Министерство здравоохранения Украины

Запорожский государственный медицинский университет

Кафедра внутренних болезней 1

С. М. Киселев

**ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ**

**ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Запорожье

2019

УДК 616-07/-08(075.8)

К-44

*Учебное пособие рекомендовано для издания Центральным методическим советом Запорожского государственного медицинского университета*

*(протокол № \_\_ от \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 201\_\_\_ р.)*

**Автор:**

*Киселев С. М.,* доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней 1 ЗГМУ

**Рецензенты:**

*Доценко С. Я.,* профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней 3 ЗГМУ;

*Сыволап В. В.,* профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными ЗГМУ.

|  |  |
| --- | --- |
| К-44 | **Киселев С. М.** Основные принципы доказательной медицины: учебн. пособ. / С. М. Киселев. – Запорожье: ЗГМУ, 2019 – 124 с. |

В пособии изложены основные понятия и принципы доказательной медицины, определена ее роль в современной клинической практике. Для студентов высших медицинских учебных заведений III-IV уровней аккредитации.

**УДК 616-07/-08(075.8)**

© Киселев С. М., 2019

© Запорожский государственный медицинский университет, 2019

**ЗМІСТ**

Список условных сокращений..…………………………………………………4

Вступление..………………………………………………………………………5

Актуальность…...…………………………………………………………………6

Происхождение доказательной медицины….…………………………………..7

Основные принципы доказательной медицины…...…………………………..12

Уровни доказательности и степени рекомендаций……………………………18

Ключевые понятия клинической эпидемиологии..……………………………23

Дизайн эпидемиологических исследований.…………………………………..40

Клинические исследования..……………………………………………………84

Клинические рекомендации. Протоколы диагностики и лечения.……….....101

Примеры практического использования доказательной медицины ………..108

Тестовые задания для контроля усвоения материала……...………………...114

Глоссарий……….……………………………………………………………....118

Литература ..…..………………………………………………………………..122

Электронные ресурсы...………………………………………………………..124

**Список условных сокращений**

БД – база данных

ОШ – отношение шансов

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДМ – доказательная медицина

ЭЧ – этиологическая часть

КИ – клиническое исследование

КЭ – клиническая эпидемиология

КР – клинические рекомендации

ЛС – лекарственное средство

МЗ – министерство здравоохранения

НЭК – независимая этическая комиссия

ПДЛ – протокол диагностики и лечения

РКИ – рандомизированное контролированное исследование

CV – curriculum vitae

GCP – Good Clinical Practice

GIN – Guidelines International Network

GMP – Good Manufacturing Practice

GLP – Good Laboratory Practice

ICH – International Council for Harmonisation

**Вступление**

Учебное пособие «Основные принципы доказательной медицины» содержит материалы для подготовки к практическому занятию и самостоятельной работы студентов по теме «Принципы доказательной медицины» содержательного модуля 5 «Общие вопросы внутренней медицины» модуля 1 «Основы внутренней медицины (эндокринология, гастроэнтерология, пульмонология, гематология, физиотерапия, общие вопросы внутренней медицины)» в соответствии с требованиями программы учебной дисциплины «Внутренняя медицина», специальности: 7.12010001 «Лечебное дело» и 7.12010002 «Педиатрия».

В пособии обоснована актуальность доказательной медицины в настоящее время, показаны предпосылки ее возникновения и распространения, определены основные понятия, принципы и аспекты доказательной медицины, ее роль в современной клинической практике, ключевые вопросы клинической эпидемиологии, которая является основой доказательной медицины, сформулированы требования для проведения клинических исследований, рассмотрены возможные варианты дизайна, их возможности и ограничения, принципы образования клинических рекомендаций, протоколов диагностики и лечения с учетом степени доказательности и уровня рекомендаций, приведены принципы практического применения доказательной медицины в виде шкал стратификации риска неблагоприятных событий, имеются тестовые задания для проверки усвоения материала, глоссарий содержит основные понятия, которые рассматриваются в руководстве, в конце издания приведены актуальные электронные ресурсы со ссылками на ведущие мировые базы доказательных медицинских данных.

**Актуальность**

Глобализация информационных процессов во всех сферах знаний и, в частности, в медицине поставила качественно новые проблемы выбора решения перед врачом, организатором здравоохранения и пациентом [1, 2, 3, 5, 6]. Даже в новых справочниках часто приводят устаревшие сведения, а рекомендации экспертов в учебниках и обзорах не подтверждаются доказательствами [1, 6]. Поток медицинской информации все возрастает - в мире издается около 40 000 медицинских и биологических журналов, в которых публикуются примерно 2 000 000 статей ежегодно [6, 9]. Практические врачи и руководители системы здравоохранения остро нуждаются в критической оценке информации [1].

Решить эти проблемы может только медицина, основанная на доказательствах (evidence-based medicine) или доказательная медицина. Сейчас она находится в центре внимания клиницистов, руководителей системы здравоохранения, юристов, пациентов и общественности [2, 3]. Доказательная медицина предусматривает добросовестное, обоснованное и основанное на здравом смысле использование лучших современных доказательств для лечения каждого пациента [5]. Согласно другому определению, доказательная медицина – это раздел медицины, который базируется на доказательствах, предусматривающие поиск, сравнение, обобщение и распространение полученных доказательств для использования в интересах больных [4, 6]. Практика доказательной медицины предусматривает объединение индивидуального клинического практического опыта с лучшими доступными независимыми клиническими доказательствами, полученные в результате проведения систематизированных исследований [9].

Практика доказательной медицины предусматривает объединение индивидуального клинического практического опыта с лучшими доступными независимыми клиническими доказательствами, полученные с систематизированных исследований [1]. Под индивидуальным клиническим практическим опытом понимают профессионализм и суждения, которые были получены отдельным клиницистом, средствами его клинической практики [5]. Под лучшими независимыми клиническими доказательствами понимают данные клинически релевантных исследований, часто в фундаментальных областях медицины, но в основном, клинических исследований с сохранением аккуратности и точности диагностических тестов (включая клинические обследования пациентов), оценки адекватности прогностических маркеров, а также эффективности и безопасности терапевтических, реабилитационных и профилактических мероприятий [3]. Врачи должны использовать как индивидуальный клинический практический опыт, так и наилучшие доступные клинические доказательства и никогда - только что-то одно [1]. Без индивидуального практического клинического опыта на принятие практических решений значительно влияют доказательства, полученные даже при безупречно проведенных исследованиях, которые могут оказаться неадекватными для отдельно взятого пациента [7]. С другой стороны, принятие практических решений, не принимая во внимание независимые практические решения, могут также нанести вред пациенту [9].

**Происхождение доказательной медицины**

При рассмотрении ситуации в медицине на протяжении XX века оказывается, что на медиков обрушился огромный вал информации в виде большого количества новых книг, журналов, интернет-источников и др. [1, 3, 5]. Развитие новых информационных технологий (электронные базы данных и журналы, мультимедийные учебные программы на оптических дисках и в интернете) постоянно расширяет возможности врачей по получения оперативной информации. Естественно, что появилась необходимость осмыслить возможности этих технологий, определить их место, роль и взаимоотношения с традиционными печатными изданиями [4, 6].

Хороший врач всегда стремится быть в курсе последних достижений медицины. В поисках ответа на клиническую проблему врач может пользоваться разными источниками информации и получает при этом разнообразные, а порой противоположные рекомендации. Такие находки не решают проблем, а усиливают их [1].

К настоящему времени на фармацевтическом рынке насчитывается более 20 тыс. Лекарственных препаратов и на этом фоне наблюдается агрессивный маркетинг фармацевтических фирм, массивное влияние на потребителей лекарств телевизионных передач, подготовленных некомпетентными в медицинских вопросах авторами [9]. В результате и врач, и пациент оказались в сложном положении, так как для лечения заболевания предлагается сразу несколько методов лечения и все они, как утверждается в этих источниках, лучшие [1]. Как в этой ситуации отличить сомнительную информацию от действительно верной и объективной?

Например, небольшой экскурс в историю медицины покажет, что поиск ответов на подобные вопросы волновал умы многих выдающихся ученых и людей, которые не имеют никакого отношения к медицинской науке, задолго до того, как в 1990-е годы на свет появился термин «доказательная медицина» (ДМ, evidence-based medicine, англ.) [2].

Известно, что римский император, король Сицилии и Иерусалима Фредерик II (1192-1250 гг.) интересовался, как физические упражнения могут повлиять на пищеварение. Для выяснения этого он приказал двум рыцарям дать одинаковую пищу и одного отправил охотиться, а другого – спать. Через несколько часов их умертвили и изучили содержание пищеварительного тракта. Оказалось, что в желудке спящего рыцаря пищеварения происходило интенсивнее [6].

В XVII веке врач и философ Жан Батист Ван Гельмонт предложил первые клинические испытания с участием большого количества участников, с их рандомизацией и статистическим анализом с целью оценить пользу практики кровопускания. Предусматривалось привлечение в исследования 200-500 бедных людей с разделением их на 2 группы по жребию, где в одной группе флеботомия не проводилась, а в другой – кровопускание делали столько, сколько врачи считали нужным. Оценить эффективность кровопускания предполагалось по количеству захоронений в каждой группе, но, к сожалению, в истории нет данных о реализации этого эксперимента [4].

В середине XIX века в Париже в своих работах Пьер Шарль Александр Луи описал принципы статистического анализа по оценке медицинского лечения и показал, что кровопускание является бесполезным видом лечения. Правда, это не изменило отношения врачей к кровопусканию в то время и в течение следующих этапов истории человечества. Эта проблема – перенос (трансляция) результатов научных исследований в практику – остается актуальной и сегодня [6].

В 20-е годы XX века Рональд Фишер впервые ввел принципы статистического планирования и анализа экспериментальных исследований. После Второй мировой войны, благодаря работам Остина Брэдфорда Хилла и его последователей, британских эпидемиологов Ричарда Долла и Арчибальда Кокрейна, эта область науки начала оказывать существенное влияние на клиническую практику и общественное здоровье [4].

Наконец, под занавес XX века, благодаря совместным усилиям более полусотни специалистов, прежде всего, из Канадского университета МакМастер, а также из других университетов и учреждений разных стран, были сформулированы основные принципы доказательной медицины [5].

Поскольку в реальной клинической практике при решении задач, касающихся лечения конкретного пациента, врач часто не может исключить сомнения в верности своих суждений, то в результате далеко не все его действия оказываются правильными (то есть соответствующими современному уровню научных знаний). В то же время при различной тактике оказания медицинской помощи клинические последствия могут быть одинаковыми. Из совокупного опыта клинической медицины и развития клинической эпидемиологии пришло понимание того, что оценивать лечение следует по конечным исходам (клинически важным, важным для пациента). Это ключевые моменты концепции доказательной медицины [1, 4, 5, 6].

ДМ из образа мышления группы передовых врачей и эпидемиологов трансформировалась в вариант общепринятой медицинской практики. Более того, принцип доказательности занял ключевое место в оценке всех медицинских технологий, причем, не только по ведению больных, но и управленческих решений, финансирования. Теперь очевидно, что подобная трансформация распространяется за пределы медицины, охватывая все сферы человеческой деятельности [1].

Знание основ доказательной медицины, за последние 10-15 лет развивалось очень интенсивно, стало абсолютно необходимым для исследователей и врачей, так как облегчает принятие клинических решений [2].

К последней четверти двадцатого века сложилась такая ситуация, когда каждые 5 лет объем медицинской информации удваивался, и специалисты фактически не успевали знакомиться с ней для использования в повседневной практике. С целью оказания помощи врачам в изучении результатов клинических исследований для практического применения, группа эпидемиологов из университета МакМастер под руководством Дэвида Сакетт написали ряд статей, опубликованных в медицинских журналах, начиная с серии, опубликованной в Canadian Medical Association Journal в 1981 году [6].

Авторы использовали термин «критическая оценка» (critical appraisal) для обозначения критического использования медицинской литературы врачами, подготовленными для оценки качества исследований. В дальнейшем они убедились в необходимости реализации крупномасштабной программы, позволяющей научить врачей использовать полученную информацию для решения проблем, возникающих при лечении конкретных больных. Тогда процесс практического применения опубликованных в литературе данных Д. Сакетт назвал «переносом критической оценки к постели больного». Теперь понятно, что получение научных результатов в фундаментальной медицине, а также в клинической медицине, недостаточно для того, чтобы научные достижения входили в повседневную практику нужны планомерные усилия по переносу в практику, «перевода» языка исследований на язык практики. Эту область исследований и практики обозначают как перевод (трансляцию) [9].

Термин «доказательная медицина» был использован в 1990 г. В информационном бюллетене для поступающих в ординатуру по внутренним болезням в университете МакМастер. В нем говорилось: «При повседневном использовании методов диагностики, лечения и прогнозирования ординаторы должны соблюдать образованный скептицизм. Подход ДМ заключается в тщательном изучении актуальных научно-обоснованных данных, оценке их достоверности и практической значимости. Врач должен уметь четко формулировать клинический вопрос, осуществлять поиск ответа на него в медицинской литературе, проводить критическую оценку найденных фактов, определять возможность использования их при лечении конкретного больного и непосредственно применять найденые данные на практике »[1, 4, 6].

В 1991 г. термин «доказательная медицина» появился на страницах нового журнала АСР Journal Club. В те же годы продолжалась разработка вопросов практического внедрения принципов ДМ и обучение ее основам. Также была создана международная рабочая группа по подготовке материалов для ознакомления врачей с принципами практического применения данных медицинской литературы [8].

Итогом их работы стало появление на свет серии статей под общим названием «Рекомендуемый подход к изучению медицинской литературы (путеводитель читателя)», которые были опубликованы в журнале JAMA с 1993 г. Эти статьи были собраны в наиболее полное издание по ДМ, опубликованное и доступное в интернете (http://www.cche.net/ usersguides / main.asp) [9].

**Основные принципы доказательной медицины**

**Доказательная медицина (ДМ)** (evidence-based medicine) – раздел клинической медицины, основанный на доказательствах, который предусматривает поиск, сравнение, анализ и внедрение в практику полученных доказательств для использования в интересах пациентов. ДМ предусматривает использование самых современных доказательств эффективности и безопасности диагностических, профилактических или лечебных мероприятий, полученных во время проведения рандомизированных контролируемых клинических исследований, для принятия клинического решения об их применении в отношении каждого пациента. Имеющиеся доказательства подвергаются поиска, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов [1,4, 7].

**ДМ решает следующие задачи [4]:**

1. Стандартизировать деятельность ученых, врачей и организаторов здравоохранения по принципам ДМ.

2. Повысить эффективность фармакотерапии острых заболеваний и синдромов и стабилизировать длительную ремиссию хронических патологических состояний, уменьшить летальность и улучшить качество жизни больных.

3. Повысить безопасность лечения и снизить риск появления осложнений и ухудшения течения заболевания путем рационального назначения лекарственных средств и методов лечения.

4. Оптимизировать деятельность национальных систем здравоохранения.

5. Оптимизировать экономическое обеспечение лечения, предпочитая менее дорогим и одновременно достаточно эффективным лекарственным средствам, методам диагностики и лечения.

**Основные принципы ДМ:**

**- Принцип использования научно-медицинской информации только самого высокого уровня доказательности.** Такая информация сосредоточена в результатах клинических исследований, которые проводятся исключительно на людях, и обобщена в клинических рекомендациях, систематических обзорах, мета-анализах, международных консенсусах и др. [6].

**- Принцип постоянного обновления информации о достижениях медицинской науки и клинической практики.** Он способствует ускорению использования ее для оптимизации диагностического процесса, повышению эффективности и безопасности любых медицинских вмешательств, улучшению деятельности научных учреждений и национальных органов здравоохранения. Этому способствуют профессиональные издания, электронные базы данных, доступ к которым осуществляется за счет сети Интернет, и частое переиздание современных ведущих справочников [4].

**- Принцип постоянного знакомства всех участников медицинской отрасли с достижениями науки и практики.** Создаются условия для повседневного контроля своей профессиональной деятельности путем сопоставления ее с мировыми достижениями. Он способствует улучшению результатов научных и клинических исследований, повышению профессионализма ученых, практических врачей, работников государственных органов здравоохранения всех уровней [2].

**- Принцип оптимальной диагностической целесообразности.** Он предусматривает максимальное использование всех ныне принятых методов обследования больных, в частности анамнестических, физикальных, инструментальных и лабораторных, причем в едином диагностическом комплексе [8].

**- Принцип рациональной фармакотерапии** в качестве основы для индивидуальных программ высокоэффективного, безопасного и экономически оправданного лечения любого заболевания. Он основывается на оптимальном использовании трех групп лекарственных средств и реанимационных мероприятий (алгоритм фармакотерапии) [5]:

а) основных (базовых) препаратов, которые способны в корне изменить течение заболевания, стабилизировать его развитие, ликвидировать опасные проявления, предупредить катастрофу;

б) препаратов по специальным показаниям при наличии у больных клинически угрожающих синдромов, осложнений, обострений сопутствующих заболеваний, что также требует медикаментозного вмешательства. Часто это имеющиеся энцефалопатии или комы, нарушение дыхания, или сердечно-сосудистой, почечной или печеночной недостаточности и тому подобное;

в) дополнительных средств, которые добавляются в программу лечения с целью завершить фармакотерапии острых заболеваний, или обеспечить длительную ремиссию – хронических патологических состояний.

- **Принцип научно обоснованного прогноза заболевания.** Врач не всегда в состоянии вылечить больного, но облегчить его страдания и предоставить ему и его близким достоверную информацию о неизбежных неблагоприятных исходах заболевания обязан в любых случаях. Поэтому прогноз, то есть предсказания возможных клинических исходов заболевания и вероятность их возникновения в будущем, должен основываться на результатах таких же исследований, проводимых по диагностике и лечению [6].

- **Принцип постоянного повышения безопасности медицинских вмешательств** (диагностических, медикаментозных, физиотерапевтических, хирургических, организационных). Он достигается проведением таких же клинических исследований, как и установление их эффективности (преимущественно рандомизированных) [8].

- **Принцип стандартизации медицинских вмешательств** с целью использования только наиболее эффективных, безопасных и экономически оправданных методов диагностики, профилактики и лечения с учетом типа лечебно-профилактических учреждений. Он основывается на результатах клинических исследований, которые проводятся с целью установления эффективности лекарственных средств, тех или иных методов медицинских вмешательств, а также на результатах исследований по эффективности организационных технологий. По результатам таких исследований создаются соответствующие клинические рекомендации, то есть стандарты медицинских вмешательств, например, по лечению сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, инсульта, эпилепсии, инфекционных заболеваний и др. В такие стандарты включается, прежде всего, минимальный объем необходимой помощи больным, который является обязательным для всех медицинских учреждений страны, а также оптимальная помощь, осуществляется по мере возможности [7].

- **Принцип минимизации экономических затрат на диагностику и лечение заболеваний.** Лечебная тактика должна основываться на фармакоэкономических подходах [5].

- **Принцип коллективной ответственности за высокую эффективность диагностических и лечебных технологий.** Это, прежде всего, относится к таким распространенным заболеваниям как инсульт, инфаркт миокарда, острые отравления токсичными веществами и тому подобное. С позиций ДМ теперь в лечебном процессе ведущим становится осознанное действие не только врача, но и пациента, который имеет право на полную информацию о состоянии своего здоровья, сути заболевания, уровне риска для жизни, реальных подходах к лечению, положительных и отрицательных последствиях каждого из существующих методов [2].

- Принцип постоянной оптимизации деятельности национальных систем здравоохранения с целью рационального использования государственных ресурсов и возможностей пациентов, организации перспективных национальных проектов и программ, специальной подготовки и переподготовки кадров. Он способствует улучшению результатов работы непосредственных исполнителей (ученых, врачей, менеджеров), деятельности лечебно-профилактических учреждений и медицинской отрасли в целом, формированию государственной политики по охране здоровья вцелом [3].

В 1948 году английскими врачами были обнародованы результаты первого клинического испытания эффективности стрептомицина при туберкулезе. Одну группу больных лечили стрептомицином, другую – по стандартным в то время схемами фармакотерапии. Распределение пациентов по группам проводили согласно таблице случайных чисел. **Принцип рандомизации** (random – случайный) – «случайно отобранных групп» – стал золотым стандартом медицины. Наиболее приемлемым и достоверным является рандомизированное исследование с принципом двойного слепого контроля [6].

При проведении **рандомизированного исследования** эффективности лекарственного средства при определенном заболевании группы больных (не менее двух) распределяют случайным методом. Этим достигается практическая идентичность групп участников по количественным и качественным показателям. Анализируют и оценивают эффективность определенного вида медицинского вмешательства. **Нерандомизированного исследования** предполагают распределение пациентов на группы неслучайным образом при невозможности случайного распределения по техническим причинам или этическим соображениям [9].

**Когортные исследования** предусматривают формирование двух или более групп (когорт) пациентов, из которых лишь в одной осуществляется оценка соответствующего медицинского или лечебного вмешательства, хотя клинический результат регистрируется во всех группах. Наблюдения могут продолжаться годами (например, влияние курения на развитие рака легких) [7].

**Поперечные (или одномоментные) исследования** проводят методом опроса, обследования, сбора ответов на конкретный вопрос среди врачей и пациентов. Обследование и сбор информации о пациенте (или группе пациентов) проводят однократно. Это дает возможность установить картину заболевания у одного больного (или группы больных), уточнить симптоматику, определить отдельные проявления и степень тяжести болезни. Конечным результатом является описание заболевания у отдельного пациента, а в совокупности вариантов – это исследование связи некоторых признаков с вариантом течения болезни [5].

**Исследование типа «случай-контроль»** выполняют в ситуациях, когда ожидаемый клинический эффект регистрируется очень редко, развивается медленно. Формируют группу лиц из отдельных случаев соответствующего заболевания или клинического эффекта. Далее подбирают контрольную группу из лиц без такого заболевания или состояния, но похожую по важным прогностическим характеристиками – возрасту, полу, сопутствующими патологиями. Рассчитывают во всех группах количество пациентов, подвергшихся определенным неблагоприятным и нежелательным воздействиям. Проводят корреляцию результатов с учетом известных и измеряемых прогностических факторов [8].

