економічні, клінічні, адміністративні та інші умови існуючої системи охорони здоров'я, в рамках якої дані КР і ПДЛ будуть функціонувати, для забезпечення їх максимальної життєздатності.

6) При використанні КР і ПДЛ повинні легко адаптуватися до особливостей окремого пацієнта.

7) Після впровадження КР і ПДЛ в клінічну практику необхідно здійснювати безперервний моніторинг їх ефективності і оцінювати їх вплив на діяльність практичної охорони здоров'я.

8) Для існуючих КР і ПДЛ необхідно проведення регулярного періодичного перегляду і оновлення з урахуванням нових наукових доказів [3].

Процес створення КР і ПДЛ повинен бути продуманим і систематизованим і включати в себе розробку всього пакета супровідних документів, з використанням уже наявного в країні досвіду і зарубіжних напрацювань в цій галузі, використовуючи стандартний загальноприйнятий і науково - обґрунтований підхід, і чіткі еволюційні алгоритми процесу розробки (рис. 12) [3].



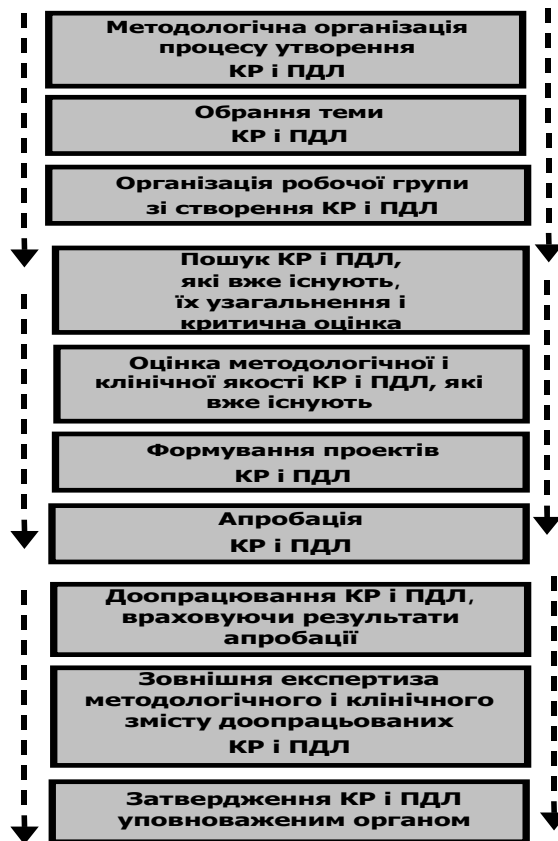


Рисунок 12. Алгоритм процесу розробки КР і ПДЛ

Формалізований (стандартизований) процес розробки КР і ПДЛ позитивно відбивається на їх якості, дозволяючи значно скоротити часові та фінансові витрати на їх створення. Крім того, єдиний підхід забезпечує прозорість процесу складання посібників [4].

Організація розробки КР і ПДЛ. Створення КР і ПДЛ - складний процес, який вимагає тривалого часу. Терміни їх розробки можуть варіювати в залежності від: обсягу інформації, що вивчається, яка відноситься до теми літератури, яка повинна бути критично оцінена, кількості консультацій, тривалості експертизи КР і ПДЛ, а також часу, необхідного на затвердження уповноваженим органом, і найважливіше, завантаженості членів робочої групи (табл. 3) [4].

Таблиця 3. Приблизний час розробки КР і ПДЛ

Формування робочої групи, вибір теми	Пошук існуючих КР і ПДЛ, їх узагальнення і розробка	Апробація	Доопрацювання і оцінка клінічної відповідності	Експертиза і затвердження
--------------------------------------	---	-----------	--	---------------------------

	проектів власних КР і ПДЛ				
	Для КР	Для ПДЛ			
1 міс	6 міс	3 міс	6 міс	1 міс	1 міс

Крім того, первинна підготовча і погоджувальна робота повинна бути проведена ще до початку процесу розробки КР і ПДЛ, визначеного, наприклад, наказом уповноваженого органу про створення КР і ПДЛ. Повинні бути продумані покрокові етапи процесу, визначені основні учасники, які будуть задіяні на тому чи іншому етапі роботи, розраховані необхідні ресурси і кошти, які знадобляться для процесу створення і впровадження конкретних КР і ПДЛ. Необхідні активні дії представників основних залучених сторін, і в першу чергу, висока зацікавленість уповноваженого органу охорони здоров'я, що регулює ці питання [4].

