

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Иркутский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии

**Е. В. ПОРТНЯГИНА**

# **ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

**Учебное пособие**

Иркутск  
ИГМУ  
2021

**УДК 616:615.2/.3(075.8)**

**ББК 53.0я73**

**П 60**

*Рекомендовано ЦКМС ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России  
в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по основным образовательным  
программам высшего образования – программам специалитета по специальностям  
Лечебное дело, Педиатрия  
(протокол № 3 от 10.03.2021 г.)*

*Автор:*

**Е. В. Портнягина** – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

*Рецензенты:*

**А.Н. Калягин** – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России д.м.н., профессор

**Г. М. Орлова** – заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор

**Портнягина, Е. В.**

**П 60** Доказательная медицина в основе клинической практики : учебное пособие /  
Е. В. Портнягина ; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра  
эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии. – Иркутск : ИГМУ,  
2021. – 61 с.

Учебное пособие содержит комплекс теоретических материалов, а также заданий для самостоятельной работы по дисциплине «Медицина, основанная на доказательствах». В соответствии с достижениями современной медицинской науки, представлены материалы, позволяющие будущему врачу принимать решения о выборе фармакотерапии в клинической практике, основываясь на принципе доказанной эффективности, безопасности и экономичности.

Учебное пособие, разработанное с целью оптимизации подготовки студентов по вопросам Доказательной медицины, соответствует требованиям Федеральных государственных образовательных стандартов высшего профессионального образования и предназначено для студентов специальностей Лечебное дело, Педиатрия при изучении дисциплины «Медицина, основанная на доказательствах».

**УДК 616:615.2/.3(075.8)**

**ББК 53.0я73**

© Портнягина Е. В., 2021

© ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Принципы доказательной медицины как основа рациональной фармакотерапии	7
Фармакоэпидемиология и ее значение в клинической практике	10
Особенности проведения фармакоэпидемиологических исследований в детском возрасте	11
Виды фармакоэпидемиологических исследований	13
1. Описательные фармакоэпидемиологические исследования	15
2. Аналитические фармакоэпидемиологические исследования	17
2.1. Исследование «случай-контроль»	18
2.2. Когортное клиническое исследование	19
Задания для самостоятельной работы 1	22
2.3. Рандомизированные клинические исследования	28
Принципы принятия решения в клинической практике	32
Фазы клинических исследований новых лекарственных препаратов	35
Задания для самостоятельной работы 2	38
Клинико-экономический анализ	43
Основные методы клинико-экономического анализа	45
1. Анализ стоимости болезни	45
2. Анализ «Затраты – эффективность»	46
3. Анализ «Минимизации затрат»	47
4. Анализ «Затраты – полезность (утилитарность)»	48
5. Анализ «Затраты – выгода», «Влияние на бюджет»	49
6. ABC/VEN анализ	50
Задания для самостоятельной работы 3	51
Рекомендуемая литература	56

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ – антибактериальные препараты  
АД – артериальное давление  
ДМ – доказательная медицина  
инГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
КИ – клиническое исследование  
КР – клинические рекомендации  
КЭ – клиническая эпидемиология  
КЭА – клинико-экономический анализ  
ЛП – лекарственные препараты  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛС – лекарственные средства  
НК – нарушения кровообращения  
НИЗ – неинфекционные заболевания  
НЛР – нежелательные лекарственные реакции  
НФГ — нефракционированный гепарин  
НЯ – нежелательные явления  
ОМС – обязательное медицинское страхование  
ОФК – орофарингиальный кандидоз  
ПКТ – первичная «жесткая» конечная точка  
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
РФ – Российская Федерация  
СКТ – «суррогатные» (мягкие) конечные точки  
СД – сахарный диабет  
СО – систематический обзор  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ФД – фармакодинамика  
ФК – фармакокинетика  
ФР – фактор риска  
ФЭ – фармакоэпидемиология  
ФЭА – фармакоэкономический анализ  
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
AR – добавочный риск  
BIA – показатель влияния на бюджет  
SEA – показатель эффективности затрат  
SER – частота событий в контрольной группе  
CMA – показатель разницы затрат  
CUA – показатель полезности затрат  
DC – прямые медицинские затраты  
IC – не прямые (косвенные) медицинские затраты  
EER – частота событий в экспериментальной группе  
GCP – качественная клиническая практика  
НТА – Национальное агентство оценки медицинских технологий  
NNT – число больных, которых необходимо пролечить  
OR – отношение шансов  
RR – относительный риск

## Введение

Требованием современной клинической практики стала необходимость даже в повседневной врачебной практике придерживаться основного принципа Доказательной медицины. Он заключается в использовании только тех методов диагностики, профилактики и особенно лечения, которые тщательно изучены и научно обоснованы. Для этого врач должен владеть методами постановки клинического вопроса, научного информационного поиска, критической оценки достоверности и практической значимости представленных данных, и таким образом, определять возможность их использования при лечении конкретного больного.

Основоположник внедрения принципов доказательности британский эпидемиолог Арчибальд Леман Кохран (1909–1988 гг.) в 1972 году обратил внимание, что «общество пребывает в неведении относительно *истинной эффективности лечебных вмешательств*». Термины **доказательная медицина (ДМ)** (Evidence-Based Medicine, EBM) и ее раздел **фармакотерапия, основанная на доказательствах** (Evidence-Based Pharmacotherapy) были сформулированы в университете McMaster (Канада) Дэвидом Лоуренсом Сакетт (1934 - 2015 гг.) с группой ученых весной 1990 г. Так был обозначен новый подход - *поиск, сравнение, обобщение и внедрение полученных доказательств на пользу конкретного больного*.

В России Центр доказательной медицины был создан на базе Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова профессором Василием Викторовичем Власовым в феврале 1998 г. На сегодняшний день принципы ДМ является основой при проведении научных исследований, в клинической практике, экспертизе качества оказания медицинской помощи, входят в программу подготовки студентов медицинских ВУЗов.

Традиционное понимание ДМ как анализ рандомизированных контролируемых исследований на сегодняшний день слишком узко. В современном представлении медицина, основанная на доказательствах – это прежде всего, принцип *принятия решений на основе достоверной информации!*

**Доказательная медицина (медицина, основанная на доказательствах)** – это добросовестное, точное и осмысленное использование результатов лучших клинических исследований для выбора лечения конкретного пациента в данной клинической ситуации. Интегрируя научно доказанные лучшие новейшие методы с клиническим опытом, врач работает на высоком профессиональном уровне.

ДМ позволяет улучшить взаимодействие врача с пациентом. Врач, владеющий знаниями о достижениях современной науки, оправдывая ожидания

пациентов, предлагает наиболее эффективные методы лечения, дает четкий прогноз исхода заболевания. Выбор рациональной фармакотерапии конкретного пациента, в этом случае, обеспечивает наилучшие клинические результаты. Пациент в результате эффективного и безопасного лечения улучшает качество жизни.

Важна юридическая защищенность врача, поскольку решения, основанные на лучших доказательствах, внесены в современные рекомендации и руководства, отражены в стандартах оказания медицинской помощи.

ДМ признает научными только те клинические исследования, которые получены на основе принципов *клинической эпидемиологии*, обеспечивают высокую степень достоверности полученных данных. Многие термины и методы ДМ взяты из эпидемиологии.

**Эпидемиология** (ἐπιδημία – имеющая всенародное распространение; λόγος – учение) – общемедицинская наука, изучающая *закономерности возникновения и распространения различных заболеваний*. Позволяет выявлять факторы, способствующие возникновению заболеваний различной этиологии, распространению и прогрессированию.

**Клиническая эпидемиология** изучает *методы проведения клинических исследований (КИ)*, определяет возможность делать заключения, с учетом систематических и случайных ошибок.

Накопленное огромное количество научной информации в 1979 г. А. Кокран обозначил как проблему: «Очень стыдно, что медики до сих пор не создали системы аналитического обобщения всех актуальных РКИ по всем дисциплинам и специальностям с периодическим обновлением обзоров». Сегодня в распоряжении специалистов имеется обширная библиотека контролируемых клинических исследований и специализированных обзоров. Не следует думать, что речь идет только об эпидемиологии инфекционных заболеваний, уже не одно десятилетие основной причиной смерти являются неинфекционные заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистые. Результатами РКИ было показано значение дислипидемии, артериальной гипертензии, курения и сахарного диабета в развитии эпидемии атеросклероза и связанных с ним осложнений, в том числе фатальных. В целом, КИ позволили разработать рекомендации по лечению, профилактике осложнений самых различных заболеваний. Поэтому на современном этапе в любой медицинской специальности поиск новых решений в диагностике, лечении, профилактике происходит на основе проведения КИ.

Таким образом, **необходимость появления ДМ в практике современного врача обусловлена несколькими причинами:**

**1. Увеличение объема и доступа к научной информации.** Во всем мире и в России издаются десятки медицинских журналов, и усвоить этот огромный поток информации, порой противоречивый, невозможно даже специалистам. Дэвид Саккет (D. Sackett et al. 2000) указывал на неадекватность традиционных источников информации. По его мнению, учебники – основываются на мнении экспертов и устаревают к моменту публикации, медицинские журналы – слишком переменчивы по своей достоверности, чтобы быть использованными в клинической практике. Новый виток эта проблема приобрела с внедрением в деятельность врача интернета. Конечно, «всемирная паутина», с одной стороны, открывает безграничные возможности доступа к научным данным. Но с другой – создает необходимость в анализе, обобщении и соответствующем понимании качества этой информации.

**2. Получив доступ к новейшим медицинским знаниям, современному врачу необходимо анализировать, критически оценить и систематизировать полученные данные.**

**3. Недостаточность денежных средств и финансирования здравоохранения** для внедрения новых, как правило, дорогих методов лечения и лекарственных препаратов – ещё один современный аспект. Врач должен не только выбрать препараты с высокой эффективностью и лучшей переносимостью, но и учитывать стоимость всего лечения. При этом высокая стоимость препарата, не является гарантией его высокой эффективности. Необходимо уметь оценить и сопоставлять достигнутую эффективность лечения с понесенными расходами, определить их целесообразность.

## **Принципы доказательной медицины как основа рациональной фармакотерапии**

Использование принципов ДМ в клинической практике, в большинстве случаев связана с оценкой эффективности (клинической и экономической) лекарственных средств (ЛС) как основа рациональной фармакотерапии.

**Рациональная фармакотерапия** (от лат. *rationalls* – разумный) – применение ЛС, обеспечивающих *максимальную эффективность и безопасность для данного больного в данной клинической ситуации.*

Приступая к выбору новых методов лечения, рациональной фармакотерапии, врач, работающий на высоком профессиональном уровне, опираясь на принципы ДМ, проходит четыре этапа:

### **I. ШАГ – Формулирование клинического вопроса.**

Практикующими врачами чаще всего формулируются Клинические вопросы, посвященные оценке *эффективности различных лечебных*

*вмешательств* (нового лекарственного средства, хирургические воздействия). Также могут рассматриваться возможные *исходы заболевания* – улучшение состояние больного и/или снижение риска развития осложнений или значимость клинических признаков.

**Исход в ДМ** - последствия (возможно неблагоприятные) изучаемого вмешательства, имеющие клиническое значение. Необходимость новых решений, которые *влиют на исходы*, обосновывают целесообразность клинических вопросов:

- в *профилактике* (снижении) заболеваемости посредством модификации факторов риска, а также ранней диагностики заболеваний;

- в *оценке риска* возможного неблагоприятного воздействия (факторов риска), на состояние пациента (заболеваемость и смертность).

- оценка информативности *диагностических методов*

## **II. ШАГ – Поиск научной информации в электронной базе данных.**

Поиск научной информации должен осуществляться на поисковых научных медицинских базах, включающих самую полную и надежную информацию о проведенных клинических исследованиях, обзорах и комментарии к ним.

Признаны надежными *базы данных* доказательной медицины:

- 1) Evidence – based Medicine Reviews from Ovid Technologies ([www.ovid.com](http://www.ovid.com)) содержит несколько электронных баз данных, включая и специализированные.

- 2) Cochrane Library ([www.update-software.com](http://www.update-software.com)) – содержит систематизированные обзоры исследований в области охраны здоровья.

- 3) Best Evidence ([www.acronline.org](http://www.acronline.org)) – содержит отдельные исследования и систематизированные обзоры более 100 медицинских журналов, отличающихся высоким научным качеством и клинической значимостью.

- 4) PubMed – поисковая база данных фундаментальных и прикладных исследований. Основа для поиска специализированных баз данных.

- 5) UpToDate — представляет собой обширную учебную базу данных, обновляемую каждые четыре месяца.

- 6) ACP Journal Club – содержит структурированные рефераты высококачественных исследований и комментарии специалистов с обсуждением перспектив практического использования.

- 7) British Medical Journal — Британский медицинский журнал, представляет результаты систематических обзоров, рандомизированных контролируемых испытаний и неконтролируемых исследований по лечению наиболее распространенных клинических заболеваний или состояний.



8) The New England Journal of Medicine — один из наиболее авторитетных источников медицинской информации. Содержит коллекцию статей по различным темам.

9) Annals of Internal Medicine — обеспечивает свободный доступ ко всем статьям через 6 месяцев после их публикации, а также к клиническим руководствам.

10) The Lancet — еженедельный рецензируемый общий медицинский журнал. Один из наиболее известных, старых и самых авторитетных общих журналов по медицине.

11) Centre for Evidence based medicine — сайт центра по доказательной медицине (Оксфорд) размещает материалы ведущих медицинских журналов, обучающие материалы по доказательной медицине.

12) Clinical practice guidelines — база данных клинических рекомендаций, созданная по инициативе Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) — американского Агентства исследований и оценки качества здравоохранения.

13) National Institute for Health and Clinical Excellence — база клинических рекомендаций Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании.

