

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Т. С. ВАСЮК, О. А. ГОРБИЧ, Г. Н. ЧИСТЕНКО

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ  
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ  
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2019

УДК [616-036.22+615]-07(075.8)

ББК 51.9я73

В20

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 18.04.2018 г., протокол № 8

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. А. В. Хапалюк; канд. фарм. наук, доц. Н. Д. Яранцева

**Васюк, Т. С.**

В20 Фармакоэпидемиологические исследования с использованием методов доказательной медицины : учебно-методическое пособие / Т. С. Васюк, О. А. Горбич, Г. Н. Чистенко. – Минск : БГМУ, 2019. – 120 с.

ISBN 978-985-21-0223-0.

Приводятся современные сведения о фармакоэпидемиологии. Дается характеристика ее разделов и методов. Излагаются цели, задачи, основные направления фармакоэпидемиологического анализа. Рассматриваются методы оценки уровня, структуры и динамики потребления лекарственных средств, определения риска/частоты развития выявленных известных и новых побочных эффектов лекарственных средств в популяции (благоприятных/неблагоприятных). Представлены материалы по планированию и проведению фармакоэпидемиологических исследований, обоснованию выбора и дизайна популяционных исследований с соблюдением биоэтических норм.

Предназначено для студентов 5-го курса фармацевтического, 5–6-го курсов медико-профилактического и лечебного факультетов.

УДК [616-036.22+615]-07(075.8)

ББК 51.9я73

---

Учебное издание

**Васюк** Татьяна Сергеевна  
**Горбич** Ольга Александровна  
**Чистенко** Григорий Николаевич

## **ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Г. Н. Чистенко  
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 10.01.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times». Усл. печ. л. 6,97. Уч.-изд. л. 7,1. Тираж 70 экз. Заказ 31.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

**ISBN 978-985-21-0223-0**

© Васюк Т. С., Горбич О. А., Чистенко Г. Н., 2019

© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», 2019

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Общее время занятий:** 60 ч.

В профессиональной подготовке специалистов фармацевтического профиля фармакоэпидемиология занимает важное место, так как направлена на изучение новых научных данных, демонстрирующих влияние эффективности и безопасности лекарственных средств на состояние общественного здоровья, а также теоретическое обоснование применения лекарственных средств, влияние их на качество жизни населения, экономические аспекты использования лекарственных средств.

В учебно-методическом пособии представлены сведения по методам оценки уровня, структуры и динамики потребления лекарственных средств, выявления новых, ранее неизвестных их эффектов (благоприятных/неблагоприятных), определения риска/частоты развития данных событий в популяции, изучения потенциальной стоимости использования средств с учетом развития возможных неблагоприятных реакций. Детально изложена информация по частотным показателям и методикам их сравнения, планированию и проведению фармакоэпидемиологических исследований, обоснованию выбора и дизайна популяционных исследований, соблюдению биоэтических норм.

**Цель занятий:** изучение фармакоэпидемиологии, освоение научных знаний о закономерностях и особенностях использования и эффектах лекарственных средств на популяционном уровне.

**Задачи занятий:**

Изучить:

- общие и частные вопросы фармакоэпидемиологии и доказательной медицины;
- современные методы оценки уровней потребления лекарственных средств;
- фармакоэпидемиологические исследования с использованием принципов доказательной медицины.

Научиться:

- оценивать эффективность применения лекарственных средств на популяционном уровне;
- принимать управленческое решение по оценке безопасности и эффективности лекарственных средств;
- выявлять развитие побочной реакции (в т. ч. серьезной) на применяемое лекарственное средство;
- использовать принципы доказательной медицины при проведении фармакоэпидемиологических исследований.

**Требования к исходному уровню знаний.** Для успешного усвоения темы студенту необходимо знать из курсов:

– *медицинской информатики*: прикладное программное обеспечение, компьютерные сети;

– *фармакологии*: основные классы лекарственных средств, особенности их фармакокинетики и фармакодинамики;

– *фармацевтической химии*: современную методологию создания лекарственных средств, влияние различных факторов на терапевтическую активность средств, надлежащую практику фармаконадзора;

– *организации фармации*: проблемы и принципы биофармацевтической этики, этические нормы и правила на разных этапах проведения доклинических и клинических исследований.

**Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. Перечислите основные этапы создания лекарственных средств.
2. Укажите роль факторов, влияющих на терапевтическую активность лекарственных средств.
3. Как оценивается безопасность и эффективность лекарственных средств, применяемых на популяционном уровне?
4. Охарактеризуйте понятие нежелательные эффекты лекарственных средств.
5. Каким образом осуществляется регистрация нежелательных эффектов различных лекарственных средств?
6. Какие этические нормы и правила следует соблюдать на разных этапах проведения доклинических и клинических исследований?
7. Перечислите основные принципы биофармацевтической этики.

**Контрольные вопросы по теме занятий:**

1. Сформулируйте определение понятия фармакоэпидемиология.
2. Назовите предмет и объект фармакоэпидемиологии.
3. Укажите цель и задачи фармакоэпидемиологии.
4. Охарактеризуйте роль и место фармакоэпидемиологии в системе различных дисциплин.
5. Перечислите частотные показатели, применяемые в фармакоэпидемиологии.
6. Охарактеризуйте различные типы показателей частоты.
7. Сформулируйте определение понятия риск.
8. Назовите основные этапы при проведении планирования фармакоэпидемиологических исследований.
9. Перечислите основные варианты аналитических исследований.
10. Охарактеризуйте основные аналитические исследования. Укажите их достоинства и недостатки.
11. Перечислите виды ошибок при проведении исследований.
12. Охарактеризуйте случайные и систематические ошибки.

13. Назовите условия, помогающие избежать различных ошибок на этапах планирования и проведения исследований.

14. Перечислите основные принципы фармакоэпидемиологических исследований с использованием системы АТС/DDD.

15. Укажите предназначение ABC/VEN-анализа в фармакоэпидемиологических исследованиях.

16. Охарактеризуйте библиометрические показатели качества научного журнала.

17. Назовите требования, предъявляемые к научным публикациям.

18. Перечислите рекомендации по добросовестной практике научных публикаций.

19. Укажите основные научные базы для поиска публикаций, отвечающих всем принципам доказательной медицины.

20. Какие принципы биоэтики необходимо соблюдать при планировании и проведении исследований?

21. Укажите биоэтические проблемы при проведении различных фармакоэпидемиологических исследований.

## **ПОНЯТИЕ О ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЕЕ РОЛИ В СИСТЕМЕ ДИСЦИПЛИН**

**Фармакоэпидемиология** — это наука, изучающая с помощью эпидемиологических методов безопасность, эффективность и особенности применения лекарственных средств (ЛС) в реальных условиях на уровне популяции или больших групп людей в целях обеспечения рационального и экономически эффективного назначения и использования лекарственных средств среди населения, направленных на улучшение состояния здоровья людей и качества жизни.

Фармакоэпидемиология является производной таких дисциплин, как клиническая фармакология и эпидемиология, имеет тесное сопряжение с фармакологией и терапией, методы которых используются для оценки состояния здоровья пациентов и эффективности фармакотерапии, выявления нежелательных реакций, а также с клинической эпидемиологией, организацией здравоохранения, экономикой и статистикой, необходимых при изучении популяционных данных и анализе результатов исследований больших выборок.

Основными предпосылками к развитию данной дисциплины явились такие проблемы, как безопасность использования ЛС, оценка эффективности их действия, а также оценка качества терапевтической тактики.

**Цель** фармакоэпидемиологии — обоснование рационального назначения и применения лекарственных средств с учетом их эффективности, безопасности, экономической целесообразности.

Фармакоэпидемиология позволяет проводить анализ и оценку качества фармакотерапии. В этом случае исследования могут выполняться по ряду направлений, связанных с обращением ЛС: производство, распределение, назначение медицинскими работниками и использование пациентами.

**Задачи фармакоэпидемиологии:**

1. Оценка уровня, структуры и динамики потребления ЛС.
2. Выявление новых, ранее неизвестных эффектов ЛС (благоприятных/неблагоприятных).
3. Оценка риска/частоты развития выявленных известных и новых неблагоприятных эффектов ЛС в популяции.
4. Определение потенциальной стоимости использования ЛС с учетом развития возможных неблагоприятных реакций.
5. Изучение врачебных назначений ЛС.
6. Изучение пациентов-потребителей ЛС.