Для створення повноцінних посібників і протоколів, що відповідають більшості вимог сучасної охорони здоров'я, необхідно залучення самих різних структур: від міністерства охорони здоров'я до неурядових асоціацій пацієнтів, практичних клініцистів різних напрямків, в т.ч. провідних фахівців з НДІ і медичних ВУЗів, головних лікарів клінік, а також досвідчених лікарів первинної ланки охорони здоров'я та середній медичний персонал [3].

Координація діяльності по створенню протоколів та настанов повинна здійснюватися певною провідною організацією, яка, як правило, визначається уповноваженим органом в галузі охорони здоров'я (далі - уповноваженим органом) на конкурсній основі, або спеціальним відділом в структурі уповноваженого органу або іншої відповідальної організації. В рамках його роботи має бути передбачено наявність достатніх фінансових і матеріальних ресурсів, високо кваліфікований персонал і добре розвинена інфраструктура. Також ця організація повинна мати достатній авторитет і підтримку МОЗ та інших зацікавлених організацій, в т.ч. представництв міжнародних медичних програм і місцевих лікарських асоціацій [2].

Всі створювані протоколи і керівництва повинні проходити експертизу і схвалюватися Експертною радою по стандартизації в охороні здоров'я (далі - Експертною радою), перш ніж будуть впроваджені в практику. В іншому випадку не вдасться досягти однаковості застосування створюваних протоколів та настанов на всій території країни, і зусилля фахівців можуть бути витрачені марно [4].

Також провідна організація, що здійснює основну роботу по створенню і реалізації КР і ПДЛ, спочатку готує необхідний пакет документів, що забезпечують цей процес, затверджує їх в уповноважених структурах, а також проводить детальний аналіз наявної законодавчої бази, яка охоплює, так чи інакше, питання розробки і застосування КР і ПДЛ [3].

Визначення теми КР і ПДЛ обумовлюється найбільшою актуальністю і затребуваністю їх для практичної охорони здоров'я. Темі КР і ПДЛ повинні охоплювати ті галузі медицини, де вони дійсно можуть поліпшити якість медичної допомоги. Перелік нозологій для розробки КР і ПДЛ визначається експертною радою уповноваженого органу за такими основними параметрами: поширеність / захворюваність, високий рівень ускладнень і летальності, соціальна значущість (високий рівень втрати працездатності, інвалідизації), економічна затратність, взаємна конфліктність існуючих підходів та ін. [2]

Побудова списку КР і ПДЛ має ґрунтуватися на базі існуючих міжнародних класифікаторів і каталогізаторів хвороб, таких, наприклад, як МКХ, SNOMED, RСС та ін. З об'єктивних методів вибору актуальних нозологій, для яких будуть розроблятися протоколи і керівництва, на даний момент зручно використовувати вибірку за частотним аналізом зустрічаємості того чи іншого захворювання, високою затратністю або найбільшою соціальною значущістю [12].

Для відбору найбільш важливих тем, за якими будуть розроблятися КР і ПДЛ, також доцільно використовувати такі критерії [11]:

- відсутність єдиного погляду на діагностику, профілактику і лікування захворювань, що підтверджується відмінностями в підходах до лікування і його результатах;
- наявність доведених ефективних методів лікування, здатних привести до зниження смертності та частоти розвитку ускладнень;
- наявність втручань, пов'язаних з підвищеним ризиком виникнення ятрогенних ускладнень;
- на момент створення рекомендацій, по даній темі в Україні ще не існує КР і ПДЛ, заснованих на ДМ [11].

До початку розробки КР і ПДЛ, повинні бути охарактеризовані їх мета, коло розглянутих проблем, а також вимоги, що пред'являються до кінцевого продукту його замовниками.

Як правило, за багатьма нозологіями в той чи інший період часу вже створювалися клінічні керівництва та протоколи, як організаціями державного підпорядкування, так і зарубіжними установами. Вони можуть бути взяті в якості базових документів і адаптовані до місцевих умов.

### **Приклади практичного застосування доказової медицини**

Розглянемо застосування принципів доказової медицини на прикладі серцево-судинних захворювань (ССЗ). Серед причин смерті у країнах Європи на першому місці знаходяться ССЗ. Це обумовлює активізацію ранньої діагностики, лікування захворювань та виявлення факторів ризику - для розробки індивідуальної тактики попередження серцево-судинних катастроф [17].