Поиск новых решений по определенному клиническому вопросу должен основываться на определенных методах исследования (табл.1).

**Таблица 1.**

**Оптимальные методы исследований в соответствии клиническим вопросам.**

<b>Клинический вопрос</b>	<b>Метод исследования</b>
диагностические методы	одномоментное КИ
исходы (новые случаи заболевания)	когортное КИ
прогнозирование исходов	когортное КИ
оценка риска	случай-контроль КИ когортное КИ
профилактика заболеваний	когортное КИ
новые методы лечения	РКИ

**III. ШАГ – Критический анализ научной информации.**

Главная цель изучения научной информации и любого КИ – выбор максимального эффективного и безопасного метода медицинского воздействия (ЛС). При этом должны быть представлены доказательства эффективности тех

или иных вмешательств. Именно на этом этапе необходимо оценивать характеристики *истинности и точности представленных результатов*.

**Валидность** КИ, отражает *реальность исходных данных, надежность методики сбора и получения данных* в соответствии с истинными значениями.

**Достоверность** – величина, показывающая, в какой степени *результат измерения соответствует истинной величине*, имеет клиническое значение (или он является случайным, фальсифицированным). КИ с высокой достоверностью имеют самую высокую степень доказанности эффективности и безопасности тех или иных вмешательств, предлагают *наиболее оптимальные подходы решения клинических вопросов*.

**Эффективность медицинского вмешательства** – *степень достижения ожидаемого результата с учетом качества результатов, безопасности*. Эффективность считается доказанной, если доказана количественная разница в ожидаемом эффекте у пациентов, получавших и не получавших изучаемое воздействие (группы могут сравниваться с эффектом плацебо или стандартной терапии).

**Безопасность** определяется *наличием нежелательных явлений (НЯ)*, зарегистрированные в ходе исследования, рассчитывается доля пациентов, у которых зарегистрировано хотя бы одно НЯ. Безопасность вмешательства можно считать доказанной, если доказано, что вероятность достижения результата медицинского вмешательства превышает риск возникновения НЯ.

Немаловажным в анализе КИ является оценка *конечных точек (исходов)*.

**Истинные (клинически значимые) исходы** – наличие/отсутствие болезней и их симптомов, важные для пациента и системы здравоохранения (частота выздоровления, смертность, частота осложнений, инвалидизация и пр.)

**Суррогатные, промежуточные исходы** – поддающиеся измерению параметры (АД, ЧСС, биохимические и пр. параметры) – которые при объективной оценке можно использовать для мониторингования нормального или патологического течения физиологического процесса.

**IV. ШАГ – Применение научных данных в клинической практике** – заключительный шаг в решении поставленной задачи, безусловно, является целью всего этого процесса.

### **Фармакоэпидемиология и ее значение в клинической практике.**

Наиболее часто в реальной врачебной практике принимается решение о выборе новых методов лекарственной терапии. Для оценки вероятной эффективности лекарственных препаратов, развития нежелательных реакций, врач, владеющий знаниями клинической фармакологии (научной системой

рационального применения ЛС), должен использовать только научно доказанные сведения, подтвержденные методами фармакоэпидемиологии.

**Фармакоэпидемиология (ФЭ)** – наука, изучающая эффективность, безопасность и особенности использования лекарственных средств в реальных условиях на уровне популяции или больших групп людей. ФЭ с помощью эпидемиологических методов способствует рациональному и экономически приемлемому применению наиболее эффективных и безопасных ЛС в реальной клинической практике.

Важнейшие термины ФЭ соответствуют терминологии эпидемиологии.

**Дизайн** – это *организация и методология* КИ во всех группах, в которых данное испытание будет выполнено и проведён анализ полученных данных.

**Когорта** – «группа лиц, изначально объединенных каким-либо общим признаком и наблюдаемых в течение определенного периода времени, чтобы проследить, что с ними произойдет в дальнейшем» (Флетчер Р. и соавт., 1998).

**Выборка** – часть популяции, полученная путем отбора по одному или нескольким признакам. О популяции судят по выборке, поэтому выборка должна быть репрезентативной - соответствовать характеристикам популяции. Результаты, полученные в КИ на выборке переносятся на популяцию

**Популяция** – это совокупность населения, обладающего определенным признаком.

Таким образом, ФЭ – изучение эффективности и безопасности ЛС у конкретного больного, на основе данных, подтверждённых эпидемиологическими методами.

ФЭ позволяет оценивать влияния тех неблагоприятных факторов, изучение которых невозможно в РКИ - передозировки ЛС, использование нерациональных лекарственных взаимодействий, нарушение комплаентности к лечению, влияние врачебных ошибок, устаревших методов лечения и т.д. Кроме того, ФЭ дает возможность получения информации о тех группах больных, которые не принимают участие в РКИ - беременные, больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, военнослужащие, дети и т.д.

### **Особенности проведения фармакоэпидемиологических исследований в детском возрасте**

Дети относятся к особо уязвимой категории пациентов, поскольку имеют физиологические особенности развития детского организма, психологические и клинико-фармакологические (КФ) особенности, значительно повышающие риски развития неблагоприятных исходов КИ в сравнении со взрослыми.

Хорошо известны особенности процессов фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), у детей, отличающиеся от фармакотерапии взрослого. Показатели ФК, связанные с функциональной незрелостью барьерной, метаболической, экскреторной функций значительно меняются с возрастом ребенка. А значит эффективность изучаемого ЛС у детей имеют специфический характер, осложнения лекарственной терапии отличаются от профиля НЛР у взрослых.

Для выявления проблем лекарственных осложнений создана система Извещений о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства. Сбор этой информации и осуществление мониторинга осуществляет Росздравнадзор на основании Федерального закона РФ № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств», Приказа Росздравнадзора № 1071 от 15.02.2017 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» как по вопросам обращения ЛП среди взрослого населения, так и детей. Однако, в детском возрасте, *Анализ информации*, собранной с помощью такого *метода спонтанных сообщений* о НЛР или неэффективности в детском возрасте, позволяет выявлять проблемы безопасности применения ЛС. На основе этого анализа *разрабатывать рекомендации*, которые могут заметно снизить риск осложнений фармакотерапии в педиатрической практике.

КИ с участием детей, проводятся такими методами, которые будут обеспечивать их максимально возможную защиту и безопасность с одной стороны, тщательную оценку эффективности с другой. Однако, клинические испытания в детской популяции имеют ограничения, определенные трудности для получения статистически достоверных результатов:

- *меньший размер популяции*, а значит выборки, чем среди взрослых в определенных нозологиях (артриты, сахарный диабет, генетические нарушения). Отдельная проблема - заболевания детского возраста, не имеющие близких аналогов у взрослых, например, болезнь Кавасаки.

- *сложности при определении критериев отбора пациентов детского возраста* (субъектов) КИ. *Популяция часто диагностируемых заболеваний* (бронхиальная астма) *имеет большую гетерогенность*, так как диагностика часто бывает в детской практике субъективная, без использования инвазивных методов.

- *показатель объективных конечных «твердых точек» (особенно смерть) у детей возникает редко* и может оказаться совсем иной чем у взрослых. Важный параметр конечных точек в современных КИ - *определение Качества жизни*. Опросники по качеству жизни, разработанные для детей, недостаточно

сконцентрированы на особенностях личности ребенка и не всегда способны оценить перемены в его состоянии.

- часто отсутствуют лекарственные формы, разработанные специально для детей. Некоторые ЛС для приема внутрь неприятны на вкус или их трудно проглотить. Ингаляторы, применяемые при лечении БА, были разработаны для взрослых и часто не приемлемы для детей или требуют дополнительного контроля взрослых в момент ингаляции.

Таким образом, КИ с участием детей проводятся редко по этическим, правовым, клинико-фармакологическим и экономическим причинам.

В поиске ответа на сформулированные клинические вопросы следует помнить о том, что различные типы клинических исследований, в ФЭ имеют различную ценность, решают неодинаковые задачи.

### Виды фармакоэпидемиологических исследований.

Клинические исследования различаются по дизайну и степени вмешательства, по соотношению сбора данных и формированию групп исследования и другие.

Важнейшим критерием в оценке полученных результатов сопоставление риска, шанса, а также других показателей в группе исследования с показателями в контрольной группе.

#### Расчетные показатели:

**Доля** – количества лиц с заболеванием (исследуемым фактором) к количеству лиц в группе в целом:

$$\frac{n}{N}$$

**n** – количество лиц с исследуемым фактором  
**N** – общее количество лиц в группе

Для наглядности это показатель часто переводят в процентное значение

**Риск** – «отношение числа выигравших к числу проигравших», т. е. отношение числа пациентов с изучаемым фактором к числу лиц не имеющих его:

$$\frac{n}{N - n}$$

**n** – количество лиц с исследуемым фактором  
**N** – общее количество лиц в группе

**Шанс** – отношение числа случаев, когда событие наступило, к числу случаев, когда оно не наступило.

$$\frac{p}{1 - p}$$

**p** – число случаев, когда событие наступило

ФЭ КИ могут быть *неинтервенционное* / «неэкспериментальное» - «случай-контроль», когортные, одномоментное/«экологические». В ходе неэкспериментального исследования эффективности и безопасности, ЛП назначаются в соответствии с условиями, изложенными инструкции к препарату в реальных клинических условиях. Соответственно, к ним применяются регулирующие требования Надлежащей практики фармакоэпидемиологических исследований (Good pharmacoepidemiology practice - GPP).

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) - *интервенционном* / «экспериментальном» субъекты случайным образом распределяются в группы, для того чтобы им проводились либо не проводились экспериментальные воздействие ЛС. Результаты оценивают путем сравнения частоты возникновения заболевания, смерти, выздоровления или другого соответствующего исхода в исследуемой и контрольной группах. К ним применяются требования Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice - GCP). Среди других ФЭ исследований, РКИ имеют самый высокий ранг доказательности.

Основные типы клинических испытаний *в порядке убывания доказательности:*

1. Систематические обзоры и мета анализы РКИ
2. Рандомизированные контролируемые исследования
3. Когортные исследования
4. Исследования случай-контроль
5. Одномоментные исследования
6. Описания серии случаев
7. Описания отдельных случаев

**Степень вмешательства** определяется не только возможностью проведения эксперимента с изучением новых методов лечения, но и способом формирования групп исследования, контроля и т. д.

*Описательные исследования* изучают естественное течение процесса, изменения признаков изучаются в зависимости от изменений другого. Исследователь не влияет на формирование групп, не оказывает воздействия на субъектов

*Аналитические исследования* позволяют сопоставить изучаемый фактор с конкретным исходом, отразить эту взаимосвязь количественно. Исследователь формирует контрольную сходную группу, оказывает воздействие на субъектов.

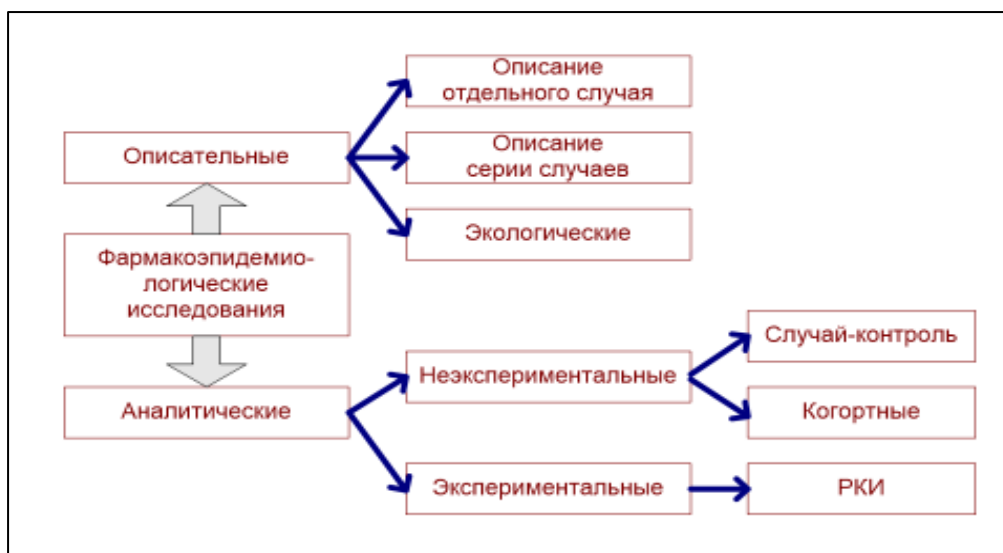


Рис.1. Виды клинических фармакоэпидемиологических исследований<sup>1</sup>.

## 1. Описательные фармакоэпидемиологические исследования

**Описательные** (дескриптивные) КИ, *не предполагают проведения вмешательств исследователя*, могут генерировать гипотезы, но не проверять их. Задача: *описать распределения изучаемых признаков, структуры потребления ЛС и определение проблем, требующих более пристального изучения.*

Контрольных групп либо нет (описание отдельных случаев или серии случаев), либо они устанавливаются в ходе КИ (например, при одномоментном исследовании контрольная группа – лица, у которых не выявлен изучаемый фактор).

Исследование **описание случая** или **серии случаев** – описательное исследование, представляющее собой подробное изложение наблюдения интересного течения болезней, малоизученных или редко наблюдаемых воздействий лечебных факторов. Прежде всего – это способ сообщения коллегам о редком клиническом событии, задача такого КИ – *обозначить проблему*, дать представление о частоте изучаемого явления. Контрольной группы нет. Этот вид КИ не имеет научной доказательности.

**Одномоментное исследование** (иногда называется *поперечным исследованием*) – вид КИ, проводимого ретроспективно с *целью оценки заболеваемости, распространенности* исхода или течения заболевания в зависимости от воздействия определенных факторов риска (ФР). Случаи не отбираются, а устанавливаются при обследовании. *Контрольная группа – лица у которых не было выявлено изучаемого заболевания, исходов, НЛР и т. п. ФР*

<sup>1</sup> Архипов В. В. Evidence based medicine – Доказательная медицина. Лекция для врачей клинических фармакологов. Москва, ММА им. И.М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии. 2011 г.