В настоящее время фармакоэпидемиологические исследования играют одну из ключевых ролей в изучении и оценке: профиля безопасности ЛС, потребностей в назначении ЛС и качества фармакотерапии, особенностей потребления ЛС и комплаентности, рациональности фармакотерапии, эффективности ЛС, использования ЛС в рамках формулярной системы.

Под **фармакоэпидемиологическим методом** на сегодняшний день понимают ретроспективное (проспективное) наблюдение и анализ потребления ЛС на популяционном уровне.

**Популяция** — совокупность населения, проживающего на определенной территории. Это возрастные, профессиональные и другие группы населения, в пределах которых происходит процесс потребления лекарственных средств.

Изучение и описание генного аппарата человека обещает прорыв в области фармакологии. Формируется новая наука — **фармакогеномика** — это подбор ЛС, максимально подходящих к генотипу человека, безопасных и эффективных.

## **ЧАСТОТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ**

При проведении исследований используют различные частотные показатели для оценки возникновения события в популяции. Для расчета показателей частоты заболевания необходимо определить само понятие случая заболевания. Для решения этой задачи целесообразно использовать стандартное определение случая заболевания.

**Стандартное эпидемиологическое определение случая заболевания** представляет собой набор стандартных критериев для решения вопроса о наличии или отсутствии у данного индивидуума определенного заболевания/состояния.

Применение стандартного определения эпидемиологического случая позволяет убедиться, что различия, выявленные при сравнении количества случаев (показателей частоты их возникновения) в различных группах населения (на разных территориях, в разные периоды времени), связаны не с различиями в способах диагностики заболеваний, а с действием иных причин, действительно представляющих интерес. Таким образом, стандартное эпидемиологическое определение случая:

- обеспечивает единообразную диагностику каждого случая, независимо от того, когда или где он возник и кто его выявил;

- позволяет сравнить количество случаев, возникших в определенное время/в определенном месте, с количеством случаев, возникших в другое время/в другом месте.

Эпидемиологическое определение далеко не всегда совпадает с клиническим определением случая, поскольку предназначено не для клинической диагностики и выбора лечебной тактики, а для того, чтобы пропустив все многообразие спектра клинических и лабораторных проявлений данного заболевания через призму определения случая, отделить случаи от «неслучаев» с тем, чтобы можно было оценить частоту возникновения заболеваний как отражение действия причинных факторов и, применяя одно и то же определение случая, сопоставить данные, полученные в различных ситуациях, регионах.

Рассмотрим для примера эпидемиологическое определение случая кори, разработанное экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): *«Инфекционное заболевание у лица любого возраста, сопровождающееся лихорадкой, макулопапулезной сыпью, катаральными проявлениями (кашлем, ринитом или конъюнктивитом), выявлением IgM-антител к вирусу кори в сыворотке крови, или выделение вируса кори из клинического образца, или обнаружение нуклеиновой кислоты вируса кори в клиническом образце, или выявление диагностически значимого нарастания концентрации IgG антител к вирусу кори в парных сыворотках крови»*. Как видно из этого примера, эпидемиологическое определение случая состоит, как правило, из набора клинических и лабораторных критериев, объединенных в алгоритм, обеспечивающий недвусмысленное применение этих характеристик.

Для эпидемиологических целей возникновение случаев заболевания должно быть связано с «популяцией риска», из которой и происходят случаи. На основании времени пребывания людей в популяции выделяют следующие типы:

1. *Фиксированная популяция*: состав популяции не меняется (например, выжившие после аварии на Чернобыльской атомной электростанции).

2. *Динамическая популяция* — популяция, в которой происходят постоянные количественные изменения (население страны). Если количество

«прибывающих» и «убывающих» в популяцию равно, говорят о стабильном состоянии динамической популяции.

При расчете частоты случаев учитывают:

- абсолютное число случаев;
- размер популяции, из которой происходил отбор случаев;
- продолжительность наблюдения за популяцией.

Для простоты сравнения нескольких показателей частоты необходимо проводить расчет на один и тот же размер популяции (например, на 100 000 человек) и за одинаковый промежуток времени (например, 1 год).

Методы (способы) измерения заболеваемости населения относятся к специальным, статистическим методам обработки эпидемиологических данных. Изучение заболеваемости возможно только на основе имеющейся качественной и количественной информации.

*Количественные показатели заболеваемости* — это основа всех эпидемиологических выводов, в том числе о частоте и риске заболеваний в разных группах населения. На основании этих выводов приходят к еще более значимым эпидемиологическим заключениям о причинах, определяющих риск возникновения и распространения той или иной нозологической формы.

Показатели заболеваемости выражаются в абсолютных или относительных величинах.

**Абсолютные числа (величины) в эпидемиологических исследованиях.** *Абсолютные величины (числа, показатели)* — это количество случаев заболеваний, вновь выявленных или существующих на данный момент (период) среди всего населения или отдельной группы лиц на определенной территории.

Любая частота случаев начинается с подсчета абсолютного числа случаев заболевания или любого другого явления (процесса). Абсолютные числа отражают количественную сторону действительности, абсолютные размеры изучаемого явления или процесса. Абсолютные числа характеризуют размер изучаемого явления или процесса **всегда** на определенной территории и в определенное время.

Абсолютные числа (величины, показатели) получают на основе:

– непосредственного наблюдения, результаты которого фиксируют в первичных учетных документах;

– определенных расчетов: как правило, данные величины — это разность между двумя абсолютными числами.

**Например:**

1. В районе А. в текущем году численность городского населения составила 45 000 человек, что на 2000 человек больше, чем в предыдущем году. Следовательно, численность городского населения в предыдущем году составляла:  $45\ 000 - 2000 = 43\ 000$  человек.



2. По оценкам экспертов ВОЗ, в 2016 г. туберкулезом заболели 10,4 миллиона человек (в 490 000 случаях был МЛУ-ТБ).

3. Согласно оценкам, в 2018 г. 257 миллионов человек в мире имели хронический гепатит В.

Абсолютные величины используются:

– при характеристике общей совокупности (число заболевших, численность населения, общее число врачей в стране и др.);

– при оценке редко встречающихся явлений (число инфекционных заболеваний, на которые распространяется сфера применения Международных медико-санитарных правил, число людей с аномалиями развития).

Абсолютные числа (величины, показатели) не дают представления:

– об интенсивности того или иного явления;

– о структуре явления.

Абсолютные величины, как правило, не используют для анализа, поскольку они малопригодны для сравнения. Абсолютные величины используются для расчета относительных величин (показателей).

**Относительные показатели (величины).** Расчет числа случаев заболеваний, возникающих среди населения, является обязательным элементом любого вида эпидемиологического исследования. Однако, простого подсчета (когда оперируют только абсолютным числом заболеваний) недостаточно. Необходим расчет показателей для того, чтобы оценить риск заболевания в конкретной популяции.

*Относительные величины* — это интенсивные и экстенсивные показатели, а также используемые реже показатели наглядности и соотношения. Их рассчитывают путем деления, отношения абсолютного числа заболевших (числитель) на другую величину (знаменатель), т. е. основание показателя.

Различают следующие относительные показатели:

1. Показатели соотношения.

2. Показатели доли (удельного веса).

3. Интенсивные показатели.

Все три показателя рассчитывают по одной и той же формуле:

$$\text{Соотношение, доля, интенсивный показатель} = \frac{X}{Y} \times 10^n.$$

В этой формуле **X** и **Y** — две сравниваемые величины: X делится на Y и умножается на  $10^n$  — константу, которая используется для преобразования результата деления в сравнимую величину (читается как «10 в n-й степени»). Величина  $10^n$  может быть равной 1, 10, 100, 1000 и так далее в зависимости от значения n и цели исследователя.

**Взаимосвязь между соотношениями, долями и показателями.** В случае **соотношений** — первый тип относительных величин — величи-

ны X и Y могут быть полностью независимыми друг от друга. Например, пол людей, посещавших прививочный кабинет, может быть представлен следующим образом: женщины/мужчины. В данном случае X (количество женщин) *не зависит* от Y (количества мужчин).

**Доля (или экстенсивный показатель)** — второй тип относительных величин, используемый с дихотомическими переменными, является соотношением, в котором X является частью Y. Например, пол людей, посещавших прививочный кабинет, может быть представлен и другим образом: женщины/все или мужчины/все, где «все» — сумма лиц мужского и женского пола. Это соотношение будет одновременно и долей, т. к. X является частью Y.