**Описание случая или серии случаев –** это короткие сообщения об успешном лечении или проявления угрожающих осложнений фармакотерапии, что крайне необходимо для оперативной медицинской информации. Ценность метода заключается в получении оперативного сообщения об осложнении лечения, возникновении побочных эффектов и т.п., ведь ждать годами соответствующей более достоверной информации часто нецелесообразно [3].

Рекомендации по ведению пациентов должны быть систематизированы по принципу степени достоверности эффективности и целесообразности применения.

**Уровни доказательности и степени рекомендаций**

На практике медицинские работники могут использовать огромное количество потенциальных источников информации о медицинских вмешательствах:

■ материалы исследований, проведенных медицинскими специалистами или специалистами из других областей;

■ материалы исследований и другая информация от фармацевтических и других компаний;

■ обзоры исследований и клинические руководства;

■ мнения опытных специалистов (экспертов);

■ мнения коллег;

■ свои личный опыт;

■ свидетельства пациентов, основанные на собственном опыте [2].

Для врача наибольшую ценность имеют исследования, опубликованные в научных медицинских журналах. Это объясняется тем, что статьи в журналах проходят строгий отбор и редактирование, что уменьшает вероятность получить недоброкачественную информацию, или непонятное, неинформативный сообщение [1].

В свою очередь научные сообщения в журналах не всегда содержат результаты оригинальных научных исследований. Это могут быть также комментарии, дискуссии. Публикуются в журналах наряду с медицинскими еще и биологические исследования, а также исследования, выполненные на животных [1].

Наиболее доказательной информацией являются научные исследования, отличающиеся наличием систематического процесса, который проводится согласно четко разработанного протокола, где стремятся исключить или явно обозначить собственные пристрастия исследователя и позволяют получить результаты, которые актуальны для пациентов / клиентов и практикующих медицинских работников, работающих в данной области [9].



Рисунок 1. Иерархия доказательности источников тнформации

Данные исследовний обладают разным уровнем доказательности. Используя «пирамиду доказательности» (рис. 1) врач всегда должен отдавать предпочтение результатам наиболее доказательных исследований. Применительно к эффективности терапии и профилактики такими наиболее доказательными исследованиями являются рандомизированные клинические исследования (РКИ) [2]. В случае, когда есть множество РКИ, систематические обзоры позволяют учесть различия между ними и провести обобщенную оценку, основанную на всей совокупности РКИ. Поэтому принято считать, что выводы систематических обзоров более доказательные, чем результаты отдельных РКИ [1].

**Градации (классы) и уровни доказательств** були розработаны в Оксфорде [9]:

Класс І – наличие консенсуса и/или доказательств в отношении эффективности, целесообразности применения и благоприятного действия процедуры;

Класс II – противоречивые доказательства и отсутствие консенсуса по эффективности и целесообразности применения процедуры;

ПА – «чаша весов» доказательств / консенсуса склоняется к эффективности и целесообразности применения процедуры;

IIB – «чаша весов» доказательств / консенсуса склоняется к неэффективности и нецелесообразности применения процедуры;

Класс III – наличие консенсуса и / или доказательств неэффективности и нецелесообразности применения процедуры, а в отдельных случаях – даже ее вредности.

В свою очередь, степень доказанности эффективности и целесообразности применения процедуры разделяют на три уровня достоверности [5]:

Уровень А – данные, полученные хотя бы в двух рандомизированных исследованиях;

Уровень В – данные, полученные в одном рандомизированном клиническом исследовании и / или в мета–анализе, или в нескольких нерандомизированных исследованиях;

Уровень С – консенсус убеждений экспертов, основанный на результатах исследований и клинической практике.

ДМ является способом медицинской практики, отличается использованием наиболее достоверных сведений для принятия медицинских решений. Основная цель ДМ – постоянное повышение эффективности медицинских услуг по диагностике, лечению и профилактике заболеваний, а также использование методов, ведущих к рациональному использованию ограниченных ресурсов [3].

ДМ использует достижения относительно молодой науки – клинической эпидемиологии. Клиническая эпидемиология (КЭ) разрабатывает научные основы врачебной практики. Главный постулат КЭ: каждое клиническое решение должно базироваться на строгом научном обосновании. Это и есть «evidence-based medicine», в буквальном переводе – «медицина, основанная на доказательствах» или, что более точно отражает значение термина, «научно обоснованная медицинская практика» или «научно-доказательная медицина» [9].

Понятие «доказательная медицина» подразумевает следующее:

* обеспечение наиболее эффективного и безопасного лечения, основанного на самых надежных из доступных доказательств;
* сбор, интерпретация и интеграция надежных клинических данных, полученных в результате наблюдений специалистов и при проведении испытаний, сообщений пациентов;
* технология поиска, анализа, обобщения и применения медицинской информации, позволяющей принимать оптимальные клинические решения;
* процесс непрерывного обучения, позволяет интегрировать наиболее надежные из существующих доказательств с индивидуальным опытом;
* новая парадигма клинической медицины, отличается от прежней меньшим воздействием субъективности на выбор критериев диагностики и терапии и требует от врача критической оценки мнений различных экспертов и результатов клинических исследований;
* информационная технология выбора оптимальных вариантов медицинской деятельности [10].

По определению известных специалистов, ДМ – это сознательное и последовательное использование лучших доказанных результатов клинических исследований при лечении конкретного пациента. Использованные в этом определении понятия имеют следующие значения [1, 4, 6, 10]:

* сознательное: осознанное применение результатов исследования к каждому пациенту;
* последовательное: учет в каждом клиническом случае соотношение риска и пользы от использованного метода лечения, учитывая уникальность каждого пациента, включая его общее состояние, сопутствующие заболевания и предпочтения;
* лучшие доказанные результаты исследований: на основе критического подхода специалист выбирает лучшее из всего спектра проводимых исследований по диагностике или лечению конкретной болезни [1].

Объективной предпосылкой возникновения ДМ стало увеличение объема научной медицинской информации, а также нехватка финансовых ресурсов, связанный с ростом расходов на здравоохранение. С каждым годом в медицинскую практику внедряются все новые и новые методы диагностики, лечения и профилактики. Эти методы более или менее активно изучаются в многочисленных клинических исследованиях, результаты которых нередко оказываются непохожими и даже противоположными. Итак, из большого числа методов необходимо выбрать тот, который обладает наиболее высокой эффективностью и безопасностью. Следует помнить, что новизна или высокая стоимость нового вмешательства не является гарантией его превосходства над другими [9].

Таким образом, для использования на практике, полученную информацию необходимо тщательно проанализировать и обобщить. Методология ДМ предусматривает критический анализ всех данных, для того, чтобы отбросить недоброкачественные, недоказуемые, и опираться на надежные результаты, полученные с помощью эффективных научных методов [10].

ДМ до настоящего времени существенно изменила отношение к диагностике и терапии, так как для многих заболеваний были предложены новые, более эффективные вмешательства. В то же время приведенны доказательства неэффективности, бесполезности или даже ущерба для здоровья больного некоторых старых вмешательств [1].

В настоящее время проводится множество исследований, целью которых является улучшение качества оказания медицинской помощи. Ежегодно база данных MEDLINE пополняется результатам примерно 10 тыс. Рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). В регистре испытаний Кокрановского Сотрудничества (The Cochrane Collaboration; http://www.cochrane.org) содержатся ссылки примерно на 850 тыс. подобных исследований [13]. Однако не всегда полученные данные внедряются в повседневную клиническую практику. Результаты исследований, проведенных в США и Нидерландах, показывают, что 30-40% пациентов не получают лечения в соответствии с международными рекомендациями, а 20-25% больных получают лечение, которое им не показано [16].

Внедрение ДМ в повседневной деятельности врача имеет еще и экономический аспект. Даже в высокоразвитых странах ресурсы, выделяемые государством на здравоохранение, не полностью отвечают потребностям общества. Поэтому несомненно, что наиболее эффективно направлять эти ресурсы на развитие методов профилактики, диагностики и лечения, практическая польза которых подтверждена исследованиями, отвечающими критериям научно-обоснованной медицинской практики [9].

При анализе результатов клинических исследований принято оценивать их достоверность, которая определяет уровни доказательности [10].

**Ключевые понятия клинической эпидемиологии**

**Клиническая эпидемиология (КЭ) –** методологическая основа ДМ. Она изучает закономерности распространения заболеваний, осуществляет прогнозирование их у каждого конкретного пациента на основе изучения клинического течения болезни в аналогичных случаях [6]. КЭ все свои проблемы решает непосредственно на людях и ни в коем случае на животных или элементах человеческого организма – культуре тканей, клеточных мембран и тому подобное. КЭ обеспечивает ДМ методами биостатистики, объективными критериями достоверности объективных лабораторных и инструментальных исследований и способами их обобщения [3, 4]. КЭ изучает осложнения и прогноз заболеваний, результаты многоцентровых плацебо-контролируемых исследований по определению объективности различных методов лечения и побочного действия препаратов [2].

Термин «клиническая эпидемиология» возник из наименований двух «родственных» наук клинической медицины и эпидемиологии. Клинической она называется потому, что решает клинические проблемы, отвечает на разнообразные медицинские вопросы и рекомендует соответствующие клинические решения [6]. Она называется эпидемиологией, так как значительное количество ее методов исследования в свое время было предложено эпидемиологами и помощь конкретному больному здесь рассматривается в контексте большой популяции, к которой принадлежит и сам пациент.

**Клиническая эпидемиология базируется на следующих положениях:**

* в большинстве случаев прогноз, диагноз и результаты лечения для конкретного больного однозначно не определены и поэтому они должны выражаться через вероятность;
* эти вероятности для конкретного больного лучше всего оцениваются на почве предыдущего опыта, накопленного врачами относительно групп аналогичных больных;
* так как клинические наблюдения проводятся на свободных в своем поведении больных, врачами с разным уровнем знаний и персональным мнением – нельзя исключить систематические ошибки в результатах, которые ведут к необъективным выводам;
* любые наблюдения, включая клинические, подвержены влиянию случайности;
* во избежание неправильных выводов врач должен полагаться на исследования, основанные на строгих научных принципах [6].

**Суть клинической эпидемиологии в англоязычном варианте сводится к пяти D:**

* **с**мерть (Death) пациента, тем более когда она преждевременная;
* заболевание (Disease), которое всегда воспринимается пациентом как опасная болезнь;
* дискомфорт (Discomfort) в виде боли, тошноти, одышки, зуда, шума в ушах и т.д.;
* инвалидизация (Disability) – неспособность к обычнй деятельности дома, на роботе, во время отдыха;
* неудовлетворенность (Dissantispation) – эмоциональная реакция на болезнь или лечение, например, тоска или гнев [6, 9].

Заболевания, следует рассматривать как гипотезы, которые должны пройти клинические испытания [1].

Прошлый век ознаменовался интенсивным совершенствованием эпидемиологических аналитических исследований причин распространения неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистых и онкологических, связанных с ухудшением экологии и др.). Их результаты стали широко использоваться в клинической медицине. Одновременно развивались эпидемиологические исследования социальных воздействий на здоровье человека [2]. Эпидемиология трансформировалась в науку не о распространенности инфекционных болезней, а о распространенности болезнетворных факторов, влияющих на распространение болезней. Объектом стал не эпидемический процесс, а процесс распространения болезней. Углубилась и методология клинических исследований. Они позволили получать достоверную информацию о причинах заболеваемости, об эффективности тех или иных медицинских вмешательств [4].

Методология ДМ создана на основе эпидемиологии. В настоящее время из общей эпидемиологии выделена клиническая эпидемиология (КЭ), как наука, которая «позволяет осуществить прогнозирование для каждого конкретного пациента на основании изучения клинического течения болезни в аналогичных случаях с использованием строгих научных методов изучения групп больных для обеспечения точности прогноза». Ее даже называют «наукой о методологии медицины» [4, 6].

Главной целью КЭ является «внедрение методов клинического исследования и анализа данных, обеспечивающих принятие верных решений», потому что любая наука стремится познать какое-то явление, процесс или предмет с использованием адекватного метода [6].

Эпидемиологический метод – это совокупность приемов, предназначенных для изучения причин, условий возникновения и распространения болезней и других состояний в популяции людей [2].

В процессе эволюции эпидемиологического метода выделились 3 основные группы эпидемиологических приемов:

■ описательные (дескриптивные),

■ аналитические,

■ экспериментальные [5].

Основными научными категориями в КЭ является понятие случайной и систематической ошибки, которые пришли в медицину из статистики. Биостатистика – приложение статистических методов в биологии и медицине – является важным научным инструментом эпидемиологических исследований. Знание ее основ необходимо для практики ДМ, поскольку она оперирует количественными данными. Иногда КЭ пытаются свести к статистическим методам исследования, но это ошибочно, так как статистика, с одной стороны, является всего лишь инструментом исследований, а с другой – вполне самостоятельной наукой [6].

Основная задача КЭ состоит в применении принципов проведения клинических исследований для получения достоверного знания и критической оценки результатов исследований с целью совершенствования медицинской практики [7].

Главное в оценке результатов клинического исследования – оценить его дизайн, который должен быть адекватен предмету исследования. Качество разработанного дизайна характеризует методологическую зрелость исследователя, который планирует его реализацию. Понимание типов дизайнов исследований – это, по сути, понимание сущности клинической эпидемиологии [6].

Ключевым элементом в подходе КЭ к клиническим исследованиям и в практике ДМ является подход к последствиям заболеваний. В КЭ обращается внимание на то, что для оценки вмешательств надо изучать их влияние на такие результаты, как смерть, дискомфорт, инвалидизация, неудовлетворенность пациентов. Эти результаты называют клинически важными или важными для пациентов. Результаты в виде изменений концентраций, плотности и других признаков (суррогатные результаты) в ДМ рассматриваются как те, что не имеют значительной ценности для практики [1].

Fleming T.R. і De Mets D.L., проводившие специальные исследования на примере результатов когортных исследований, показали, что при различных заболеваниях использования суррогатных результатов в качестве критериев эффективности лечения может приводить к ошибочным выводам по сравнению с последующими клиническими результатами [9].

Надо помнить, что технологии ДМ не могут и не должны полностью заменить прежние принципы клинической практики, они лишь дополняют их и предлагают новые, более эффективные решения. С этих позиций вызывает интерес анализ применения технологий ДМ в развитых странах. Он показывает, что реальные клинические решения принимаются под влиянием ряда факторов, таких как особенности медицинского учреждения, уровень подготовки врача, предпочтения пациента и др. При этом основным принципом принятия клинического решения остается выбор пациента при полном информировании последнего. Этот принцип подтвержден сицилийской декларации по использованию технологий ДМ [6].

КЭ относительно сложна для изучения. Однако, не осознавая ее основ, современный специалист не может оценить качество научной публикации, сориентироваться в современной информации, определить ценность принятого решения (соотношение риск / польза), достоверность проведенного исследования и критически оценить клинические рекомендации. В результате, врач, который не ориентируется в КЭ, не может методически грамотно применять результаты научных исследований к конкретному пациенту [1].

В своей ежедневной деятельности врач решает проблему конкретного больного и при этом задача, стоящая перед врачом – найти ответ на клиническое вопрос. Он знает в лицо всех своих пациентов, собирает анамнез, проводит исследования и несет персональную ответственность за каждого больного. В результате врач оценивает, прежде всего, индивидуальные особенности каждого больного, и он с большой неохотой объединяет своих пациентов в группы по риску, диагнозам, методам лечения и оценивает принадлежность больного к этим группам в рамках теории вероятности [4].

Личный опыт врача также важен для принятия клинических решений. Однако абсолютное большинство врачей не обладает достаточным практическим опытом, чтобы распознавать все процессы, характеризующиеся тяжестью для восприятия, длительным течением, сложным взаимодействием и имеют место при большинстве хронических заболеваний [6].

Объектом изучения клинической эпидемиологии являются медицинские аспекты болезней. Например, каким образом связаны симптомы и заболевания, вмешательства и результаты. Чтобы оценить, насколько можно доверять результатам исследований, врач должен понимать, каким образом должны проводиться медицинские исследования [3].

Таким образом, врачу, для того чтобы судить о надежности медицинской информации, необходимо знать основные понятия клинической эпидемиологии, так же как и анатомию, патологию, биохимию, фармакологию. Поэтому в настоящее время клиническая эпидемиология рассматривается как одна из фундаментальных наук, на которой держится здание современной медицины [6].

В связи с внедрением в практическую медицину достижений современной науки, новых технологий и лекарств, стоимость медицинской помощи достигла такого уровня, при котором даже самые богатые группы населения не в состоянии оплатить все желаемые виды услуг. В то же время использование новых видов медицинских вмешательств не всегда сопровождается пропорциональным улучшением клинических результатов. В связи с этим разрабатываются способы более тщательной, обобщенной оценки научных клинических данных, которыми могут пользоваться руководители здравоохранения для улучшения оказания медицинской помощи [7].

Сейчас мало кто отрицает тот факт, что медицинская помощь должна основываться на результатах правильно проведенных исследований и оцениваться по конечным результатам с учетом финансовых затрат, которые общество может себе позволить. Также, каждый пациент рассматривается в качестве составной части больших групп аналогичных больных, помогает не только делать точные индивидуальные прогнозы, но и выбирать оптимальный путь использования ограниченных финансовых ресурсов для улучшения помощи как можно большему контингенту людей [4].

Главной целью КЭ является внедрение методов клинических исследований, обеспечивающих принятие правильных решений. При этом, безусловно, важен личный опыт и знания механизмов развития заболеваний. Однако, необходимо учесть и другие важные аспекты [6].

■ В большинстве случаев диагноз, прогноз и результаты лечения для конкретного больного с точностью не определяются и поэтому должны быть выражены через вероятности.

■ Вероятности для конкретного пациента лучше определяются на основе предыдущего опыта, накопленного по аналогичной группе больных.

■ Надо всегда учитывать то, что клинические наблюдения должны проводиться на свободных в своем поведении больных, которых наблюдают врачи с разной квалификацией и собственным мнением, что может привести к систематическим ошибкам и ошибочным выводам.

■ Любые клинические исследования подвержены влиянию случайности и результат каждого исследования может быть искажен случайной ошибкой.

■ Для уменьшения ошибок при принятии решения врач должен использовать результаты исследований, основанных на четких научных принципах, с применением методов минимизации систематических и учета возможных случайных ошибок [6].

Клинические вопросы и ответы на них основываются на принципах и понятиях, приведенных ниже. Основными вопросами, которые ставит КЭ являются: отклонение от нормы, диагноз, частота, риск, прогноз, лечение, профилактика, причина, расходы. Это те вопросы, которые возникают и у больного и у врача. Именно их чаще всего обсуждают между собой врачи и пациенты [5].

Для КЭ наибольший интерес представляют результаты, имеющие жизненно важное значение для больных, а также медицинского персонала – смерть, заболевания, дискомфорт, инвалидизация, неудовлетворенность лечением. Именно эти явления врачи хотят понять, предсказать, интерпретировать и изменить при лечении больных [6].

От других медицинских наук КЭ отличается тем, что все эти явления изучаются непосредственно на людях, а не на подопытных животных или элементах человеческого организма, таких как культуры тканей, клеточные мембраны, рецепторы и медиаторы, последовательности нуклеиновых кислот и др. Биологические явления не могут считаться эквивалентом клинических результатов, пока не получено прямого доказательства их взаимосвязи [2].

В доброкачественных клинических исследованиях должны использоваться корректные способы измерения, так как результаты менее надежных измерений дают менее достоверные доказательства. Частоту и тяжесть клинических результатов, таких как смерть, болезнь или инвалидизация, можно представить в числовом измерении. Функциональный дефект и потерю качества жизни можно измерять. В доброкачественных исследованиях должны быть учтены ненадежность субъективных оценок, сделанных человеком, и на эту ненадежность должна быть сделана поправка [9].

С высокой точностью прогнозировать клинический результат удается довольно редко. Чаще всего на основании результатов проведенных ранее исследований на подобных пациентах определяется вероятность того или иного результата. При клинико-эпидемиологическом подходе допускается, что клинические прогнозы неопределенные, но могут быть описаны количественно в виде вероятностей. Например, симптомы ишемической болезни сердца возникают у 1 из 100 мужчин среднего возраста в год; курение увеличивает в два раза риск смерти в любом возрасте [4].

**Популяция** – это большая группа людей, которая проживает в определенном географическом регионе (например, в Украине) и воспроизводит себя в ряду поколений. Это обще биологическое определение популяции, в отношении человека – это синоним населения. В эпидемиологии и в клинике популяцией называют также любую группу лиц, обладающих некоторыми общими признаками (например, лица старше 65 лет, или работники отелей). Популяция может представлять собой только некоторую часть населения (например, в эпидемиологических исследованиях причин заболеваний). Она может состоять из больных, госпитализированных в определенную клинику или пациентов с определенным заболеванием (чаще имеет место в клинических исследованиях). Следовательно, можно говорить об общей популяции, госпитальной популяции или популяции пациентов с конкретным заболеванием [4].

**Виборка** – это специально отобранная часть популяции. Клинические исследования обычно выполняются на выборках, поскольку исследовать всю популяцию невозможно и нет обычно необходимости. Для того, чтобы выборка отражала популяцию правильно (была репрезентативной, то есть представительной), она должна быть правильно создана. В простейшем случае это – случайная выборка из популяции. На самом деле, по разным причинам случайным образом отбирать членов популяции не всегда просто, поэтому применяются более или менее сложные (по сравнению с простой выборкой) приемы. Кроме того, выборка должна быть достаточно большой, чтобы полученные на ней оценки оказались достаточно точными. Необходимый размер выборки целесообразно определить перед началом исследований с помощью стандартных статистических формул [6].

Основной целью КЭ является введение методов клинического наблюдения и анализа данных, обеспечивающих принятие правильных и адекватных решений в лечении больных с учетом экономического обеспечения [5].