До несприятливих факторів ризику ССЗ відносять куріння, гіперхолестеринемію, інсулінорезистентність і цукровий діабет, артеріальну

гіпертензію. Практично всі фактори ризику є модифікованими, тобто на них можливо впливати, сприяючи їх зникненню або зменшенню їх несприятливого впливу [18].

Основні умови профілактики несприятливого впливу факторів ризику на розвиток і прогресування ССЗ, визначені у Європейських рекомендаціях щодо профілактики ССЗ такі [21]:

- припинення куріння;
- дотримання спеціальної дієти;
- підвищення фізичної активності;
- індекс маси тіла не повинен перевищувати  $25 \text{ кг/м}^2$ ;
- артеріальний тиск (АТ) не повинен перевищувати 140/90 мм рт.ст.;
- загальний холестерин – не більше 5 ммоль/л;
- холестерин ліпопротеїдів низької щільності не повинен перевищувати 3 ммоль/л;
- глюкоза крові не повинна перевищувати 6 ммоль/л [21].

Важливою передумовою до успішної профілактики є оцінка та стратифікація ризику ССЗ. Оцінку загального ризику проводять, використовуючи шкалу SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), яка базується на результатах великих європейських досліджень і дозволяє передбачити ризик смерті від атеросклерозу протягом наступних 10 років. Для проведення оцінки ризику аналізуються такі фактори ризику: стать, вік, куріння, систолічний АТ, загальний холестерин або відношення холестерин/холестерин ліпопротеїдів високої щільності. Критерієм високого ризику є імовірність смерті від серцево-судинних ускладнень  $\geq 5\%$  [16].

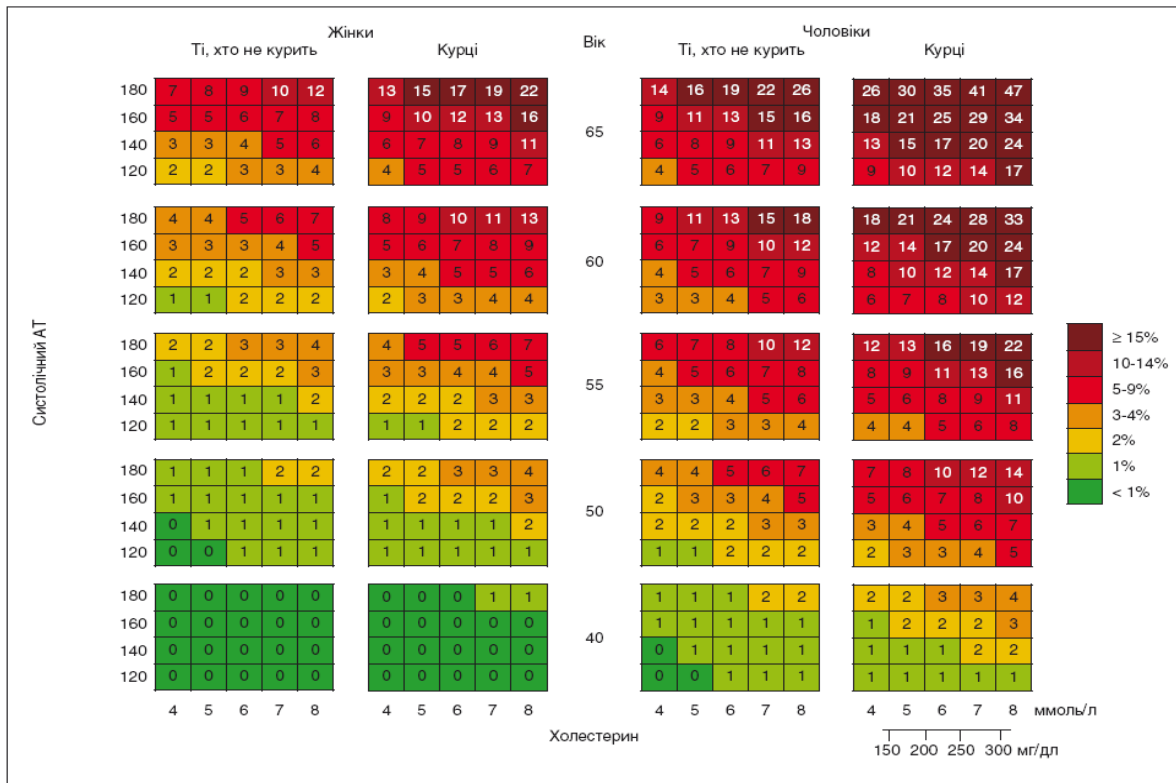


Рис. 13. Десятирічний рівень летальності від серцево-судинних захворювань у країнах Європи