Экстенсивные показатели, или показатели структуры изучаемого явления, оценивают величину какой-либо структурной части по отношению ко всему явлению. Измеренные части явления называют *долей* или *удельным весом*, оценивающими вклад каждой части в общее явление.

При изучении структуры заболеваемости используются различные группировочные признаки, позволяющие делить всех заболевших людей на группы (структурные части) и создавать таким образом различные структурные распределения определенного, часто одного и того же, суммарного числа заболевших лиц.

Значение экстенсивного показателя, отражающего долю заболевших отдельной группы населения в общей сумме заболевших лиц, принятых за 100 %, определяется *риском*, характерным не только для данной, но и для других групп населения, а также численностью каждой группы населения, входящего в данное распределение заболевших лиц. Величина экстенсивных показателей и их изменение может зависеть с равной вероятностью как от факторов, присущих отдельной группе населения, так и от факторов, влияющих на число заболевших лиц в других группах.

Третий вид относительных величин, используемый с дихотомическими переменными — это **интенсивные показатели**. Они представляют собой долю, к которой добавили размерность. Они измеряют частоту возникновения некоторого явления в группе населения в течение промежутка времени.

Основная формула для подсчета интенсивного показателя:

$$I = \frac{A}{N} \times R,$$

где **I** — одна из разновидностей интенсивного показателя; **A** (или Абс.) — абсолютное число случаев какой-либо болезни в определенной группе населения (группе риска) за данный отрезок времени на данной территории; **N** — численность группы населения (группы риска), среди которого выявлено A случаев указанной болезни за данный отрезок времени на дан-

ной территории; **R** — размерность показателя, которая может выражаться любым числом  $10^n$ :

- в долях единицы (редко);
- процентах, т. е. на 100 человек, %;
- промилле на 1000 человек, ‰;
- продецимилле на 10 000 человек, ‰‰;
- просантимилле на 100 000 человек, ‰‰‰.

*Обратите внимание на три важных аспекта этой формулы:*

1. Число в знаменателе должно отражать население, в котором возникло число случаев заболевания, представляемое в числителе.

2. Количество заболевших лиц в числителе и население в знаменателе должны быть взяты за один и тот же промежуток времени.

3. Теоретически все лица в знаменателе должны иметь риск заражения, т. е. быть восприимчивыми к болезни.

В табл. 1 приведены формулы для вычисления наиболее часто используемых показателей.

Таблица 1

**Часто используемые показатели распространенности болезней**

Показатель	Значение в числителе (x)	Значение в знаменателе (y)	В пересчете на число в группе риска ( $10^n$ )
Показатель инцидентности	число новых случаев указанного заболевания, зарегистрированных в течение данного промежутка времени	среднее население в течение периода времени	различно: $10^n$ , где $n = 2, 3, 4, 5, 6$
Показатель пораженности	число новых случаев указанного заболевания, зарегистрированных во время вспышки	население на момент начала вспышки	различно: $10^n$ , где $n = 2, 3, 4, 5, 6$
Показатель вторичной пораженности	число вторичных случаев заболевания среди лиц, общавшихся с заболевшими во время вспышки	общее число контактных лиц	различно: $10^n$ , где $n = 2, 3, 4, 5, 6$
Показатель превалентности на момент времени	число всех случаев заболевания, как старых, так и впервые зарегистрированных, по состоянию на определенный момент времени	численность населения на тот же момент времени	различно: $10^n$ , где $n = 2, 3, 4, 5, 6$
Показатель превалентности периода	число всех случаев заболевания, как ранее выявленных, так и впервые зарегистрированных, имеющих в популяции на протяжении конкретного интервала времени (обычно 1 год)	численность населения на середину временного интервала	различно: $10^n$ , где $n = 2, 3, 4, 5, 6$

**Показатель инцидентности (заболеваемости).** Для описания распространенности заболевания (явления) среди населения или вероятности (риска) его появления используются *показатели заболеваемости (инцидентности)*. Показатели заболеваемости могут быть даны по возрасту, полу, профессии, расе и другим характеристикам конкретной описываемой группы населения.

С помощью показателей заболеваемости измеряют и сравнивают частоту и распространенность заболевания в различных группах населения. Данное действие становится возможным, так как при вычислении показателей делается поправка на различие в размерах групп. Показатель заболеваемости оценивает *вероятность* (или *риск*, что в данном случае одно и то же) заболевания в группе населения за некоторый промежуток времени. Показатель заболеваемости является мерой риска. В случае, когда заболеваемость в одной группе населения выше, чем в другой, говорят, что при прочих равных условиях в первой группе риск заболевания выше, чем во второй. Таким образом, первая группа является группой повышенного риска по отношению ко второй группе. Показатель заболеваемости (зачастую называемый просто заболеваемостью) есть мера частоты, с которой случаи заболевания возникают в группе населения в течение промежутка времени.

Показатель заболеваемости рассчитывается как отношение числа впервые зарегистрированных случаев заболевания за какой-либо промежуток времени к величине всей группы населения (риска), умноженной на  $10^n$ :

$$I = \frac{A}{N} \times R,$$

где **A** — число новых случаев болезни (число заболевших), выявленных в определенной группе населения (группе риска) за данный период времени на данной территории; **N** — численность той же группы населения (группы риска), в которой было выявлено «A» заболевших лиц; **R** — размерность, та же, что и для остальных интенсивных показателей.

*Числитель* показателя заболеваемости должен быть равен числу новых случаев заболевания, возникших или зарегистрированных за указанный период времени. В числителе не должны входить ранее выявленные случаи.

В *знаменателе* указан размер группы риска. Это означает, что лица, включенные в знаменатель, имели возможность заболеть в течение указанного промежутка времени. К сожалению, без проведения специального исследования из имеющихся данных по населению невозможно выявить и исключить лиц, не восприимчивых к заболеванию. На практике обычно используют данные переписи населения или расчетную величину населения на середину рассматриваемого промежутка времени. В случае, когда

изучаемая группа населения мала и могут быть учтены все ее представители, как например, в случае анализа вспышки заболеваний среди жителей дома престарелых, нужно использовать в знаменателе точные данные. Значение в знаменателе должно представлять группу населения, в которой возникли случаи заболевания, приведенные в числителе. При проведении эпидемиологического надзора группа населения, помещаемая в знаменатель, обычно выбирается исходя из административного или геополитического деления (например, страна в целом, область, район и т. п.). Однако группа людей может объединяться по другим признакам, например, по принадлежности к организации (работник компании X), наличию общего события (перенес в детстве облучение щитовидной железы) или по другим характеристикам, которые выделяют группу населения, помещаемую в числитель.

В зависимости от обстоятельств наиболее подходящим значением в знаменателе будет:

- 1) средний размер группы населения за промежуток времени;
- 2) размер группы населения (либо всей, либо подвергающейся риску) по состоянию на середину временного интервала;
- 3) размер группы населения по состоянию на начало промежутка времени.

Для  $10^n$  может использоваться любое значение  $n$ . Для большинства заболеваний, подлежащих обязательной регистрации, в качестве  $10^n$  традиционно используется 100 000 или  $10^5$ . В других случаях значение для  $10^n$  выбирается таким образом, что наименьший вычисленный показатель представляет собой небольшое целое число (например, 4,2/100, а не 0,42/1000; 9,6/100 000, а не 0,96/1 000 000). Из-за того, что допустимы любые значения  $n$ , исследователь должен четко указывать используемое значение.

Показатели подразумевают изменение здоровья населения во времени. В случае показателя заболеваемости изменение происходит из здорового состояния в заболевшее. Период времени должен быть обязательно указан. Для целей надзора наиболее распространенным и используемым периодом является календарный год, но может использоваться любой интервал, главное, четко указать его границы.

*Показатель заболеваемости (инцидентности) отражает:*

- частоту вновь выявленных случаев данной болезни в какой-либо группе населения (группе риска) за определенный период (момент) времени на данной территории;
- средний риск (вероятность) заболеть (но не быть заболевшим) данной болезнью в той же группе за то же время на той же территории;
- долю заболевших лиц (новых случаев) в той же группе за то же время на той же территории.