Для получения доказательств эффективности медицинских технологий ДМ оперирует такими основными фармакоэпидемиологического понятиями:

- действительный (конечный) клинический результат (сlinical оutcome) – явление, которое имеет важное значение для изменения показателей здоровья (выздоровление, инвалидизация, смертность, продолжительность жизни) и / или качества жизни;

- опосредованный (косвенный) критерий эффективности – лабораторный показатель или симптом, динамика которого непосредственно характеризует состояние больного и отражается на конечном клиническом результате;

- абсолютный риск (absolute risk) – абсолютная разница между частотой развития нежелательного эффекта при применении лекарственного средства (ЛС) и частотой развития этого же эффекта без применения ЛС;

- относительный риск (relative risk) – отношение частоты развития нежелательного эффекта среди лиц, подвергавшихся воздействию фактора, который исследуется (применялось ЛС), к частоте развития аналогичного эффекта в группе лиц, не подвергавшихся воздействию этого фактора (не применялось ЛС) [4 ].

Поиск новых ЛС проводится сначала на экспериментальных животных. После завершения экспериментальных исследований их результате поступают в Государственный фармакологический центр МЗ Украины [5].

**Клинические испытания проводятся в 4 фазы [9]:**

**Первая** фаза проводится на 20-80 здоровых добровольцах с целью установления диапазона доз препарата, его переносимости и безопасности.

**Вторая** фаза клинических испытаний – это первый опыт применения действующего вещества у пациентов с заболеванием. Главная цель – доказать клиническую эффективность при исследовании 200-600 больных, определить уровни терапевтических доз вещества, схемы дозирования.

**Третья** фаза клинических испытаний представляет собой суровые контролируемые исследования, которые проводятся с целью определения безопасности и эффективности действующих веществ в условиях, приближенных к применению их для терапии пациентов. В таких исследованиях участвуют более 2000 пациентов. Изучают действие вещества в сочетании с другими препаратами. Проводят контролируемые исследования с плацебо, референтным препаратом или стандартом лечения. Могут проводиться также неконтролируемые клинические исследования (слепые и открытые).

**Четвертая** фаза клинических исследований проводится после регистрации (лицензирования) лекарственного препарата с целью получения дополнительной информации в плане безопасности и эффективности.

Во время проведения клинического исследования устанавливают:

* усовершенствование схем и сроков дозирования препарата;
* взаимодействие с пищей или другими лекарственными препаратами;
* влияние отдельных факторов лекарственного средства на выживание и т.п.

В клиническом исследовании цель лечния больных определяется **суррогатными конечными точками** – параметрами заболевания, которые определяют краткосрочный или отдаленный результат действия фактора.

**Разделяют три типа конечных точек [6]:**

- первичные конечные точки являются ведущими показателями, которые указывают на возможное продление жизни больного (уменьшение общей летальности, смертности от заболевания)

- вторичные конечные точки характеризуются улучшением качества жизни больного из-за снижения количества нелетальных форм осложнений или из-за облегчения клинических признаков заболевания;

- третичные конечные точки – это показатели, которые не имеют отношения к улучшению качества жизни или его продления, но могут указывать на возможность предупреждать заболевание путем устранения факторов риска.

Клинические прогнозы, основанные на знании патологии, – это лишь гипотезы, которые должны выдержать проверку в ходе клинических исследований. КЭ разработала критерии оценки научного уровня публикаций. Научные исследования можно разделить на две категории: одни проводятся для выдвижения гипотез, другие – для их проверки. Для проверки гипотез более целесообразны рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Другие необходимы прежде всего для выдвижения гипотез [5].

С точки зрения научно обоснованной медицинской практики информацию, использованную для принятия клинических решений, можно разделить на:

• первичную (данные оригинальных исследований, опубликованные в рецензируемых научных журналах) и вторичную (обзорные и редакционные статьи, учебники, мнения экспертов);

• прямую (полученную в ходе клинических работ) и косвенную (полученную в эксперименте);

• сильную и слабую (в зависимости от дизайна исследования) [4].

Научно обоснованная медицинская практика отдает приоритет первичной, прямой и сильной информации как основе для принятия клинических решений [6].

Внедрение принципов научно обоснованной медицинской практики может реализоваться двумя путями:

1. Традиционный подход: в случае «нестандартной» клинической ситуации врач обращается за советом к старшим коллегам и оставляет больного с довольно неопределенными перечнем диагностических процедур, схем лечения и прогнозом на будущее.

2. Научно обоснованный подход: врач задает себе вопрос, что ему известно об этиологии, патогенезе, дифференциальной диагностике, принципах фармакотерапии и прогнозе для жизни, и понимает, что не знает ответа. Тогда он в библиотеке осуществляет запрос в базе данных MEDLINE, находит информацию через интернет [9].

Нужно учитывать, что по крайней мере 80% медицинских публикаций в мире издается на английском языке, врач не имеет возможности усвоить колоссальный объем новой информации (ежегодно публикуется примерно 4 млн статей, и врачу необходимо рассмотреть около 100 статей в день). Важно умение критически оценивать вероятность и возможность применения на практике полученных результатов. Оптимальное решение – привлечение экспертов, которые основываясь на принципах доказательной медицины подготовят информационный продукт для практических врачей в виде клинических рекомендаций, систематических обзоров, литературных дайджестов из самых актуальных проблем здравоохранения [5]. Такая деятельность развивается в нескольких направлениях:

1. Разработка научно-доказательных клинических рекомендаций по наиболее важным медицинским проблемам. Инициаторами клинических рекомендаций выступают профессиональные врачебные ассоциации или правительственные организации, которые создают экспертные группы. «Международный журнал медицинской практики» регулярно публикует клинические рекомендации по важнейшим вопросам практической медицины, подготовленные Американской коллегией врачей (American College of Physicians) [9].

2. Формирование базы данных систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований. Впервые в мире в 1979 году известный английский эпидемиолог Арчибальд Кокран обосновал необходимость использования в медицинской практике только тех данных, полученных в процессе правильно организованных и проверенных временем научных исследований. А. Кокран предложил создавать медицинские обзоры на основе систематизированного сбора и анализа фактов и регулярно пополнять их новыми данными. Кокрановское сотрудничество является международным содружеством ученых, цель которой – выявление, систематизация и обобщение результатов всех опубликованных рандомизированных контролируемых исследований. Систематизированные обзоры центров Кокрановской ассоциации дают сравнительную оценку эффективности и безопасности лекарственных средств по отдельным нозологическим единицам, но, как правило, не содержат конкретных рекомендаций. С помощью Кокрановских обзоров ученые резюмируют результаты различных исследований по определенной проблеме. Результатом является объективное, статистически обоснованное освещение информации, оценка степени полезности различных лечебных, диагностических и профилактических вмешательств (ресурсы Кокрановской библиотеки – электронные базы данных систематических обзоров, публикуемых Кокрановский ассоциацией) [1].

3. Создание международных журналов медицинской практики и реферативных дайджестов. Американская коллегия врачей в 1991 году. Выпустила первый номер ACP Journal Club. С 1996 г. выходит дочернее американо-британское издание – журнал Evidence-Based Medicine. Международные журналы медицинской практики публикуют реферативные обзоры ведущих медицинских изданий. Отобранные статьи приводят в виде структурированных резюме, которые содержат те же разделы, что и оригинальные публикации (цель, методы, важнейшие результаты и практические выводы). Затем статью направляют эксперту в определенной области медицины, комментирует основные результаты, помогая читателю разобраться в их сильных и слабых чертах, и определяет, насколько результаты полезны на практике [9].

**Систематические обзоры** обобщают научные данные и объясняют причины расхождения результатов различных исследований. Метаанализ является разновидностью систематического обзора, в котором для объединения и обобщения результатов нескольких оригинальных исследований пользуются статистическими методами. Систематические обзоры применяют в медицине как источник информации для принятия клинических решений, планирования будущих исследований и разработки политики здравоохранения [2].

**Обзорные статьи** – это разновидность синтеза информации. Клинические рекомендации, экономические анализы и анализы алгоритмов принятия клинических решений включают результаты систематических обзоров. Научно обоснованные клинические рекомендации базируются на систематических обзорах, соответствующим образом адаптированных к местным условиям и особенностям. В экономических анализах сравниваются стоимость и эффективность различных лечебных мероприятий; сведения об эффективности, рассматриваемые в таких анализах, чаще всего получают из систематических обзоров оригинальных исследований. В анализах алгоритмов принятия клинических решений количественно оценивают как вероятность, так и значимость ожидаемых клинических ситуаций при принятии того или иного решения [1].

Систематический обзор позволяет сделать вывод о том, что:

- вмешательство несомненно эффективное и его следует применять;

- вмешательство неэффективно и его не следует применять;

- вмешательство наносит вред и его следует запретить;

- польза или вред не доказаны и требуются дальнейшие исследования [2].

Преимущества систематических обзоров ДМ следующие:

- четко определенные методы ограничивают предубежденность при включении и исключении исследований из обзора;

- выводы более надежные и точные в связи с методологией, которая используется;

- врачами, исследователями и администраторами здравоохранения может быть воспринято большее количество информации за короткое время;

- уменьшается время задержки между открытием закономерностей и их внедрением в практику;

- количественная оценка систематических обзоров (мета-анализ) повышает доказательность результата [4].

Положительное влияние доказательной медицины следует рассматривать с точки зрения следующих аспектов [3].

Медицинский и этический аспект. Врачи назначают только те диагностические процедуры, которые дают реальную информацию о состоянии пациента, не наносящих вреда здоровью и позволяют подобрать наиболее эффективное лечение. Врачи назначают только те методы лечения, которые ранее доказали свою эффективность в корректных исследованиях на тысячах подобных пациентов [6].

Пациент информирован о том, что с ним происходит, участвует в принятии решений относительно своего здоровья и может всегда проверить правильность назначений. Доказательная медицина делает общение врача и больного честным, открытым и прозрачным [2].

Экономический аспект. Оплата медицинских услуг может осуществляться из разных источников: государственный бюджет, фонды обязательного или добровольного медицинского страхования, и, наконец, личные средства граждан. Эти четыре источника объединяет, прежде всего, нежелание платить за лишнее обследование и необоснованное и неэффективное лечение. С другой стороны, желательно получить максимальный эффект от тех средств, которые тратятся. Доказательная медицина препятствует расходу лишних средств и помогает использовать их эффективно [7].

Юридический аспект. У граждан, страховых компаний, государства, общественных организаций есть единственный инструмент в виде стандартов оказания максимально адекватных медицинских услуг. Доказательная медицина позволяет контролировать любую деятельность в сфере медицины [5].

Образовательный аспект.

1) Концепция непрерывного дистанционного последипломного образования врачей. Постоянное следование стандартам доказательной медицины позволило бы эффективно и профессионально обучать медицинские кадры и своевременно повышать квалификацию.

2) Концепция единого стандарта последипломного обучения врачей. При этом не будет столь разительных отличий между дипломами и сертификатами, полученными в различных медицинских учреждениях и, соответственно, в квалификации врачей.

3) Концепция единого подхода к лечению больных. Доказательная медицина позволяет лечить больных соответственно с едиными наиболее эффективными подходами, при этом сами врачи лучше понимают друг друга [6].

**Условия эффективного функционирования доказательной медицины [1]:**

- проведение научных исследований с высоким уровнем доказательности;

- наличие научных журналов так называемого «высокого уровня цитирования», в которых публикуют работы лишь высокой научной значимости;

- наличие врачей, которые знают, что, в каких журналах и как нужно читать;

- возможности применения знаний на практике;

- заинтересованности самих пациентов в реализации принципов доказательной медицины;

- заинтересованности государства в распространении достоверных научных знаний среди врачей, фармакологов и пациентов;

- заинтересованности врачей в распространении доказательной медицины, которая выражается в создание мощных врачебных ассоциаций, занимающихся созданием стандартов медицинской помощи и контролируют их выполнение [1].

**Дизайн эпидемиологических исследований**

Дизайн, способы проведения и организации исследований – эти термины являются синонимами срока структура [4].

Под дизайном эпидемиологического исследования понимают все особенности проведения конкретного исследования, предусмотренные его плану. Эти особенности обозначают многочисленными терминами, и только их сочетание позволяет увидеть все характерные черты исследования [6]. Разнообразие видов и различия в организации и проведении эпидемиологических исследований приведены в табл. 1.

**Сплошные исследования.** Сплошные эпидемиологические исследования – это исследования, проводимые в объеме генеральной совокупности, которую в эпидемиологии чаще обозначают термином популяция. В общем случае популяцией называют объект наблюдения, представляющий совокупность всех единиц наблюдения, которые имеют определенные признаки, их часто называют признаками включения / исключения в популяцию.

В эпидемиологии, как уже отмечалось ранее, эти признаки относятся к признакам времени, места и «личности». Идея проведения сплошного исследования связана со стремлением получить исчерпывающую информацию об изучаемом явлении. Объем популяции, а следовательно, и объем сплошного исследования в научных и рутинных исследованиях существенно отличаются.

Таблица 1

Основные понятия, которые характеризуют особенности

эпидемиологических исследований

|  |  |
| --- | --- |
| Классификационный признак | Название исследования |
| Цель исследования |
| * Описать заболеваемость или другое явление, которое относится к предметной области эпидемиологии
* Пояснить установленные проявления заболеваемости и др.
 | * описательное
* аналитическое (исследование случай-контроль и когортное исследование)
 |
| Общенаучный метод |
| * наблюдение
* эксперимент
 | * наблюдательное
* экспериментальное (рандомизированное полевое и клиническое исследование)
 |
| Объем изучаемого явления |
| * все явление (генеральная совокупность)
* специально выбранная часть явления
 | * сплошное
* выборочное
 |
| Вид познавательной деятельности |
| * научная (специальная)
* ежедневная
 | * научное (специальное)
* рутиное
 |
| Наличие изучаемых событий на начало исследования: |
| * событие уже произошло
* прогнозируется возникновение событий
* события произошли, но прогнозируется возникновение новых событий
 | * ретроспективное
* проспективное
* комбинированное
 |
| Время проведения исследования |
| * определенный момент
* определенный период времени
 | * одномоментное (поперечное)
* динамичное (продольное)
 |
| Место проведения исследования |
| * в клинике или других лечебно-профилактических учреждениях
* вне клиники
 | * клиническое
* полевое
 |

Если предположить, что цель научного исследования – выяснить причины возникновения и распространения данной болезни в настоящее время в целом, а не в какой-то территориальной группе населения, то популяцией в таком случае должно быть все население, которое склонно к риску возникновения этой болезни [6].

Если цель научного исследования – изучить причины болезней только в данной стране или городе, то популяция – это соответствующее население страны или города. Еще меньше по объему генеральная совокупность в рутинных аналитических исследованиях, например при расследовании вспышки болезни в «организованном» коллективе детей. В этом случае популяция – все дети и весь персонал этого учреждения или одной (нескольких) групп, в зависимости от начальной гипотезы о причине данной вспышки [4].

Несмотря на изучение явления в полном объеме, не следует думать, что результаты сплошного исследования априори точнее выборочного. Точность данных сплошного исследования зависит от многих факторов. Например, если сплошное исследования является крупномасштабным, то в его проведении участвует очень много сотрудников, стандартизировать квалификацию которых достаточно сложно, это скажется на результатах исследования. Главными же недостатками сплошных исследований являются большие затраты времени, сил и средств, нередко невозможность их проведения [7].

Преодолеть недостатки сплошных позволяют выборочные исследования, которые являются основным специальным инструментом многих наук [2].

**Виборочные исследования.** Выборочные эпидемиологические исследования основаны на данных, полученных при изучении заболеваемости относительно малой части населения – выборки. На их основании делают выводы об особенностях изучаемого явления во всей популяции (генеральной совокупности), с которой данная выборка была сформирована. Таким образом, цель выборочных исследований – получить репрезентативную информацию, которую можно было бы экстраполировать на всю популяцию [5].

Корректность данных напрямую зависит от репрезентативности выборки, которая, прежде всего, определяется правильным выбором генеральной совокупности. Впоследствии из генеральной совокупности выбирают часть единиц наблюдения. По желанию исследователя генеральная совокупность может быть ограничена различным признаками (временем, территорией, возрастом, профессией и другими социальными и биологическими признаками людей) [3].

Кроме того, репрезентативность выборки обеспечивается:

• необходимой численностью (объемом, размером) виборки;

• соблюдением принципа рандомизации [2].

Численность выборки зависит от многих составляющих, и в первую очередь от характера исследования. Если цель исследования – оценка заболеваемости среди населения, то необходимо [6]:

• выбрать (задать) степень достоверности измерения заболеваемости, т.е. величину возможного отклонения выборочных данных от данных изучаемой популяции;

• приблизительно знать частоту заболеваний, которая может быть установлена.

Если численность популяции неизвестна, размер выборки расчитывается по формуле [4]:

|  |  |
| --- | --- |
| n = | T2 × (I × q) |
| Δ2 |

Если численность популяции изместна, размер выборки расчитывается по другой формуле [2]:

|  |  |
| --- | --- |
| n = | I × q × t2 × N |
| (N × Δ2) + (I × q × t2) |

где (для обеих формул)

n – численность выборки;

N – численность популяции;

t – критерии вероятности (чаще составляет 1,96);

I – ожидаемая частота заболеваемости;

q = R – I, где R – размерность показателя І, который используется;

Δ – выбранная предельно допустимая ошибка показателя, которая обычно составляет не более 25% показателя І.

Предположим, что в городе N планируется провести одновременное выборочное исследование с целью изучения частоты новых случаев заболевания артериальной гипертензией среди мужчин в возрасте 20-29 лет. Численность этой группы населения в городе N составляет 15400. По данным исследования, которое проводилось несколько лет назад, частота новых случаев заболевания артериальной гипертензией в этой группе мужчин в городе N составляла около 70,0‰ (I = 70,0‰). Т.е., Δ составляет 25% от 70,0, т.е. Δ = (25 х 70,0) / 100 = 17,5‰. Δ2 = 306,2‰. В результате

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| n = | (70,0 × (1000 - 70,0) × 22 × 15 400) | = 806 |
| (15 400 × 306,2) + (70,0 × (100000 - 70,0) × 22) |

Таким образом, для получения виборочных данных, соответственно необходимой достоверности, из 15400 людей 20-29 лет следует обследовать 806 человек [10].

Второе условие достижения репрезентативности выборки – принцип рандомизации (от англ. Random – случай). Рандомизация обеспечивает случайный отбор из числа лиц, представляющих генеральную совокупность. Иными словами, рандомизация – это равный шанс каждой единице наблюдения из генеральной совокупности попасть в выборку, что снижает опасность непреднамеренного искажения состава выборки, но не может исключить недобросовестность исследователя при ее формировании [3].

Соблюдение принципа рандомизации обеспечивается различными способами формирования выборки. Выбор способа зависит:

• от дизайна исследования;

• ожидаемой точности результатов;

• объема генеральной совокупности;

• возможности использования наиболее точного метода и других объективных и субъективных причин [6].

В настоящее время идеальным принципом рандомизации считается использование для выборки единиц наблюдения таблиц случайных чисел или аналогичных им компьютерных программ. Этот способ обеспечивает случайный отбор, при котором единица наблюдения избирается из генеральной совокупности только один раз. Такой подход является обязательным для формирования опытной и контрольной группы при проведении большинства РКИ различных средств и методов лечения больных. Это способствует соблюдению принципа беспристрастности исследования и минимизации непреднамеренного искажения состава групп. И в значительной степени при соблюдении дизайна исследования обеспечивает надежные выводы. Однако следует помнить, что никакой дизайн не может полностью исключить недобросовестность конкретного исследователя [5].

Следующие способы основаны на определенной плановости в отборе единиц наблюдения, что, естественно, снижает соблюдение принципа рандомизации [4].

**Механический отбор.** Сначала единицы наблюдения располагают по порядку исходя из какого-то случайного признака: номер истории болезни, амбулаторная карта, первая буква фамилии и др. Затем необходимо определить интервал, через который из списка генеральной совокупности механически будут выбраны единицы наблюдения (например, каждый пятый). Для определения интервала численность генеральной совокупности следует разделить на численность необходимой выборки [2].

**Типологическая (типовая) выборка.** Сначала генеральная совокупность разбивается на группы по какому-то типичному признаку. Чаще всего используют различные индивидуальные признаки людей, такие как возраст, профессия, влияние предполагаемых факторов риска, болезнь и др. Далее случайным или механическим способом из каждой группы отбирается необходимое число единиц наблюдения. Объем выборки из каждой группы должен быть также заранее определен, а соотношение объемов выборок (например, по возрасту) должно соответствовать структуре генеральной совокупности. Такую выборку нередко называют взвешенной типологической выборкой. Этот способ чаще всего используется в наблюдательных аналитических исследованиях [5].

**Серийный (гнездовой) отбор.** Серийный (гнездовой) отбор похож на типичный. Разница в том, что при серийном отборе из генеральной совокупности случайным образом отбираются не отдельные единицы наблюдения, а целые их группы, которые называют сериями, или «гнездами». «Гнездами» могут быть отдельные учреждения, цеха, врачебные участки, отделения, палаты и др. Затем в каждом «гнезде» проводится сплошное изучение всех единиц наблюдения [3].

**Метод направленного отбора.** Метод направленного отбора предусматривает еще на этапе определения генеральной совокупности исключать из аналитического изучения некоторые факторы, влияние которых хорошо известно. Например, влияние курения на риск заболеть раком легкого хорошо известно, но это не единственный фактор. Поэтому исследователи, поставившие целью выявить другие дополнительные факторы риска рака легкого, не должны включать в генеральную совокупность, а следовательно, и в выборку людей, которые курят. Преимущество выборочного исследования над сплошным заключается в том, что при правильной организации достоверные данные можно получить, потратив гораздо меньше сил, средств и времени. При проведении выборочных исследований за счет их меньшего объема намного легче проконтролировать получение унифицированной информации и минимизировать возможные ошибки. Вместе с тем по объективным причинам во многих исследованиях изучаются так называемые смещенные выборки, обладающих недостаточной репрезентативностью по отношению ко всей популяции, что следует принимать во внимание при оценке выводов таких исследований [6].

**Характеристика некоторых терминов, определяющих дизайн эпидемиологических исследований.**

**Описательное** исследование предполагает получение описательных эпидемиологических данных, то есть данных о заболеваемости. Такое исследование может быть самостоятельным, но полученные новые описательные эпидемиологические данные побуждают тех же или других исследователей к продолжению исследования, чтобы объяснить обнаруженные проявления заболеваемости. Поэтому описательное исследование является, как правило, только первой частью полноценного эпидемиологического исследования, обязательно включает также и аналитическую часть [2].