Користуються шкалою наступним чином [16]:

1. Щоб оцінити сумарний 10-річний ризик смерті від серцево-судинних подій, у шкалі необхідно знайти з урахуванням статі, куріння (окремо – курить чи не курить) і віку клітинку, яка відповідає рівню систолічного тиску (мм рт.ст.) та загального холестерину (ммоль/л або мг%).
2. Щоб оцінити відносний ризик, слід співставити категорію ризику з такою у пацієнтів, які не курять, аналогічного віку і статі з рівнем АТ нижче 140/90 мм рт.ст. і загального холестерину менше 5ммоль/л.
3. Шкала допомагає оцінити результати переходу з однієї категорії в іншу. Наприклад, якщо пацієнт кине курити або зменшить рівень впливу інших факторів ризику.
4. Пацієнтам низького ризику необхідно рекомендувати підтримувати його на цьому ж рівні.

5. Максимальну увагу необхідно приділити людям, у яких імовірність смерті протягом 10 років становить  $\geq 5\%$  або досягнуть цього рівня у середньому віці [16].

Інший клінічний приклад – це фібриляція передсердь (ФП), яка є найпоширенішим хронічним порушенням серцевого ритму в загальній популяції і асоціюється з високим ризиком несприятливих серцево-судинних подій, зокрема інсульту [18].

Ідентифікація клінічних факторів ризику інсульту призвела до розробки різних схем оцінки ризику його розвитку. У більшості випадків пацієнтів штучно розподіляли на групи високого, середнього та низького ризику. Найпростіший метод – це індекс CHADS<sub>2</sub> [СН, АГ, вік, ЦД, інсульт (подвоєння ризику)] (табл. 4), який був запропонований на підставі результатів дослідження SPAF. При розрахунку індексу CHADS<sub>2</sub> перенесеними інсульту або ТІА привласнюють 2 бали, а віком  $\geq 75$  років, АГ, ЦД або СН – по 1 балу [18]. Індекс CHADS<sub>2</sub> може застосовуватися для швидкої початкової оцінки ризику інсульту. Якщо індекс CHADS<sub>2</sub> становить  $\geq 2$ , показана постійна антикоагулянтна терапія антагоністами вітаміну К (цільове МНВ 2,5; діапазон 2,0-3,0) за відсутності протипоказань. Подібний підхід дозволяє поліпшити результати у хворих на ФП у звичайній клінічній практиці. Як видно з табл. 7, є чіткий зв'язок між індексом CHADS<sub>2</sub> і частотою інсульту. Ризик інсульту вважають низьким, середнім і високим, якщо індекс CHADS<sub>2</sub> становить 0, 1-2 і  $> 2$ , відповідно [18].

Таблиця 4. Індекс CHADS<sub>2</sub> і частота інсульту

Індекс CHADS <sub>2</sub>	Число пацієнтів (n=1733)	Частота інсульту, % на рік (95% довірчий інтервал)
0	120	1,9 (1,2-3,0)
1	463	2,8 (2,0-3,8)
2	523	4,0 (3,1-5,1)

3	337	5,9 (4,6-7,3)
4	220	8,5 (6,3-11,1)
5	65	12,5 (8,2-17,5)
6	5	18,2 (10,5-27,4)

Скоректовану частоту інсульту розраховували на підставі багатофакторного аналізу (припускали, що пацієнти не отримують АСК) у госпіталізованих пацієнтів з ФП. Низьке число пацієнтів з індексом CHADS2 5 і 6 не дозволяє точно оцінити ризик інсульту у таких хворих. Частота інсульту в популяції поступово знижується, тому фактичний ризик інсульту у амбулаторних пацієнтів може відрізнятися від розрахункових показників [18].

Робоча група «Stroke in AF» порівняла 12 опублікованих схем оцінки ризику у пацієнтів з неклапанною ФП. Був зроблений висновок про те, що існуючі схеми мають суттєві і клінічно значущі відмінності один від одного. Більшість з них характеризувалися помірною точністю в прогнозі інсульту (показник близько 0,6). Крім того, відсоток пацієнтів, які були віднесені до різних груп ризику за допомогою різних схем, варіювався в широких межах. На підставі індексу CHADS2 більшість пацієнтів були віднесені до категорії середнього ризику, а у всій когорті показник склав 0,58 [15].