**Кумулятивный показатель инцидентности (заболеваемости).** Если в знаменателе находится размер группы населения в начале периода времени, то такой показатель иногда называется *кумулятивной, или накопленной, заболеваемостью*. Этот показатель будет одновременно и долей, так как лица, входящие в числитель, включены и в знаменатель. Она представляет собой меру вероятности или риска заболевания, т. е. долю населения, которая заболеет в указанный период времени. Таким образом, кумулятивный показатель заболеваемости подобен такому показателю как скорость. Он показывает, насколько быстро люди заболевают, измеряя скорость появления заболеваний в человеко-годах, и зависит от периода времени, в течение которого популяция изучалась.

*Ограничение использования:* не может быть точно рассчитан для открытой популяции, так как должно быть известно, сколько здоровых лиц было в начале исследования.

**Показатель превалентности (болезненности, распространенности).** *Распространенность (превалентность или болезненность)* — это частота распространения заболевания (признака) на какой-либо момент времени (показатель превалентности на момент времени, PRM) или в течение указанного промежутка времени (показатель превалентности за период времени, PRP).

Формула для расчета:

$$\text{PRM или PRP} = \frac{A}{N} \times R,$$

где **A** — все зарегистрированные, т. е. вновь выявленные и выявленные ранее случаи болезни в группе риска на данный момент (для PRM) или период (для PRP) времени на данной территории; **N** — численность группы риска в данный момент (для PRM) или период (для PRP); **R** — размерность, та же, что и для остальных интенсивных показателей.

Для большинства заболеваний  $10^n$  принимают равным 1000, 100 000 или даже 1 000 000. Распространенный означает часто встречающийся, отсюда термин «распространенность». В эпидемиологическом смысле означает оценку встречаемости среди населения данной болезни в определенное время, при этом измерение распространенности предусматривает учет всех зарегистрированных случаев болезни независимо от даты их возникновения, выздоровления или смерти.

Количество заболевших лиц в группе населения постоянно изменяется. Иногда требуется показать, насколько заболевание распространено в группе населения на определенный момент времени с тем, чтобы получить что-то вроде моментального снимка группы населения по отношению к этому заболеванию. В этом случае используется показатель, называемый **превалентность** (от английского «prevalence», что значит «распространенность») **на момент времени**. *Числителем* в данном показателе является

ся число лиц, у которых имеется конкретное заболевание или признак на указанный момент времени. Превалентность на момент времени не является показателем заболеваемости, т. к. в числитель входят только лица, заболевшие на данный момент времени (обычно по состоянию на какую-либо дату). Если необходимо установить, насколько велика распространенность конкретного заболевания среди группы населения за более длинный период времени, то рассчитывают **«превалентность периода»**. *Числителем* в этом показателе является число лиц, у которых имеется конкретное заболевание или признак в любой момент времени в пределах данного интервала. Таким интервалом может быть неделя, месяц, год, десятилетие или любой другой указанный промежуток времени.

Необходимость измерения заболеваемости с помощью этого показателя определяется желанием оценить встречаемость (распространенность) данной болезни среди определенного населения в данный момент времени (чаще всего день) или за более продолжительный период (неделя, месяц, год и т. п.). Как следует из формулы, числитель *показателя превалентности момента* (PRM) составляет число всех случаев болезни, выявленных в обществе на данный момент времени независимо от даты возникновения болезни. В числителе *показателя превалентности периода* (PRP) — численность всех лиц, имеющих заболевание в течение определенного периода времени, т. е. учитываются все случаи болезни, если они уже были на начало периода, возникли или закончились выздоровлением или смертью в любой день до конца периода. Таким образом, показатель превалентности отличается от показателя инцидентности только числителем. Размерность показателя заболеваемости, так же как и инцидентность, может быть любой — от процентов до просантимилле.

*Показатель превалентности отражает:*

- частоту всех зарегистрированных (новых и выявленных ранее) случаев болезни в определенной группе населения на данный момент или за данный промежуток времени;
- средний риск (вероятность) быть больным (болеть) для каждого лица, относящегося к определенной группе населения на данный момент или за данный промежуток времени;
- долю болеющих в определенной группе населения на данный момент или за данный промежуток времени.

Как и любые величины заболеваемости, показатель превалентности отражает влияние на него объективных и субъективных факторов. Однако среди объективных факторов следует выделить продолжительность болезни, которая влияет только на величину показателя превалентности, никак не сказываясь на величине инцидентности. Чем больше время заболевания, тем больше показатель превалентности по сравнению с показателем инцидентности, и наоборот, чем быстрее заканчиваются случаи болезни выздо-

рождением или смертью, тем меньше превалентность отличается от инцидентности.

В свою очередь продолжительность болезни зависит:

- от особенностей клинического течения у лиц из определенных групп (с учетом пола, возраста, национальности и т. д.);
- качества и эффективности оказания медицинской помощи населению (ее доступность, качество лечения и т. д.).

На некоторых территориях превалентность и инцидентность в значительной мере могут зависеть от миграции населения, а именно, от состояния здоровья и количества прибывающих и убывающих лиц. Если, например, среди приезжающих преобладают люди, восприимчивые к данному заболеванию, то это может увеличить риск инцидентности, а следовательно, превалентности. Если среди прибывающих (убывающих) есть лица с заболеванием (чаще это хронические формы болезни), то это не изменит показателя инцидентности, но увеличит или соответственно уменьшит показатель превалентности.

Следовательно, *показатель превалентности* менее, чем показатель инцидентности, пригоден для выявления причин возникновения болезни. Однако он крайне *важен для определения потребности населения в медицинской помощи*, что необходимо для организации и планирования работы системы здравоохранения.

Показатель превалентности особенно важен для оценки распространенности болезней:

- начало которых установить трудно;
- медленно развивающихся;
- начинающихся хотя и остро, но с затяжным, хроническим течением, рецидивами и осложнениями.

При таких болезнях различие показателей превалентности, например, в разных странах, является одним из свидетельств соответствующего качества и эффективности работы существующих систем здравоохранения.

Показатель превалентности используется не только для измерения распространенности болезни, но и для оценки распространенности какого-либо симптома, признака болезни. В этом случае в числителе (А) будет численность лиц, имеющих в данное время соответствующий признак.

Формула для указания степени распространенности какого-либо признака (например, курения):

$$\text{Распространенность} = \frac{\text{Число лиц, обладающих конкретным признаком}}{\text{Численность группы населения}} \times 10^n$$

Оценка превалентности признака особо важна в тех случаях, когда выявить достаточно специфичные признаки болезни легче, чем поставить точный диагноз. Например, результаты измерения частоты спленомегалии (легко диагностируемый симптом малярии) используют для заключения



о распространенности малярии на различных территориях и их классификации по степени риска заболеть малярией.

**Плотность инцидентности (показатель человек-время/человеко-годы).** *Показатель инцидентности человек-время (плотности инцидентности, PtR)* специально разработан для статистической обработки результатов проспективных исследований. Отвечает на вопрос: с какой скоростью в популяции развивается заболевание (скорость возникновения новых случаев изучаемого заболевания в популяции).

В таких исследованиях за первоначально здоровыми людьми, составляющими группу риска, устанавливается длительное (как правило, несколько лет) наблюдение для своевременного выявления заболевших. Определённое число лиц остаются здоровыми весь период наблюдения, а часть выбывает через различные промежутки времени от начала исследования по причине болезни или другим обстоятельствам. Таким образом, для отдельных лиц из группы риска время, в течение которого они подвергались риску заболеть, оказывается разным. Обычный показатель инцидентности (I) не учитывает этого факта, и поэтому недостаточно точно измеряет средний риск заболеть каждого лица, входящего в группу риска. Преодолеть неточность показателя инцидентности позволяет показатель человек-время, для чего в его знаменатель вводится величина, именуемая «числом человеко-лет наблюдения — ЧЧЛ». В числителе стоит число новых случаев заболевания, встречающихся в группе населения на протяжении какого-либо промежутка времени, в знаменателе — сумма длительностей риска заболевания каждого лица в данной группе населения. Сумма длительностей риска — это время риска или человеко-годы. Время риска может рассчитываться как произведение средней численности исследуемой группы на продолжительность периода наблюдения или для каждого участника индивидуально, затем все периоды суммируются.