оценивается по данным медицинской документации и уже после развития заболевания, но дополнительные факторы не учитываются.

В ФЭ одномоментное исследование предусматривает одновременный анализ тенденций в использовании ЛС и частоты интересующих явлений с последующей оценкой их взаимосвязи. Динамика в использовании ЛС и частоте встречаемости изучаемого явления/исхода может прослеживаться с течением времени. Для оценки значимости изучаемого фактора, *результаты переносятся на всю популяцию*. Выполняется за весьма короткий промежуток времени, в течение которого изучаются и оцениваются изучаемые показатели (заболеваемость, изучаемые факторы риска, НЛР). Степень доказательности невысокая.

**Экологическое исследование** – оценка влияния факторов окружающей среды в целом (условия внешней среды, образ жизни), в том числе применение ЛС, *устанавливающая распространенность фактора (или совокупного ФР) и возможных исходов* в долговременных тенденциях. Возможен сравнительный анализ данных в интервал времени, разных регионах, странах. Поэтому *контрольные группы заведомо не идентичны* (разные регионы, различные временные интервалы), не учитываются дополнительные факторы (возраст, пол, сопутствующие заболевания и т.д.), оказывающие существенное влияние на исход. Степень доказательности также невысокая.

**Обсервационное** (observational – наблюдение) – чаще *вариант описательного исследования, в котором исследователь наблюдает за естественным развитием событий*, а оценка результатов определяется сопоставлением *изменений одного признака с изменениями других*.

Для оценки степени влияния изучаемых факторов на заболеваемость проводится подсчет *добавочного (AR) и относительного риска (RR)*.

С помощью специальных формул *полученный результат переносятся на всю популяцию*. Данные расчеты (рис. 2) позволяют ответить на вопросы *заболеваемости и распространённости ФР в популяции*:

- $P$  – распространенность ФР в популяции,
- $ARp$  – добавочный популяционный риск,
- $I_{total}$  – общая заболеваемость в популяции,
- $AFp$  – доля заболеваемости в популяции, обусловленная ФР.



## Методы получения расчетных показателей одномоментного/экологического клинического исследования

Добавочный риск (Attributable Risk) AR	Какова заболеваемость из-за воздействия фактора риска?	$AR = I_E - I_{\bar{E}}$
Относительный риск (Relative Risk) RR	Во сколько раз заболеваемость у подвергавшихся > чем у не подвергавшихся?	$RR = \frac{I_E}{I_{\bar{E}}}$
Добавочный популяционный риск ARp	Какова заболеваемость в популяции, связанная с распространенностью фактора риска?	$ARp = AR \times P$
Добавочная доля популяционного риска AFp	Какая доля случаев заболеваемости обусловлена действием фактора риска?	$AFp = \frac{ARp}{I_{total}}$

Рис. 2. Расчётные показатели распространенности в популяции<sup>2</sup>.

### 2. Аналитические фармакоэпидемиологические исследования

Аналитические эпидемиологические исследования являются основными в научных работах, посвященных изучению новых методов лечения, влияния ФР, этиологии и прогнозам заболеваний. Проблему заболевания аналитические суживают до конкретного вопроса исследователя, что требует более строгого дизайна КИ и анализа данных.

**Задача аналитического исследования** изучить причинно-следственные взаимосвязи, оценить влияние воздействий (ЛС, ФР) на исходы. Аналитические КИ позволяют сопоставить изучаемый фактор с конкретным исходом, *отразить эту взаимосвязь количественно*.

Различают два типа аналитических исследований: неинтервенционные (неэкспериментальные) - «случай—контроль», когортные и интервенционные (экспериментальные) - рандомизированные клинические исследования.

В *неэкспериментальных исследованиях* – «случай-контроль» и когортном исследователем формируется контрольная сходная группа.

В *экспериментальных исследованиях* контрольная группа формируется методом рандомизации (случайное отнесение пациента в основную или контрольную группу). Исследователь по специально спланированной программе активно *вмешивается*, изменяет исследуемый признак в ходе КИ. При этом

<sup>2</sup> Архипов В. В. Evidence based medicine – Доказательная медицина. Лекция для врачей клинических фармакологов. Москва, ММА им. И.М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии. 2011 г.

оценивает, как изменяются признаки до- и после вмешательства. Экспериментальные КИ планируются и проводятся по дизайну РКИ.

## 2.1. Исследование «случай-контроль»

Исследование «случай-контроль» организуется для выявления связи между этиологическим фактором, ФР или ЛС и клиническими исходами заболевания.

		ИСХОД	
		ССО	НЕТ
АГ	ОЖИРЕНИЕ	А	В
	Н ИМТ	С	D

Рис. 3. Исследование «случай-контроль».

В таком исследовании *ретроспективно оценивается влияние ФР* – после развития заболевания (все изучаемые исходы уже наступили). Изучается частота исходов (сердечно-сосудистые осложнения, НЛР) в группах пациентов с определенным заболеванием (АГ) без ФР (нормальный индекс массы тела – N ИМТ) и с ФР (ожирение), но отбираются таким образом, чтобы они оказались сходной группой с основной (рис. 3). В контрольную группу отбираются пациенты, сходные с пациентами основной группы по всем характеристикам за исключением изучаемого фактора.

При проведении ФЭ КИ в качестве фактора воздействия изучается ЛС или частота применения интересующего ЛС. Можно анализировать воздействие нескольких воздействий ЛС, с оценкой исходов по каждому ЛС.

*Случаи, где развивается исход*, отбираются исследователем из имеющейся совокупности историй болезни больных – это *группа «случай» (А+С)*. Те истории болезни, где изучаемый клинический *исход не отмечается (НЕТ)* – *группа «контроль» (В+D)*.

Для КИ «случай-контроль» как *показатель риска возникновения исходов* вычисляется отношение шансов (OR):

**Отношение шансов** в «случай-контроль» (рис. 3) – отношение показателя риска (шансов) развития заболевания среди подвергшихся воздействию к шансам развития заболевания не подвергавшейся воздействию:

$$\frac{A/A+C}{B/B+D} / \frac{C/A+C}{D/B+D}$$

упрощенная математически:  
формула

<b>OR</b>	=	$\frac{A / C}{B / D}$

Преимущество этого КИ заключается в возможности проведения КИ *редких заболеваний* с низкой распространенностью, заболеваний *с латентным течением*, а значит *длительным ожиданием исходов после воздействия ФР*. Пример: для выявления канцерогенного действия ЛС потребовалось бы ожидать исходов 10–20 лет. *Ретроспективная оценка* случаев канцерообразования становится несложной. При наборе историй болезни пациентов с таким исходом (онкопроцесс) потребуется сходная группа без такого заболевания. Анализ частоты применения ЛС в обеих группах в прошлом, позволит проанализировать взаимосвязь ФР – применения ЛС и исхода онкопроцесс.

Важно, что данное КИ позволяет ретроспективно оценить степень воздействие неблагоприятных ФР (курения, воздействия ЛС на плод в период беременности), воздействие которых в проспективном исследовании недопустимо, так как в априори неблагоприятно для здоровья субъекта.

Недостатком КИ «случай-контроль» является неравномерность распределению между основной и контрольной группой дополнительных факторов, оказывающих влияние на исход. Кроме того, данные о приёме ЛС собираются ретроспективно путём анализа медицинской документации и/или опроса пациентов, истинность факта и деталей приёма ЛС сомнительна!

## 2.2. Когортное клиническое исследование

**Когортное исследование** – КИ, в котором изучаются исходы (заболевания), если пациенты подверглись определенным воздействиям (ФР, ЛС). Задача исследования выявить связь между ФР /препаратом и клиническим исходом. Обычно это *проспективное КИ – новые случаи заболевания регистрируются* в ходе исследования. Но может быть выполнено и по архивным документам. Выбираются истории болезни пациентов с наличием изучаемого воздействия (ФР, лечением) и *оцениваются исходы до настоящего времени – ретроспективно*.

В любом случае *оценивается воздействие*, а затем в этих группах регистрируются определенные клинические исходы.

**Выделяется основная группа, по наличию изучаемого признака** (1 когорта **ЕСТЬ** воздействие ЛС – **A+B**), **контрольная группа** (2 когорта **НЕТ** воздействия – **C+D**) – лица, у которых *не было воздействия* (рис.4).

	ИСХОД	
ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛС	ЕСТЬ	НЕТ
ЕСТЬ	A	B
НЕТ («старое ЛС»)	C	D

**Рис. 4. Исследование когортное.**

Сила воздействия этих факторов будет выражаться в частоте исходов и риске этих исходов. В когортном КИ оценивается риск – отношение числа пациентов с изучаемым фактором к числу лиц, не имеющих его – в результате воздействия изучаемого фактора.

Например, при воздействии ЛС – дезагрегантнов, оценивается риск возникновения ОКС. Возможна оценка риска ССО при назначении «нового» ЛС и препарата «старого»

**Относительный риск (RR)** – отношение заболеваемости подвергшихся воздействию к заболеваемости в группе (основная группа) не подвергавшихся воздействию (контрольная группа):

**A, C** – группа пациентов с наличием заболевания в исходе;

**B, D** – группа пациентов не имеющих заболеваний в исходе.

$$RR = A/A+B / C/C+D$$

**Относительное снижение риска** выражает *уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения по сравнению с контрольной группой*:

**EER** – частота событий в экспериментальной группе;

**CER** – частота событий в контрольной группе.

$$RRR = (CER-EER) / CER \times 100 \%$$

## Взаимосвязь между лечением и исходами в аналитических исследованиях.

Оценивать взаимосвязь между лечением и исходами – риск развития отрицательных исходов очень удобно по принципу «единицы» (рис. 5).

	Лечение	Контроль	Итого
Положительный исход	A	B	E
Отрицательный исход	C	D	F
Итого	G	H	

**Относительный риск** = 1 одинаковый риск в группах  
(или отношение шансов) <1 риск ниже в группе лечения  
>1 риск выше в группе лечения

Рис. 5. Взаимосвязь между лечением и исходами<sup>3</sup>.

Пример: в КИ определен относительный риск RR (чаще для когортного КИ) или отношение шансов OR (чаще для КИ «случай-контроль»):

**0,9** (значение *приближается к единице*) – означает, что в группе лечения и в группе контроля *риск возникновения нежелательных исходов одинаковый*;

**0,47** (значение *меньше единицы*) – *риск* возникновения нежелательных исходов *в группе лечения ниже*, чем в группе контроля;

**1,74** (значение *больше единицы*) – *риск* возникновения нежелательных исходов *в группе лечения выше*, чем в группе контроля.

Пользуясь этим принципом несложно оценивать результаты любого исследования, ориентируясь, например, по табличным показателям риска представленного КИ.

**Number Needed to Treat (NNT)** – один из популярных расчетных показателей в современных аналитических исследованиях означает *необходимое число больных для получения одного благоприятного или предупреждения одного неблагоприятного исхода* (ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить), *вычисляемое как величина, обратная абсолютному снижению риска*. Показатель NNT отображает, какие виды лечения предпочтительнее для достижения конкретного лечебного эффекта. Особенно полезен этот показатель при необходимости оценить вероятность исхода лечения у пациентов с одинаковым

<sup>3</sup> Зырянов С. К. Медицина, основанная на доказательствах. Лекции для клинических фармакологов. Москва, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. 2014 г.

заболеванием. Однако NNT не учитывает вероятность побочных эффектов, стоимость лечения, предпочтения и ожидания больного и т. д.

## **Задания для самостоятельной работы 1.**

### **Задание № 1**

***Выберите один или несколько правильных ответов.***

#### **1. ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА – ЭТО**

- 1) добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного
- 2) обобщения и интерпретации лабораторных данных
- 3) самостоятельная медицинская наука
- 4) изучение здоровья населения
- 5) теоретическая база советского здравоохранения

#### **2. ТЕРМИН «EVIDENCE-BASED MEDICINE» (EBM) ИЛИ «НАУЧНО-ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА» (НДМ) БЫЛ ПРЕДЛОЖЕН В**

- 1) в 90-х годах XX века
- 2) в 70-х годах XX века
- 3) в начале XXI века

#### **3. ТЕРМИН «EVIDENCE-BASED MEDICINE» (EBM) ИЛИ «НАУЧНО-ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА» (НДМ) БЫЛ ПРЕДЛОЖЕН**

- 1) американскими учеными
- 2) японскими учеными
- 3) канадскими учеными
- 4) российскими учеными
- 5) всемирной организацией здравоохранения

#### **4. ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ – ЭТО**

- 1) информация о результатах клинических исследований, доказывающих преимущества конкретного лекарственного препарата
- 2) технология сбора, критического анализа, обобщения и интерпретации научной информации об эффективности вмешательства
- 3) метод исследования для выбора лечения только конкретного больного
- 4) теоретическая база научных исследований
- 5) критический анализ информации

5. НЕОБХОДИМЫЕ ШАГИ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ РАССТАВЬТЕ В ПРАВИЛЬНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

- 1) критический анализ научной информации
- 2) формулирование клинического вопроса
- 3) применение научных данных в клиническую практику
- 4) поиск научной информации в электронной базе данных

1.  2.  3.  4.