Автори даних рекомендацій пропонують відмовитися від використання категорій низький, середній і високий ризик (враховуючи їх низьке пророкуюче значення) і вважають за доцільне розглядати ризик як континуум. Ми рекомендуємо проводити більш детальний аналіз факторів ризику інсульту і вирішувати питання щодо антитромботичної терапії на підставі їх наявності (або відсутності). Такий підхід обґрунтовується результатами опублікованих досліджень, в яких ПАК мали перевагу перед АСК навіть у пацієнтів з середнім ризиком (індекс CHADS2 = 1, тобто за наявності одного фактора ризику) і рідко викликали великі кровотечі. Важливо підкреслити, що застосування антитромбоцитарних препаратів не супроводжувалося зниженням ризику небажаних явищ. Крім того, індекс



CHADS2 не включає в себе багато факторів ризику інсульту, а при всебічній оцінці ймовірності його розвитку слід враховувати інші фактори, що модифікують ризик (табл. 5) [18].

Таблиця 5. Індекс CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc і частота інсульту

<b>(а) Фактори ризику інсульту і тромбоемболій у хворих з неклапанною ФП</b>		
<b>Основні фактори ризику</b>	<b>Клінічно значущі неосновні фактори ризику</b>	
Інсульт, ТІА або системна емболія в анамнезі, вік $\geq 75$ років	СН або помірна/виражена систолічна дисфункція ЛШ (фракція викиду $\leq 40\%$ ), АГ, ЦД, жіноча стать, вік 65-74 роки, вада клапана серця	
<b>(б) Розрахунок індексу ризику в балах (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc</b>		
<b>Фактор ризику</b>	<b>Бали</b>	
Серцева недостатність/дисфункція лівого шлуночка	1	
Артеріальна гіпертонія	1	
Вік $\geq 75$ років	2	
Цукровий діабет	1	
Інсульт/ТІА/тромбоемболія	2	
Захворювання судин <sup>a</sup>	1	
Вік 65-74 роки	1	
Жіноча стать	1	
<b>Максимальне значення</b>	<b>9</b>	
<b>(в) Індекс CHA<sub>2</sub>DS<sub>s</sub>-VASc і частота інсульту</b>		
<b>Індекс CHA<sub>2</sub>DS<sub>s</sub>-VASc</b>	<b>Число пацієнтів (n=7329)</b>	<b>Частота інсульту, % на рік</b>
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

Перед початком антикоагуляції необхідно оцінити ризик кровотеч. Незважаючи на антикоагуляції у пацієнтів похилого віку частота внутрішньочерепної кровотечі значно нижча, ніж у минулому, і становить від

0,1 до 0,6%. Це може відображати знижену інтенсивність антикоагуляції, більш ретельний підбір дози або поліпшення контролю АГ. Частота внутрішньочерепних кровотеч збільшується при МНВ > 3,5-4,0, в той час як при МНВ 2,0-3,0 ризик їх додатково збільшується в порівнянні з таким при більш низьких значеннях МНВ [19].

Розроблено різні індекси для оцінки ризику кровотеч у хворих, які отримують антикоагулянтну терапію. Всі вони передбачають виділення груп низького, середнього та високого ризику (зазвичай великих кровотеч). Можна припустити, що ризик великих кровотеч при лікуванні АСК і антагоністами вітаміну К порівнянний, особливо у літніх людей [18]. Небезпека падінь, ймовірно, перебільшується, оскільки пацієнту необхідно падати більше 300 разів на рік, щоб ризик внутрішньочерепної кровотечі переважив користь ПАК у профілактиці інсульту [19].

На підставі обстеження когорти з 3978 європейців з ФП, які брали участь у EuroHeart Survey, був розроблений новий простий індекс ризику кровотечі – HAS-BLED (АГ, порушення функції нирок/печінки, інсульт, кровотечі в анамнезі або схильність до кровоточивості, лабільне МНВ, вік > 65 років, прийом ліків/алкоголю) (табл. 6) [19].

Таблиця 6. Індекс ризику кровотеч HAS-BLEED

Буква*	Клінічна характеристика	Число балів
H	Гіпертонія	1
A	Порушення функції печінки або нирок (по 1 балу)	1 або 2
S	Інсульт	1
B	Кровотеча	1
L	Лабільне МНВ	1
E	Вік >65 років	1
D	Ліки або алкоголь (по 1 балу)	1 або 2
		Максимум 9 балів

Цей індекс доцільно використовувати для оцінки ризику кровотечі у пацієнтів з ФП. Значення індексу  $\geq 3$  вказує на високий ризик. Однак необхідно дотримуватися обережності і регулярно контролювати стан

пацієнтів, які отримують антитромботичні засоби (антагоністи вітаміну К або АСК) [19].