Формула расчёта:

$$PtR = \frac{I}{\text{ЧЧЛ}} \times R,$$

где I — число новых случаев болезни в группе риска за период наблюдения; ЧЧЛ — знаменатель показателя человек-время суммируется из времени риска каждого отдельного члена группы риска с учётом времени (дат) выбывания отдельных лиц из исследования по поводу изучаемой болезни или по иным причинам. Время выражается чаще всего в годах, реже в месяцах, хотя принципиального значения интервал времени не имеет.

Нередко при длительном наблюдении не удастся учесть время риска каждого лица и точно рассчитать показатель человек-время. В таких случаях можно ограничиться расчетом показателя инцидентности, но в знаменатель следует внести не численность группы на начало исследования, а среднюю ее величину от начала до окончания наблюдения.

**Показатель пораженности.** *Показатель пораженности (риск поражения, или риск заболевания)* представляет собой разновидность показателя заболеваемости. Он применяется к узкой группе населения, наблюдавшейся в течение ограниченного периода времени, как это бывает, например, во время вспышек. Обычно показатель пораженности выражается в процентах, так что  $10^n$  равно 100 (процент пораженности).

Для конкретной группы населения, подверженной риску заражения в течение **ограниченного** периода времени, показатель пораженности рассчитывается следующим образом:

$$\text{Показатель пораженности} = \frac{\text{Число новых случаев в группе населения}}{\text{Группа риска}} \times 100$$

Заметьте, что показатель пораженности является одновременно и долей, так как лица, включенные в числитель, входят составной частью в знаменатель.

*Показатель пораженности есть мера вероятности или риска заболевания.*

**Показатель вторичной пораженности.** *Показателем вторичной пораженности* называется доля заболевших среди контактных лиц. Чтобы подсчитать общее число контактных лиц в семьях, обычно из общего числа членов этих семей вычитают число первичных случаев.

**Показатели смертности.** Вариантом событий, описываемым в популяции, является *смертность* — частота неблагоприятных исходов. Помимо общей смертности (от всех причин) вычисляют показатели смертности от отдельных причин. В сумме смертность от отдельных причин соответствует общей смертности. Это называют *показателем структуры смертности* населения. Показатель смертности от отдельной болезни относится к популяции и отражает значение отдельных болезней для общественного здоровья.

*Общий показатель смертности* показывает частоту возникновения смертельных случаев в определенной группе населения в течение указанного промежутка времени. Он рассчитывается следующим образом:

$$\text{Показатель смертности} = \frac{\text{Количество смертей, происшедших в данный промежуток времени}}{\text{Размер группы населения, в которой были зарегистрированы смерти}}$$

Если показатели смертности рассчитываются на основании данных официальной статистики (свидетельств о смерти), в знаменателе чаще всего ставят число жителей по состоянию на середину временного интервала. В табл. 2 приведены формулы для расчета часто используемых показателей смертности.

## Часто используемые показатели смертности

Показатели	Числитель (x)	Знаменатель (y)	Размер группы риска 10 <sup>n</sup>
Общий показатель смертности	общее число смертельных случаев, зарегистрированных в течение данного промежутка времени	население на среднюю временного интервала	1000 или 100 000
Показатель смертности от конкретной болезни	число смертей, приписываемое конкретной причине, в течение данного временного интервала	население на среднюю временного интервала	100 000
Летальность	число смертей, приписываемое конкретной причине, в течение данного временного интервала	число новых случаев этого заболевания, зарегистрированных в течение того же временного интервала	100
Показатель неонатальной смертности	число смертей среди новорожденных в возрасте до 28 дней в течение данного временного интервала	число живорожденных в течение того же временного интервала	1000
Показатель постнеонатальной смертности	число смертей среди лиц в возрасте от 28 дней до 1 года в течение данного временного интервала	число живорожденных в течение того же временного интервала	1000
Показатель младенческой смертности	число смертей среди лиц в возрасте до года в течение данного временного интервала	число живорожденных в течение того же временного интервала	1000
Показатель материнской смертности	число смертей, приписываемых причинам, связанным с беременностью в течение данного временного интервала	число живорожденных в течение того же временного интервала	100 000

*Показатель младенческой смертности* является наиболее часто используемой мерой сравнения уровня здравоохранения в различных странах.

*Показатель материнской смертности* используется для того, чтобы показать, как часто беременность заканчивается летальным исходом.

Под показателем *летальности* понимают долю умерших от общего числа заболевших.

$$\text{Летальность} = \frac{\text{Число смертей среди заболевших}}{\text{Число заболевших}} \times 100$$

Летальность является долей (процентом), т. к. обязательно, чтобы смерти, включенные в числитель, возникли среди заболевших, указанных в знаменателе.

Обычно показатель летальности вычисляется для острых состояний, поскольку они ограничены во времени, или для групп заболевших лиц, находящихся на госпитальном этапе оказания медицинской помощи.

Например, при гриппе А имеется низкий показатель летальности (подавляющее большинство заболевших лиц выживает), но высокий показатель смертности. В период подъема заболеваемости гриппом количество смертельных исходов от гриппа по сравнению с другими причинами смерти значительно возрастает.

## ПЛАНИРОВАНИЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Этапы научного исследования.** *Организация исследования* — это согласованная, упорядоченная, взаимосвязанная совокупность разнообразных действий, приводящих к достижению намеченной цели. Она состоит из нескольких этапов:

- подготовительного;
- сбора информации и первичной статистической обработки;
- заключительного (статистического и логического анализа информации, формулирования выводов).

*Подготовительный этап* включает:

- обоснование актуальности (необходимости) проведения исследования;
- формулирование окончательной (конечной) и промежуточных целей;
- формулирование рабочей гипотезы;
- выбор объекта и единиц исследования;
- составление программы;
- составление плана;
- проведение пилотного исследования.

Большинство эпидемиологических исследований предусматривают достижение аналитической цели, т. е. направлены на выявление причин возникновения и распространения изучаемого явления.

*Цель исследования* — тот научный результат, который должен быть получен в итоге всего исследования. Она должна быть ясной не только автору работы, но и другим специалистам. Для раскрытия поставленной цели необходимо определить *задачи исследования* — это конкретные действия, которые последовательно приведут к достижению поставленной цели.

При проведении *клинического исследования* обязателен его *протокол* — документ, в котором отражаются главные условия, при которых исследование будет выполнено. Поэтому в соответствии с заявленной целью научного исследования протокол исследования ЛС должен определять:

- исследуемое лекарственное средство, включая диапазон дозирования;
- контрольное лекарственное средство: плацебо либо используемое ранее на рынке, либо архивные материалы;

- группу пациентов, на которых будет испытываться данное лекарственное средство;
- критерии, которые будут использованы для определения эффективности и безопасности лекарственного средства;
- способы оценки результатов.

Первой составной частью любого научного исследования выступает описательный раздел, который предусматривает изучение источников литературы по выбранной проблеме и их детальный анализ. Не менее важны исследования, посвященные оценке потенциальной эффективности предлагаемых средств и режимы дозирования при различных нозологических формах. В соответствии с данными, полученными при анализе литературы, и поставленной целью вырабатывается *рабочая гипотеза* — предположительное объяснение изучаемого явления. Рабочая гипотеза определяет все дальнейшие действия и значительную часть всего дизайна исследования. В ходе исследования в рабочую гипотезу можно вносить коррективы, однако, если это приводит к изменению программы, исследование следует начать заново. В обработке данных научных исследований применяют понятие *нулевой гипотезы* — это предположение, что полученные в исследовании различия случайны (нулевая гипотеза формулируется, как обратная тому, что требуется доказать). Уровень достоверности или «р» — это вероятность того, что сформулированная гипотеза верна. При  $p < 0,05$  эта вероятность будет менее 5 %, что считается статистически значимым доказательством правильности утверждения, обратного нулевой гипотезе. Достоверность результатов, полученных в ходе исследований (во время планирования исследования, обработки и анализа полученных данных), оценивается на основании требований международных рекомендаций и стандартов по биомедицинской статистике — это международные стандарты качественной статистики GSP (Good Statistical Practice).

*Объектом исследования* (наблюдения) в эпидемиологических исследованиях выступают группы сравнения, которые в различных исследованиях называют по-разному: экспонированные и неэкспонированные; заболевшие лица и здоровые; основная (опытная) и контрольная и т. д.

Эти группы состоят из *единиц наблюдения*, каждая из которых подлежит обязательной регистрации. На подготовительном этапе важно определить критерии, на основании которых человека нужно считать заболевшим, т. е. сформулировать признаки *стандартного случая* конкретной болезни. Заболевшие и здоровые люди (единицы наблюдения) являются носителями различных признаков. Те признаки, которые предполагается учитывать (регистрировать), называют *учетными*.