6. ДОСТОВЕРНОСТЬ – ЭТО

- 1) характеристика, показывающая, в какой мере результат измерения соответствует истинной величине
- 2) характеристика, определяемая тем, в какой мере результаты данного исследования применимы к другим группам больных
- 3) степень влияния независимой переменной на зависимую

7. ВАЛИДНОСТЬ – ЭТО

- 1) реальность исходных данных, надежность методики сбора и получения данных в соответствии с истинными значениями
- 2) степень достижения поставленных задач диагностики и лечения заболеваний с учетом критериев качества
- 3) характеристика, показывающая, в какой мере результат измерения соответствует истинной величине

8. ВНУТРЕННЯЯ ВАЛИДНОСТЬ ЭКСПЕРИМЕНТА – ЭТО ДОКАЗАННАЯ

- 1) достоверность исследования
- 2) характеристика, определяемая тем, в какой мере результаты данного исследования применимы к другим группам больных
- 3) степень влияния независимой переменной на зависимую
- 4) оценка результатов
- 5) обоснованность

9. ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА – ЭТО

- 1) степень достижения ожидаемого результата с учетом качества, безопасности
- 2) любые результаты метода, вмешательства
- 3) доказанная убедительно разница в эффекте у пациентов, получавших и не получавших вмешательство
- 4) доказано: вред не сопоставим с пользой

10. ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ – ЭТО ОРГАНИЗАЦИИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

- 1) в группе вмешательств
- 2) в группе вмешательств или в группе сравнения
- 3) в группе сравнения
- 4) в группе вмешательств и в группе сравнения

11. ИССЛЕДОВАНИЕ, В КОТОРОМ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ ОПИСЫВАЮТСЯ И НАБЛЮДАЮТСЯ ПО ОПРЕДЕЛЕННЫМ ХАРАКТЕРИСТИКАМ, А ИССЛЕДОВАТЕЛЬ СОБИРАЕТ ДАННЫЕ ПУТЕМ НАБЛЮДЕНИЯ, НЕ ВМЕШИВАЯСЬ В НИХ АКТИВНО, НАЗЫВАЕТСЯ

- 1) наблюдательным
- 2) экспериментальным
- 3) аналитическим
- 4) когортным

12. КРИТЕРИЕМ ОБСЕРВАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЯВЛЯЕТСЯ ТО, ЧТО ИССЛЕДОВАТЕЛЬ

- 1) вмешивается активно в события, описывает события
- 2) наблюдает события, не вмешиваясь в них активно
- 3) активно изменяет события, вмешиваясь в них
- 4) активно экспериментирует и создает различные модели течения заболевания
- 5) сравнивает изменения одного признака с изменениями других

13. ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ДЕСКРИПТИВНОЕ) – ЭТО ИССЛЕДОВАНИЕ, В КОТОРОМ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ

- 1) не формирует контрольную группу
- 2) сравнивает изменения одного признака с изменениями других
- 3) активно изменяет события, вмешиваясь в них
- 4) не вмешивается в события, описывает их
- 5) определяет степени риска, выдвигает гипотезы

14. ИССЛЕДОВАНИЯ, В КОТОРЫХ ОЦЕНИВАЮТСЯ РЕЗУЛЬТАТЫ АКТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ПРОВОДЯТСЯ ИСПЫТАНИЯ, ОТНОСЯТСЯ К

- 1) наблюдательным исследованиям
- 2) экспериментальным исследованиям



- 3) описание серии случаев
- 4) методам моделирования
- 5) аналитическим исследованиям

#### 15. СООБЩЕНИЕ О СЛУЧАЕ ОТНОСИТСЯ К ИССЛЕДОВАНИЯМ

- 1) описательным
- 2) аналитическим
- 3) экспериментальным
- 4) продольным

#### 16. СООБЩЕНИЕ О СЕРИИ СЛУЧАЕВ ОТНОСИТСЯ К ИССЛЕДОВАНИЯМ

- 1) аналитическим наблюдением
- 2) экспериментальным
- 3) описательным наблюдением
- 4) случай-контроль

#### 17. ЗАДАЧА АНАЛИТИЧЕСКОГО НЕЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

- 1) изучить причинно-следственные взаимосвязи, обычно гипотетические
- 2) сравнить изменения одного признака с изменениями других
- 3) измерить влияние факторов риска или же оценить влияние на исходы определенных воздействий
- 4) оценить результаты клинического испытания

#### 18. СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ – ЭТО ИССЛЕДОВАНИЕ

- 1) аналитическое наблюдение
- 2) аналитическое экспериментальное исследование
- 3) описательное наблюдение
- 4) аналитическое

#### 19. ЗАДАЧА ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ – ЭТО

- 1) выявить связь между каким-либо фактором риска и клиническим исходом
- 2) сравнение двух групп, в одной из которых развился, а в другой не отмечался изучаемый клинический исход
- 3) сравнить изменения одного признака с изменениями других, не вмешиваясь, только описывая изучаемые факторы
- 4) сравнение двух групп, в одной из которых участники подвергаются воздействию вредного фактора, а в другой – нет.

## 20. КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ – ЭТО ИССЛЕДОВАНИЕ

- 1) экспериментальное
- 2) экологическое
- 3) описательное
- 4) аналитическое

## 21. ЗАДАЧА КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ – ЭТО

- 1) выявить связь между каким-либо фактором / препаратом и клиническим исходом
- 2) сравнение двух групп, в одной из которых развился, а в другой не отмечался изучаемый клинический исход
- 3) сравнить изменения одного признака с изменениями других, не вмешиваясь, только описывая изучаемые факторы
- 4) сравнение двух групп, в одной из которых участники подвергаются воздействию фактора, а в другой – нет

### Задание № 2

***Предложите вид клинического исследования для решения поставленных вопросов. Постройте гипотезу. Рассчитайте необходимые показатели силы воздействия. Сделайте выводы.***

***Задача № 1. Определите значимость применения ингаляционных глюкокортикостероидов (ингГКС) как ФР заболеваемости орофарингиальным кандидозом (ОФК).***

Исходные данные:

- заболеваемость у больных, принимавших инГКС – 50/1000/год
- заболеваемость у больных, не принимавших инГКС – 10/1000/год
- распространенность приема инГКС – 1,5 %
- общая заболеваемость – 18/1000/год

Проводим расчет показателей:

$$AR = 50/1000 - 10/1000 =$$

$$RR = 50/1000 : 10/1000 =$$

для подсчета добавочного популяционного риска переводим показатель распространённости ФР (1,5%) в доли – 0,015, т. о.

$$AR_p = 40/1000 \times 0,015 =$$

$$AF_p = 0,6/1000 : 18/1000 =$$

что соответствует \_\_\_% (для оценки показателя удобно его перевести в проценты)

Заполните таблицу:

Показатель		Результат
Добавочный риск	AR	
Относительного риск	RR	
Добавочный популяционный риск	ARp	
Заболеваемость в популяции, обусловленная ФР	AFp	
Общая заболеваемость в популяции	Itotal	

Проведя расчеты показателей, мы формулируем выводы по заболеваемости ОФК в исследованной группе и в популяции больных, использующих иГКС:

1. Заболеваемость ОФК, обусловленная приемом иГКС составила \_\_\_\_\_ (AR)
2. Заболеваемость ОФК при приеме иГКС в \_\_\_\_ раз выше (RR), чем у лиц не принимавших иГКС
3. Заболеваемость ОФК, связанным с приемом иГКС в популяции в целом составила \_\_\_\_\_ (ARp)
4. \_\_\_\_% (AFp) всех случаев ОФК в популяции обусловлено приемом иГКС

**Задача № 2.** Заболевание: сахарный диабет (СД). Лечебная группа – получала пролонгированный инсулин; контрольная группа – инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный).

Какой из двух методов лечения эффективнее по предупреждению развития диабетической нейропатии?

Полученные данные частоты событий:

28 из 1000 – Исследуемая группа

96 из 1000 – Контрольная группа

1. Рассчитайте частоту исходов в исследуемых группах:

группа лечения EER =

группа контроля CER =

3. Рассчитайте показатели и заполните таблицу:

Абсолютное снижение риска	ARR =
Относительное снижение риска	RRR =
Необходимое число больных пролечить	NNT =

Сформулируйте выводы с определением эффективности и отличия изучаемых методов лечения СД. Укажите необходимо число пролеченных больных для предупреждения неблагоприятных исходов:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

### 2.3. Рандомизированные клинические исследования

Рандомизированное клиническое исследование (РКИ) является общепризнанным эталоном («золотым стандартом») научного исследования для оценки клинической эффективности новых методов лечения (экспериментальных методов воздействия). В ФЭ исследованиях по типу РКИ пациенты случайным образом распределяются на получающих воздействие – новое ЛС или обычное лечение.

Для проведения исследований РКИ строго придерживаются требований *качественной клинической практики (GCP)*, которая является строгой методологической базой, способствующей не только повышению качества клинических испытаний, но и защите прав участников клинических испытаний, повышению достоверности результатов исследований, ускорению продвижения препаратов на мировой рынок, сокращению сроков внедрения в практику перспективных препаратов. Для спонсоров, врачей – участников исследования, РКИ – это настоящая серьезная наука, возможность международных публикаций, но с другой стороны – напряженный труд, связанный со значительной затратой времени, сил и средств.

Определение *большого объема выборки* (количества участников исследования сотни и тысячи человек) является одной из основных преимуществ РКИ перед всеми другими КИ, так как *позволяет сформировать статистически значимое заключение об эффективности проводимого лечения, выявить различия или их отсутствие* изучаемой и контрольной терапии.

Правильно спланированное РКИ *исключает значимые различия между пациентами основной и контрольной групп* по всем показателям, клиническим характеристикам, диагностическому обследованию. Использование современных методов статистики, позволяют откорректировать незначительные различия между группами. Методом снижения вероятности возникновения систематической ошибки в этом случае является рандомизация.

**«Рандомизация»** (random – сделанный, выбранный наугад, случайный) при проведении РКИ означает именно «случайный». Метод и результат рандомизации по законам *GCP* должны быть сокрыты от участников исследования. Использование рандомизации гарантирует одинаковую

вероятность попадания в ту или иную группу лечения для всех пациентов. Наиболее простой и понятной организацией исследования является испытание в двух группах: *опытной, получающей изучаемую терапию*, и группы *контроля, которая принимает плацебо или иное лечение*, с которым сравнивается изучаемый метод. РКИ чаще проводят с плацебо контролем (также называется «негативным контролем») т. е. сравнение с неактивным лечением.

**Плацебо** – это индифферентное (неактивное) вещество (процедура) применяемое для сравнения его действия с эффектами настоящего лекарства или другого вмешательства. Позволяют довольно точно продемонстрировать эффективность проводимой терапии.

Однако, технология плацебо-контроля является этической только в случаях, когда испытуемый не получает существенного вреда, обходясь без лекарств. В тех случаях, когда применение плацебо неэтично (например, в онкологии), РКИ проходит с назначением активного контроля.

**Активный контроль** – это лекарство, являющееся эффективным относительно исследуемого показателя (чаще применяется препарат «золотого стандарта» – хорошо изученный, давно и широко применяемый в обычной практике).

Тогда новое лечение сравнивают с лечением, эффективность которого доказана, а новое ЛС имеет преимущества (низкая токсичность, экономическая целесообразность и т. д.).

В отличие от **метода открытого исследования**, где *о принадлежности клиническому испытанию осведомлены все участники исследования*, РКИ проводятся с использованием **метода «ослепления»**. Метод «ослепления» обязателен не только при изучении терапевтических вмешательств, но также и при исследовании диагностических методик. Дело в том, что при обследовании пациентов врачи-исследователи подсознательно стремятся обнаружить то, что ожидают найти в новой методике, а маскирование самого воздействия исключает такую субъективность.

**Двойной «слепой» метод** – это метод, где *о принадлежности к группе лечения или плацебо не знают ни пациент, ни врач*.

**Тройной «слепой» метод** – это метод, где *о принадлежности к определенной группе не знают ни пациент, ни врач, ни организаторы*.

**Главная задача РКИ** – определение терапевтического воздействия изучаемого препарата (или способа лечения) на исследуемую группу пациентов по сравнению с контрольной. Результаты лечения определяют не только критерии эффективности, но и побочные эффекты, изменения качества жизни, стоимость проводимого лечения.

Определение того, что будет считаться клиническим результатом (исходом) заранее определяет *протокол исследования*. Эти исходы обозначают как *первичные и вторичные конечные точки*.

**Первичная «жесткая» конечная точка** (primary end-point - ПКТ) – заранее выбранный в протоколе исследования вариант исхода. Наиболее мощный статистический анализ предполагает выбор более «жестких» (*объективных*) вариантов исходов. Такими объективными критериями конечных результатов РКИ являются:

- частота развития «больших» осложнений (инсульты, инфаркты и т. п.),
  - смертность от данного заболевания,
  - частота повторных госпитализаций,
  - регистрация новых случаев заболевания,
  - инвалидизация,
  - необходимость проведения инвазивных и хирургических вмешательств
- вмешательств (для лечения исходов).

Все эти ПКТ могут комбинироваться в самых разных вариантах в *комбинированную конечную точку* (или комбинация вариантов ПКТ).

В некоторых РКИ объединяют исходы разной степени «жесткости», например, смертность от любых причин и вероятность госпитализации по поводу ухудшения течения заболевания. *Использование таких комбинированных конечных точек может существенно повысить число больных, достигших конечного результата* (и одновременно позволяет снизить количество больных, включенных в КИ).

Однако проведение КИ только по «жестким» конечным точкам не всегда доступно. В случае изучения методов лечения в когорте больных с невысоким риском осложнений (например, ССО у молодых курильщиков) или при коротком сроке КИ – могут быть использованы «суррогатные» конечные точки.

**«Суррогатные» (мягкие) конечные точки** (СКТ) – это клинические или лабораторные показатели (уровень АД, липопротеидов низкой плотности в крови, гликемия и т. п.) которые относительно легко измерить, но *не являются прямыми показателями изучаемого исхода*.