**Аналитическое** исследование посвящено выявлению причин возникновения и распространения болезней. Процесс поиска соответствует общенаучным представлениям о двух приема (направлениях) выявления связи между предполагаемой причиной и следствием. Первый прием – от следствия к причине. При его использовании, отталкиваясь от предварительного следствия (например, болезни), пытаются в прошлом найти события, которые можно было бы рассматривать как причины этого последствия. Другой прием – от причины к следствию. Ориентируясь на воздействие предполагаемой причины, ожидают появление причинно-обусловленного следствия [4].

Соответственно приемам поиска причин разработано два типа аналитических исследований: случай-контроль и когортное исследование. Исследование **случай-контроль** – аналитическое ретроспективное исследование, целью которого является выявление факторов риска изучаемого заболевания. Основную группу отбирают из лиц с заболеванием, которое изучается, контрольную группу составляют лица, не имеющие данного заболевания. Факт влияния исследуемых факторов риска определяется опросом лиц в сравниваемых группах, их родственников, по архивным данным. Сравнение частоты отдельных факторов в основной и контрольной группах позволяет рассчитать показатель отношения шансов (ОШ), по величине которого ориентировочно оценивается наличие причинно-следственной связи [6].

**Наблюдательное** исследование не предусматривает вмешательства в естественный процесс возникновения и распространения болезней. К ним также относится изучение заболеваемости в ситуациях, когда вмешательство стало обязательной практикой. Например, рутинное изучение заболеваемости инфекциями, управляемыми иммунопрофилактикой[7].

Во время **экспериментального** исследования, наоборот, предусмотрено контролируемое вмешательство в естественный ход заболеваемости с целью выявления ее причин. При этом эпидемиологический эксперимент должен полностью соответствовать и другим общенаучных требованиям, предъявляемым к любому эксперименту. В связи с этим используются некоторыми авторами термины «природный», «неконтролируемый эпидемиологический эксперимент» являются некорректными. Поскольку в результате эксперимента нужно ответить на вопрос, почему произошло так, как описано в эксперименте, любое экспериментальное исследование всегда аналитическое [9].

**Научное** (специальное) исследование организовывается именно для получения (подтверждения) новых данных [2].

**Рутинным** считается любое эпидемиологическое исследование, в рамках служебных обязанностей. Оно не предусматривает получения новых научных данных, наоборот, рутинное исследование проводится в рамках существующих на данный момент научных представлений о причинах возникновения и распространения болезни. Типичный пример – расследование вспышки инфекционной болезни, когда поиск причины ее возникновения основывается на существующем научном представлении о всевозможных причинах таких вспышек [3].

**Ретроспективное** исследование основано на изучении информации о случаях болезни, возникших в любой период времени в прошлом, при этом используется первый прием поиска причинно-следственных связей – от следствия к причине. Основным источником информации служит существующая система регистрации и учета больных. Ретроспективное исследование может быть как описательным, так и аналитическим [6].

**Проспективное** исследование предусматривает изучение информации по мере появления новых (свежих) случаев болезни, не существовавших до начала исследования, изучение причинно-следственных связей основано на втором приеме – от причины к следствию. При этом исследование основано на вероятности возникновения новых случаев болезни (следствие) среди группы населения, подверженного влиянию фактора риска (причина). Проспективные исследования всегда только аналитические [4].

**Одномоментные** (поперечные) исследования могут быть как описательными, так и аналитическими. Видимо, поэтому в разных эпидемиологических изданиях их относят то к описательным, то к аналитическим исследованиям. В любом случае главная цель этих исследований – получение информации о заболеваемости населения какой-то болезнью за ограниченный промежуток времени, при необходимости такие исследования могут повторяться. Так как одновременное исследование предполагает выявление всех случаев болезни, существующих на данный момент, его также называют исследованием распространенности (пораженность), а результаты одновременного исследования нередко предоставляются в показателях превалентности. Если выявлены случаи связывают с воздействием любого фактора риска, исследование может стать аналитическим [2].

**Динамическое** (продольное) исследование предполагает систематическое изучение информации о заболеваемости среди одной и той же группы населения. При этом исследование может быть непрерывным или повторяться через короткие промежутки времени. Типичным примером динамического исследования является рутинный оперативный и ретроспективный анализ заболеваемости населения, проводимый специалистами центров санитарно-эпидемиологического надзора [3].

Хотя понятие **«клинический»** связано с местом проведения эпидемиологического исследования, его используют только для обозначения экспериментов, проводимых в клинике, по оценке потенциальной эффективности лекарственных препаратов, способов диагностики, схем лечения больных. Такие исследования называют РКИ [5].

**Полевым** считается исследование, проведенное вне лечебно-профилактическими учреждениями. Его масштабы весьма разнообразны, от расследования небольшого возгорания до общенационального исследования [4]. Полевое исследование может быть:

• описательным и аналитическим;

• наблюдательным и экспериментальным;

• сплошным и виборочным;

• рутинным и научным;

• ретроспективным и проспективным;

• одномоментным и динамичным.

Ни один из вышеперечисленных терминов не может самостоятельно раскрыть все особенности проведения эпидемиологического исследования. Например, исследования вспышки какой-либо болезни – это не только наблюдательное, но одновременно и аналитическое, чаще всего рутинное, сплошное, одномоментное, ретроспективное или комбинированное клиническое или полевое исследование [3].

Организация исследования – это согласованная, упорядоченная, взаимосвязанная совокупность различных действий, приводящих к достижению намеченной цели [10]. Состоит из нескольких этапов:

• подготовительный;

• сбор информации и первичная статистическая обработка;

• статистический и логический анализ полученной информации;

• формулирование виводов (заключительный этап).

Подготовительный этап включает в себя:

• обоснование актуальности (необходимости) проведения исследования;

• формулирование окончательной (конечной) и промежуточных целей;

• формулирование рабочей гипотезы;

• выбор объекта и единицы исследования;

• составление программы;

• составление плана;

• проведение пилотного исследования [10].

Большинство эпидемиологических исследований предусматривают достижение аналитической цели, то есть направлены на выявление причин возникновения и распространения исследуемой патологии. Первой частью является описательный раздел. Не менее важны исследования, посвященные оценке потенциальной эффективности предложенных средств и способов борьбы с распространением болезней. В практической деятельности оказывается не потенциальная эффективность, а реальное качество и эффективность исполнительной деятельности [6]. Согласно данным, полученным при анализе литературы, и поставленной цели производится рабочая гипотеза – возможное объяснение изучаемого явления. Например, гипотеза о причинах возникновения и распространения недостаточно изученной болезни или (для рутинных исследований) гипотеза о причинах вспышки какой-то болезни, но в рамках известных науке возможных причин ее возникновения. Рабочая гипотеза определяет все дальнейшие действия и значительную часть всего дизайна исследования. В ходе исследования в рабочую гипотезу могут вноситься коррективы, однако если это приводит к изменению программы, то исследования следует начать с начала [3, 4].

Объектом исследования (наблюдения) в эпидемиологических исследованиях являются группы сравнения, которые в различных исследованиях называют по-разному:

• экспонированные и неэкспонированные;

• больные и здоровые;

• основная и контрольная;

• исследуемая и контрольная и т.д.

Эти группы состоят из больных и (или) здоровых людей – единиц наблюдения, каждая из которых подлежит обязательной регистрации. Крайне важно как в научных, так и в практических исследованиях уже на подготовительном этапе определить критерии, на основании которых человек будет считаться больным, то есть сформулировать признаки стандартного случая конкретной болезни. Больные и здоровые люди (единицы наблюдения) являются носителями различных учетных признаков. Т.е. признаки, которые предполагается учитывать (регистрировать), называют учетными [6].

Программа исследования включает программу сбора информации и программу сводки и группировки данных. Программа сбора информации – это регистрационный документ, который существует или специально разработан, в котором содержится перечень учетных признаков, необходимых для выполнения промежуточной и конечной цели исследования. Учетные признаки используются на следующих этапах для группировки полученных данных, поэтому они являются группирующими признаками. Существуют различные классификации учетных (группирующих) признаков [7].

Основная эпидемиологическая классификация группирующих признаков основана на выделении:

• диагноза;

• признаков времени;

• признаков места (территории);

• признаков «личности» (индивидуальных признаков) [5].

С помощью таких признаков можно провести распределения по группам и больных, и здоровых лиц. Кроме указанной классификации учетные признаки разделяют, в частности, на факторные (факториальные) и результативные. Факторные – это те признаки, под воздействием которых изменяется состояние здоровья человека. Результативные признаки – это разные оценки состояния здоровья человека, включая результаты анализов и поставленный диагноз [4].

Разделение учетных признаков на факториальные и результативные должно быть обосновано рабочей гипотезой о причинно-следственной связи предполагаемых факторов риска и заболеваемости. Нередко все признаки делятся на связанные с единицей наблюдения – больной или здоровой человек, их называют факторами личности, и на признаки среды – факторы среды [8].

В каждом регистрационном документе кроме учетных признаков должна быть «паспортная» часть [7]. В ней указываются:

• номер регистрационного документа (данной единицы наблюдения);

• дата заполнения;

• номер страхового полиса;

• удостоверение личности;

• фамилия пациента;

• возрасти другие данные, обязательные для любых исследований. Заканчивается регистрационный документ подписью лица, которое его заполнило [7].

Программа сводки и группировки данных – это набор макетов таблиц, которые нередко называют разрабатываемые. Их предполагается использовать на втором этапе исследования. В них будут заносить учетные признаки из регистрационных документов. Макет должен быть таким, чтобы таблица после заполнения содержала все особенности изучаемого явления, которые предполагается обнаружить. Таким образом, макеты таблиц должны соответствовать целям и рабочей гипотезе исследования [6].

Составление макетов таблиц не только техническая работа, а главным образом целенаправленные, продуманные действия. Главное – это выбор признаков для группировки, необходимых для построения конкретной таблицы. В эпидемиологических исследованиях используют все три типа статистических таблиц: простые, групповые и комбинированные [5].

План исследования – это документ, в котором отражены все основные действия, необходимые для достижения целей. При этом в плане указывается место, время проведения исследования, необходимые финансовые и технические средства, кадры, уровень их подготовки, сроки выполнения отдельных действий и др. В результате окончательно определяется дизайн данного эпидемиологического исследования, который должен способствовать выполнению поставленных целей [3].

В настоящее время при организации научных эпидемиологических исследований большое значение придается проведению так называемых пилотных (пробных, ориентированных) исследований [7].

Пилотные исследования, в частности, позволяют:

• уточнить цели и робочую гипотезу;

• уточнить программу сбора информации и макеты таблиц;

• проверить способы сбора информации и методы ее изучения;

• оценить подготовленность персонала;

• получить представление о вариативности учетны признаков;

• оцинить правильность выбора дизайна исследования;

• уточнить объем необходимых средств и сил;

• уточнить время проведения [8].

Важным является этап сбора информации и ее первичной статистической обработки.

Под сбором информации понимается процесс получения необходимых данных и заполнения регистрационных документов. Необходимо строго соблюдать правила, разработанные программой сбора информации, не допускать нарушений правил отбора единиц наблюдения, исключения учетных признаков, изменения способов и методов сбора информации. В процессе сбора информации периодически оценивается ее качество, контролируется соблюдение установленных правил [4]. Информацию, которую собирают, неоднократно сводят и группируют в соответствии с макетами таблиц. Такие действия называются первичной статистической обработкой данных исследования. Продолжительность этапа в зависимости от дизайна исследования может колебаться от нескольких часов (расследование вспышки) до нескольких десятков лет (проспективное когортное исследование). В общем случае сбор данных продолжается столько времени, сколько нужно для получения необходимого объема информации, предусмотренной программой исследования [6].

Заключительный этап эпидемиологического исследования включает дальнейшую статистическую и логическую обработку полученной информации, организацию полученных эпидемиологических данных и описание исследования, формулирование выводов (заключения) [2].

Дальнейшая – после возведения и группировки – статистическая обработка данных может быть достаточно разнообразной и включать значительное количество статистических методов. Эти методы позволяют всесторонне и достоверно описать динамику и структуру заболеваемости, а также измерить причинно-следственную связь предполагаемых факторов риска и заболеваемости. Несмотря на разнообразие статистических методов выбор конкретного метода должен быть строго статистически и логически обоснован. Нарушение этого правила неизбежно приведет к ошибочным выводам [3].

Для изучения собранной информации и представления результатов исследования большое значение имеет так называемая организация эпидемиологических данных, то есть их табличное и графическое отображение. В ходе заключительного этапа создаются новые таблицы, в которых обязательно указываются результаты статистической оценки различий сравниваемых величин [5].

Графическое отображение полученной информации позволяет продемонстрировать имеющиеся в таблице особенности (закономерности) динамики и структуры исследуемого явления. Однако необходимо учитывать, что неправильно построенные диаграммы могут существенно или даже полностью исказить имеющиеся в таблицах закономерности [4].

Описание исследования (отчет) должно детально отражать весь ход работы.

Формулирование выводов (заключение) основывается на результатах статистического и логического изучения собранной информации [4].

**Исследование случай-контроль.** Цель исследования случай-контроль – определение причин возникновения и распространения болезней. В исследованиях случай-контроль вероятность существования причинно-следственной связи обосновывается не разной частотой заболеваемости, а различной распространенностью предполагаемого фактора риска в основной и контрольной группах [6].

В исследовании случай-контроль поиск причинно-следственных связей идет в направлении от следствия к предполагаемой причине [4].

Исследование случай-контроль может быть только ретроспективным, так как производится на основе архивных данных. Чаще всего источником информации в исследованиях случай-контроль выступают истории болезни, находящиеся в архивах медицинских учреждений, воспоминания пациентов или их родственников в рамках интервью или по результатам анкетирования [3].

Данный вид исследования можно проводить как предварительное изучение причинно-следственных связей между предполагаемым фактором риска и конкретным заболеванием. В дальнейшем данная проблематика может быть изучена в когортных исследованиях [2].

Этапы проведения исследования случай-контроль. Исследование случай-контроль (рис. 2), как и когортное исследование, начинают с определения генеральной совокупности, то есть той части популяции, по которой будут проводить исследования. Учитываются критерии включения и исключения, утвержденные на подготовительном этапе исследования. Здесь следует учитывать такие индивидуальные характеристики потенциальных участников, как пол, возраст, расовая принадлежность, место работы, вредные привычки и др. Важна территория проживания исследуемой группы населения и время экспозиции негативных факторов [4].

Затем проводят формирование выборки. В исследования случай-контроль набирают участников, имеющих определенное патологическое состояние [5].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Признак** (болезнь) **есть** (исследуемая группа) | Гипотетический фактор (F+) – а |
|  |
| Гипотетический фактор (F-) – b |
| Исходная популяция |  |  |  |
|  | **Признака** (болезни) **нет** (контрольная группа) | Гипотетический фактор (F+) – c |
|  |
| Гипотетический фактор (F-) – d |

Рисунок 2. Алгоритм виборочного исследования случай-контроль

Данные лица будут представлены в основной группе. В контрольную группу входят условно здоровые участники, у которых нет исследуемой болезни. В результате выборка в когортных исследованиях наполовину состоит из больных, а другая половина представлена условно здоровыми участниками [7].

Один из способов формирования основной и контрольной групп – метод подбора пар. Смысл данного подхода заключается в индивидуальном подборе каждому участнику основной группы участника контрольной группы с учетом ряда антропометрических, половых, социальных, этнических и других характерных признаков. В результате исследователи получают примерно одинаковые группы сравнения с единственным отличием: наличие или отсутствие исследуемой болезни [6].

Следующий этап исследования – определение в основной и контрольной группах лиц, которые подвергались и не подвергались воздействию предполагаемых факторов риска [5].

Затем данные о наличии или отсутствии исследуемого фактора риска в основной и контрольной группах сводят в таблицу сопряженности (табл. 2). Этап распределения основной и контрольной группы на подгруппы (a F +, b F-, с F + и d F-) можно повторять столько раз, сколько факторов риска было выявлено в результате изучения архивных данных [3].

Таблица 2

Макет четирехпольной таблицы для исследований случай-контроль

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группы | Фактор риска в анамнезе | Всего |
| Есть | Нет |
| Больные | a | b | a + b |
| Условно здоровые | c | d | c + d |
| Всего | a + c | b + d | a + b + c + d = N |

По правилу построения таблиц в строках таблицы указывают группы: основная – лица с исследуемой болезнью, контрольная – относительно здоровые люди. В столбце заносят критерии, по которым проводят сравнение групп участников (наличие или отсутствие влияния фактора риска) [6].

Заключительный этап исследования – статистический и логический анализ полученных данных и формулировние виводов[2].

Статистическая обработка полученных данных в исследованиях случай-контроль. Поскольку в исследованиях случай-контроль невозможно рассчитать показатели инцидентности и относительного риска, выраженность причинной ассоциации в исследованиях случай-контроль определяют различиями частоты воздействия (частоты обнаружения) факторов риска в группах сравнения, а не различиями в частоте заболеваний в сравниваемых группах [4].

Частоту воздействия факторов риска в этих группах рассчитывают по той же формуле, что и абсолютный риск в когортных исследованиях, то есть а / (а + b) – для основной группы (случаи), и c / (c + d) – для контрольной группы [6]. Расчетная частота воздействия отражает значение вероятности влияния исследуемого фактора в сравниваемых группах. Дальнейшие расчеты отношения шансов проводят по методам, рассмотренным на примере когортных исследований [5].

Упрощенная формула расчета отношение шансов такая:

|  |  |
| --- | --- |
| ОШ = | (a x d) |
| (b x c) |

Однако существует разница между показателем отношения шансов, полученным в когортных исследованиях и исследованиях случай-контроль. В когортных исследованиях рассчитывают отношение шансов заболеть при наличии или отсутствии фактора риска, а в исследованиях случай-контроль оценивают отношение шансов встретить у больных и здоровых участников предполагаемые факторы риска [6].

В исследованиях случай-контроль возможен расчет показателя этиологической части (ЭЧ) по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ЕЧ =  | ВШ - 1 | х 100% |
| ВШ |

В этой ситуации показатель указывает на удельный вес числа случаев влияния фактора риска, который приводит к исследуемой болезни [4].

Оценку достоверности различий результатов исследования случай-контроль в сравниваемых группах проводят с помощью критериев, используемых в когортных исследованиях: рассчитывают доверительные интервалы для критерия Пирсона (хи-квадрат) или точного критерия Фишера [6].

Положительные аспекты исследования случай-контроль – это возможность их проведения независимо от распространенности исследуемой болезни, сравнительно небольшие затраты времени, сил и средств необходимых для создания основной группы больных, подбора к ним контрольной группы, опроса и создания ориентировочные выводы. При изучении таких болезней в когортном исследовании пришлось бы подобрать когорту из сотен тысяч людей, наблюдать их длительное время. Это привело бы к значительным временным, материальным и моральным издержкам [4].

Исследования случай-контроль имеют относительно короткую продолжительность. Продолжительность исследования напрямую зависит от производительности персонала, участвующего в исследовании. Для получения выводов не нужно, как в когортном исследовании, проводить наблюдение в течение периода, превышающего латентный период развития болезни [7]. Существует возможность одновременно обнаруживать несколько факторов риска одного заболевания. Для исследований случай-контроль характерны сравнительно небольшие экономические затраты. Это делает их привлекательными в том случае, когда исследователь ограничен в финансировании. Однако не следует забывать о том, что каждое исследование имеет и свои ограничения [2].

В исследовании случай-контроль невозможно выявить редкие причины болезни. В таких случаях скудные данные не позволяют оценить достоверность различий частоты фактора риска в группах сравнения и, следовательно, сделать выводы о наличии или отсутствии причинно-следственной связи [7]. Еще один недостаток данного исследования – невозможность количественно оценить риск возникновения болезни (смерти) от предполагаемой причины. В исследовании количественно определяют только показатель ОШ. В результате исследователь получает низкую достоверность выводов из-за высокой склонности к систематическим ошибкам [5].

**Поперечные исследования** (исследования распространенности, одномоментные исследования)**.** Цель поперечного (одномоментного) исследования – описание взаимосвязи между болезнью (или другими состояниями здоровья) и факторами, которые существуют в определенной популяции в конкретное время и оказывают как благоприятное, так и отрицательное влияние на людей [9]. Одномоментные исследования часто составляют основу для решения вопросов оперативного управления в здравоохранении. Это обусловлено возможностью постоянного обновления данных о состоянии здоровья отдельных контингентов путем исследования небольших групп населения [2].

Данное исследование выполняется в определенный момент, однако собранные факты могут касаться событий в прошлом (например, изучение амбулаторных карт пациентов с целью изучения того, как часто измеряли артериальное давление за последние 6 лет). В рамках поперечного исследования оценивают распространенность случаев болезни и распространенность факторов риска, а также оценивают их сочетание [10].

На рис. 3 приведена сравнительная характеристика исследования случай-контроль, когортного исследования и поперечно-проведенного исследования.

|  |
| --- |
| Когортное исследование |
| Причина |  | Следствие |
| Исследование случай-контроль |
| Причина |  | Следствие |
| Поперечное исследование |
|  | Причина |  |
| Следствие |

Рисунок 3. Сравнительная характеристика трех аналитических исследований

В отличие от когортного исследования и исследования случай-контроль (то есть продольных исследований), в поперечно-проведенном исследовании (поперечном относительно оси времени) факторы риска и болезни изучают одновременно [9].

**Этапы проведения поперечного исследования**

* • Формирование выборки (когорты) из генеральной совокупности с учетом признаков включения и исключения. Выборка должна быть качественно и количественно репрезентативной [8].
* • Сбор информации о распространенности фактора риска и болезни. Каждый участник исследования проходит медицинское обследование с использованием физикального осмотра, лабораторных тестов и необходимых методов функциональной диагностики. О влиянии факторов риска специалисты чаще всего узнают от самих пациентов, полагаясь на их память и осведомленность. Проводят сбор производственного анамнеза, информацию о социально-экономическом и бытовом статусе участников, наследственности и др. [2].