Программа исследования включает программу сбора информации и программу сводки и группировки данных. *Программа сбора информации* — это регистрационный документ, существующий или специально

разработанный, в котором есть перечень учетных признаков, необходимых для выполнения промежуточных и конечной целей исследования. Учетные признаки используют для группировки полученных данных, поэтому их называют *группировочными*. Существуют их различные классификации. Основная эпидемиологическая классификация группировочных признаков выделяет: диагноз; признаки времени; признаки места (территории); признаки лица (индивидуальные признаки).

С помощью таких признаков можно провести разнообразную группировку лиц, включенных в исследование. Кроме указанной классификации, учетные признаки подразделяют на факторные (факториальные) и результативные. *Факторные* — это те признаки, под влиянием которых изменяется состояние здоровья человека. *Результативные признаки* — это различные оценки состояния здоровья человека, включая результаты анализов и поставленный диагноз. Разделение учетных признаков на факториальные и результативные должно быть обосновано рабочей гипотезой о причинно-следственных связях предполагаемых факторов риска и заболеваемости. Нередко все признаки подразделяют на относящиеся к единице наблюдения, которые называют *факторами хозяина*, и на признаки среды обитания — *факторы среды*.

В каждом *регистрационном документе* помимо учетных признаков должна быть «паспортная» часть, в ней отмечают: номер регистрационного документа (данной единицы наблюдения); дату заполнения; номер страхового полиса; удостоверение личности; возраст, пол и другие обязательные для любых исследований данные. Заканчивается регистрационный документ подписью лица, его заполнявшего.

На втором этапе пользуются *программой сводки и группировки данных* — это набор макетов таблиц, которые нередко называют разработочными. В них будут заносить учетные признаки из регистрационных документов. Макет должен быть таким, чтобы таблица после заполнения содержала все особенности изучаемого явления, которые предполагается выявить. Таким образом, макеты таблиц должны соответствовать целям и рабочей гипотезе исследования. Составление макетов таблиц не только техническая работа, а целенаправленные, продуманные действия. Главное, это выбор группировочных признаков, необходимых для построения конкретной таблицы.

*План исследования* — документ, в котором отражены все основные действия, необходимые для достижения целей. При этом в плане указывают: место, время проведения исследования, необходимые финансовые и технические средства, кадры, уровень их подготовки, сроки выполнения отдельных действий и др. В результате окончательно определяется дизайн исследования, который должен способствовать достижению поставленной цели.

На сегодняшний день при организации научных исследований большое значение придается проведению так называемых *пилотных (пробных, ориентировочных) исследований*. Пилотные исследования позволяют:

- уточнить цель и рабочую гипотезу;
- сформировать программу сбора информации и макеты таблиц;
- проверить способы сбора информации и методы ее изучения;
- оценить подготовленность персонала;
- получить представление о вариативности учетных признаков;
- оценить правильность выбора дизайна исследования;
- рассчитать объем необходимых средств и сил;
- уточнить время проведения.

***Этап сбора информации и первичной статистической обработки.***

*Сбор информации* — это процесс получения исходных данных и заполнение регистрационных документов. Необходимо строго следовать разработанной программе сбора информации, не допускать нарушений правил отбора единиц наблюдения, исключения учетных признаков. В процессе сбора информации периодически оценивают ее качество, неоднократно сводят и группируют в соответствии с макетами таблиц. Такие действия называют *первичной статистической обработкой данных исследования*. Продолжительность этапа в зависимости от дизайна исследования может колебаться от нескольких часов (расследование вспышки) до нескольких десятков лет (проспективное когортное исследование). В общем случае сбор данных продолжается столько времени, сколько нужно для получения необходимого объема информации, предусмотренной научной программой исследования.

***Заключительный этап*** исследования включает окончательную статистическую и логическую обработку полученной информации, организацию полученных данных и описание исследования, формулирование выводов (заключения), рекомендаций по применению полученных результатов. Несмотря на разнообразие статистических методов, выбор конкретного метода должен быть строго статистически и логически обоснован. Нарушение этого правила неминуемо приведет к ошибочным выводам.

Для изучения собранной информации и представления результатов исследования большое значение имеет так называемая *организация данных*, т. е. их табличное и графическое отображение. В ходе заключительного этапа создают новые таблицы, в которых обязательно указывают результаты статистической оценки различий сравниваемых величин. Графическое отображение полученной информации позволяет продемонстрировать имеющиеся в таблице особенности (закономерности) динамики и структуры изучаемого явления. Однако необходимо учитывать, что неправильно построенные диаграммы могут существенно или даже полностью исказить имеющиеся в таблицах закономерности.

Описание исследования (отчет) подразумевает детальное отражение всего хода работы.

Формулирование выводов (заключения) основывается на результатах статистического и логического изучения всей собранной информации.

**Дизайн исследования (или структура исследования).** Под *дизайном* исследования понимают все особенности проведения конкретного исследования, предусмотренные его планом. Эти особенности обозначают многочисленными терминами, и только их сочетание позволяет отразить все характерные черты исследования. Многообразие видов и различия в организации и проведении эпидемиологических исследований представлены на рис. 1 и в табл. 3.

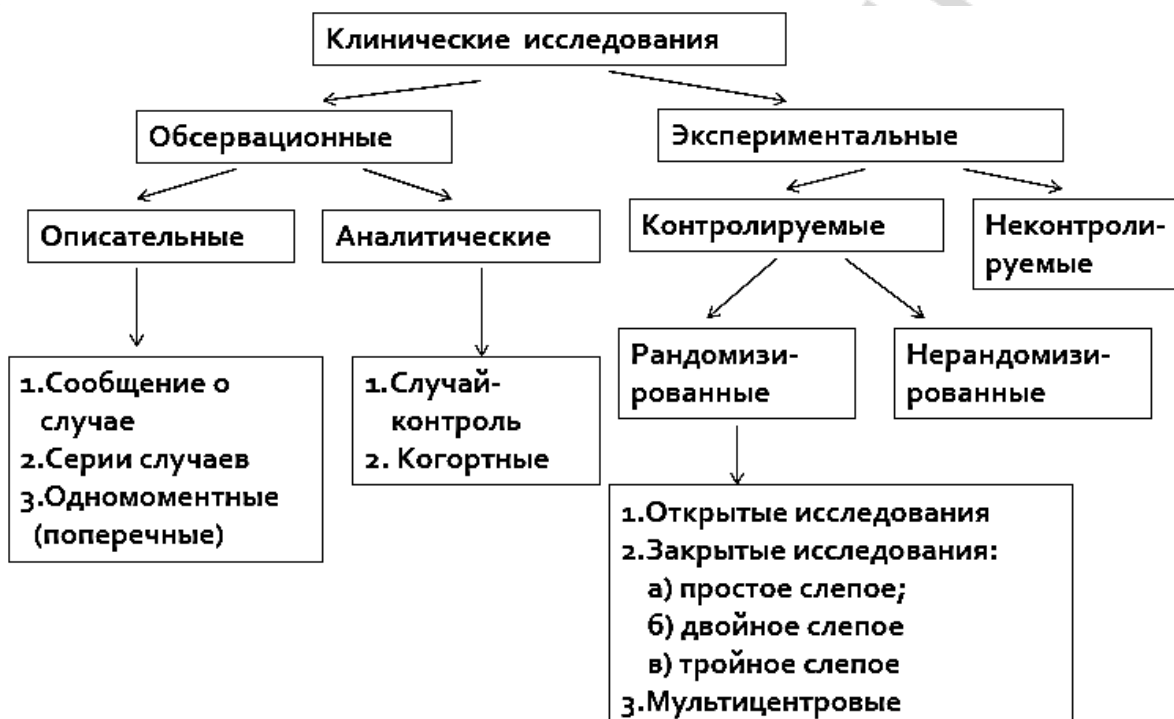


Рис. 1. Типы клинических исследований (первичные)

Таблица 3

**Основные термины, характеризующие особенности исследований**

Классификационный признак	Название исследования в соответствии с классификационным признаком
Цель исследования: – описать явление, относящиеся к предметной области исследования; – объяснить выявленные проявления заболеваемости и т. д.	Описательное (проявления и исходы). Аналитическое (связь экспозиции и исхода)
Общенаучный метод: – наблюдение; – эксперимент	Наблюдательное. Экспериментальное (полевое или клиническое испытание)