Например, результаты лабораторных показателей липидного обмена *связаны* с такими осложнениями как – инфаркты, инсульты, сосудистая смерть, но *повышение ЛПНП не отражает* сам факт у пациента такого исхода. Однако, именно *оценка суррогатных показателей ЛПНП* определило более глубокое понимание патогенетических звеньев ССО атеросклероза, обосновало обязательное определение показателей липидного обмена для прогнозирования течения заболевания.

Важные характеристики суррогатной точки, определившие высокую потребность их изучения в ДМ:

- надежная, воспроизводимая, *доступна клинически и экономически*,
- зависимость «доза – ответ»,
- истинный предиктор заболевания,
- четкая граница между «нормой» и «патологией»,
- подлежит мониторингу контроля качества,
- быстро и точно отражают эффективность лечения, значения нормализуются при ремиссии.

СКТ хорошо себя зарекомендовали при проведении II и III фазы, сравнительных КИ по изучению терапевтической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных ЛП.

В современном мире проводится большое количество РКИ. По результатам этих весьма значимых КИ публикуются научные статьи, создаются рекомендации и руководства.

В результате колоссальный объем многочисленных РКИ, опубликованных литературных данных, объединяется и создаются *систематические обзоры (СО)*, обобщающих новейшие данные по актуальным вопросам клинической медицины.

**Систематические обзоры** имеют следующие характеристики:

Во-первых, СО посвящены определенному клиническому вопросу, а в обычных литературных обзорах рассматривается широкий спектр вопросов.

Во-вторых, в СО, включают только те КИ, которые строго соответствуют самым высоким уровням и классам доказательности. В обычных обзорах литературы сведения, как правило, подбирают таким образом, чтобы подтвердить точку зрения автора, в результате чего полученные данные оказываются достаточно субъективными.

В-третьих, *количественным обобщением СО является мета-анализ*, при обычном литературном обзоре проводится только *качественный анализ* первичных данных.

Таким образом, *СО является надежным источником научно обоснованных решений для лечения пациентов в реальной клинической практике профессионального врача.*

**Мета-анализ** – это количественное *объединение данных РКИ в СО для получения суммарных статистических показателей*. Применяется мета-анализ для комплексного определения клинических и побочных эффектов изучаемого воздействия (методов лечения, ЛП).

Таким образом, результаты КИ **располагаются в следующем порядке («иерархия доказательств»)** по убыванию «доказательности»:

1. Систематические обзоры и мета-анализы.
2. Рандомизированные клинические исследования.
3. Когортные исследования.
4. Исследования «случай-контроль».
5. Сообщения об отдельных случаях.

Сложившаяся система «иерархии доказательств» основана на объективных фактах. Она отражает клиническую ценность выбранного КИ, степень достоверности. Однако, важно понимать, что в своей практической деятельности врач не может апеллировать только РКИ. Например, в определении ФР осложнений нового хирургического вмешательства на основе РКИ, необходимо выбрать КИ, в которых участники подвергались потенциально вредному воздействию добровольно или по обстоятельствам, не зависящих от них. Понятно, что это не могут быть тысячи больных, рационально вести поиск КИ описательного характера или случай-контроль. Для изучения дальнейшего прогноза, следует провести когортное КИ. Однако, данные, полученные в ходе таких исследований, менее достоверны, чем результаты РКИ.

### **Принципы принятия решения в клинической практике**

Следуя принципам ДМ, при принятии клинического решения в отношении данной клинической ситуации, необходимо не только найти соответствующие КИ, учитывая различия в достоверности, но уметь четко сформулировать тактику ведения с учетом результатов КИ по эффективности и безопасности предложенных методов воздействия. Предоставляя практическому врачу *современные клинические рекомендации и подходы* в решении конкретных задач, медицинская наука значительно облегчает эту сложнейшую задачу.

**Клинические рекомендации (КР)** – это систематически разработанные документы, в которых прослеживается связь между каждым утверждением и научными данными, а научные факты главенствуют над мнением экспертов. Позволяют применить в повседневной клинической практике наиболее эффективные и безопасные медицинские технологии (в том числе фармакотерапию), отказаться от необоснованных вмешательств, заметно повысить качество оказания медицинской помощи, облегчить процесс принятия решений, улучшить клинические исходы. Это четкие установки по проведению диагностических мероприятий, объему медицинской помощи, длительности пребывания в стационаре и пр.

### **Задачи КР:**



**врачам** – информация, позволяющую выбрать наилучшую тактику ведения пациента с учетом качества лечения, результативности затрат. Повышение уровня образования, правовая защита, совершенствование организации.

**пациентам** – квалифицированный объем медицинской помощи, вне зависимости от того, где и кем они лечатся; проведение профилактических мероприятий среди групп пациентов высокого риска.

**для системы здравоохранения** – научная база для повышения эффективности методов лечения (создание стандартов медицинской помощи и протоколов ведения пациентов) и рационального финансирования.

Все высказывания в КР подлежат четкой классификации по *классу научных доказательств и степени (уровню) достоверности/убедительности использованных КИ*.

Факторы, определяющие **уровень доказательности** рекомендации (обозначается большими латинскими буквами) – это *тип проведенных КИ* по данному вопросу и *количество больных* включенных в КИ:

- **Уровень А.** Доказательства основаны на данных многих РКИ или мета-анализов.
- **Уровень В.** Доказательства основаны на данных одного РКИ или многих нерандомизированных исследований.
- **Уровень С.** Ретроспективные исследования, регистры.
- **Уровень Д.** Согласованные мнения экспертов

Сила рекомендаций – **класс доказательности** (обозначается римскими цифрами) оценивает *соотношение полезности и эффективности* предлагаемого воздействия (лечения) (табл.2):

**I** – данные методы диагностики/лечения лечение полезно и эффективно;

**II** – доказательства противоречивы, нет достаточно убедительных данных:

- **IIa**, большинство доказательств в пользу полезности/эффективности (конфликтующие данные или расхождение)
- **IIb**, не имеют достаточных доказательств относительно полезности/эффективности;

**III** – Доказательства и/или общее согласие свидетельствует о том, что лечение не полезно (не эффективно), может быть вредным.

**Пример:**

Из представленных рекомендаций (табл.2) по профилактике некардиоэмболического ИИ мы понимаем:

- назначение антиагрегантной терапии предпочтительно перед антикоагулянтной терапией для больных некардиоэмболическим ИИ, имеет

самый высокий уровень доказанности – **I A** (эффективно, безопасно; рекомендация основана на результатах многих РКИ или мета-анализов);

**Таблица 2.**

**Рекомендации Американской ассоциацией кардиологов и специалистов по инсульту по анти тромботической профилактике некардиоэмболического ишемического инсульта (2014 г.).**

Рекомендации	Класс рекомендации, уровень достоверности
Для профилактики некардиоэмболического инсульта анти тромботические средства предпочтительнее анти коагулянтов	I A
После развития ИИ или ТИА для профилактики повторного инсульта в качестве начальной терапии рекомендуется АСК в дозе 50—325 мг/сут или комбинация 25 мг АСК и 200 мг ДЗВ 2 р/сут	I A I B
Вместо АСК и комбинации 25 мг АСК и 200 мг ДЗВ можно использовать клопидогрел	IIa B
Выбор анти тромботического средства у пациента должен быть сделан с учетом индивидуальных факторов риска, переносимости, стоимости лекарственного средства	I C
Комбинация АСК и клопидогрела может быть использована у пациентов, перенесших ТИА или малый ИИ, в первые 24 ч с момента заболевания	IIb B (новая рекомендация)
Комбинацию АСК и клопидогрела не следует использовать длительно (до 2—3 лет) у пациентов, перенесших ТИА или малый ИИ, в связи с высоким риском геморрагических осложнений	III A
Если пациент переносит повторный ИИ на фоне приема АСК, не рекомендуется увеличение ее дозы, но возможен перевод на другое анти тромботическое средство или их комбинацию	IIb C

**Примечание:**

ИИ – ишемический инсульт

ТИА – транзиторная ишемическая атака

АСК – ацетилсалициловая кислота (аспирин)

ДЗВ – дипиридамола замедленного высвобождения

– опасным, в связи с риском геморрагических осложнений (**III**) является длительная (в течение 2-3 лет) комбинация АСК и клопидогрела и это заключение также основано на многих РКИ или мета-анализов (**A**)!

- однако! комбинация АСК и клопидогрела может быть использована у пациентов, перенесших ТИА или малый ИИ, в первые 24 ч с момента заболевания. Класс доказательности **IIb** свидетельствует, что проведенные КИ не имеют достаточных доказательств относительно полезности/эффективности; уровень достоверности **B** указывает на возможные доказательства, основанные на данных одного РКИ или многих нерандомизированных исследований.

При этом составители КР поясняют, где и в каких РКИ изучались данная ФТ: Результаты 2-х больших исследований MATCH (2004г.) и CHARISMA (2007г.) показали, что комбинация клопидогрела и АСК в сравнении с приемом одной АСК, или клопидогрела не имеет существенных преимуществ в отношении снижения риска основных сосудистых событий и сопровождается существенным увеличением геморрагических осложнений. Позднее проведены FASTER (2007) и CHANCE (2013г.) - исследования комбинации клопидогрела с АСК у пациентов, *перенесших малый ИИ или ТИА*. По результатам FASTER отмечена тенденция к существенному снижению частоты основных ишемических событий в группе комбинированного лечения, при этом частота геморрагических осложнений возросла в легкой степени (в среднем на 1%). В CHANCE среди пациентов, принимающих комбинацию клопидогрел и АСК, частота ИИ и геморрагического инсульта (8,6%), была достоверно ниже, чем в группе терапии АСК (11,7%). Поскольку в предыдущих версиях назначение комбинированной терапии не рассматривалось, указывался высокий риск геморрагических осложнений у пациентов с ИИ в анамнезе, в КР были внесены новые принципы. А в настоящее время проводится исследование POINT, которое направлено на выяснение эффективности комбинации клопидогрела и АСК во вторичной профилактике ИИ. Возможно в последующих КР результаты этого РКИ заставят ещё более радикально пересмотреть тактику антитромботической профилактики некардиоэмболического ишемического инсульта.

### **Фазы клинических исследований**

РКИ не только являются эталоном («Золотым стандартом») оценки клинической эффективности новых методов лечения, определяя при этом самый высокий уровень доказанности в клинических рекомендациях. На основе РКИ, выстроен процесс изучения эффективности и безопасности нового метода лечения (препарата). После испытания ЛС *in vitro* (химическое исследование) и на лабораторных животных (доклинические научные исследования) начинаются **клинические испытания – тестирование нового лекарства на людях**.

Последовательно *проводится четыре фазы клинических исследований*. Каждая фаза – это отдельное КИ, для регистрации препарата может потребоваться несколько РКИ в рамках одной и той же фазы. Если препарат успешно проходит испытания в первых трёх фазах, он получает регистрационное удостоверение в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС). После регистрации возможно проведение исследований IV фазы – это *пострегистрационные (постмаркетинговые) исследования*.

**I фаза клинических испытаний.** Для оценки ФК и ФД изучаемого ЛС на практически здоровых добровольцах. В некоторых случаях (например, новые противоопухолевые препараты) по этическим причинам и соображениям безопасности участвуют только пациенты с заболеванием, для которого разрабатывается препарат. Выполняется КИ на небольшой группе (20–60 человек), только в условиях стационара под постоянным наблюдением медицинского персонала. Продолжительностью как правило несколько недель.

*Главной целью испытаний I фазы является определение переносимости (оценка безопасности и влияния на качество жизни) и наличия терапевтического эффекта препарата у людей.*

Оценивают дозы: наименьшую эффективную дозу и наибольшую переносимую дозу. Исходя из установленных доз, будут проводить 2 фазу. Дополнительно исследуют влияние возраста, пола, пищи, функции печени и почек показатели абсорбции, распределения, метаболизма, экскреции, время достижения максимальной концентрации, сравнение фармацевтических форм. Изучают связь доза/эффект, длительность эффекта.

**II фаза клинических испытаний.** Продолжается оценка параметров эффективности и безопасности нового ЛП, однако испытание проводится на группе пациентов с конкретным заболеванием. В КИ включают сотни пациентов (100–500 человек). Обычно данная фаза продолжается около 2 лет.

*Главная цель – установить эффективность и переносимость нового ЛП по сравнению с контролем при определенной патологии.*

Обычно испытания II фазы являются плацебо-контролируемыми. Подтверждается, что препарат имеет терапевтический эффект при определенной патологии, проводится подбор эффективной дозы, кратность введения. Выявляются частые побочные эффекты.

Разделяя исследование II фазы на пилотное (небольшое, краткосрочное) и опорное исследования, добиваются максимальной безопасности для пациентов:

*Пилотное исследование* – первый опыт применения нового ЛП, для лечения которого создан препарат. Главная цель – обеспечить оптимальное планирование опорного исследования. Определить критерии эффективности ЛП, выработать клинический опыт исследовательского персонала.

*Опорное исследование* – хорошо спланированное, плацебо-контролируемое исследование, проводимое квалифицированными специалистами. Именно на основе этой части II фазы может быть сделано заключение: препарат будет иметь желательный эффект при условии его использования по соответствующим показаниям.

**III фаза клинических испытаний** проводится для оценки эффективности и безопасности нового ЛП в установленной оптимальной дозе и лекарственной

форме (определенных в предыдущих фазах). В эту фазу КИ включают большие (тысячи, несколько тысяч) разнообразные группы пациентов, имеющих осложнения основного заболевания, сопутствующую патологию (НК, почечной и печеночной недостаточности). Таким образом, изучение нового метода лечения ведется в приближенных к реальным условиям клинической практики.

*Главная цель III фазы – оценить дополнительную эффективность и безопасность нового метода по сравнению с существующим «золотым стандартом».*

В ходе КИ изучают частые и выявляют редкие НЛР, особенно у больных с нарушениями функции печени, почек, недостаточностью кровообращения. Поскольку, у пациентов с коморбидной патологией проводится сопутствующая терапия, оценивается взаимодействие ЛС. Анализируются аспекты фармакоэкономики и качества жизни.