В результате одновременного обследования выборки (когорты) формируют четыре группы участников [4]:

* больные люди, на которых воздействует изучаемый фактор;
* больные люди, на которых не воздействует изучаемый фактор;
* здоровые участники, на которых воздействует изучаемый фактор;
* здоровые участники, на которых не воздействует изучаемый фактор;
* Описание клинической картины болезни, а также установления случаев влияния предполагаемых факторов риска [4].
* Формирование гипотез о факторах риска, болезнях и их взаимосвязи [4].
* Расчет показателей. В одномоментных исследованиях, как уже упоминалось, расчитывают показатель превалентности (распространенности) [4].
* Оценка достоверности различий [4].

Преимущества исследования: описание клинической картины заболевания с одновременной регистрацией факта влияния исследуемой причины; простой алгоритм проведения; информативность; низкие экономические затраты [3].

Недостатки исследования: отсутствие группы сравнения; невозможность однозначно установить причинно-следственные связи, поскольку во время поперечных исследований не получают непосредственных данных о последовательности событий [8].

Пример. В результате поперечного исследования было выявлено, что избыточный вес более распространен среди женщин, у которых диагностирован артрит и, соответственно, менее распространен среди тех, у кого артрит отсутствует. Мог ли избыточный вес оказать чрезмерную нагрузку на суставы, в результате чего развился артрит, или, наоборот, женщины с артритом проявляли низкую физическую активность, из-за чего у них накопилась избыточная масса тела? На эти вопросы получить ответы в поперечно-проведенных исследованиях невозможно [1]. Данный тип исследования непригоден для анализа прогноза, так как в исследованиях распространенности невозможно выявить частоту возникновения новых случаев болезни (как в когортных исследованиях), а значит, показатель не может быть использован для расчета вероятности того, что у лиц с аналогичными характеристиками такое же событие состоится в будущем [4].

**Аналитические исследования.** В медицине аналитические исследования необходимы для проведения количественной оценки причин возникновения и распространения болезней различной этиологии. Результаты данных исследований используют при разработке профилактических мероприятий, направленных на устранение или уменьшение степени воздействия факторов, приводящих к болезни или другим последствиям [5].

Аналитические исследования внесли весомый вклад в развитие современной медицинской науки и практики, определив ведущие факторы риска развития многих заболеваний. Например, была установлена связь между раком легкого и курением табака, более высокий показатель распространенности инсульта головного мозга среди лиц, страдающих гипертонией, прямая связь между краснухой беременных и врожденными пороками у детей, причинная связь между артериальной гипертензией, курением, повышенным содержанием холестерина в крови и ишемической болезнью сердца и др. [2].

Аналитические исследования входят в группу наблюдательных исследований, главное условие проведения которых – невмешательство в естественный ход процессов возникновения и распространения заболеваний (в отличие от экспериментальных исследований) [4].

На этапе организации любого научного исследования формируется рабочая гипотеза, что подразумевает предвидение результата, ради которого данное исследование организовано. В аналитических исследованиях рабочая гипотеза подразумевает отличие исследовательской группы от контрольной, то есть предполагается, что исследуемый фактор имеет причинно-следственную связь с исследуемым результатом воздействия, например, болезнью. Существует альтернатива рабочей гипотезы – нулевая гипотеза, которую в ходе исследования специалисты опровергают. Согласно нулевой гипотезе исследуемые группы людей не отличаются друг от друга или различия между ними статистически недостоверны, а предполагаемый фактор риска или этиологический фактор таковым не является [3].

Уиллиам Фарр (1807-1883) – английский ученый, один из основателей медицинской статистики, выделил признаки личности, места и времени, согласно которым проводят систематизацию и анализ данных, полученных в исследованиях [9]. Таким образом, аналитические исследования должны ответить на ряд вопросов:

• почему кто-то болеет чаще, а кто-то реже?

• почему где-то болеет чаще, а где-то реже?

• почему когда-то болеют чаще, а когда-то реже?

Вопрос «Почему?» подразумевает поиск причины при известном следствии или определение следствия от известной причины: в любом случае ставят задачу установить причинно-следственную связь между причиной и следствием [1].

Окончательный результат аналитического исследования – определение причины или вероятности существования этой причины при известном следствии [1].

**Причины и следствия.** Девид Юм (1711-1776), шотландський философ, определил причину как «событие, вслед за которым наблюдается другое, и когда после всех событий, подобных первому, наблюдается событие, подобное второму». Согласно этим соображением, причина всегда предшествует следствию, она – необходимое условие его возникновения. Однако в медицине известны случаи, когда действие любого патогенного фактора не всегда приводит к возникновению заболевания [4].

Причинная зависимость болезни (заболеваемости) от каких-либо факторов различается. Поэтому кроме термина «причина» используют такие термины как «необходимые причины», «достаточные причины», «составляющие причины», «дополнительные причины» и «факторы риска» (причинные факторы) [5].

**Необходимой** считают причину (одну или несколько), если при ее отсутствии невозможно возникновение и (или) распространение болезни. Так, в этиологии инфекционных болезней необходимыми являются возбудители. Например, без заражения вирусом гриппа невозможно возникновение отдельных случаев гриппа. В то же время эпидемия гриппа не возникнет при отсутствии необходимого числа восприимчивых лиц [5].

**Достаточным** называют комплекс тех причин, в присутствии которых неизбежно происходит возникновение и (или) распространение болезни. Изредка достаточные причины бывают единичными. Например, считают, что заражение человека вирусом бешенства при отсутствии экстренной иммунизации неизбежно приведет к заболеванию бешенством и смерти больного [13].

Однако, как уже упоминалось, риск возникновения и распространения болезни, особенно неинфекционной, чаще всего, связан с совмещенным влиянием нескольких факторов. При этом все факторы, которые образуют достаточную причину, называют **составляющими** причинами [10].

На первый взгляд менее сложным является комплекс причин распространения инфекционных болезней. Например, достоверно известно, что распространение антропонозав невозможно без наличия резервуара (источника) инфекции, соответствующего способа передачи возбудителя (механизм передачи) и чувствительного коллектива. Иными словами, источник инфекции, механизм передачи и восприимчивый коллектив – это составляющие, более того, необходимы причины [11].

Но являются ли необходимые причины распространения инфекционных болезней одновременно и достаточными причинами? Ответа нет, поскольку каждая необходимая причина представляет лишь потенциальную опасность [6]. Для реального процесса распространения инфекций необходимо не просто наличие трех указанных необходимых причин, но обязательно и неразрывной их связи, которая в большинстве случаев, осуществляется за счет социальных факторов. Социальные факторы, превращая потенциальную опасность необходимых причин в реальную, способны как резко ухудшить эпидемическую обстановку, так и снизить заболеваемость до минимальных значений [7].

Таким образом, комплекс достаточных причин распространения антропонозов не ограничивается только набором источника инфекции, механизма передачи и восприимчивого коллектива. В него обязательно входят необходимые социальные, иногда природно-климатические факторы, обеспечивающие неразрывную связь необходимых причин. Именно активность социальных факторов в комплексе достаточной причины определяет интенсивность распространения антропонозов [8].

Для объяснения причинности создано несколько ее моделей, то есть намеренно упрощенных представлений о причинно-следственных связях факторов и болезни. Одна из таких моделей, предложенная Ротманом К. Дж., приведена на рис. 4.

Схема Ротмана наглядно демонстрирует, что возникновение и распространение любой болезни связано с воздействием многих причин. При этом некоторые составляющие относятся к необходимым причинам, а различные сочетания составляющих образуют различные достаточные причины [9].

Достаточная причина 1 Достаточная причина 2 Достаточная причина 3



Рис. 4. Структура причин гипотетического заболевания

Обратите внимание, что на схеме представлено гипотетическое заболевание, возникающее под влиянием трех достаточных причин, обозначенных кругами. Каждая достаточная причина формируется из пяти составляющих причин, обозначенных секторами с буквами, причем большинство составляющих причин в разных кругах разные. Только причина А встречается в каждой достаточный причине, поэтому только ее следует считать необходимой причиной данной болезни. Остальные составляющие причины рассматриваются как дополнительные. Таким образом, дополнительная причина – это любая составляющая, кроме необходимой причины [9].

Каждая причина формирует соответствующую часть заболеваемости, которую называют этиологической частью (ЭЧ). Этиологическая часть – это удельный вес (доля) тех случаев болезни, которые можно было бы избежать при отсутствии воздействия фактора риска [2].

Схема очень удобна для демонстрации возможностей медицины в профилактике заболеваний. Чтобы предупредить возникновение болезней, совсем не обязательно ждать выяснения всех составляющих причин [4].

Устранение влияния всего одной составляющей причины вызывает эффект, равный эффекту исключения влияния всех достаточных причин, в которые входит данная составляющая [4].

Так, устранение не только составляющей, но и необходимой причины А на схеме Ротмана приведет к полному предотвращению всех случаев данной болезни.

Устранение дополнительной причины Е приведет к прекращению действия только одной из трех достаточных причин, обозначенной цифрой 1. Это снизит заболеваемость на величину ЭЧ именно этой веской причины [2].

**Наблюдательные аналитические епидемиологические исследования.** Главное преимущество таких исследований – простота проведения. Это связано с тем, что в них обычно используют официальные данные регистрации заболеваний и их последствий и официальную информацию о возможных факторах риска. Например, данные о состоянии внешней среды, информацию об экономическом положении различных групп населения, их индивидуальных особенностях [6].

Для наблюдательных исследований характерно общее правило – любые аналитические исследования начинают с описательного этапа.

Выявление значимых различий в проявлениях заболеваемости различных групп населения – основа для выработки рабочих гипотез о факторах риска возникновения и распространения болезней. И только после формирования рабочей гипотезы приступают к ее проверки в аналитических исследованиях [8].

По особенностям организации выделяют три основных варианта наблюдательных аналитических исследований:

• когортное исследование;

• исследование случай-контроль;

• поперечное (одномоментное) исследование.

Дополнительные варианты аналитических исследований:

• экологическое (корреляционное) исследование;

• ретроспективный эпидемиологический анализ [9].

В дополнительных вариантах исследований выделение групп сравнения чаще всего носит формальный характер, поэтому их нельзя в полной мере считать полноценными аналитическими исследованиями, несмотря на то, что результаты таких исследований позволяют сделать предварительные выводы о причинах возникновения и распространения исследуемых болезней [5].

**Когортные исследования.** Цель когортных исследований – определение причин возникновения и распространения болезней. Это наиболее прямой путь к выявлению этиологии болезней и количественной оценке риска воздействия причинных факторов. Название исследования происходит от слова «когорта» (группа людей) [6]. В различных областях деятельности человека понятие «когорта» имеет свои особенности:

• войсковое подразделение, десята часть легиона в Древнем Риме численным составом 360-600 чоловек (одна когорта, как правило, включала 3 манипулы);

• в переносном смысле – однородная группа людей, соратников;

• в медицине – выборка людей, объединенных общими признаками состояния здоровья, в которой ожидается возникновение случаев болезни [5].

В любом когортном исследовании выявление связи между причинами различных последствий происходит в направлении от предполагаемой причины к следствию, чаще всего от фактора риска к болезни [3].

Когортное исследования может быть основано на трех видах информации:

• ретроспективные (архивные) данные (истории болезни, анкеты, результаты опроса участников и т.д.). Такие когортные исследования називают ретроспективными или историческими;

• проспективные данные, которые предусматривают получение информации в ходе исследования. Такие когортные исследования называют проспективными (параллельными) когортными исследованиями;

• смешанные данные (проспективные и ретроспективные) – комбинированные когортные исследования [2].

В зависимости от количества исследуемых факторов риска и возможных результатов существует четыре алгоритма проведения когортных исследований.

Первый алгоритм наиболее простой [2], но менее рациональный. В таком когортном исследовании изучают взаимосвязь между одним фактором риска и конкретной болезнью (рис. 5).



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

На первом этапе определяют популяцию людей, в отношении которых планируется проводить исследования, то есть выделяют так называемую генеральную совокупность. Это делается с учетом признаков включения и исключения из исследования. Например, цель исследования – установить взаимосвязь между беременностью и гипертонической болезнью у женщин, родивших в г. Киев. В данной ситуации генеральная совокупность будет представлена всеми жительницами Киева детородного возраста [2]. Но здесь речь идет только о признаках включения. Следует учитывать персональные характеристики потенциальных участников, которые могут помешать правильному проведению исследования (признаки исключения). Возвращаясь к нашему примеру, следует указать, что генеральная совокупность – это не все женщины фертильного возраста, проживающие в Киеве, а только те, которые в данный момент еще не страдают гипертонической болезнью, у кого не обременен наследственный анамнез и др. Таким образом, определяют часть популяции, среди которых набирают участников для данного когортного исследования. Весомое условие на данном этапе – включение в исследование только здоровых участников (отсутствие болезни, которая, вероятно, будет появляться в ходе исследования) [2].

Когортные исследования чаще всего выборочные, поэтому следующий этап исследования заключается в формировании статистической выборки, качественно и количественно репрезентативной. Именно такую выборку называют когортой [4].

Выборка качественно репрезентативна, если ее состав максимально приближен к генеральной совокупности, например, по возрасту, полу, антропометрическим показателям, социально-экономическому статусу, бытовым условиям и др. [3].

Количественной репрезентативности выборки достигают путем отбора необходимого числа участников. Возникает справедливый вопрос: «Сколько необходимо единиц наблюдения для того, чтобы выборка была количественно репрезентативна?» [1].

Предположим, существует необходимость рассчитать вероятность выпадения «орла» и «решки» при подбрасывании монеты. Простота опыта заключается в том, что уже известный результат – 50% на 50%, который поможет оценить правильность проведения исследования. Если количество бросков монеты (количество наблюдений) будет десять, соотношение двух вариантов может отличаться от предполагаемого нами результата [1]. Однако с увеличением количества наблюдений появляется ожидаемый эффект – соотношение «орла» и «решки» становится примерно одинаковым. В дальнейших наблюдениях результат не изменится. То есть, существует определенное число наблюдений, после которого имеет место устойчивая закономерность, которую мы искали, или, в случае с монеткой, известное соотношение 50 на 50. Такое положение дел описывает закон больших чисел [1].

Репрезентативность выборки необходима для экстраполяции полученных в исследовании данных на генеральную совокупность. Иными словами, результаты выборочного исследования должны быть актуальными не только для самой выборки, но и для всех людей, имеющих схожие характеристики [4].

В результате формирования когорты в исследовании появляется группа относительно здоровых людей. Это составляет важное условие исследования. Примерно половина участников, составляющих когорты, подвержены воздействию фактора риска, остальную часть выборки фактор риска не действует [2].

Следующий этап исследования – разделение когорты на две группы: основную и контрольную. Основная группа представлена участниками, на которых влияет фактор риска (F +). Такую группу называют группой экспозиции. Контрольная или неэкспонированная группа представлена лицами без фактора риска (F-). В нашем примере основную группу составили женщины, рожавшие, контрольную – те, которые не рожали [2].

В дальнейшем проводят наблюдения за обеими группами. Период наблюдения определяют заранее. Чаще всего он определяется средней продолжительностью периода экспозиции или инкубационного периода. В течение данного отрезка времени участники исследования с установленной периодичностью посещают лечебное учреждение, где проходят медицинское обследование на предмет возникновения ожидаемого результата (болезни) [2].

В конце периода наблюдения участников исследования делят на четыре группы: группа а – больные, на которых влиял фактор риска, группа b – здоровые, на которых фактор риска также действовал, группа с – больные из контрольной группы и группа d – здоровые люди, на которых фактор риска действие не оказывал [2].

Последний этап исследования – логическая и статистическая обработка данных.

Следующий алгоритм когортного исследования предполагает выявление одного фактора риска, ведет к развитию нескольких результатов. Отличие от предыдущего варианта заключается в том, что разделение основной (F +) и контрольной (F-) группы на больных и здоровых осуществляют по каждой нозологии отдельно [2].

Примером такого исследования может послужить выявления причинно-следственной связи между курением и заболеваниями, связанными с данным фактором риска (стоматиты, хронические бронхиты, коронарные тромбозы, рак легких и др.). Подобное исследование проводили на когорте английских врачей, часть из которых курили, в других такой вредной привычки не было [2].

Третий вид алгоритма когортного исследования предполагает выявление нескольких факторов риска одной исследуемой болезни (рис. 6). В подобном исследовании так же, как и в предыдущем алгоритме, разделение на группы сравнения осуществляют после окончания срока наблюдения [2].



Рисунок 6. Алгоритм когорного исследования с тремя факторами риска и одним заболеванием

Основную (F +) и контрольную (F-) группы в данном алгоритме определяют несколько раз по числу исследуемых факторов риска, то есть для каждого фактора риска своя пара групп сравнения. Главное условие такого исследования – независимое действие исследуемых факторов на организм человека. В противном случае можно обнаружить специфическое действие конкретного фактора риска на организм человека [2].

Четвертый метод – самый универсальный, потому что такое когортное исследование направлено на выявление нескольких факторов риска при нескольких нозологиях. Пример: Фремингемское исследование, начатое в США в городе Фремингем в 1949 г. С целью выявить факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Недостатки когортных исследований. Когортные исследования, как и любое другое исследование, имеет сильные и слабые стороны, определяет область применения данных исследований. Известны случаи, при которых когортные исследования не могут быть использованы. Например, при изучении болезней, которые изредка встречаются, проводить когортное исследование трудно [4]. Возникает необходимость формировать когорту большой численности, чтобы появилась возможность встретить случаи редкого заболевания. Чем реже встречается болезнь, тем больше возрастает физическая невозможность создать необходимую когорту. Особенность когортного исследования такова, что исследователь ожидает результаты в группах, имея данные по факторам риска. В этой ситуации наиболее целесообразно изучать влияние на человека редких факторов риска, действие которых специалисты знают наверняка. Другие существенные недостатки когортных исследований – их высокая стоимость и часто большая продолжительность, например, Фремингемское исследование продолжалось 46 лет [4].

Преимущества когортных исследований. Возможность получения достоверной информации об этиологии болезней, особенно в тех случаях, когда эксперимент невозможен [6].

• Единственный способ оценки показателей абсолютного, атрибутивного, относительного риска возникновения заболевания и оценки ЭЧ случаев, связанных с предполагаемым фактором риска [2].

• Возможность выявить редко встечающиеся причины.

• Возможность одновременно выявить несколько факторов риска одного или нескольких заболеваний [2].

• Достаточно высокая достоверность выводов, связана с тем, что в когортных исследованиях гораздо легче избежать ошибок при формировании основных и контрольных групп, так как они создаются после обнаружения исследуемых эффектов (заболеваний, смертей и др.) [4].

**Рандомизированное контролируемое исследование.** Клиническое исследование (КИ) – это проспективное сравнительное исследование эффективности двух и более вмешательств (лечебных, профилактических или диагностических), в котором сравниваются результаты в группах, отличающихся примененным вмешательством. При этом обычно проверяется гипотеза об эффективности испытанного метода (влияние вмешательства на результат), возникшая до проведения исследования [13].

При наличии контрольной группы (сравнение) говорят о контролируемом КИ, а при формировании групп методом рандомизации – о рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ, randomized controlled trial по классификации типов исследования в MEDLINE) [20].

Преимущества – полученные в РКИ результаты лучше отражают важные для пациентов различия в результатах; в меньшей степени встречаются систематические ошибки; наиболее объективные для оценки эффективности и проверки вмешательств результаты РКИ, выполненных строго по дизайну исследований, являются наиболее достоверными [15].

Недостатки – для проведения РКИ требуется длительное время; они дороги; не подходят в случаях исследования редких заболеваний; эти исследования имеют ограниченную обобщенность результатов (возможность переноса результатов на популяцию). Последнее ограничение не следует преувеличивать, поскольку другие типы исследований имеют еще худшую обобщенность [1].

Для исследования отбираются пациенты из большого числа людей с исследуемым состоянием. Потом этих пациентов разделяют случайным образом на две группы, сопоставимые по основным прогностическими признаками. Одна группа, является экспериментальной или группой лечения, подвергается вмешательству (например, прием нового лекарственного средства), которое, предположительно, будет эффективным. Другая группа – контрольная, или группа сравнения, находится в таких же условиях, что и первая, за исключением того, что пациенты, которые в нее входят, не поддаются исследуемом вмешательству. Достоверность клинических испытаний зависит от того, насколько в сравниваемых группах удалось обеспечить одинаковый распределение всех факторов, определяющих прогноз, кроме исследуемого терапевтического вмешательства [14].

Формирование выборки. Среди многих причин, по которым пациенты с исследуемым заболеванием не включаются в исследование, основными являются следующие три причины [11]:

1) Больные не соответствуют установленным критериям включения. Это нетипичный характер заболевания, наличие других заболеваний, плохой прогноз заболевания, высокая вероятность несоблюдения больным предписанного лечения. Данное ограничение повышает вероятность исследования: сокращается возможность случаев не связанных с самим лечением.

2) В случае отказа пациента от участия в эксперименте (клиническом исследовании).

3) Исключаются пациенты, которые на ранних стадиях исследования показали неспособность строго следовать предложенной методике лечения. Это позволит избежать финансовых и лечебных тщетных усилий и снижения достоверности исследования [11].

Выделяют следующие варианты структуры РКИ [9].

Параллельное (одномоментное) исследование (рис. 7) в группах активного вмешательства и контроля проводится независимо друг от друга. Это наиболее распространенная структура исследования [2].



Рисунок 7. Схема структуры параллельной модели исследования

Перекрестная модель (рис. 8) – исследование, проведенное в одной группе больных с последовательной сменой методов лечения, разделенных периодом «вымывания» (для исчезновения эффекта предыдущего вмешательства). Подобные исследования проводятся у больных со стабильными и обычно хроническими патологическими состояниями [2].



Рисунок 8. Схема структуры перекрестной модели исследования

Парная модель (рис. 9) – способ формирования групп в КИ, при котором каждому участнику основной группы соответствует участник в контрольной группе, обычно подобранный по каким-то общим признакам [2].