Классификационный признак	Название исследования в соответствии с классификационным признаком
Объем изучаемого явления: – все явление (генеральная совокупность); – специально выбранная часть явления	Сплошное. Выборочное
Использование метода случайной выборки для формирования групп: – используется; – не используется	Рандомизированное. Нерандомизированное
Вид познавательной деятельности: – научная (специальная); – обыденная	Научное (специальное). Рутинное
Наличие изучаемых случаев (болезни, смерти и др.) к началу исследования: – случаи уже состоялись; – предполагается появление случаев; – случаи состоялись, но также предполагается появление новых случаев	Ретроспективное. Перспективное. Комбинированное
Направление поиска причинно-следственных связей: – от причины к следствию; – от следствия к причине	Когортное. «Случай-контроль»
Время проведения исследования: – какой-либо момент; – какой-либо период	Одномоментное (поперечное). Динамическое (продольное)
Место проведения исследования: – в клинике и других организациях здравоохранения; – вне клиник	Клиническое. Полевое

*Описательное исследование* предусматривает получение описательных данных, т. е. сведений о проявлениях заболеваний и исходах. Такое исследование может быть самостоятельным, но полученные новые описательные данные побуждают тех же или других исследователей к продолжению исследования, чтобы объяснить выявленные проявления заболеваемости. Поэтому описательное исследование является, как правило, только первой частью полноценного исследования, обязательно включающего аналитическую часть.

*Аналитическое исследование* посвящено выявлению причин возникновения и распространения заболеваний. Процесс поиска соответствует общенаучным представлениям о двух приемах (направлениях) выявления связей между предполагаемой причиной и следствием. Первый прием — *от следствия к причине*. При его использовании, отталкиваясь от состоявшегося следствия (например, болезни), пытаются в прошлом найти события, которые можно было бы рассматривать как причины этого следствия. Второй

прием — *от причины к следствию*. Ориентируясь на воздействие предполагаемой причины, ожидают появления причинно обусловленного следствия.

В соответствии с приемами поиска причин разработаны два типа аналитических исследований: «случай-контроль» и когортное исследование.

*Исследование «случай-контроль»* — аналитическое ретроспективное исследование, цель которого выявление факторов риска изучаемой болезни (явления). Основную группу отбирают из лиц с изучаемым заболеванием, контрольную группу составляют лица, не страдающие данной нозологией. Факт воздействия изучаемых факторов риска определяют по архивным данным (истории болезни, амбулаторные карты и др.), по результатам опроса людей в сравниваемых группах, их родственников, персонала.

*Когортное исследование* — аналитическое исследование, в котором определенную когорту лиц наблюдают в течение определенного периода с целью выяснить, что с лицами, включенными в исследование, произойдет в дальнейшем. Этот вид исследования позволяет оценить относительный риск возникновения (распространения) болезни, связанный с предполагаемыми факторами риска.

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

Во время *экспериментального исследования*, напротив, предусмотрено контролируемое и воспроизводимое вмешательство в естественное развитие заболеваемости с целью выявления ее причин, условий, факторов.

Наиболее оптимальный дизайн экспериментальных исследований — *рандомизированные контролируемые испытания (РКИ)* в двух вариантах — клиническом и полевом.

*Рандомизированное контролируемое клиническое исследование* — это вариант экспериментального исследования, основанный на принципах проведения проспективного когортного исследования, предназначенный для оценки потенциальной эффективности средств (включая иммунобиологические), способов лечения и диагностики состояний/заболеваний. *Клиническое испытание* связано с местом проведения исследования, его применяют лишь для обозначения проводимых в клинике/центре экспериментов.

*Рандомизированное контролируемое полевое испытание*, или строго контролируемый эпидемиологический опыт — это экспериментальное изучение в полевых условиях потенциальной эффективности любых средств (способов), предупреждающих возникновение болезни. *Полевое исследование* проводят вне организаций здравоохранения. Его масштабы весьма разнообразны: от расследования небольшой вспышки до общенационального исследования. Полевое исследование может быть: описательным и аналитическим; наблюдательным и экспериментальным; сплошным и выборочным; рутинным и научным; ретроспективным и проспективным; одномоментным и динамическим.

*Рутинным* считается любое эпидемиологическое исследование, соответствующее служебным обязанностям. Оно не предусматривает получения новых научных данных, наоборот, рутинное исследование проводится в рамках существующих на данный момент научных представлений о причинах возникновения и распространения болезни. Типичный пример: расследование вспышки инфекционной болезни, когда поиск причины ее возникновения основывается на существующем научном представлении обо всех возможных причинах таких вспышек.

*Научное* (специальное) исследование организуется именно для получения (подтверждения) новых данных.

*Ретроспективное* исследование основано на изучении информации о возникших случаях болезни за какой-либо период времени в прошлом, при этом используется первый прием поиска причинно-следственных связей — от следствия к причине. Основным источником информации служит существующая система регистрации и учета заболевших лиц. Ретроспективное исследование может быть как описательным, так и аналитическим.

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

*Одномоментные* (поперечные) исследования могут быть как описательными, так и аналитическими. Главная цель этих исследований — получение информации о заболеваемости населения какой-либо болезнью за ограниченный отрезок времени, при необходимости такие исследования могут повторяться. Так как одномоментным исследованием предусмотрено выявление всех случаев болезни, существующих на данный момент, его также называют исследованием на распространенность (пораженность), а результаты одномоментного исследования нередко выражаются в показателях PRM. Если выявленные случаи связывают с влиянием какого-либо фактора риска, исследование может стать аналитическим.

*Динамическое* (продольное) исследование предусматривает систематическое изучение информации о заболеваемости среди одной и той же группы населения. При этом исследование может быть непрерывным или повторяться через короткие промежутки времени. Типичный пример динамического исследования — рутинный оперативный и ретроспективный анализ заболеваемости населения, проводимый специалистами центров гигиены и эпидемиологии.

Ни один из перечисленных терминов не может самостоятельно раскрыть все особенности проведения исследования. Выбор метода исследо-

вания напрямую зависит от поставленных исследователями цели и задач. По характеру изучаемых данных и предполагаемых результатов *описательные фармакоэпидемиологические исследования* разделяют на:

- качественные, в которых изучаются критерии использования ЛС (продолжительность, рациональность выбора и т. д.);
- количественные, в которых для унификации трактовки количественных характеристик применения ЛС используют международные системы, такие, как АТС и DDD.

Среди методов *описательных фармакоэпидемиологических исследований* выделяют следующие:

- описание случая — единичное описание какого-либо исхода, чаще всего связанного, по мнению исследователя, с приемом ЛС (например, развитие нежелательной серьезной реакции). В качестве исследователя могут выступать практические врачи, а также организации здравоохранения различного уровня. Результаты подобного исследования имеют наименьший уровень доказательности;
- описание серии случаев, по своей сути похожих на предыдущий метод, но, в отличие от него, описание исхода осуществляется несколькими исследователями. Уровень доказательности результатов невысокий;
- изучение долговременных тенденций предполагает их сопоставление в использовании ЛС и частоты регистрации нежелательных явлений с последующей оценкой их взаимосвязи. В этих исследованиях не учитывается влияние индивидуальных факторов пациентов (возраст, пол, коморбидный фон и т. д.) на вероятность развития изучаемого явления.

Среди методов *аналитических фармакоэпидемиологических исследований* выделяют следующие:

- «случай-контроль»;
- когортные исследования;
- опросы.

К исследованиям по использованию ЛС относят:

- *обзор/оценку использования ЛС*. В качестве критериев используются показания к назначению, рациональность выбора и режим дозирования, необходимость мониторинга, наличие эквивалентных по эффективности ЛС с лучшим профилем безопасности;
- *обзоры потребления ЛС*. Позволяют получить количественные данные об использовании и структуре ЛС на разных уровнях (организация здравоохранения, город, область, регион, государство);
- *программу использования ЛС*. Представляет собой долгосрочный проект, направленный на улучшение качества лекарственной терапии. На первом его этапе осуществляется сбор, анализ и интерпретация данных об использовании ЛС, на втором этапе разрабатывается и внедряется комплексная программа (административные и образовательные мероприятия),

направленная на улучшение использования ЛС, на третьем этапе проводится контроль эффективности разработанных мероприятий путем повторного анализа данных по использованию.