*После завершения этой фазы, ЛП проходит государственную регистрацию (процесс последовательных экспертных и административно–правовых действий) с занесением в ГРЛС и присвоением ему регистрационного номера.*

**IV фаза клинических испытаний.** Исследования этой фазы проводятся после регистрации и выхода нового ЛП на рынок. В ходе такого постмаркетингового КИ сравнивают новый ЛП (его эффективность, безопасность, фармакоэкономические показатели) с уже имеющимися аналогами, в том числе с препаратами стандартной терапии, дженериками (воспроизведенными ЛС). Определяются оптимальные сроки лечения новым ЛП, оцениваются отдаленные результаты терапии с определением качества жизни пациентов в обычной клинической практике. КИ IV фазы могут быть организованы по поводу сообщений о тяжелых НЛР, не выявленных в ходе первых фаз исследований или в связи с многочисленными описаниями случаев дополнительных фармэффектов ЛС.

Таким образом, на этом этапе исследователи получают дополнительную научную информацию о ЛС, полученную в рамках реальной практической медицины.

## **Задания для самостоятельной работы 2.**

### **Задание № 1**

***Выберите один или несколько правильных ответов.***

1. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (ИСПЫТАНИЯ) – ЭТО МЕТОД

- 1) изучения в науке в целом
- 2) сбора научной информации
- 3) завершающего этапа исследования нового лекарственного средства
- 4) изучения эффективности / безопасности медицинских вмешательств

## 2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА – ЭТО

- 1) степень достижения ожидаемого результата с учетом качества, безопасности
- 2) любые результаты метода, вмешательства
- 3) доказанная убедительно разница в эффекте у пациентов, получавших и не получавших вмешательство
- 4) доказано: вред не сопоставим с пользой

## 3. БЕЗОПАСНОСТЬ ВМЕШАТЕЛЬСТВА МОЖНО СЧИТАТЬ ДОКАЗАННОЙ, ЕСЛИ

- 1) доказано: преимущества и недостатки вмешательства не сопоставимы
- 2) доказана количественная разница в ожидаемом эффекте у пациентов, получавших и не получавших вмешательство
- 3) доказано превышение вероятности достижения результата медицинского вмешательства, над риском возникновения вреда
- 4) доказано: преимущества и недостатки вмешательства сопоставимы

## 4. УРОВЕНЬ УБЕДИТЕЛЬНОСТИ РЕКОМЕНДАЦИИ ОТРАЖАЕТ

- 1) степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинской технологии является истинным
- 2) доказательное соотношение польза/вред для практического применения врачами
- 3) вид клинических исследований, результаты которых в основе рекомендации
- 4) обозначается латинскими буквами
- 5) обозначается римскими цифрами

## 5. КЛАСС РЕКОМЕНДАЦИИ ОТРАЖАЕТ

- 1) степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинской технологии является истинным
- 2) доказательное соотношение польза/вред для практического применения врачами
- 3) вид клинических исследований, результаты которых в основе рекомендации

- 4) обозначается латинскими буквами
- 5) обозначается римскими цифрами

6. К СЕРЬЕЗНЫМ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМ ЯВЛЕНИЯМ, БЕЗУСЛОВНО, ОТНОСЯТСЯ

- 1) появление аномальных значения лабораторных показателей
- 2) угрожающее жизни состояние
- 3) смерть
- 4) продление текущей госпитализации

7. ЗДОРОВЫЕ ДОБРОВОЛЬЦЫ ПРИНИМАЮТ УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИЯХ

- 1) 1. I фазы
- 2) 2. II фазы
- 3) 3. III фазы
- 4) 4. IV фазы

8. ВЫСШЮЮ СТУПЕНЬ В ИЕРАРХИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ЗАНИМАЕТ

- 1) мета-анализ когортных исследований
- 2) систематический обзор рандомизированных клинических исследований
- 3) наблюдательное клиническое исследование
- 4) рандомизированное клиническое исследование

9. РЕГИСТРАЦИЯ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА (ПРЕПАРАТА) ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ПОСЛЕ ПРОХОЖДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 1) I фазы
- 2) II фазы
- 3) III фазы
- 4) IV фазы

10. МЕТА-АНАЛИЗ – ЭТО

- 1) количественный систематический обзор и синтез данных клинических исследований для получения суммарных статистических показателей
- 2) количественная оценка суммарного эффекта, установленного на основании результатов всех проведенных научных исследований
- 3) общепризнанный эталон научного исследования для оценки клинической эффективности

- 4) результаты оригинальных исследований по одной проблеме, но не проводится статистический анализ

## 11. ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТА-АНАЛИЗА

- 1) определить важные клинические и побочные эффекты какого-либо препарата
- 2) субъективная информация, включая оценку неэффективности различных методов
- 3) помогают фармакологам в выборе тактики ведения больных
- 4) предоставляют исследователю не достоверные данные

## 12. РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИСПЫТАНИЯ (РКИ) – ЭТО

- 1) систематический обзор литературы первичных данных для получения суммарных статистических показателей
- 2) количественная оценка суммарного эффекта, установленного на основании результатов всех научных исследований
- 3) общепризнанное научное исследование для оценки клинической эффективности
- 4) метод, используемый для формирования последовательности случайного отнесения участников испытания к группам
- 5) «Золотой стандарт» являющийся общепризнанным эталоном научного исследования для оценки клинической эффективности

## 13. КЛИНИЧЕСКИЙ ВОПРОС ОТРАЖАЕТ

- 1) прогнозирование исходов заболевания
- 2) эффективность лечения
- 3) доверительный интервал
- 4) относительный риск
- 5) исследуемый препарат

## 14. ПЛАЦЕБО – ЭТО

- 1) лекарство, являющееся эффективным относительно исследуемого показателя (чаще применяется препарат «золотого стандарта» – хорошо изученный, давно и широко применяемый в практике)
- 2) это индифферентное (неактивное) вещество (процедура) применяемое для сравнения его действия с эффектами настоящего лекарства или другого вмешательства
- 3) группы пациентов



4) возраст, пол, расовая принадлежность

#### 15. АКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ – ЭТО

- 1) лекарство, являющееся эффективным относительно исследуемого показателя (чаще применяется препарат «золотого стандарта» – хорошо изученный, давно и широко применяемый в практике)
- 2) индифферентное вещество (процедура) применяемое для сравнения его действия с эффектами настоящего лекарства или другого вмешательства
- 3) группы пациентов
- 4) возраст, пол, расовая принадлежность

#### 16. ДВОЙНОЙ «СЛЕПОЙ» МЕТОД – ЭТО МЕТОД, ГДЕ О ПРИНАДЛЕЖНОСТИ К ОПРЕДЕЛЕННОЙ ГРУППЕ

- 1) не знает пациент, но знает врач
- 2) не знают ни пациент, ни врач
- 3) пропорциональное распределение испытуемых по группам
- 4) не знают ни пациент, ни врач, ни организаторы

#### 17. ТРОЙНОЙ «СЛЕПОЙ» МЕТОД – ЭТО МЕТОД, ГДЕ О ПРИНАДЛЕЖНОСТИ К ОПРЕДЕЛЕННОЙ ГРУППЕ

- 1) не знает пациент, но знает врач
- 2) не знают ни пациент, ни врач
- 3) пропорциональное распределение испытуемых по группам
- 4) не знают ни пациент, ни врач, ни организаторы

#### 18. МЕТОД ОТКРЫТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ – ЭТО МЕТОД, ГДЕ О ПРИНАДЛЕЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОМУ ИСПЫТАНИЮ

- 1) не знает пациент, но знает врач
- 2) не знают ни пациент, ни врач
- 3) не знают ни пациент, ни врач, ни организаторы
- 4) осведомлены все участники исследования

#### 19. ОБЪЕКТИВНЫМИ КРИТЕРИЯМИ КОНЕЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) частота развития «больших» осложнений
- 2) смертность от данного заболевания
- 3) облегчение симптомов заболевания
- 4) повышение показателя продолжительности жизни
- 5) частота повторных госпитализации

## Задание № 2

*Изучите представленные на рисунке 6 рекомендации по антикоагулянтной терапии ИМ с подъемом ST.*

Антикоагулянтная терапия		
Антикоагулянты во время первичного ЧКВ рекомендованы всем пациентам в дополнение к антитромбоцитарной терапии.	I	C
Рекомендовано рутинное использование НФГ.	I	C
У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией во время ЧКВ в качестве антикоагулянта рекомендован бивалирудин.	I	C
Должно быть рассмотрено рутинное использование эноксапарина в/в [200-202].	IIa	A
Должно быть рассмотрено рутинное использование бивалирудина [209, 215].	IIa	A
Фондапаринукс не рекомендован при первичном ЧКВ [199].	III	B

**Рис. 6. Рекомендации ЕОК по антикоагулянтной терапии у пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST во время ЧКВ и после (2017г)**

*Задача № 1. Какой антикоагулянт имеет самый высокий уровень и класс доказательности?* \_\_\_\_\_

*Задача № 2. Объясните, основываясь на представленных данных, в каких случаях и почему может быть назначен нефракционированный гепарин (НФГ), а в каких — эноксапарин, определите уровень доказательности:*

*Задача № 3\*. Найдите в интернете Европейские рекомендации по антикоагулянтной терапии ОКС без подъема ST. По источникам, использованным в рекомендациях, определите КИ, где была сопоставлена эффективность при ОКС (без подъема сегмента ST) фондапаринукса и эноксапарина на основе которых были сделаны рекомендации по применению фондапаринукса.*

## Клинико-экономический анализ

Практическая медицина постоянно стремится внедрять новые методы лечения, с тем, чтобы повысить эффективность. Но любая инновационная технология (в том числе новое ЛС) предполагает более высокую цену, что связано с затратами на разработку, проведение КИ, подтверждающих эффективность и безопасность. Поэтому важно **определить необходимые затраты для достижения более высокого качества лечения** и сопоставить с понесенными расходами.

Главным образом, необходимость КЭА возникает при внедрении новых ЛП. Поэтому сначала были введены методы фармакоэкономики.

**Фармакоэкономика** – самостоятельная наука, соотношение между затратами и эффективностью, безопасностью, качеством жизни при альтернативных схемах лечения (профилактики) заболевания. Определяет наилучший метод лечения, комплексно оценивая эффективность и стоимость лекарственной терапии.

Сравнение цен на ЛП не позволяет определить наиболее экономически целесообразное лечение. При лечении «дешевым» ЛП, общая стоимость лечения может оказаться значительно выше. *Принципиально важна оценка затрат при достижении эффективности лечения.* Увеличение койко-дней при неэффективности или необходимость коррекции НПР, а тем более необходимость оказания хирургической помощи – значимо увеличивают стоимость лечения. Таким образом задача фармакоэкономики дать практическому здравоохранению рекомендации по наиболее рациональному использованию ресурсов здравоохранения. В условиях ограниченного бюджета распределить денежные средства на те лечебные технологии которые являются наиболее эффективными.

Для *определения экономически целесообразного комплекса методов диагностики, профилактики и лечения, используются методы клинико-экономического анализа.*

**Клинико-экономический анализ (КЭА)** – методология *сравнительной оценки качества (эффективности) двух и более методов профилактики, диагностики, лечения на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов медицинского вмешательства и затрат на его выполнение. КЭА проводится на принципах доказательной медицины*

Для реализации КЭА приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 163 был принят отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (ОСТ 91500.14.0001–2002).

Предназначен для внедрения КЭА в системе здравоохранения РФ, стандартизации и формирования нормативной базы использования результатов. Затем принят, утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии ГОСТ Р 57525 – 2017 (дата введения — 2018—06—01). Стандарт устанавливает общие положения по проведению и использованию результатов клинико-экономических исследований, а также формату представления их результатов. Соблюдение этих правил служит гарантией достоверности результатов клинико-экономических исследований.

Проведение КЭА может осуществляться с учетом интересов плательщиков на различном уровне. Этот уровень *определяется объемом и назначением затрат, которые могут быть осуществлены плательщиком:*

- Правительство РФ;
- Министерство здравоохранения;
- Страховые компании;
- Лечебное учреждение (стационарное, амбулаторное);
- Пациент.

*В зависимости от назначения расходов на медицинские вмешательства затраты разделяют на следующие группы:*

**1) Прямые медицинские затраты включают:**

- диагностические, лечебные, профилактические медицинские услуги, манипуляции и процедуры, в том числе оказываемые на дому (включая оплату рабочего времени медицинских работников);
- лекарственные препараты;
- содержание пациента в лечебном учреждении (койко-день);
- транспортировка больного санитарным транспортом.

**2) Непрямые медицинские затраты (издержки упущенных возможностей):**

- издержки отсутствие пациента на его рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность
- затраты на оплату временной нетрудоспособности;
- социальные выплаты, предусмотренные действующим законодательством по инвалидности;
- «стоимость» времени отсутствия на работе членов его семьи или друзей, связанные с уходом за пациентом;
- экономические потери от снижения производительности на рабочем месте;
- экономические потери от преждевременного наступления смерти.

**3) Нематериальные (неосязаемые) затраты** – затраты, связанные с болью, страданиями, дискомфортом, социальной изоляцией, которые испытывает пациент вследствие болезни.

**4) Прямые немедицинские затраты** – затраты, не связанные непосредственно с оказанием медицинской помощи, но осуществляемые в период лечения: наличные («карманные») расходы пациентов; затраты на услуги, оказываемые пациентам на дому (например, услуги социальных служб по уходу); затраты на перемещение пациентов (личным и общественным транспортом) гораздо реже используются для оценки КЭА.