Рисунок 9. Схема структуры парной модели исследования

Последовательная модель – способ проведения исследования, когда решение о прекращении принимается при достижении различий между группами (обычно исследование прекращается в установленный заранее срок) [2].

Факторный протокол (рис. 10) – исследование проводится в группах, в которых используются комбинации вмешательств. Например, при факторном протоколе 2x2 (для двух видов лечения) формируются четире группы, в двух из которых применяется один из видов лечения, в третьей – ни одного из них, в четвертой – оба. Факторная модель используется также при оценке влияния разных доз одного лекарственного средства и комбинации ЛС [6].



Примечания: АВ – низкая доза А, низкая доза В

А1В – высокая доза А, низкая доза В

АВ1 – низкая доза А, высокая доза В

А1В1 – высокая доза А, высокая доза В

Рисунок 10. Схема структуры факторной модели исследования

Адаптивная модель – набор участников в группу, которая получает худшее, по накапливающимся оценкам, лечение, по ходу исследования уменьшается.

Дизайн Зелена (рис. 11) – участникам, распределенным в группу исследуемого вмешательства, предоставляется возможность отказаться от него и перейти в группу контроля. Применяется при изучении вмешательств, в отношении которых у пациентов есть сильные преимущества [6].



Рисунок 11. Схема структуры исследования в дизайне Зелена

По сравнению с параллельной структурой КИ другие варианты относительно сложные как для исполнения, так и для понимания их результатов и применяются обычно в том случае, когда параллельная структура представляется несоответствующей или невозможной. Для планирования исследований с такими типами структуры, а также для анализа получаемых при этом данных необходима консультация специалиста по статистике [6].

Проведенное испытание характеризуется практической ценностью, сложностью и эффективностью. Результаты лечения должны быть воспроизведены и применимы в обычной клинической практике. Необходимо знать: достаточно ли изучаемое вмешательство отличается от альтернативных методов лечения.

О ценности изучаемого метода лечения (лекарственного средства) можно судить только в результате сравнения его результатов с эффектом других лечебных мероприятий, то есть провести сравнение между группами, получавшими различное лечение. Или же можно сравнивать эффект метода лечения с отсутствием такового. Последний метод позволяет оценить общий эффект медицинской помощи как связанный с исследуемым вмешательством, так и не связанный с ним [2].

**Лечение плацебо.** Можно сравнивать эффект исследуемого лечения (лекарственного средства) с назначением плацебо. Плацебо – это лекарственная форма, которая не отличается от исследуемого препарата на вид, цвет, вкус и запах, но не предоставляет специфического действия (например, таблетки глюкозы или инъекции изотонического раствора) [13]. Плацебо-эффект – это изменение состояния пациента, которое отмечается им самим или лечащим врачом, связано с фактом лечения, а не с фармакодинамическим эффектом лекарственного средства. Эффект плацебо рассматривается исследователями как базальный уровень для измерения специфических лечебных эффектов. Необходимо разграничить специфические и неспецифические эффекты лечебного вмешательства для его объективной оценки [1].

Плацебо в клинических испытаниях лекарственных средств полезно для следующих целей:

1) разграничение собственно фармакодинамических и психологических эффектов препарата;

2) отличие эффектов лекарственного средства от спонтанных периодичечских ремиссий и влияния других внешних факторов;

3) избежать получения псевдонегативных результатов [1].

Можно сравнивать исследуемое лечение с обычным лечением в тех случаях, когда доказана эффективность обычного лечения.

Для исследования специфического лечебного действия вмешательства (лекарственного средства) необходимо распределять пациентов по группам случайным образом, то есть путем рандомизации. **Рандомизация** – оптимальный метод выбора лечения, который позволяет избежать систематической ошибки при распределении пациентов на группы. Проведение рандомизации позволяет распределять больных в группы с примерно одинаковыми характеристиками [4].

Если испытуемые знают, кто какой вид лечения получает, то есть вероятность изменения их поведения, которое может стать причиной систематической ошибки. Для уменьшения этого эффекта применяется слепой метод. Слепой метод в клинических исследованиях может быть проведен на следующих уровнях [2]:

1) исследователи, которые распределяют больных по группам вмешательства, не знают какое лечение будет назначено каждому следующему больному;

2) пациенты не должны знать, какое именно лечение они получают;

3) врачи не должны знать, какое лечение (препарат) назначено больному;

Используются «простой слепой метод» (не информирован пациент) или «двойной слепой метод» (не информирован ни пациент, ни исследователь). Таким образом, «двойной слепой метод» служит видом контроля для предупреждения воздействия предвзятости на результаты исследования [4].

Существует два способа анализа данных в рандомизированном исследовании. Первый способ – анализ в зависимости от назначенного лечения, то есть согласно группам, сформированным при рандомизации; результат служит критерием для принятия клинических решений. Второй способ – анализ в зависимости от фактически полученного лечения; результат позволяет судить о биологических механизмах действия вмешательства [6].

Понятно, что клиническое исследование включает в себя усредненные данные наблюдений за больными, которые отличаются друг от друга. Для того чтобы получить информацию по конкретному пациенту клиницисты могут опираться на результаты наблюдений по подгруппам пациентов или проводить испытания на своих собственных больных [4].

Возможно, лечение, эффективное в среднем для группы больных, может оказаться неэффективным у конкретных больных. Хотя результаты достоверного клинического исследования служат достаточным основанием для его использования у конкретного больного, также важен опыт наблюдения за этим больным [7]. Метод исследования на единственном больном является усовершенствованным вариантом более общего неформализованного процесса проб и ошибок. Пациенту последовательно назначается то или иное лечение (лекарственное средство или плацебо) в случайном порядке, на короткий срок (1-2 нед.). При этом ни пациент, ни врач не знают, какие лекарства назначены. Результаты оцениваются после каждого периода и подвергаются статистическому анализу. Этот метод необходим в случаях, когда течение заболевания непредсказуемо, реакция на лечение проявляется быстро, и нет наложения фармакологических эффектов после смены препаратов [5].

Результатам рандомизированных контролируемых исследования с использованием слепого метода следует отдавать предпочтение перед любой другой информации об эффектах лечения. Однако такие испытания имеют ограничения: дороговизна проведения; может не оказаться достаточного числа пациентов с исследуемым заболеванием; продолжительность эксперимента; непонимание врачей и пациентов необходимости проведения клинических испытаний и др. При решении многих клинических вопросов не всегда возможно практически опираться на результаты РКИ, поэтому используются и другие доказательства [1].

Таким образом, РКИ остаются «золотым стандартом» исследований в медицине [10]. Для них характерны следующие особенности:

- унифицированный подбор пациентов (жесткие критерии отдбора максимально повышают вероятность отличить эффект и фоновые колебания).

- рандомизация в экспериментальных и контрольных группах (плацебо или препарат сравнения).

- слепые исследования; в двойных слепых исследованиях ни пациент, ни врач (наблюдатель) не знают, к какой группе принадлежит пациент [10].

Вместе с тем необходимо определить и проблемные аспекты РКИ, среди которых [11]:

- невозможность обобщения; жесткие критерии отбора приводят к тому, что результаты исследований не обязательно могут быть применимы к другим пациентам;

- создается нереальная клиническая ситуация, когда пациентов наблюдают исследователи с сильной мотивацией, которые не знают, какой именно препарат (тестируемый или плацебо, препарат контроля) принимают пациенты;

- проведение истинно слепых исследований затруднено, так как наблюдатели, испытуемые (пациенты) могут распознать действие препарата по его фармакодинамическим параметрами (например, снижение артериального давления или ЧСС при приеме определенных классов препаратов) [11].

**Клинические исследования**

Значительные успехи в выяснении причин возникновения и распространения болезней послужили основой разработки новых способов их диагностики, лечения и профилактики, многие из них обеспечили снижение заболеваемости, прежде всего, инфекционной [13]. Все это способствовало укреплению эмпирического подхода в медицине. Особенность подхода – ориентация на непосредственное изучение явлений. В качестве методов используют реальное наблюдение. Только такой подход, по мнению большинства ученых, в значительной степени гарантировал эффективность применяемых способов диагностики, лечения и профилактики болезней. Преобладание в медицине эмпирического подхода привело к тому, что практически до середины XX в. суждения об эффективности методов диагностики и способов лечения больных было основано главным образом на личном опыте, опыте данного коллектива и авторитетному мнению [16].

Вместе с тем, еще в XV-XVI вв. некоторые ученые считали, что потенциальная эффективность способов лечения и профилактики болезней, хотя и соответствующих эмпирическим представлениям, должна быть обязательно оценена в эксперименте. Эксперимент (опыт) – общенаучный метод проверки причинно-следственных гипотез с помощью контролируемого вмешательства в естественный ход изучаемого явления. Цель эпидемиологических экспериментальных исследований – оценка потенциальной и реальной эффективности и безопасности профилактических и лекарственных средств, способов и схем лечения, диагностики и профилактики болезней [15].

**Клиническое исследование** (КИ) – это контролируемое экспериментальное исследование, где испытуемые получают профилактические, диагностические или терапевтические средства для оценки их эффективности и безопасности [2].

Общие правила проведения КИ с участием людей вытекают из Нюрнбергского кодекса и более детальной Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Позже для упорядочения проведения доклинических и клинических исследований ВОЗ в 1974 г. разработала «Методические рекомендации по оценке лекарств для применения у людей». В дальнейшем на основании этого документа в США были разработаны национальные правила проведения КИ, изданные в 1977 г. Под названием «Правила добросовестной клинической практики» (Good clinical practice, GCP) [2]. Затем подобные правила были приняты и другими странами (ЕС, Япония, Канада, Австралия). С целью их гармонизации были проведены международные конференции (первая в 1991 г., www.ich.org), в которых заметную роль играли производители лекарственных средств, поэтому GCP не вполне соответствуют требованиям Хельсинкской декларации. Отличается и язык этих документов. Если исследователи говорят об исследованиях медицинских вмешательств, как варианты исследований, отличаются нацеленностью на оценку эффективности и безопасности вмешательства, то в документах ICH используется более общий термин «исследование». С 1998 г. ВОЗ реализует проект «Внедрение международных стандартов в практику клинических исследований стран Центральной и Восточной Европы» [13].

Таким образом, правила GCP были разработаны для обеспечения уверенности, что результаты КИ надежные и точные и защищают права, неприкосновенность и конфиденциальность испытуемых. Они охватывают всю цепочку клинических исследований – постановку, проведение, исполнение, контроль, инспектирование, регистрацию, анализ и отчетность по КИ [12].

Процесс клинических исследований новых лекарственных средств включает четыре взаимосвязанные фазы.

**Классификация экспериментальных эпидемиологических исследований [2].**

Рандомизированное клиническое исследование: оценка потенциальной эффективности и безопасности иммунобиологических препаратов и лекарственных средств.

Рандомизированное полевое исследование: оценка потенциальной эффективности и безопасности иммунобиологических препаратов.

Сплошное полевое исследование: оценка реальной эффективности и безопасности иммунобиологических препаратов и лекарственных средств.

До появления на аптечных полках лекарственный препарат проходит серьезные исследования. В мире принята такая практика: вначале эти исследования проводят в рамках доклинической стадии (preclinical phase), что подразумевает разработку препарата в научных центрах и лабораториях. Обычно организации, разрабатывающие новые препараты, называют организациями исследования и развития (Research and Development). В крупных фармацевтических компаниях существуют отделы исследований и развития (Research and Development Departments). Однако существует много и мелких компаний, разрабатывающих 3-4 новых препаратов или даже всего один препарат. Часто финансирование таких компаний обеспечивается выпуском акций, в которые мобилизуют средства для проведения исследований. По завершении доклинической фазы такие Research and Development компании могут продать свою формулу большим фармацевтическим фирмам или начать проведение КИ самостоятельно. Как правило, у них нет ни опыта, ни возможности вести КД, тогда они начинают сотрудничество с контрактными исследовательскими организациями (Contract Research Organizations) [2].

**Стадии разработки препарата.** Разработка формулы (Development of a Compound). В исследовательских лабораториях разрабатывают концепцию нового продукта. Характеристики продукта должны быть направлены на положительное влияние на нежелательные патологические состояния пациента или на замедление / предотвращение их развития [5].

Доклинические исследования (Preclinical Testing). Для того чтобы доказать отсутствие у продукта каких-либо побочных эффектов и его эффективность в заявленной области медицины, проводят испытания на животных (мышах, крысах, собаках и обезьянах). Это доклинический этап исследования. Цель этапа – доказать, что продукт не имеет канцерогенного, мутагенного, тератогенного действия. Также доклиническое исследование позволяет понять взаимодействие продукта с организмом. Как только фармацевтическая компания доказывает безопасность продукта и возможную эффективность в испытании на животных, она передает эту информацию регулирующим органам государства. Результат этого обращения – официальное разрешение на начало КИ [14].

Клиническое исследование (Clinical Trials / Studies in Humans). Его проводят уже на людях. КИ лекарственного средства может длиться несколько лет. В каждую следующую фазу втягивают все больше и больше испытуемых. Выделяют три фазы исследования. Существует и четвертая, постмаркетинговая (послерегистрационная) фаза, когда за действием продукта наблюдают уже после его выхода на рынок лекарственных (профилактических) средств. Чтобы обеспечить безопасность и эффективность продукта, компания-производитель обязана анализировать результаты каждой фазы [14].

**Фазы исследования иммунобиологических препаратов [6]:**

І фаза. Лабораторные исследования вакцин – доклиническое изучение на лабораторных животных токсичности и безопасности, физических свойств, химического состава препарата. Изучение иммуногенности на лабораторных животных. Определение концентрации антигена [6].

II фаза. Ограниченные исследования на иммуногенность и безопасность. Определение правильной концентрации антигена, числа компонентов вакцины, техники изготовления, эффекта следующих доз и основных побочных реакций. Окончательный выбор типа вакцины для проведения третьей фазы РКИ. Исследования проводят только после положительного заключения этического комитета, национального органа контроля медико-биологических препаратов на добровольцах [6].

ІІІ фаза. Широкомасштабные исследования вакцин на здоровых пациентах (тысячи добровольцев). Определение эффективности вакцины и побочных реакций; продолжительности наблюдения (обычно 1 – 2 года, но не менее 6 мес). Изучение эффективности, установления частоты и типов побочных реакций (рандомизированное полевое исследование) [6].

VI фаза. Постлицензионные контроль качества вакцин. Продолжение исследования частоты и силы побочных реакций, реальной эффективности в полевом опыте (сплошное полевое исследование) [6].

**Фазы клинических исследований лекарственных препаратов:**

I фаза. Новый продукт впервые испытывают на людях. Цели этой фазы исследования связаны с безопасностью продукта. Обычно привлекают от 20 до 100 здоровых добровольцев, которых госпитализируют в специальный центр. Если исследование на здоровых добровольцах невозможно (ЛС для лечения онкологических заболеваний, СПИДа и др.) Или бессмысленно, то можно получить разрешение на проведение первой фазы исследования на пациентах с определенным патологическим состоянием. Чаще всего добровольцы – мужчины и женщины 25 – 30 лет (женщины не беременны и не кормят) если препарат рассчитан на применение в педиатрии, то на более поздних стадиях могут принимать участие дети (нерандомизированное КИ) [4].

ІІ фаза. Оценивают эффективность и безопасность препарата у пациентов с заболеванием, для лечения которого он и был разработан. Часто это плацебо-контролируемые исследования. Иногда эту фазу КИ разделяют еще на две фазы. Цель первой из них – оценка краткосрочной безопасности ЛС. Второй – доказательство клинической эффективности ЛС и определение терапевтического уровня дозирования при испытании на группе пациентов. Число пациентов на этом этапе варьирует от 40 до 300 и зависит от размера ожидаемого эффекта. Если планируемый эффект значителен, достаточно небольшого числа пациентов, чтобы доказать статистическую значимость эксперимента. С другой стороны, если эффект выражен в недостаточной степени, пациентов необходимо гораздо больше (рандомизированное или нерандомизированное КИ) [4].

III фаза. ЛС изучают на больших группах пациентов (сотни людей) разного возраста, с различной сопутствующей патологией, в многочисленных научно-исследовательских центрах разных стран. Исследования этой фазы часто бывают рандомизированными контролируемыми. В них изучают все аспекты лечения, включая оценку показателя «риск / польза». На основании результатов КИ Государственный фармакологический центр Украины принимает решение о регистрации или отказе в регистрации ЛС [4].

VI фаза. Наступает после того, как ЛС получило разрешение на применение. Эту фазу часто называют постмаркетинговой (послерегистрационной). Цель исследования – выявление отличий нового ЛС от других препаратов в данной фармакологической группе, сравнение его эффективности с аналогами, уже реализованными на рынке, демонстрация пользы с точки зрения экономики здравоохранения, а также выявления и определения ранее неизвестных или неправильно определенных побочных эффектов и факторов риска. В результате безопасность и эффективность ЛС могут быть периодически пересмотрены в соответствии с новыми клинических данными по его применению (сплошное / рандомизированное клиническое / полевое исследование) [4].

Критерии включения и исключения. **Критерии включения** пациентов (обследуемых), необходимые для описания популяции (генеральной совокупности), которой соответствуют включенные в исследование пациенты.

**Критерии исключения.** Необходимые для создания однородной выборки, то есть меньшей вариабельности переменных в исходном состоянии и в оценке величины эффекта вмешательства. Из числа участников КИ исключают лиц с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, состояниями, угрожающими жизни или мешающими выполнять условия эксперимента (например, с деменцией). Таким образом статистическая чувствительность эксперимента растет [11].

**Согласие участников.** В идеале все пациенты, которые подходят под критерии включения, должны участвовать в исследовании. На практике не все пациенты дают согласие. Одни могут отдать предпочтение одному из проверенных методов лечения и не желают подвергать себя испытываемому методу. Другие в принципе не хотят быть объектом исследования или выбирают другой способ лечения. Таких пациентов в исследование не включают. Необходимо, чтобы отзыв (response rate), то есть доля людей, которые откликнулись на просьбу участвовать в исследовании, был достаточно высок, не менее 80%. Пациенты будут следовать рекомендациям в зависимости от приемлемости исследования. Результаты лечения таких пациентов выше вне зависимости от лечения. Испытуемые, активно выбирают некоторый метод лечения, лечатся усерднее, правильнее выполняют назначения. Это свойство людей называют аккуратностью или тщательностью, но чаще – комплайенс [6].

Планирование количества участников. Количество включенных в эксперимент пациентов (размер выборки) должно быть обоснованым, при этом исходят из:

 предполагаемого уровня эффективности;

 структуры исследования;

 заранее установленного порога статистической значимости выявления эффекта;

 распространенности заболевания.

При планировании исследования рассчитывают, чтобы количество пациентов была достаточным для выявления предполагаемого эффекта. Вычисления достаточно сложные, их выполняют с помощью статистических программ [6].

**Рандомизация** – случайное распределение пациентов по группам. Ее цель – минимальные различия между группами, по всем признакам носят случайный, а не преднамеренный характер. Из принципа случайного комплектования групп получается методология статистического анализа данных: различия групп по определению случайные [4].

Рандомизацию проводят различными способами: использование таблиц случайных чисел, компьютерных программ. Иногда рандомизацию подменяют псевдорандомизацией (распределение в группы по первой букве имени, дате рождения, номера медицинской карты, дню недели поступления в клинику и т.д.). Ее применение может повлиять на правильность формирования выборки и, соответственно, на оценку результатов. Самое страшное неблагоприятное последствие псевдорандомизации – будет известна принадлежность каждого пациента к конкретной группе (основной или контрольной). Таким образом, не будет выполнено главное условие рандомизации – сокрытие ее результатов; не будет реализована важнейшая ее функция – обеспечение слепого характера исследования. В исследованиях, где были приняты меры по сокрытию результатов рандомизации или сокрытия было недостаточным, оценка эффективности вмешательства оказалась завышена примерно на 25%. Для обеспечения сокрытия принимают надежные технические мероприятия (например, после регистрации пациента, который дал согласие на участие в исследовании, информацию о нем заносятся в БД организатора исследования) [6].

**Плацебо.** При оценке эффективности нового препарата возникает вопрос о его действенности, то есть способность уменьшить вероятность развития неблагоприятных исходов по сравнению с отсутствием вмешательства. В контрольной группе отсутствие вмешательства может быть психологически неприемлемо для пациентов, приводя к невыполнению ими режима исследования. Больные, оставшиеся без лечения, переходят на самолечение. Именно поэтому пациентам контрольной группы дают вещество (проводят процедуры), которое не отличается от активного вмешательства. Обычно плацебо – это лекарственная форма, лишенная активного компонента, например таблетированная форма, идентичная активной по цвету и форме, но содержащая только индифферентное вещество – каолин или крахмал, для инъекционных форм – изотонический раствор хлорида натрия [1]. Применение плацебо не всегда возможно, а иногда и неэтично, например, когда больных недопустимо лишать эффективного лечения. Тогда контрольной группе назначают стандартное лечение и плацебо, а основной группе – стандартное лечение и исследуемый препарат. Действенность нового ЛС легче показать по сравнению с плацебо, при сравнении с уже существующим ЛС надо доказать больший или такой же эффект нового препарата [6].

Считают, что применение плацебо дает положительный эффект, «эффект плацебо». Благоприятный эффект плацебо связан с его психологическим воздействием на больного. Плацебо оказывает незначительное влияние только на результаты, отражающие субъективное состояние больного (качество сна, интенсивность боли). На клинически важные результаты прием плацебо не влияет (продолжительность жизни, продолжительность ремиссии, функциональный дефект и др.) [1].

Трудности назначения препарата. Независимо от характера вмешательства (лечебное, диагностическое, профилактическое) оно должно быть ясно описано и стандартизировано.

При назначении некоторых вмешательств подбор дозы не вызывает трудностей: парентеральное введение препарата по схеме обеспечивает поступление в организм определенного количества активного вещества. Применение пероральных форм препаратов уже приводит к трудностям в дозировке. В зависимости от комплайенса пациенты могут не принять дозу, а при выраженных побочных эффектах и вовсе ее уменьшить. Есть вмешательства, дозировать которые трудно. К ним относят оперативные вмешательства, мануальную терапию, иглорефлексотерапию [4].