### **Тестові завдання для контролю засвоєння матеріалу**

1. Контрольоване випробування - це:
  - A. ретроспективне
  - B. проспективне
  - C. поперечне
  - D. перпендикулярне
  
2. «Золотим стандартом» медичних досліджень називають:
  - A. перехресні дослідження
  - B. одиночне сліпе дослідження
  - C. рандомізовані контрольовані
  - D. парні порівняння
  
3. Метод, при якому ні хворий, ні лікар, що наглядає за ним, не знають, який метод лікування був використаний
  - A. подвійний засліплений
  - B. потрійний засліплений
  - C. одиночний засліплений
  - D. плацебоконтрольований
  
4. Безпечна неактивна речовина, що пропонується під видом ліків, яка не відрізняється від ліків за зовнішнім виглядом, смаком, запахом, текстурою, називається
  - A. біодобавка
  - B. аналог препарату, що досліджується

C. гомеопатичний препарат

D. плацебо

5. Дослідження, в котрому пацієнт не знає, а лікар знає, яке лікування отримує пацієнт, називається

A. плацебоконтрольоване

B. подвійне засліплене

C. потрійне засліплене

D. просте засліплене

6. Як створити умови, щоб в рандомізованому контрольованому дослідженні пацієнти, що отримують плацебо, не були ошукані:

A. лікуючий лікар отримує усну згоду пацієнта на проведення випробування

B. пацієнт підписує «Інформовану згоду» (де передбачена його згода на використання плацебо)

C. плацебо не чинить шкідливого впливу на організм, тому його застосування не вимагає згоди

D. пацієнт підписує згоду на госпіталізацію

7. Дослідження з випадково відібраною контрольною групою та наявністю впливу з боку дослідника називається

A. рандомізоване контрольоване клінічне випробування

B. нерандомізоване дослідження

C. обсерваційне дослідження

D. ретроспективне дослідження

8. В поняття «золотого стандарту» входять

A. подвійні-сліпі плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження

B. прості нерандомізовані дослідження

C. потрійні сліпі дослідження

D. подвійні-сліпі нерандомізовані дослідження

9. Свідоме, чітке і безпристрасне використання кращих із наявних доказів при прийнятті рішень про допомогу конкретним хворим - це одне з визначень поняття:

- A. біометрії
- B. доказової медицини
- C. клінічної епідеміології
- D. медичної статистики

10. За способом відбору пацієнтів, дослідження розрізняють на

- A. випадкові і складні
- B. рівноімовірні і неможливі
- C. рандомізовані і нерандомізовані
- D. первинні і третинні

11. Випадковий відбір спостережень носить назву

- A. рандомізація
- B. медіана
- C. мода
- D. ймовірність

12. За ступенем відкритості даних дослідження може бути

- A. відкритим або сліпим
- B. закритим або сліпим
- C. відкритим або рандомізованим
- D. рандомізованим або мультицентровим

13. З позиції доказової медицини лікар повинен приймати рішення про вибір методу лікування на підставі

- A. інформації з інтернету
- B. досвіду колег
- C. статті з рецензованого журналу з високим індексом цитування
- D. статті з невідомого джерела

14. Показники, що характеризують надійність інформації, приведеної в науковому журналі, це

- A. індекс достовірності
- B. індекс довіри
- C. індекс значимості
- D. індекс цитованості

15. Однією з передумов виникнення доказової медицини є

- A. обмеженість фінансових ресурсів, що виділяються на охорону здоров'я
- B. поява нових лікарських спеціальностей
- C. вдосконалення методів наукових досліджень
- D. розвиток математичної статистики

Еталони відповідей на тести:

1-B; 2-C; 3-A; 4-D; 5-D; 6-B; 7-A; 8-A; 9-B; 10-C; 11-A; 12-A; 13-C; 14-D; 15-A.