При анализе расходов на новые методы лечения (диагностики, профилактики), плательщиками являются *медицинские учреждения* (стационарного и амбулаторного лечения) – *учитываются только прямые медицинские затраты*.

В случаях оценки более масштабных преобразований в организации здравоохранения требуемый учет расходов значительно повышается, а плательщиком определяется *министерство здравоохранения* (региональное, федеральное) – *необходим учет прямых и непрямых медицинских затрат*.

Проведение сравнительного КЭА инновационного лечения возможно на различных уровнях значимости:

*1 уровень* – учитывается только стоимость используемых ЛП – минимальный ФЭА,

*2 уровень* – стоимость используемых ЛП и последующей возможной терапии (коррекция НЛР, дополнительная терапия при неэффективности) – развернутый ФЭА,

*3 уровень* – общая стоимость лечения с учетом всех параметров прямых медицинских затрат – КЭА.

## **Основные методы клинико-экономического анализа, особенности проведения, область применения**

### **1. Анализ стоимости болезни**

**Анализ «стоимости болезни» COI** – метод изучения всех затрат, связанных с ведением больных при определённом заболевании на разных этапах оказания медицинской помощи (в том числе с нетрудоспособностью и преждевременной смертностью). Рассчитываются прямые (в некоторых случаях - непрямые, косвенные и неосязаемые затраты), *но без учета эффективности, результата лечения*.

Относится к вспомогательным методам КЭА. *Используется для планирования затрат ОМС, определения тарифов для взаиморасчётов между субъектами системы здравоохранения и медицинского страхования и т. п.* В практическом здравоохранении с помощью метода COI изучаются все затраты, связанные с ведением больных с определенным заболеванием на любом этапе оказания медицинской помощи

Расчетная формула «Стоимость болезни»:

$$\text{COI} = \text{DC} + \text{IC}$$

DC – прямые затраты,

IC – непрямые затраты

При необходимости определения полной стоимости болезни при лечении на различных этапах, 1 - амбулаторный; 2 - стационарный; 3 – реабилитация, издержки по каждому этапу суммируются:

$$\text{COI} = (\text{DC1} + \text{IC1}) + (\text{DC2} + \text{IC2}) + (\text{DC3} + \text{IC3})$$

Однако *основной целью КЭА* является определение медицинского воздействия (лечения, диагностики) которое окажется *наиболее клинически эффективным и менее дорогостоящим*. Для решения таких задач определены сравнительные методы КЭА: «затраты эффективность»; «минимизации затрат»; «затраты – выгода».

## 2. Анализ «Затраты – эффективность»

**Анализ «Затраты – эффективность» СЕА** (анализ эффективности затрат; затратной эффективности; затрат и эффективности; стоимости-эффективности) – метод КЭА, при котором проводят *сравнительную оценку результатов и затрат двух и более вмешательств*. Этот метод выбирается в том случае, если эффективность сравниваемых технологий различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах (миллиметры ртутного столба, концентрация гемоглобина, число предотвращённых осложнений, годы сохранённой жизни).

Расчет эффективности (Ef) производится отношением количества пациентов с клиническим улучшением (достижением желаемого лечебного эффекта, без выявления НЯ изучаемого метода) и общего количества пациентов в группе (N):

$$\text{Ef} = n / N$$

n - пациенты с клиническим улучшением

N - общее количество пациентов в группе

Расчетная формула соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на достижение эффективности, на одного вылеченного больного):

$$CEA = (DC + IC) / Ef$$

DC – прямые затраты,

IC – непрямые затраты,

Ef – эффективность лечения

Этот метод КЭА является основой экономической оценки различных способов лечения. Для принятия решения о регистрации ЛП в РФ завершение III фазы КИ, включении лекарства в список «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» (ЖНВЛС) его наличие в опубликованном виде обязательно! Но при этом он имеет ограничения применения в определённых условиях: не используется для сравнения различных видов врачебного вмешательства, которые оказали разное воздействие на состояние здоровья; указывая наиболее эффективный путь принятия решений, метод не позволяет определить свою общественную полезность.

### 3. Анализ «Минимизации затрат»

**Анализ «Минимизация затрат» (CMA)** – частный случай анализа при котором *проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, с одинаковой эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью.*

Анализ минимизации затрат позволяет выбрать метод лечения (ЛС) при котором при достижении той же эффективности потребуется меньше затрат. Рекомендуется использовать при сравнительном исследовании разных форм ЛС (например, ЛП с одним МНН) или разных условий применения медицинской технологии (стационар и амбулаторные условия). При проведении «минимизации затрат» учитывают все виды медицинской помощи, которые относят к каждому методу лечения, и определяют затраты на них.

Расчетные формулы:

$$CMA = DC1 - DC2$$

$$CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2)$$

–CMA – показатель разницы затрат,

–DC1 – прямые затраты 1-го метода,

–IC1 – косвенные затраты 1-го метода,

–DC2 и IC2 – прямые и косвенные затраты 2-го метода.

### 4. Анализ «Затраты – полезность (утилитарность)»

**Анализ «Затраты – полезность» анализ полезности затрат; затраты – утилитарность (CUA)** – вариант анализа «Затраты – эффективность», при котором *результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи – пациента (например, качество жизни)*; наиболее часто используется интегральный показатель «сохраненные годы качественной жизни» (QALY).

При этом методе КЭА учитываются, прежде всего, предпочтения и преимущества пациента. «Затраты – полезность» анализирует уровень расходов, которые потребуются для достижения лучшего качества жизни пациента (КЖ).

КЖ после проведенного лечения определяют методом анкетирования. Одна из самых распространенных и удобных анкет – оценка КЖ EuroQol (EQ-5D). В ней отмечены 5 параграфов – мобильность, уход за собой, обычная активность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия. Отвечая на вопросы этих разделов, можно выявить 243 отличных друг от друга состояния с оценкой от 1 (полное удовлетворение состоянием здоровья) до 0 (наихудший вариант самочувствия).

Далее рассчитывают критерий соотношения количества лет продлённой жизни к её качеству – QALY (Quality-Adjusted-Life-Years):

$$\text{QALY} = T \times U_t$$

T – число лет продленной жизни

$U_t$  – среднее КЖ

Таким образом, исследователь при этом прогнозирует особенности и качество предстоящей жизни, которые можно ожидать после лечения на определенный срок.

*Анализ полезности затрат - COA* – показатель затрат на единицу полезности (например, стоимость одного года качественной жизни при данном методе лечения), рассчитывают по следующим формулам:

$$\text{CUA} = (\text{DC} + \text{IC}) / U_t$$

DC – прямые затраты

IC – не прямые затраты,

$U_t$  – утилитарность при данном методе лечения

## 5. Анализ «Затраты – выгода». Анализ «Влияния на бюджет»

**Анализ «Затраты – выгода» (анализ рентабельности)** – метод КЭА, при котором сравнивают экономическую *эффективность различных вариантов*



*вмешательств* (например, затраты на программу вакцинации против дифтерии с затратами на организацию системы интенсивной помощи для больных дифтерией), оценивают, как затраты, так и результаты *в денежных единицах*.

Преимущество данного анализа – *позволяет оценить общественную ценность вмешательства* (ЛС). Оценку клинических результатов, любого из сравниваемых методов лечения, проводят в денежных эквивалентах. Такой способ сравнения представляется логичным, однако существуют трудности в оценке подобных результатов: как, например, представить сохранённую жизнь или дополнительные годы жизни в денежном выражении? В силу этих и многих других трудностей анализ «Затраты – выгода» используют редко.

На сегодняшний день актуальна разработка зарубежных специалистов – анализ «Влияния на бюджет здравоохранения» в соответствии с принятыми «*барьерами приемлемости*» предполагаемых затрат при внедрении новой технологии.

**Анализ «Влияния на бюджет здравоохранения» (Budget Impact Analysis – BIA)**, в основе этого КЭА также лежит оценка в денежных единицах, но *в плоскости готовности правительства страны платить увеличенный объем денежных средств для лечения пациентов с лучшей эффективностью*. Определяется только на двух уровнях: страны или региона. Дополнительный объем средств, который необходимо потратить на достижение определенного терапевтического эффекта или качества жизни для данной категории больных зависит от уровня макроэкономического развития страны, увязан с 3-х кратным ВВП на душу населения страны.

В странах с высоким уровнем экономического развития – Великобритании, Канаде, Австралии, США, Швеции, Норвегии, Финляндии – где КЭА в рамках ДМ осуществляется на уровне государственной политики, для проведения BIA созданы **институты КЭА – Национальные агентства оценки медицинских технологий (Health Technology Assessment – HTA)**. Сосредоточенный в HTA, сложный, многофакторный процесс определения ценности предлагаемого метода лечения, предполагает не только всестороннюю сравнительную оценку эффективности и безопасности метода, но его влияния на качество жизни целой популяции пациентов, а также анализ вопросов эпидемиологии, экономики, финансирования.

Таким образом, анализ «Влияния на бюджет здравоохранения» – это вид КЭА самого высокого и сложного уровня.

В заключении отметим: выбор метода КЭА зависит от результатов, проведенных КЭИ по эффективности сравниваемых методов лечения (диагностики, профилактики), а также от тех показателей, которые интересуют

врача-исследователя. Ниже приведены возможные целевые показатели методов КЭА (табл. 3).

Таблица 3.

### Целевые показатели и методы клинико-экономического анализа

Результат	Метод
Необходимые затраты на клиническую эффективность лечения или число лет сохранённой жизни	«Затраты – эффективность» или «Минимизация затрат»
«Полезность» медицинских вмешательств в сохранении лет качественной жизни – QALY	«Затраты – полезность»
Стоимость потерь рабочего времени	«Затраты – выгода»
Готовность правительства региона или страны «платить» за новую технологию лечения	Анализ «Влияния на бюджет здравоохранения»

### 6. ABC/VEN анализ

Метод ABC/VEN анализа используется для оценки структуры затраты на лекарственные препараты пациентов с разными диагнозами в конкретных клиниках. В соответствии с Приказом МЗ РФ от 22.10.03 № 494 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов», Приказом об утверждении профессионального стандарта «Врач – клинический фармаколог», ABC/VEN – является обязательной формой отчетности по службе клинической фармакологии. Результатом его являются данные *о реальном лечении в данном ЛПУ.*

**ABC/VEN анализ** – метод параллельной оценки *рациональности использования денежных средств на ЛС и их фактической необходимостью и потреблением* за определенный период времени.

**ABC анализ характеризует ранжирование ЛС от наиболее затратных к наименее затратным:**

**Класс А** – узкий ассортимент ЛС (10–20 % от списка), на который идет основная часть – **80 % затрат** на ЛС.

**Класс В** – ЛС (20–30 %), на которые затраты составляют **15 %.**

**Класс С** – оставшаяся часть ассортимента ЛС – **5 %.**

Эти расчетные показатели получают методом поэтапной математической обработки таблиц ЛС с их ценой за упаковку и объемов потребления.

**VEN анализ позволяет определить приоритетность (важность) ЛС в соответствии с делением:**

**V (жизненно важные, vital)** – ЛС для спасения жизни. Постоянно необходимые для поддержания жизни, их отмена опасна для жизни.

**E (необходимые, essential)** – ЛС, эффективные при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний. Их не назначение приводит к утяжелению состояния, хронизации процесса, удлинению процесса лечения.

**N (второстепенные, non-essential)** – ЛС для лечения легких заболеваний, а также лекарства сомнительной эффективности, дорогостоящие медикаменты с симптоматическими показаниями.

Критерии важности и клинической значимости устанавливаются экспертами с учетом особенностей и специфики лечебного учреждения.

Метод ABC/VEN анализа позволяет не только оценить целесообразность расходов на ЛС в конкретном ЛПУ, но и разрабатывать мероприятия по рационализации лекарственных закупок. Обосновывает включения ЛП в формуляр, анализировать соответствия финансовых затрат данным структуры заболеваемости в ЛПУ, соответствия назначения ЛС современным КР.