В ходе КИ обычно прекращают лечение, ранее назначенное пациенту. Срок после прекращения прошлого лечения и до начала КИ устанавливают таким образом, чтобы уменьшилась концентрация активного вещества. Если пациенты основной группы принимают дополнительные препараты (коинтервенция), то может возникнуть смещение результатов в сторону более высокой эффективности. Если пациенты контрольной группы используют те же препараты, что и в основной группе (контаминация, загрязнение), то результат может быть смещен в сторону неэффективности препарата [6].

В исследовании принимают меры по предотвращению загрязнения и коинтервенции и по повышению комплайенса пациентов и персонала в выполнении предложенных протоколом действий. Один из способов – проведение вводного этапа к исследованию. На этом этапе пациентов, не соблюдающих режим, обнаруживают, например, путем определения в моче веществ, введенных в препарат в качестве метки. Затем в исследования включают только исполнительных пациентов. Коинтервенция и контаминация почти неизбежны, их необходимо учитывать при анализе данных [4].

**Результаты** («целевые» признаки) – события, по которым будут оценивать эффективность лечения или других вмешательств. виды результатов:

• клинически важные результаты (летальность, продолжительность жизни, частота обострений, сохранение работоспособности);

• промежуточные;

• непрямые;

• сурогатные результаты [2].

Качество жизни. При оценке эффективности вмешательства не следует забывать об оценке качества жизни. Для оценки качества жизни применяют сложные шкалы, итоговую оценку которых получают в результате суммирования различных сведений (об интенсивности боли, настроении, состоянии дыхания, способности мыться самостоятельно, обслуживать себя и т.д.) [3].

**Прекращение исследования.** Продолжительность КИ планируют исходя из количества участников, ожидаемой частоты случаев и различий между вмешательствами (размера эффекта), запланированной статистической значимости результатов. Проводить исследования до того момента, когда его результат станет статистически значимым, неправильно, поскольку рано или поздно можно достичь статистически значимых различий. Именно поэтому продолжительность КИ устанавливают заранее [11]

В длительных испытаниях правила прекращения КИ устанавливают в связи с необходимостью соблюдения безопасности участников и с возможным получением убедительных результатов в пользу одного из исследуемых вмешательств [2].

Испытания с анализом данных в зависимости от назначенного или полученного лечения. Результаты контролируемых рандомизированных испытаний можно анализировать и представлять двумя способами: либо на основании факта назначения того или иного лечения при рандомизации, или на основании лечения, полученного пациентом фактически. Правильное представление результатов зависит от постановки вопроса [6].

• Если вопрос в том, какая тактика лечения лучшая для принятия клинического решения, то следует применять анализ, исходящий из лечения, назначенного при рандомизации, независимо от того, все ли пациенты на самом деле получали это лечение. Этот подход называют анализом в зависимости от назначенного лечения (intention to treat analysis) [4]. Преимущества такого подхода: поставленный вопрос соответствует тому, который обычно интересует клинициста при назначении лечения, а сравниваемые пациенты действительно распределены по группам случайным образом. Недостаток: если многие пациенты не получали предложенного лечения, то различия между экспериментальной и контрольной группами исчезают, вероятность отрицательного результата исследования возрастает. В таком случае отсутствие различий между группами можно трактовать по-разному: экспериментальное вмешательство на самом деле неэффективно, или оно просто не было применено [3].

• Если нас интересует, действительно ли экспериментальное лечение лучше контрольного, то в этом случае для ответа больше подходит анализ, исходящий из полученного лечения, то есть оценка эффекта того лечения, которое каждый больной действительно получал и независимо от того, какое лечение ему было назначено при рандомизации. При этом выясняют механизм исследуемого эффекта. Недостаток этого подхода: если большинство пациентов не получали предложенного лечения, испытание перестает быть рандомизированным и становится обычным когортным исследованием [6]. Это означает, что все различия между группами, исключая способ лечения, должны быть каким-то образом нивелированы (путем введения ограничений, подбор пар, разделения на подгруппы или стандартизации) для достижения полной совместимости, как это происходит при неэкспериментальных исследованиях [4].

**Международные требования.** Основа проведения КИ – документ международной организации «Международной Конференции по Гармонизации» (ICH). Этот документ називают «Guideline for Good Clinical Practice (GCP)» ( «Описание стандарта GCP», GCP часто переводят как «Надлежащая (качественная) клиническая практика») [11].

КИ необходимо проводить в соответствии с базовыми этическими принципами Хельсинской Декларации, стандарта GCP и действующих нормативных требований. К началу КИ необходимо оценивать соотношение возможного риска с ожидаемой пользой для испытуемого и общества. Во главе угла – принцип приоритета прав, безопасности и здоровья испытуемого над интересами науки и общества. Испытуемый может быть включен в исследование только на основании добровольного информированного согласия, полученного после детального ознакомления с материалами исследования. Это согласие утверждают подписью пациента (уполномоченного лица) [10].

КИ должно быть научно обосновано, подробно и ясно описано в протоколе исследования. Оценка соотношения рисков и пользы, а также рассмотрение и одобрение протокола исследования и другой документации, связанной с проведением КИ, входят в обязанности Независимой этической комиссии (НЭК). После получения одобрения от НЭК можно приступать к проведению КИ [10].

Разработка ЛС и их КИ – процедуры очень дорогие. Некоторые фирмы, стремящиеся снизить стоимость испытаний, проводят их сначала в странах, где требования и стоимость значительно ниже, чем в стране фирмы-разработчика. Так, многие вакцины сначала были опробованы в Индии, Китае и других странах третьего мира. Как II-III этап КИ использовали и благотворительные поставки вакцин в страны Африки и Юго-Восточной Азии [11].

**Принципи качественных клинических исследований.** В Украине проведение клинических исследований регламентируется приказами МЗ Украини №690 от 23 сентября 2009 «Об утверждении Порядка проведения клинических исследований лекарственных средств и экспертизы материалов клинических исследований и типового положения об этических комиссиях», №944 от 14 декабря 2009 «Об утверждении Порядка проведения доклинического изучения лекарственных средств», №1169 от 26 сентября 2017 «Лекарственные средства. Надлежащая клиническая практика 42-7.0:2008». Стандарты приведенные в указанных приказах идентичны Руководству по надлежащей клинической практике (Consolidated GCP) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH), которая подготовлена Ассоциацией международных фармацевтических производителей, Международной конфедерацией обществ потребителей. Надлежащая клиническая практика: международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований [7].

Соблюдение указанного стандарта служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласованные с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, и данные КИ достоверные [10].

Цель настоящего национального стандарта установление единых со странами Европейского Союза, США и Японией правил, способствующих взаимному признанию данных КИ уполномоченными органами названных стран [11].

Принципы качественных КИ (GCP) [14].

• КИ необходимо проводить в соответствии с базовыми этическими принципами Хельсинкской декларации, правилами GCP и действующими нормативными требованиями.

• До начала КИ должна быть проведена оценка соотношения предполагаемого риска с ожидаемой пользой для пациента и общества. КИ может быть начато и продолжено только в случае преобладания ожидаемой пользы над риском.

• Права, безопасность и здоровье испытуемого важнее интересов науки и общества.

• Обоснованием планируемого КИ должны служить данные доклинического и клинического изучения исследуемого препарата.

• КИ должно быть научно обосновано, подробно и ясно описано в протоколе исследования.

• КИ приводят в соответствие с протоколом, заранее утвержденном / одобренном Независимой этической комиссией.

• Ответственность за оказание медицинской помощи пациенту может взять на себя только квалифицированный врач.

• Все лица, участвующие в проведении КИ, должны иметь профессиональное образование и опыт, соответствующий поставленным задачам.

• Испытуемый может быть включен в исследование только на основании добровольного информированного согласия, полученного после детального ознакомления с материалами исследования.

• Сбор, обработка и хранение информации, полученной в ходе КИ, должны обеспечивать точное и правильное представление, объяснение и подтверждение данных.

• Документы, позволяющие установить личность испытуемого, необходимо сохранять втайне от неуполномоченных лиц.

• Производство и хранение исследуемого препарата, а также обращение с ним осуществляется в соответствии с Правилами организации производства и контроля качества ЛС, или Good Manufacturing Practice (GMP). Препарат используют в соответствии с утвержденным протоколом исследования [14].

Документы, необходимые для проведения рандомизированного клинического исследования [10]:

• протокол исследования и поправки к нему;

• форма письменного информированного согласия, ее последующие редакции;

• материали для привлечения испытуемых в исследование (например, рекламные объявления);

• брошура исследователя;

• информация о безопасности исследуемого препарата;

• информация о виплатах и компенсациях испытуемым;

• CV (curriculum vitae) исследователя на данный момент и/или другие материалы, подтверждающие его квалификацию;

• любые другие документы, которые могут быть необходимы Независимой этической комиссии для виполнения своих обязанностей [10].

**Положение о Независимой этической комиссии.** Основная задача НЭК – защита прав и здоровья испытуемых, а также гарантия их безопасности. НЭК получает на рассмотрение документы, указанные выше (документы, необходимые для проведения РКИ) [4].

НЭК рассматривает вопрос о проведении КИ в установленные сроки и дает письменное заключение, указывая название исследования, рассмотренные документы и дату одного из следующих возможных решений:

• разрешение на проведение исследования;

• требование о внесении изменений в предоставленную документацию для получения разрешения на проведение исследования;

• отказ в разрешении на проведение исследования;

• отмена / приостановка предоставленных ранее разрешений на проведение исследования [4].

НЭК оценивает квалификацию исследователя на основании его CV на данный момент и / или другой необходимой документации, полученной по запросу НЭК [4].

В процессе исследования НЭК рассматривает документацию с частотой, зависящей от степени риска испытуемых, но не реже одного раза в год.

Если протокол указывает на невозможность получения согласия испытуемого или его законного представителя до момента включения в исследование (например, при терапии неотложных состояний), НЭК должна убедиться в том, что в данном протоколе и / или другой документации полноценно отражены этические аспекты этого исследования [4].

Чтобы избежать необоснованной заинтересованности или принуждения испытуемых НЭК рассматривает порядок и суммы выплат испытуемым.

В состав НЭК входит достаточное количество лиц, обладающих необходимым опытом и квалификацией для экспертной оценки научных, медицинских и этических аспектов планируемого исследования [5].

В состав НЭК рекомендуется включение:

• не менее пяти членов; среди них:

• не менее одного члена – не ученого;

• не менее одного члена – не сотрудника медицинского учреждения / исследовательского центра, в котором проводят испытания [5].

Только члены НЭК, которые не являются сотрудниками исследователя или спонсора, могут участвовать в голосовании по вопросу разрешения / одобрения исследования. НЭК оформляет список своих членов с указанием их квалификации. НЭК действует в соответствии с утвержденными стандартными процедурами, ведет необходимую документацию и ведет протокол заседания. Его деятельность должна соответствовать Правилам GCP и действующим нормативным требованиям [4]. На официальных заседаниях НЭК принимает решения при наличии кворума, определенного соответствующим положением. Только члены НЭК, непосредственно участвуют в рассмотрении документации по исследованию и его обсуждении, могут голосовать и давать рекомендации по получению разрешения на проведение испытания. Исследователь предоставляет информацию НЭК по любым аспектам исследования, однако не участвует в дебатах или в голосовании по вопросу разрешения на проведение исследования [5].

**Информированое согласие.** Доктрина информированного согласия означает, что врач, прежде чем попросить у пациента согласие на проведение курса лечения или отдельной процедуры, связанные с риском и имеющие альтернативы, должен предоставить пациенту следующую информацию [4]:

• суть предложенного лечения (процедуры);

• риски и выгоды рекомендованных мероприятий, степень опасности самых неблагоприятных последствий (смерти или тяжелой инвалидности);

• альтернативные методы лечения (процедуры), риски, опасность неблагоприятных последствий;

• последствия отложенного или неначатого лечения;

• вероятность успешного результата, проявление этого успеха;

• возможные проблемы и продолжительность периода реабилитации и возвращение пациента к нормальному для него объему деятельности;

• другие сопутствующие сведения в форме ответов на вопросы, изложение аналогичных случаев из своего опыта и др. [4].

Информация должна быть предоставлена в доступной для пациента форме, на понятном ему языке. Вопрос о компетентности решения часто возникает при явной недееспособности пациента (дети, лица, признанные недееспособными в силу психических нарушений и др.). Здесь решения принимают по тем же схемам, с участием опекунов или попечителей. По бездомным решения принимают специально уполномоченные социальные работники. Если в семье или в органах опеки нет единого мнения, то вопрос об опекуне решает суд. Добровольность – отсутствие какого-либо внешнего давления (угроза, подкуп, кабальные финансовые условия) на пациента при принятии решения, особенно при подписании письменных согласий или отказов [2].

**Клинические рекомендации. Протоколы диагностики и лечения**

Во многих странах национальные программы разработки клинических руководств и протоколов диагностики и лечения подкреплены подробной методологией их создания, а в 2002 году методология разработки клинических руководств была подготовлена и Всемирной Организацией Здравоохранения. Более того, в 2002 году была образована Международная сеть разработчиков клинических руководств и протоколов – Guidelines International Network (GIN), в которую вошли разработчики из 56 стран [12].

На данный момент в рамках реализации Постановления Правительства Украины от 16 февраля 2004 г. «О стандартизации в области здравоохранения», уполномоченным органом в области здравоохранения в лице Министерства здравоохранения Украины (далее – уполномоченный орган), проводится активная разработка и внедрение в медицинскую практику КИ и протоколов диагностики и лечения (ПДЛ) [13].

Одним из основных критериев, необходимых для разработки КР и ПДЛ, отвечающих современным требованиям качества в здравоохранении, является широкое использование методов и принципов доказательной медицины – привлечение результатов правильно выполненных современных научных исследований, как основного фундамента критической оценки клинической информации. Внедрение принципов доказательной медицины в практику здравоохранения предусматривает оптимизацию качества медицинской помощи с точки зрения безопасности, эффективности и стоимости. Современная научно-обоснованная медицинская практика требует от врача, чтобы диагностика заболеваний, назначение эффективного лечения, минимизация негативных последствий вмешательств основывались только на самой надежной информации [15].

На сегодняшний день в мире разработаны несколько методик, обеспечивающих достоверность и высокое качество при создании протоколов и руководств. Например, «необходимые элементы доброкачественных КИ», предложенные Американским институтом медицины (US Institute of Medicine) специальные руководства по созданию КР (разработанные SIGN, NZGG, WHO и др.) международный опросник AGREE, который унифицирует оценку и подготовку клинических руководств [15].

Таким образом, методология разработки ПДЛ и КР, осуществляемая с позиций доказательной медицины, должна базироваться, в первую очередь, на поиске и систематическом обобщении достоверных и современных научных доказательств. Это дает возможность с учетом новейшей и достоверной информации оптимизировать или нивелировать влияние на решение врача таких во многом субъективных факторов, как интуиция, квалификация, мнения авторитетных коллег, рекомендации популярных пособий и справочников [8].

Современные требования, предъявляемые к разработке КР і ПДЛ [3]:

1) Разработка КР и ПДЛ проводится для обеспечения наилучших клинических результатов в лечении и профилактике заболеваний, наиболее часто встречающихся и социально значимых для общества.

2) Процесс формирования КР и ПДЛ основывается в первую очередь на учете интересов и запросов потребителей клинических услуг.

3) КР и ПДЛ должны составляться с учетом самых современных научных данных, с обеспечением высокой степени доказательности каждой рекомендации.

4) Структура создаваемых КР и ПДЛ должна быть простой, понятной, легко воспроизводится в печатном и электронном форматах.

5) При разработке, внедрении и мониторинга КР и ПДЛ необходимо учитывать реальные экономические, клинические, административные и другие условия существующей системы здравоохранения, в рамках которой данные КР и ПДЛ будут функционировать, для обеспечения их максимальной жизнеспособности.

6) При использовании КР и ПДЛ должны легко адаптироваться к особенностям отдельного пациента.

7) После внедрения КР и ПДЛ в клиническую практику необходимо осуществлять непрерывный мониторинг их эффективности и оценивать их влияние на деятельность практического здравоохранения.

8) Для существующих КР и ПДЛ необходимо проведение регулярного периодического пересмотра и обновления с учетом новых научных доказательств [3].

Процесс создания КР и ПДЛ должен быть продуманным и систематизированным и включать в себя разработку всего пакета сопроводительных документов, с использованием уже имеющегося в стране опыта и зарубежных наработок в этой области, используя стандартный общепринятый и научно-обоснованный подход, и четкие эволюционные алгоритмы процесса разработки (рис. 12) [3].



Рисунок 12. Алгоритм процесса разработки КР и ПДЛ

Формализованный (стандартизированный) процесс разработки КР и ПДЛ положительно отражается на их качестве, позволяя значительно сократить временные и финансовые затраты на их создание. Кроме того, единый подход обеспечивает прозрачность процесса составления пособий [4].

Организация разработки КР и ПДЛ. Создание КР и ПДЛ – сложный процесс, который требует длительного времени. Сроки их разработки могут варьировать в зависимости от: объема изучаемой литературы, которая должна быть критически оценена, количества консультаций, продолжительности экспертизы КР и ПДЛ, а также времени, необходимого на утверждение уполномоченным органом, и самое важное, загруженности членов рабочей группы (табл. 3) [4].

Таблиця 3. Приблизительное время разработки КР и ПДЛ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Формирование рабочей группы, выбор темы | Поиск существующих КР и ПДЛ, их обобщение и разработка проектов собственных КР і ПДЛ | Апробация | Доработка и оценка клинического соответствия | Экспертиза и утверждение |
| Для КР | Для ПДЛ |
| 1 мес | 6 мес | 3 мес | 6 мес | 1 мес | 1 мес |

Кроме того, первичная подготовительная и согласительная работа должна быть проведена еще до начала процесса разработки КР и ПДЛ, определенного, например, приказом уполномоченного органа о создании КР и ПДЛ. Должны быть продуманы пошаговые этапы процесса, определены основные участники, которые будут задействованы на том или ином этапе работы, рассчитаны необходимые ресурсы и средства, которые понадобятся для процесса создания и внедрения конкретных КР и ПДЛ. Необходимы активные действия представителей основных вовлеченных сторон, и в первую очередь, высокая заинтересованность уполномоченного органа здравоохранения, регулирующего эти вопросы [4].

Для создания полноценных пособий и протоколов, соответствующих большинству требований современного здравоохранения, необходимо привлечение самых разных структур: от министерства здравоохранения до неправительственных ассоциаций пациентов, практических клиницистов разных направлений, в т.ч. ведущих специалистов из НИИ и медицинских ВУЗов, главных врачей клиник, а также опытных врачей первичного звена здравоохранения и среднего медицинского персонала [3].

Координация деятельности по созданию протоколов и руководств должна осуществляться определенной ведущей организацией, которая, как правило, определяется уполномоченным органом в области здравоохранения (далее – уполномоченный орган) на конкурсной основе, или специальным отделом в структуре уполномоченного органа или другой ответственной организацией. В рамках его работы должно быть предусмотрено наличие достаточных финансовых и материальных ресурсов, высоко квалифицированный персонал и хорошо развитая инфраструктура. Также эта организация должна иметь достаточный авторитет и поддержку Минздрава и других заинтересованных организаций, в т.ч. представительств международных медицинских программ и местных лекарственных ассоциаций [2].

Все создаваемые протоколы и руководства должны проходить экспертизу и приниматься Экспертным советом по стандартизации в здравоохранении (далее – Экспертным советом), прежде чем будут внедрены в практику. В противном случае не удастся достичь единообразия применения создаваемых протоколов и руководств по всей территории страны, и усилия специалистов могут быть потрачены впустую [4].

Также ведущая организация, осуществляющая основную работу по созданию и реализации КР и ПДЛ, сначала готовит необходимый пакет документов, обеспечивающих этот процесс, утверждает их в уполномоченных структурах, а также проводит детальный анализ имеющейся законодательной базы, которая охватывает, так или иначе, вопрос разработки и применения КР и ПДЛ [3].

Определение темы КР и ПДЛ обуславливается самой актуальностью и востребованностью их для практического здравоохранения. Темы КР и ПДЛ должны охватывать те области медицины, где они действительно могут улучшить качество медицинской помощи. Перечень нозологий для разработки КР и ПДЛ определяется экспертным советом уполномоченного органа по следующим основным параметрам: распространенность / заболеваемость, высокий уровень осложнений и летальности, социальная значимость (высокий уровень потери трудоспособности, инвалидизации), экономическая затратность, взаимная конфликтность существующих подходов и др. [2]

Построение списка КР и ПДЛ должна основываться на базе существующих международных классификаторов и каталогизаторов болезней, таких, например, как МКБ, SNOMED, RCC и др. Из объективных методов выбора актуальных нозологий, для которых будут разрабатываться протоколы и руководства, на данный момент удобно использовать выборку по частотному анализу встречаемости того или иного заболевания, высокой затратности или социальной значимости [12].

Для отбора наиболее важных тем, по которым будут разрабатываться КР и ПДЛ, также целесообразно использовать следующие критерии [11]:

• отсутствие единого взгляда на диагностику, профилактику и лечение заболеваний, что подтверждается различиями в подходах к лечению и его результатам;

• наличие доказанных эффективных методов лечения, способных привести к снижению смертности и частоты развития осложнений,

• наличие вмешательств, связанных с повышенным риском возникновения ятрогенных осложнений;

• на момент создания рекомендаций, по данной теме в Украине еще не существует КР и ПДЛ, основанных на ДМ [11].

До начала разработки КР и ПДЛ, должны быть охарактеризованы их цель, круг рассматриваемых проблем, а также требования, предъявляемые к конечному продукту его заказчиками.

Как правило, по многим нозологиям в тот или иной период времени уже создавались клинические руководства и протоколы, как организациями государственного подчинения, так и зарубежными учреждениями. Они могут быть взяты в качестве базовых документов и адаптированы к местным условиям.

**Примеры практического применения доказательной медицины**

Рассмотрим применение принципов доказательной медицины на примере сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Среди причин смерти в странах Европы на первом месте находятся ССЗ. Это обусловливает активизацию ранней диагностики, лечения заболеваний и выявления факторов риска – для разработки индивидуальной тактики предупреждения сердечно-сосудистых катастроф [17].