## Глосарій

**Абсолютний ризик** – абсолютна різниця між частотою розвитку небажаного ефекту при застосуванні лікарського засобу і частотою розвитку цього ж ефекту без його застосування

**Аналітичне дослідження** – присвячене виявленню причин виникнення і поширення хвороб

**Відносний ризик** – відношення частоти розвитку небажаного ефекту серед осіб, що піддавалися впливу фактору, який досліджується, до частоти розвитку аналогічного ефекту в групі осіб, що не піддавалися впливу цього фактору

**Відношення шансів** – показник, який використовується у медичній статистиці для кількісного визначення щільності зв'язку між ознаками в популяції

**Вибірка** – це спеціально відібрана частина популяції

**Вибіркове дослідження** – дослідження засноване на даних, що отримані під час вивчення захворюваності відносно малої частини населення – вибірки

**Вторинна кінцева точка** – характеризує покращення якості життя хворого або через зменшення захворюваності нелетальними формами ускладнень, або через полегшення клінічних ознак захворювання

**Доказова медицина** – розділ клінічної медицини, заснований на доказах

**Дослідження випадок-контроль** - аналітичне ретроспективне дослідження, метою якого є виявлення факторів ризику хвороби, що вивчається

**Динамічне дослідження** – передбачає систематичне вивчення інформації про захворюваність серед однієї і тієї ж групи населення

**Експериментального дослідження** – передбачає контрольоване втручання в природний перебіг захворювання з метою виявлення його причин

**Кінцевий клінічний результат** – явище, що має важливе значення для зміни показників здоров'я (одужання, інвалідизація, смертність, тривалість життя) та/або якості життя

**Клінічне дослідження** – експеримент, що проводиться в клініці, по оцінці потенційної ефективності лікувальних препаратів, способів діагностики, схем лікування хворих

**Клінічна епідеміологія** – методологічна основа доказової медицини, яка вивчає закономірності розповсюдження захворювань

**Кокранівське Співробітництво** – міжнародна некомерційна організація, що вивчає ефективність медичних засобів та методик шляхом проведення рандомізованих контрольованих досліджень

**Мета-аналіз** – науковий метод узагальнення (інтеграції) кількісних результатів однорідних досліджень, проведених у різний час різними авторами однієї й тієї ж медичної технології з метою одержання сумарних статистичних показників цих досліджень

**Наглядове дослідження** не передбачає втручання в природний процес виникнення і поширення хвороб

**Наукове дослідження** – організовується саме для отримання (підтвердження) нових даних

**Непрямий критерій ефективності** – лабораторний показник чи симптом, динаміка якого безпосередньо характеризує стан хворого та відображається на кінцевому клінічному результаті

**Одночасне дослідження** – може бути як описовими, так і аналітичними  
головна мета – отримання інформації про захворюваність населення на якусь хворобу за обмежений проміжок часу, при необхідності такі дослідження можуть повторюватися

**Описове дослідження** – передбачає отримання описових епідеміологічних даних, тобто даних про захворюваність

**Первинна кінцева точка** – провідний показник, який вказує на можливе подовження життя хворого (зменшення загальної летальності, смертності від захворювання)

**Польове дослідження** – проведене поза лікувально-профілактичними установами



**Популяція** – це велика група людей, що проживає в певному географічному регіоні і відтворює себе в ряді поколінь

**Проспективне дослідження** – передбачає вивчення інформації по мірі появи нових (свіжих) випадків хвороби, що не існували до початку дослідження

**Рандомізація** – випадковий розподіл пацієнтів по групах

**Ретроспективне дослідження** – засноване на вивченні інформації про випадки хвороби, які виникли у будь-який період часу в минулому

**Рутинне дослідження** – не передбачає отримання нових наукових даних, проводиться в рамках існуючих на даний момент наукових уявлень про причини виникнення і поширення хвороби

**Систематичний огляд** – наукове дослідження низки опублікованих окремих однорідних оригінальних досліджень з метою їх критичного аналізу та оцінки

**Сурогатні кінцеві точки** – параметри захворювання, які передбачають безпосередній або віддалений результат дії фактору

**Суцільне дослідження** – це дослідження, що проводиться в обсязі генеральної сукупності, яку в епідеміології частіше позначають терміном популяція

**Третинна кінцева точка** – це показник, який не має відношення до покращення якості життя чи його подовження, але може вказувати на можливість попереджувати захворювання через усунення факторів ризику

**GCP (Good Clinical Practice)** – належна клінічна практика – міжнародний стандарт етичних норм і якості наукових клінічних досліджень

**GIN (Guidelines International Network)** – Міжнародна мережа розробників клінічних настанов і протоколів

**GLP (Good Laboratory Practice)** – належна лабораторна практика – система норм, правил і керівництв, спрямованих на забезпечення достовірності результатів лабораторних досліджень

**GMP (Good Manufacturing Practice)** – належна виробнича практика – правила організації виробництва і контролю якості ЛЗ

**ICH** (International Conference on Harmonization) – Міжнародна конференція по гармонізації технічних вимог для реєстрації ЛЗ, які використовуються людиною