### **Задания для самостоятельной работы 3.**

#### **Задание № 1**

*Выберите один или несколько правильных ответов.*

#### **1. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ (КЭА) – ЭТО**

- 1) наука, которая изучает сравнительный анализ соотношение между затратами при альтернативных схемах воздействия
- 2) методология сравнительной оценки качества двух и более вмешательств на основе комплексного учета результатов и затрат на его выполнение
- 3) метод изучения всех затрат, связанных с ведением больных с определённым заболеванием на любом этапе оказания медицинской помощи
- 4) показатель медицинского вмешательства с учетом экономических затрат

#### **2. ФАРМАКОЭКОНОМИКА – ЭТО**

- 1) наука, которая изучает сравнительный анализ соотношение между затратами и эффективностью, безопасностью, качеством жизни при альтернативных схемах лекарственной терапии
- 2) анализ, позволяющий установить, в какой степени будут меняться полученные результаты лечения в зависимости от колебания цен на лекарственные препараты

- 3) поиск наиболее дешёвых лекарственных средств с расчётом необходимых затрат
- 4) анализ, позволяющий установить, в какой степени будет меняться эффективность при изменении исходных параметров (например, колебаниях цен)

### 3. СТРУКТУРА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ВКЛЮЧАЕТ

- 1) исследование доказательств эффективности и безопасности медицинского вмешательства
- 2) выбор метода клинико-экономического анализа
- 3) оценка затрат на проведение исследования эффективности и безопасности лекарственных препаратов
- 4) оценка затрат и выбор вида затрат

### 4. К «ПРЯМЫМ МЕДИЦИНСКИМ ЗАТРАТАМ» ОТНОСЯТСЯ ЗАТРАТЫ НА

- 1) социальные выплаты по нетрудоспособности
- 2) диагностические, лечебные (в том числе хирургические), реабилитационные медицинские услуги
- 3) лекарственные средства
- 4) снижение производительности труда
- 5) транспортировку больного санитарным транспортом для дополнительных исследований

### 5. К «НЕПРЯМЫМ МЕДИЦИНСКИМ (КОСВЕННЫМ)» ОТНОСЯТСЯ ЗАТРАТЫ НА

- 1) лабораторное и инструментальное обследование
- 2) экономические потери общества от преждевременного наступления смерти
- 3) транспортировку больного санитарным транспортом для дополнительных исследований
- 4) использование медицинского оборудования, площадей и средств (в том числе коммунальные расходы госпиталя)
- 5) социальные выплаты по нетрудоспособности

### 6. К «НЕОСЯЗАЕМЫМ ЗАТРАТАМ» ОТНОСЯТСЯ ИЗДЕРЖКИ

- 1) связанные с болью, страданиями, дискомфортом, ограничениями больного
- 2) снижения производительности труда
- 3) общества от преждевременного наступления смерти
- 4) связанные с нарушениями эмоционально-волевой сферы больного

- 5) отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность

7. ВИД КЭА, ПРИ КОТОРОМ ПРОВОДЯТ СРАВНИТЕЛЬНУЮ ОЦЕНКУ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАТРАТ ПРИ ДВУХ И БОЛЕЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОТОРЫХ РАЗЛИЧНА – ЭТО АНАЛИЗ

- 1) «затраты – эффективность»
- 2) «минимизации затрат»
- 3) «затраты – полезность (утилитарность)»
- 4) «затраты – выгода»
- 5) «стоимость болезни»

8. ВИД КЭА, ПРИ КОТОРОМ ПРОВОДЯТ СРАВНИТЕЛЬНУЮ ОЦЕНКУ ДВУХ И БОЛЕЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХСЯ ИДЕНТИЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И БЕЗОПАСНОСТЬЮ, НО РАЗНОЙ СТОИМОСТЬЮ – ЭТО АНАЛИЗ

- 1) «стоимость болезни»
- 2) «затраты – эффективность»
- 3) «затраты – полезность (утилитарность)»
- 4) «минимизации затрат»
- 5) «затраты – выгода»

9. ВИД КЭА, ПРИ КОТОРОМ РЕЗУЛЬТАТЫ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ОЦЕНИВАЮТСЯ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПОТРЕБИТЕЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (НАПРИМЕР, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ) – ЭТО АНАЛИЗ

- 1) «затраты – эффективность»
- 2) «минимизации затрат»
- 3) «затраты – полезность (утилитарность)»
- 4) «затраты – выгода»
- 5) «стоимость болезни»

10. ВИД КЭА, ПРИ КОТОРОМ ИЗУЧАЮТСЯ ВСЕ ЗАТРАТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ВЕДЕНИЕМ БОЛЬНЫХ С ОПРЕДЕЛЕННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ НА ЛЮБОМ ЭТАПЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ – ЭТО АНАЛИЗ

- 1) «затраты – выгода»
- 2) «стоимость болезни»
- 3) «затраты – эффективность»
- 4) «минимизации затрат»
- 5) «затраты – полезность (утилитарность)»

11. ВИД КЭА, ПРИ КОТОРОМ КАК ЗАТРАТЫ, ТАК И РЕЗУЛЬТАТЫ (ИСХОДЫ) МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРЕДСТАВЛЕНЫ В ДЕНЕЖНОМ ВЫРАЖЕНИИ – ЭТО АНАЛИЗ

- 1) «затраты – выгода»
- 2) «стоимость болезни»
- 3) «затраты – эффективность»
- 4) «минимизации затрат»
- 5) «затраты – полезность (утилитарность)»

12. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ МЕТОД КЭА, КОТОРЫЙ НЕ ПРЕДПОЛАГАЕТ СРАВНЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

- 1) «затраты – эффективность»
- 2) «затраты – полезность (утилитарность)»
- 3) «затраты – выгода»
- 4) «минимизации затрат»
- 5) «стоимость болезни»

## Задание № 2

**Выберите метод ФЭА, определите характер затрат, уровень анализа.**

**Задача № 1.** Выберите наиболее экономически приемлемую схему химиотерапии рака яичников из двух предложенных.

Сравнивается 1 линия химиотерапии использование:

Метод 1. комбинации Таксотер+Цисплатин;

Метод 2. Комбинации Циклофосфан+Цисплатин

Затраты на химиопрепараты: метода 1 – 7216 руб.

метода 2 – 980 руб.

Дополнительные затраты в связи с неэффективностью:

Метод 1 – химиотерапия 946 руб.+ затраты на госпитализацию и медицинскую помощь – 510 руб.

Метод 2 – химиотерапия 5300 руб. + затраты на госпитализацию и медицинскую помощь – 634 руб.

Эффективность лечения: в 1 группе – 77 %, во 2 группе – 60 %

ДС 1 метода =  $7216 + 946 + 510 = 8672$

ДС 2 метода =

СЕА 1 метода =  $8672 : 0,77 = 11\,262,34$

СЕА 2 метода =

**Вывод:**

---

---

---

---

*Задача № 2. Решите вопрос о включении препарата в ограничительный перечень лекарственных препаратов на примере.*

**Пример:** Лечение заболевания А возможно 2 препаратами: X и Y.

На каждую из сравниваемых лекарственных технологий необходимо затратить 20 000 руб. в год. QALY A=0.8, QALY B=0.6. Решить вопрос о выборе наиболее полезного метода лечения

CUA препаратом X =

CUA препаратом Y =

**Вывод:**

---

---

---

---

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

### Основная литература

1. Медицина, основанная на доказательствах [Электронный ресурс] : учебное пособие / Петров В.И., Недогода С.В. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970423219.html>
2. Кукес В.Г., Клиническая фармакология [Электронный ресурс]: учебник / Кукес В.Г. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 1024 с. - ISBN 978-5-9704-4523-5 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970445235.html>

### Дополнительная литература

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. – Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
2. Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей. / Под общей редакцией академика РАМН, профессора Р.Г. Оганова.– М.: Силицея – Полиграф, 2010. – 136 с
3. Бражников А. Ю., Брико Н. И., Кирьянова Е. В. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / под ред. В. И. Покровского. – 2-е изд., испр. и доп. – 2012. – 496 с. : ил.
4. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс [Электронный ресурс] : учебник / Петров В. И. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435052.html>
5. Белоусов Д.Ю. Неинтервенционные клинические исследования. / Качественная клиническая практика – 2017. - №1. – С. 24-33. [https://www.clinvest.ru/jour/article/view/75?locale=ru\\_RU](https://www.clinvest.ru/jour/article/view/75?locale=ru_RU)
6. Белоусов Д.Ю. Чеберда А.Е. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование – 2017. - №1. – С. 34-41. <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/76>
7. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей на основе анализа российской базы спонтанных сообщений. / Качественная клиническая практика 2017. - №3. – С. 43-52. [https://www.clinvest.ru/jour/article/view/94?locale=ru\\_RU](https://www.clinvest.ru/jour/article/view/94?locale=ru_RU)



# ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ЗАДАНИЯМ

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ЗАДАНИЯМ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ 1

### Эталонные ответы к тестовым заданиям

1 – 1	4 – 2	7 – 1	10 – 4	13 – 1, 4	16 – 3	19 – 1, 2
2 – 1	5 – 1=2 2=4 3=1 4=3	8 – 3	11 – 1	14 – 2,5	17 – 1,3	20 – 4
3 – 3	6 – 1	9 – 1	12 – 2, 5	15 – 1	18 – 1	21 – 1, 4

### Эталонные ответы к задачам

#### Задача № 1.

Проведя расчеты показателей, мы формулируем выводы по заболеваемости ОФК в исследованной группе и в популяции больных, использующих иГКС:

1. Заболеваемость ОФК, обусловленная приемом иГКС составила **40/1000**.
2. Заболеваемость ОФК при приеме иГКС **в 5 раз выше**, чем у лиц не принимавших иГКС.
3. Заболеваемость ОФК, связанным с приемом иГКС в популяции в целом составила **0,6/1000**.
4. **3 %** всех случаев ОФК в популяции обусловлено приемом иГКС.

#### Задача № 2.

Полученные данные частоты событий:

28 из 1000 – исследуемая группа,

96 из 1000 – контрольная группа.

1. *Рассчитайте частоту исходов (n/N):*

группа лечения EER = **0,028**

группа контроля CER = **0,096**

$ARR = 0,096 - 0,028 = 0,068$  или **6,8%**;  $RRR = 0,068 / 0,096 = \mathbf{0,708}$  или **71%**

**0,708** значительно меньше единицы, что свидетельствует о большей эффективности метода лечения в основной группе

2. *Рассчитайте показатели и заполните таблицу:*

RRR относительное снижение риска	насколько риск исхода в лечебной группе меньше, чем в контрольной?	$RRR = \frac{CER - EER}{CER}$	71%
ARR абсолютное снижение риска	насколько значительны отличия в исходах заболевания между лечебной и контрольной группами?	$ARR = CER - EER$	6.8%
NNT	сколько больных надо пролечить, что бы избежать 1-го неблагоприятного исхода?	$NNT = \frac{1}{ARR}$	15

Сформулируйте выводы с определением эффективности и отличия изучаемых методов лечения СД. Укажите необходимо число пролеченных больных для предупреждения неблагоприятных исходов:

1. Наиболее эффективным методом лечения сахарного диабета, с учетом предупреждения развития диабетической нейропатии является **назначение пролонгированного инсулина**.

2. При лечении пролонгированным инсулином **риск развития диабетической полинейропатии на 71 % ниже**, чем при лечении *инсулином короткого действия*.

3. Для предупреждения одного случая диабетической нейропатии необходимо пролечить пролонгированным инсулином **15 человек**.

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ЗАДАНИЯМ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ 2

### Эталоны ответов к тестовым заданиям

1 – 4	4 – 1, 3, 5	7 – 1	10 – 1	13 – 1, 2, 5	16 – 2	19 – 1, 2, 5
2 – 1	5 – 2, 5	8 – 2	11 – 1	14 – 2	17 – 4	
3 – 3	6 – 2, 3, 4	9 – 3	12 – 5	15 – 1	18 – 4	

### Эталоны ответов к задачам

#### Задача № 1 - №3.

У пациентов с ИМпСТ при проведении ЧКВ рекомендовано рутинное использование **НФГ (I C)**. Однако при указании высшего класса рекомендации I - всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.

Уровень доказательности C - Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры – недостаточно

убедителен. В связи с тем, что отсутствуют РКИ по оценке эффективности применения НФГ при ЧКВ, *но имеется широкий опыт его практического применения.*

Наиболее оптимален **эноксапарин (Па А)**! Па - Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности. Целесообразно применять. Уровень доказательности А - данные многочисленных РКИ или мета-анализов. Введение эноксапарина, по данным РКИ, *более эффективно в отношении снижения частоты достижения первичных конечных точек, ишемических конечных точек, летальности и частоты развития крупных кровотечения, по сравнению с НФГ.* Поэтому, при возможности его назначения, предпочтительно введение этого препарата.

Обращает внимание, что **Фондапаринукс не рекомендован пациентам с ИМnST при первичном ЧКВ (III B)**!!! Так как ассоциировано с потенциальным вредом по данным исследования OASIS 6 (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6) – единственное РКИ (B), но убедительно для отказа от такого назначения!

**Важно**, что у пациентов с *ОКС без подъема сегмента ST* в исследовании **OASIS-5<sup>4</sup>** сопоставлена эффективность фондапаринукса и эноксапарина. Драматическое снижение кровотечений при применении фондапаринукса в сравнении с эноксапарином, в данном РКИ послужило основанием для внесения рекомендации европейским, а затем и российским обществом кардиологов **IV**. *Фондапаринукс рекомендуется у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST* вне зависимости от стратегии лечения как имеющий наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности, если к нему нет противопоказаний.

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ЗАДАНИЯМ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ 3

### Эталоны ответов к тестовым заданиям

1 – 2	4 – 2, 3, 5	7 – 1	10 – 2
2 – 1	5 – 2, 5	8 – 4	11 – 1
3 – 1, 2, 4	6 – 1, 4	9 – 3	12 – 5

### Эталоны ответов к задачам

#### Задача № 1.

<sup>4</sup> Yusuf S., Mehta S. R., Chrolavicius S. et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes / N Engl J Med. – 2006. Apr. 6. – 354 (14): 1464–1476.

DC 1 метода = 7216+946+510 = 8672;

DC 2 метода = 980+5300+634 = 7894

CEA 1 метода = 8672 : 0,77 = 11 262,34

CEA 2 метода = 7894 : 0,6 = 13 156,67

**Вывод:**

1) При оценке прямых медицинских затрат, отмечается **высокий уровень дополнительных затрат в связи с неэффективностью основных препаратов 2 метода.**

2) Несмотря на значительно более высокую цену комбинации Таксотер+Цисплатин (7216 руб.), чем Циклофосфан+Цисплатин (980 руб.), медицинские затраты практически сравнялись и составили 8672 и 7894 соответственно.

3) За счет большей эффективности, **экономически более предпочтительным оказался метод комбинации Таксотер+Цисплатин.** Для того чтобы эффективно пролечить рак яичников этим методом, необходимо потратить **11262,34.** Эффективные затраты на лечение Циклофосфан+Цисплатин оказались выше и составили 13156,67.

**Задача № 2.**

CUA препаратом X = 20000/0.8 = 25 000 руб./QALY

CUA препаратом Y = 20000/0.6 = 33 333,3 руб./QALY

**Вывод:**

Несмотря на одинаковый уровень прямых затрат **в ограниченный перечень лекарственных препаратов следует включить ЛП – X,** так как на лечение пациентов с достижением более высокого качества жизни требуется потратить меньше денежных средств, чем на лечении препаратом Y

*Учебное издание*

Портнягина Елена Владимировна

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В ОСНОВЕ  
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

**Учебное пособие**