К неблагоприятным факторам риска ССЗ относят курение, гиперхолестеринемию, инсулинорезистентность и сахарный диабет, артериальную гипертензию. Практически все факторы риска являются модифицируемыми, то есть на них возможно влиять, способствуя их исчезновению или уменьшению их неблагоприятного воздействия [18].

Основные условия профилактики неблагоприятного воздействия факторов риска на развитие и прогрессирование ССЗ, определенные в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ такие [21]:

- прекращение курения;

- соблюдение специальной диеты;

- повышение физической активности;

- индекс массы тела не должен превышать 25 кг/м2;

- артериальное давление (АД) не должно превышать 140/90 мм рт.ст.;

- общий холестерин – не более 5 ммоль/л;

- холестерин липопротеидов низкой плотности не должен превышать 3 ммоль/л;

- глюкоза крови не должна превышать 6 ммоль/л [21].

Важной предпосылкой к успешной профилактике является оценка и стратификация риска ССЗ. Оценку общего риска проводят, используя шкалу SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), которая базируется на результатах крупных европейских исследований и позволяет предсказать риск смерти от атеросклероза в течение последующих 10 лет. Для оценки риска анализируются следующие факторы риска: пол, возраст, курение, систолическое АД, общий холестерин или отношение холестерин/холестерин липопротеидов высокой плотности. Критерием высокого риска является вероятность смерти от сердечно-сосудистых осложнений ≥ 5% [16].



Рис. 13. Десятилетний уровень летальности от сердечно-сосудистых заболеваний в странах Европы

Используют шкалу следующим образом [16]:

1. Чтобы оценить суммарный 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых событий, в шкале необходимо найти клетку (с учетом пола, курения и возраста), соответствующую уровню систолического давления (мм рт.ст.) и общего холестерина (ммоль / л или мг%).

2. Чтобы оценить относительный риск, следует сопоставить категорию риска с пациентами, которые не курят, аналогичного возраста и пола с уровнем АД ниже 140/90 мм рт.ст. и общего холестерина меньше 5 ммоль/л.

3. Шкала помогает оценить результаты перехода из одной категории в другую. Например, если пациент бросит курить или уменьшит уровень влияния других факторов риска.

4. Пациентам низкого риска необходимо рекомендовать поддерживать его на этом же уровне.

5. Максимальное внимание необходимо уделить людям, у которых вероятность смерти в течение 10 лет составляет ≥ 5% или достигнет этого уровня в среднем возрасте [16].

Другой клинический пример – это фибрилляция предсердий (ФП), которая является самым распространенным хроническим нарушением сердечного ритма в общей популяции и ассоциируется с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в частности инсульта [18].

Идентификация клинических факторов риска инсульта привела к разработке различных схем оценки риска его развития. В большинстве случаев пациентов искусственно распределяли на группы высокого, среднего и низкого риска. Самый простой метод – это индекс CHADS2 [СН, АГ, возраст, СД, инсульт (удвоение риска)] (табл. 4), который был предложен на основании результатов исследования SPAF. При расчете индекса CHADS2 перенесшим инсульт или ТИА присваивают 2 балла, а в возрасте ≥ 75 лет, при наличии АГ, СД или СН – по 1 баллу [18]. Индекс CHADS2 может применяться для быстрой начальной оценки риска инсульта. Если индекс CHADS2 составляет ≥ 2, показана постоянная антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К (целевое МНО – 2,5, терапевтический диапазон – 2,0-3,0) при отсутствии противопоказаний.

Таблица 4. Индекс CHADS2 и частота инсульта

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Индекс CHADS2 | К-во пациентов (n=1733) | Частота инсульта, % на год(95% доверительный интервал) |
| 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) |

Подобный подход позволяет улучшить результаты у больных ФП в обычной клинической практике. Как видно из табл. 7, является четкая связь между индексом CHADS2 и частотой инсульта. Риск инсульта считают низким, средним и высоким, если индекс CHADS2 составляет 0, 1-2 и >2, соответственно [18].

Скорректированную частоту инсульта рассчитывали на основании многофакторного анализа (предполагали, что пациенты не получают АСК) у госпитализированных пациентов с ФП. Низкое число пациентов с индексом CHADS2 – 5-6 не позволяет точно оценить риск инсульта у таких больных. Частота инсульта в популяции постепенно снижается, поэтому фактический риск инсульта у амбулаторных пациентов может отличаться от расчетных показателей [18].

Рабочая группа «Stroke in AF» сравнила 12 опубликованных схем оценки риска у пациентов с неклапанной ФП. Был сделан вывод о том, что существующие схемы имеют существенные и клинически значимые отличия друг от друга. Большинство из них характеризовались умеренной точностью в прогнозе инсульта (показатель около 0,6). Кроме того, процент пациентов, которые были отнесены к различным группам риска с помощью различных схем, варьировался в широких пределах. На основании индекса CHADS2 большинство пациентов были отнесены к категории среднего риска, а во всей когорте показатель составил 0,58 [15].

Авторы данных рекомендаций предлагают отказаться от использования категорий низкий, средний и высокий риск и считают целесообразным рассматривать риск как континуум. Мы рекомендуем проводить более детальный анализ факторов риска инсульта и решать вопрос об антитромботической терапии на основании их наличия (или отсутствия). Такой подход обосновывается результатами опубликованных исследований, в которых пероральные антикоагулянты имели преимущество перед АСК даже у пациентов со средним риском (индекс CHADS2 = 1, то есть при наличии одного фактора риска) и редко вызывали большие кровотечения. Важно подчеркнуть, что применение антитромбоцитарных препаратов не сопровождалось снижением риска нежелательных явлений. Кроме того, индекс CHADS2 не включает в себя много факторов риска инсульта, а при всесторонней оценке вероятности его развития следует учитывать другие факторы, модифицирующие риск (табл. 5) [18].

Таблица 5. Индекс CHA2DS2VASc и частота инсульта

|  |
| --- |
| (а) Фактори рисика инсульта и тромбоэмболий у больных с неклапанной ФП |
| **Основные факторы риска** | **Клинически значимые неосновные факторы риска** |
| Инсульт, ТИА или системная эмболия в анамнезе, возраст ≥75 лет | СН или умеренная/выраженная систолическая дисфункция ЛЖ (фракция выброса ≤40%), АГ, СД, женский пол, возраст 65-74 лет, порок сердца |
| (б) Расчет индекса риска в баллах (CHA2DS2VASc) |
| Фактор риска | Баллы |
| Сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочкаАртериальная гипертензияВозраст ≥75 летСахарный диабетИнсульт/ТИА/тромбоэмболияЗаболевания сосудоваВозраст 65-74 летЖенский пол**Максимальное значение** | 112121119 |
| (в) Индекс CHA2DSs-VASc и частота инсульта |
| Индекс CHA2DSs-VASc | Число пациентов (n=7329) | Частота инсульта, % на год |
| 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 началом антикоагуляции необходимо оценить риск кровотечений. Несмотря на антикоагуляцию у пациентов пожилого возраста частота внутричерепного кровотечения значительно ниже, чем в прошлом, и составляет от 0,1 до 0,6%. Это может отражать пониженную интенсивность антикоагуляции, более тщательный подбор дозы или улучшение контроля АГ. Частота внутричерепных кровотечений увеличивается при МНО > 3,5-4,0, в то время как при МНО 2,0-3,0 риск их дополнительно увеличивается по сравнению с таковым при более низких значениях МНО [19].

Разработаны различные индексы для оценки риска кровотечений у больных, получающих антикоагулянтную терапию. Все они предполагают выделение групп низкого, среднего и высокого риска (обычно больших кровотечений). Можно предположить, что риск больших кровотечений при лечении АСК и антагонистами витамина К сравнимый, особенно у пожилых людей [18]. Опасность падений, вероятно, преувеличивается, поскольку пациенту необходимо падать более 300 раз в год, чтобы риск внутричерепного кровотечения превысил пользу ПАК в профилактике инсульта [19].

На основании обследования когорты из 3978 европейцев с ФП, которые принимали участие в EuroHeart Survey, был разработан новый простой индекс риска кровотечения – HAS-BLED (АГ, нарушение функции почек / печени, инсульт, кровотечения в анамнезе или склонность к кровоточивости, лабильное МНО, возраст> 65 лет, прием лекарств / алкоголя) (табл. 6) [19].

Таблица 6. Индекс риска кровотечений HAS-BLED

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Буква\* | Клиническая характеристика | Число баллов |
| H  | Гипертензия | 1  |
| A  | Нарушение функции печени или почек (по 1 балу) | 1 или 2 |
| S  | Инсульт | 1  |
| B  | Кровотечение | 1  |
| L  | Лабильное МНО | 1  |
| E  | Возраст >65 лет | 1  |
| D  | Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)  | 1 или 2  |
|  |  | Максимум 9 баллов |

Этот индекс целесообразно использовать для оценки риска кровотечений у пациентов с ФП. Значение индекса ≥ 3 указывает на высокий риск. Однако необходимо соблюдать осторожность и регулярно контролировать состояние пациентов, которые получают антитромботические препараты (антагонисты витамина К или АСК) [19].

**Тестовые задания для контроля усвоения материала**

1. Контролируемое исследование – это:

1. ретроспективное
2. проспективное
3. поперечное
4. перпендикулярное

2. «Золотым стандартом» медицинских исследований называют:

1. перекрестные исследования
2. одиночные слепые исследования
3. рандомизированные контролируемые исследования
4. парные сравнительные исследования

3. Метод, при котором ни пациент, ни доктор, который наблюдает за ним, не знают, какой метод лечения был использован

1. двойной слепой
2. тройной слепой
3. одинарный слепой
4. плацебоконтролируемый

4. Безопасное неактивное вещество, предлагаемое под видом лекарств, которое не отличается от лекарства по внешнему виду, вкусу, запаху, текстуре, называется

1. биодобавка
2. аналог исследуемого препарата
3. гомеопатический препарат
4. плацебо

5. Исследование, в котором пациент не знает, а доктор знает, какое лечение получает пациент, называется

1. плацебоконтролируемое
2. двойное слепое
3. тройное слепое
4. простое слепое

6. Как создать условия, чтобы в рандомизированном контролируемом исследовании пациенты, получающие плацебо, не были обмануты:

1. лечащий врач получает устное согласие пациента на проведение исследования
2. пациент подписывает «Информированное согласие» (где предусмотрено его согласие на использование плацебо)
3. плацебо не оказывает вредного воздействия на организм, поэтому его использование не требует согласия
4. пациент подписывает согласие на госпитализацию

7. Исследование со случайно отобранной контрольной группой и наличием влияния со стороны исследователя называется

1. рандомизированное контролируемое клиническое исследование
2. нерандомизированное исследование
3. обсервационное исследование
4. ретроспективное исследование

8. В понятие «золотого стандарта» входит

1. двойное-слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование
2. простое нерандомизированное иследование
3. тройное слепое исследование
4. двойное слепое нерандомизированное исследование

9. Сознательное, четкое и беспристрастное использование лучших из существующих доказательств при принятии решений о помощи конкретным больным – это одно из определний понятия:

1. биометрия
2. доказательная медицина
3. клиническая эпидемиология
4. медицинская статистика

10. По способу отбора пациентов, исследования делят на

1. случайные и сложные
2. равновероятные и невозможные
3. рандомизированные и нерандомизированные
4. первичные и третичные

11. Случайный отбор наблюдений называется

1. рандомизация
2. медиана
3. мода
4. вероятность

12. По степени открытости данных исследование может быть

1. открытым или слепым
2. закрытым или слепым
3. открытым или рандомизированным
4. рандомизированным или многоцентровым

13. С позиции доказательной медицины врач должен принимать решение о выборе метода леченитя на основе

1. информации из интернета
2. опыта коллег
3. статьи из рецензируемого журнала с высоким индексом цитирования
4. статьи из неизвестного источника

14. Показатели, характеризующие надежность информации, приведенной в научном журнале, это

1. индекс достоверности
2. индекс доверия
3. индекс значимости
4. индекс цитируемости

15. Одной из предпосылок возникновения доказательной медицины является

1. ограниченность финансовых ресурсов, выделяющихся на здравоохранение
2. появление новых врачебных специальностей
3. усовершенствование методов научных исследований
4. развитие математической статистики

Эталоны ответов на тесты:

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.

**Глоссарий**

**Абсолютный риск** – абсолютная разница между частотой развития нежелательного эффекта при применении лекарственного средства и частотой развития этого же эффекта без его применения

**Аналитическое** **исследование** – посвящено выявлению причин возникновения и распространения болезней

**Относительный риск** – отношение частоты развития нежелательного эффекта среди лиц, подвергавшихся воздействию фактора, который исследуется, с частотой развития аналогичного эффекта в группе лиц, не подвергавшихся воздействию этого фактора

**Отношение шансов** – показатель, который используется в медицинской статистике для количественного определения плотности связи между признаками в популяции

**Выборка** – это специально отобранная часть популяции

**Виборочное исследование**– исследование основанное на данных, полученных при изучении заболеваемости относительно малой части населения – выборки

**Вторичная конечная точка** – характеризует улучшение качества жизни больного или из-за уменьшения заболеваемости нелетальными формами осложнений, или через облегчение клинических признаков заболевания

**Доказательная медицина** – раздел клинической медицини, основанный на доказательствах

**Исследование** **случай-контроль** – аналитическое ретроспективное исследование, целью которого является выявление изучаемого фактора риска болезни

**Динамическое** **исследование** – предусматривает систематическое изучение информации о заболеваемости среди одной и той же группы населения

**Экспериментальное** **исследование** – предусматривает контролируемое вмешательство в естественный ход заболевания с целью выявления его причин

**Конечный клинический результат** – явление, имеющее важное значение для изменения показателей здоровья (выздоровление, инвалидизация, смертность, продолжительность жизни) и / или качества жизни

**Клиническое исследование** – эксперимент, проводимый в клинике, по оценке потенциальной эффективности лекарственных препаратов, способов диагностики, схем лечения больных

**Клиническая эпидемиология** – методологическая основа доказательной медицины, которая изучает закономерности распространения заболеваний

**Кокрановское сотрудничество** – международная некоммерческая организация, изучающая эффективность медицинских средств и методик путем проведения рандомизированных контролируемых исследований

**Мета-анализ** – научный метод обобщения (интеграции) количественных результатов однородных исследований, проведенных в разное время разными авторами одной и той же медицинской технологии с целью получения суммарных статистических показателей этих исследований

**Наблюдательное исследование** – не предусматривает вмешательства в естественный процесс возникновения и распространения болезней

**Научное исследование** – организовывается для получения (подтверждения) новых данных

**Непрямой критерий эффективности** – лабораторный показатель или симптом, динамика которого непосредственно характеризует состояние больного и отражается на конечном клиническом результате

**Одномоментное** **исследование** – может быть как описательными, так и аналитическими главная цель – получение информации о заболеваемости населения какой-то болезнью за ограниченный промежуток времени, при необходимости такие исследования могут повторяться

**Описательное** **исследование** – предусматривает получение описательных эпидемиологических данных, то есть данных о заболеваемости

**Первичная конечная точка** – ведущий показатель, который указывает на возможное продление жизни больного (уменьшение общей летальности, смертности от заболевания)

**Полевое** **исследование** – проведенное вне лечебно-профилактических учреждений

**Популяция** – это большая группа людей, проживающих в определенном географическом регионе и воспроизводящая себя в ряду поколений

**Проспективное** **исследование** – предусматривает изучение информации по мере появления новых (свежих) случаев болезни, не существовавших до начала исследования

**Рандомизация** – случайное распределение пациентов по группам

**Ретроспективное** **исследование** – основано на изучении информации о случаях болезни, возникших в любой период времени в прошлом

**Рутиное** **исследование** – не предусматривает получения новых научных данных, проводится в рамках существующих на данный момент научных представлений о причинах возникновения и распространения болезни

**Систематический обзор** – научное исследование серии опубликованных отдельных однородных оригинальных исследований с целью их критического анализа и оценки

**Суррогатные конечные точки** – параметры заболевания, которые предусматривают непосредственный или отдаленный результат действия фактора

**Сплошное исследование** – это исследование, проводимое в объеме генеральной совокупности, которую в эпидемиологии чаще обозначают термином популяция

**Третичная конечная точка** – это показатель, который не имеет отношения к улучшению качества жизни или его продления, но может указывать на возможность предупреждать заболевания путем устранения факторов риска

**GCP (Good Clinical Practice)** – надлежащая клиническая практика – международный стандарт этических норм и качества научных клинических исследований

**GIN (Guidelines International Network)** – международная сеть разработчиков клинических рекомендаций и протоколов

**GLP** **(Good Laboratory Practice)** – надлежащая лабораторная практика – система норм, правил и руководств, направленных на обеспечение достоверности результатов лабораторных исследований

**GMP** **(Good Manufacturing Practice)** – надлежащая производственная практика – правила организации производства и контроля качества ЛС

**ICH** **(International Conference on Harmonization)** – международная конференция по гармонизации технических требований для регистрации ЛС, используемых человеком

**MEDLINE** – наибольшая библиографическая база статей в области медицинской науки, созданная национальной медицинской библиотекой США

**SCORE** **(Systematic Coronary Risk Estimation)** – шкала оценки сердечно-сосудистого риска

**CHA2DS2-VASc** – индекс оценки риска инсульта

**HAS-BLED** – индекс риска кровотечений

**ЛИТЕРАТУРА**

**Основная**

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. Концептуальні підходи до формування сучасної профілактичної стратегії в охороні здоров'я: від профілактики медичної до профілактики соціальної / В. Ф. Москаленко. - К.: ВД «АВІЦЕНА», 2009. - 240 с.
3. Москаленко В. Ф. Методологія доказової медицини : підручник / В. Ф. Москаленко, І. Є. Булах, О. Г. Пузанова. — К. : ВСВ «Медицина», 2014. — 200 с.

**Вспомогательная**

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 І. / О. Г. Пузанова, Т. С. Грузєва // Доказ. мед. – 2014. – № 4 (16). – С. 23-33.
3. Скакун М. П. Основи доказової медицини : монография / М. П. Скакун. - Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. - 244 с.
4. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины : пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. - М. : МЕДИА СФЕРА, 2004. - 347 с.
5. 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. Мелащенко, Т. М. Ткачук. – Вінниця : Планер, 2013. – 80 с.
6. Чернобровий В.М. Загальна практика – сімейная 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.
7. 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.
8. Howick J. The Philosophy of Evidence-Based Medicine / J. Howick. – Oxford : Blackwell-Wiley, 2011. - 238 р.

**Электронные ресурсы**

1. **Best Evidence** – <http://www.bestevidence.com/> – реферативная и полнотекстовая база данных по медицине
2. [**BritishMedicalJournal**](http://www.bmj.com/specialties/evidence-based-practice) – <http://www.bmj.com/specialties/evidence-based-practice> - Британский медицинский журнал
3. [**CanadianMedicalAssociation**](http://www.cma.ca/) – <http://www.cma.ca/> – база данных клинических рекомендаций, созданных или обобренных Канадской медицинской ассоциацией
4. [**Centre for Evidence-based Medicine at the University of Oxford**](http://www.cebm.net/) – <http://www.cebm.net/> – Оксфордский центр доказательной медицины
5. [**Clinical Evidence**](http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html) – <http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html> – Международная база данных систематических обзоров
6. [**Cochrane Collaboration open learning material for reviewers**](http://www.cochrane-net.org/openlearning) – <http://www.cochrane-net.org/openlearning> – открытые учебные материалы Кокрановского сотрудничества
7. [**Cochrane Library**](http://www.thecochranelibrary.com/) – <http://www.thecochranelibrary.com/> – Кокрановская библиотека
8. [**Current Controlled Trials**](http://www.controlled-trials.com/mrct) – <http://www.controlled-trials.com/mrct> – международная база данных, объединяющая регистры рандомизированных контролируемых исследований в разных отраслях медицины
9. [**eGuidelines**](http://www.eguidelines.co.uk/) – <http://www.eguidelines.co.uk/> – база данных рефератов клинических рекомендаций, протоколов, стандартов и материалов по их созданию и внедрению в медицинскую практику, опубликованных в журналах Guidelines, Guidelinesin Practice, Medendium
10. [**Evidence-Based Medicine**](http://ebm.bmj.com/) – <http://ebm.bmj.com/> – база данных специализированной информации на основе доказательной медицины
11. [**Health Canada**](http://www.phac-aspc.gc.ca/) – <http://www.phac-aspc.gc.ca/> – база данных клинических рекомендаций Канады
12. [**JAMAevidence**](http://www.jamaevidence.com/) – <http://www.jamaevidence.com/> – основные инструменты для понимания и применения медицмнской литературы и постановки клинических диагнозов
13. [**Medscape**](http://www.medscape.com/) – <http://www.medscape.com/> – веб-ресурс для врачей и других специалистов в области здравоохранения
14. [**National Institute for Clinical Excellence**](http://www.nice.org.uk/) – <http://www.nice.org.uk/> – база данных клинических рекомендаций, созданных Национальной системой здравоохранения Великобритании
15. [**PRODIGY (Clinical Guidance)**](http://prodigy.clarity.co.uk/) – <http://prodigy.clarity.co.uk/> – проэкт постоянно обновляемых (up-to-date) клинических рекомендаций в помощь врачам общей практики в принятии обоснованных решений
16. [**Supercourse Epidemiology, the Internet and Global Health**](http://www.pitt.edu/~super1) – <http://www.pitt.edu/~super1> – интернет курс обучения эпидемиологии и основам доказательной медицины
17. [**The Cochrane Collaboration**](http://www.cochrane.org/) – <http://www.cochrane.org/> – Кокрановское сотрудничество
18. [**The KT Clearinghouse. The Canadian Institute of Health Research**](http://ktclearinghouse.ca/cebm) – <http://ktclearinghouse.ca/cebm> – центр доказательной медицины Университета Торонто
19. [**UpToDate**](http://www.uptodate.com/) – <http://www.uptodate.com/> – ведущий поставщик информации и бизнес-аналитики для студентов, специалистов и учреждений в области медицины, ухода за больными, здравоохранения и фармации