**MEDLINE** – найбільша бібліографічна база статей з медичних наук, створена національною медичною бібліотекою США

**SCORE** (Systematic Coronary Risk Estimation) – шкала оцінки серцево-судинного ризику

**CHA2DS2-VASc** – індекс оцінки ризику інсульту

**HAS-BLED** – індекс ризику кровотеч

## ЛІТЕРАТУРА

### Основна

1. Колесник Н. А. Теория и практика доказательной медицины / Н. А. Колесник, С. П. Фомина. - Київ : Полиграф Плюс, 2017. - 246 с.
2. Москаленко В. Ф. Методологія доказової медицини : підручник / В. Ф. Москаленко, І. Є. Булах, О. Г. Пузанова. — К. : ВСВ «Медицина», 2014. — 200 с.
3. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины : пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. - М. : МЕДИА СФЕРА, 2004. - 347 с.
4. Marik P.E. Evidence-Based Critical Care / P.E. Marik – Springer International Publishing, 2015. – 835 p.
5. Mikisek I. Evidence Based Management / I. Mikisek – Gabler Verlag, 2015. – 131 p.
6. Prasad K. Fundamentals of Evidence Based Medicine / K. Prasad – Springer India, 2014. – 154 p.

### Допоміжна

1. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Под ред. И.Н. Денисова, К.И. Сайткулова. - 3-е изд. М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. -288 с.
2. Пузанова О. Г. Інформаційне забезпечення доказової охорони здоров'я. Частина I. / О. Г. Пузанова, Т. С. Грузєва // Доказ. мед. – 2014. – № 4 (16). – С. 23-33.
3. Скакун М. П. Основы доказової медицини : монографія / М. П. Скакун. - Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. - 244 с.
4. Чернобровий В. М. Здоров'я, передхвороба, хвороба : медико-соціальні аспекти та оцінка. Фактори ризику. Превентивна медицина : посібник для студентів-випускників, лікарів-інтернів, лікарів загальної практики – сімейної медицини / В. М. Чернобровий, С. Г. Мелашенко, Т. М. Ткачук.

- Вінниця : Планер, 2013. – 80 с.
5. Чернобровий В.М. Загальна практика – сімейна медицина : основи інформатики, доказова медицина, скринінг-діагностика, диспансеризація, телемедицина : посібник для студентів–випускників, лікарів–інтернів, лікарів загальної практики–сімейної медицини. – Вінниця : ТОВ «Видавництво-друкарня ДІЛО», 2011. – 84 с.
  6. Шуляк В. І. Міжнародний досвід застосування інтегрованого клінічного протоколу в медичній практиці (огляд літератури) / В. І. Шуляк // Укр. мед. часопис. – 2010. – №5 (79). – С. 41-44.
  7. Howick J. The Philosophy of Evidence-Based Medicine / J. Howick. – Oxford : Blackwell-Wiley, 2011. - 238 p.

#### Електронні ресурси

1. **Best Evidence.** URL: <http://www.bestevidence.com/>
2. **BritishMedicalJournal.** URL: <http://www.bmj.com/specialties/evidence-based-practice>
3. **CanadianMedicalAssociation.** URL: <http://www.cma.ca/>
4. **Centre for Evidence-based Medicine at the University of Oxford.** URL: <http://www.cebm.net/>
5. **Clinical Evidence.** URL: <http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html>
6. **Cochrane Collaboration open learning material for reviewers.** URL: <http://www.cochrane-net.org/openlearning>
7. **Cochrane Library.** URL: <http://www.thecochranelibrary.com/>
8. **Current Controlled Trials.** URL: <http://www.controlled-trials.com/mrct>
9. **eGuidelines.** URL: <http://www.eguidelines.co.uk/>
10. **Evidence-Based Medicine.** URL: <http://ebm.bmj.com/>
11. **Canada Clinical Guidelines Database.** URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/>
12. **JAMAevidence.** URL: <http://www.jamaevidence.com/>
13. **Medscape.** URL: <http://www.medscape.com/>
14. **National Institute for Clinical Excellence.** URL: <http://www.nice.org.uk/>
15. **PRODIGY (Clinical Guidance).** URL: <http://prodigy.clarity.co.uk/>

16. **Supercourse Epidemiology, the Internet and Global Health.** URL: <http://www.pitt.edu/~super1>
17. **The Cochrane Collaboration.** URL: <http://www.cochrane.org/>
18. **The KT Clearinghouse. The Canadian Institute of Health Research.** URL: <http://ktclearinghouse.ca/cebm>
19. **UpToDate.** URL: <http://www.uptodate.com/>