К вторичным типам фармакоэпидемиологических исследований относят систематические обзоры и мета-анализы.

**Систематические обзоры** — научные исследования, в которых синтезируются результаты оригинальных клинических исследований. *Цели:*

- повышают достоверность научных фактов путем увеличения статистической мощности объединенных исследований;

- дают обобщенную оценку исследований однотипных вмешательств с различающимися результатами;

- позволяют уменьшить объем информации, предназначенной для конечного пользователя — врача/провизора.

Основные характеристики систематического обзора представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Основные характеристики систематического обзора**

Характеристика	Систематический обзор
Освещаемые вопросы	Конкретный клинический вопрос
Стратегия поиска литературных источников	Всеобъемлющая, определяется протоколом исследования
Оценка качества включаемых исследований	Присутствует
Отбор фактов для включения в обзор	В соответствии с критериями включения
Обобщение данных	Часто количественное (мета-анализ)

*Этапы составления систематического обзора* включают:

- поиск всех представленных публикаций по теме обзора;
- выявление из всех имеющихся публикаций наиболее надежных в плане строгости методик;

- оценку соответствия статьи заранее установленным критериям качества;

- объединение результатов исследований: качественное; количественное — мета-анализ;

- оценку результатов.

**Мета-анализ** — это количественный анализ объединенных результатов различных эпидемиологических исследований по оценке воздействия одного и того же фактора. Он предусматривает количественную оценку степени согласованности или расхождения результатов, полученных в разных исследованиях.

**Сбор данных.** Источниками информации для планируемого исследования могут служить:

- медицинская документация, заполняемая врачами (амбулаторные карты, истории болезни и др.);

- документы бухгалтерской отчетности аптечной сети и представительств фармацевтических компаний в регионе;
- документация о расходовании ЛС организациями здравоохранения;
- результаты опросов или анкетирования врачей и пациентов;
- регистры пациентов с определенными заболеваниями либо потребностью в конкретном виде терапии;
- данные выполненных ранее РКИ, мета-анализов и систематических обзоров;
- маркетинговые исследования.

Сбор данных может осуществляться ретроспективно (по архивным данным) и проспективно (специально для целей конкретного исследования) путем регистрации назначений ЛС, сбора данных о заболевании и исходах терапии, индивидуальных характеристиках пациентов и лиц, определяющих практику и модели применения ЛС (медицинский персонал, провизоры и т. п.), путем заполнения регистрационных карт на бумажных и/или электронных носителях, проведения опросов. Выбор способа сбора данных определяется целью и задачами исследования и зависит от численности обследуемых единиц, уровня подготовки организаторов исследования. При сборе информации для клинического исследования внимание должно быть уделено соблюдению правил регистрации, охвату всех включенных в исследование лиц (единиц наблюдения), достоверности собранных данных. Нельзя нарушать порядок отбора единиц наблюдения, пропускать их или исключать отдельные случаи, подменять отдельные единицы наблюдения другими.

**Частота отклика.** *Отклик* — это доля лиц в популяции (группе), согласившихся на участие в исследовании, например, вернувших заполненные опросники (анкеты). Низкий отклик может означать повышенную вероятность систематической ошибки в связи с включением в исследование только небольшой части людей, отобранных помимо воли исследователя. Уровень отклика, который является приемлемым, зависит и от изучаемого вопроса, и от популяции, относительно которой этот вопрос задается. Доля людей (отклик), которые откликаются на просьбу поучаствовать в исследовании, в идеале должен быть **не менее 80 %**. Именно эти люди будут принимать активное участие в эксперименте, будут аккуратны и исполнительны. Это свойство называют *комплаенсом* (согласием).

**Создание опросников.** Опросы предусматривают использование специальных анкет (опросников), которые отличаются по своим характеристикам валидности и добротности. Они могут быть специфическими (относительно какой-то конкретной патологии) и неспецифическими (изучающими, например, общее качество жизни). По временным характеристикам опросы, как правило, бывают одномоментными.

В зависимости от области применения опросники (анкеты) могут быть общего и специального назначения.

В медицине *общие опросники* применимы:

- для респондентов детей и взрослых;
- для заболевших лиц и здоровых.

*Специальные опросники* включают опросники:

- по разным областям медицины (онкология, неврология и т. д.);
- по нозологии (рак молочной железы, пневмония и т. д.);
- специфичные для изучения определенного состояния или заболевания.

Исследователю необходимо объяснить участнику эксперимента (респонденту) как правильно заполнить опросник, желательно без пропуска ответов. В случае пропусков в ответах исследователь должен выяснить их причину, так как ответ может быть пропущен респондентом случайно. Если участник исследования затрудняется ответить на вопрос, то он может получить разъяснение у исследователя (врача). Если респондент (участник исследования) осознанно не желает отвечать на какие-либо вопросы, необходимо сохранить за ним это право. Врач, проводящий исследование с помощью анкет (опросников), должен иметь график обследования и заранее планировать проведение опроса в соответствии с установленной схемой исследования (по точкам). Пропуск точек обследования ухудшает качество исследования. В личной беседе с участниками исследования следует строго придерживаться норм врачебной этики и деонтологии, проявлять тактичность, вежливость и внимательное отношение к каждому респонденту. От медицинского работника требуется краткое, лаконичное и доброжелательное разъяснение вопросов анкеты, вызвавших затруднения.

**Сплошные и выборочные исследования.** Идея проведения сплошного исследования связана со стремлением получить исчерпывающую информацию об изучаемом явлении/состоянии.

*Сплошные эпидемиологические исследования* — это исследования, проводимые в объеме генеральной совокупности, которую в эпидемиологии чаще обозначают термином популяция. Несмотря на изучение явления в полном его объеме, не следует думать, что результаты сплошного исследования заведомо точнее выборочного. Точность результатов зависит от многих факторов. Например, если сплошное исследование является крупномасштабным, значит, в его проведении участвует значительное число сотрудников, стандартизировать квалификацию которых достаточно сложно, это скажется на результатах исследования. Главными же недостатками сплошных исследований являются большие затраты времени, сил и средств, нередко невозможность их качественного проведения, поэтому часто исследователь не может изучать всю популяцию или всю профессиональную группу, или всех лиц с данной болезнью. Единственным доступным методом исследования в данном случае является обследование приемлемых по размерам групп населения.

Преимущество *выборочного исследования* перед сплошным в том, что при правильной организации достоверные данные можно получить, затратив гораздо меньше сил, средств и времени. При проведении выборочных исследований за счет их меньшего объема гораздо легче проконтролировать получение унифицированной и качественной информации, свести возможные ошибки к минимуму. Тщательное планирование не только медицинского эксперимента, но и размера выборки, гарантирует получение выводов, которые можно с уверенностью распространить в дальнейшем на всю генеральную совокупность. Численность выборки зависит в первую очередь от характера исследования.

Выборочные исследования основаны на данных, полученных при изучении заболеваемости относительно небольшой части населения, — *выборки*. Одно из обязательных условий надежности исследования — сопоставимость сравниваемых групп. На их основании делают выводы об особенностях изучаемого явления во всей популяции (генеральной совокупности), из которой данная выборка была сформирована. Таким образом, *цель выборочных исследований* — получить репрезентативную (статистически достоверную) информацию, которую можно было бы экстраполировать на всю популяцию.

Корректность данных напрямую зависит от репрезентативности выборки, которая, прежде всего, определяется правильным выбором генеральной совокупности. Впоследствии из генеральной совокупности выбирают часть единиц наблюдения. По желанию исследователя генеральная совокупность может быть ограничена различными признаками: временем, территорией, возрастом, профессией и другими социальными и биологическими признаками людей. Кроме того, репрезентативность выборки обеспечивается:

- необходимой численностью (объемом, размером) выборки;
- соблюдением принципа рандомизации.

*Численность* выборки зависит от многих составляющих, в первую очередь от характера исследования. Если цель исследования — оценка заболеваемости среди населения, то необходимо:

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

– приблизительно знать частоту заболеваний, которая может быть обнаружена.

Если численность популяции неизвестна, размер выборки рассчитывают по формуле:

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



Если известна численность популяции, размер выборки рассчитывается по формуле:

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

где (для обеих формул) **n** — искомая численность выборки; **N** — численность популяции (совокупность населения, обладающая данным признаком или которому присуще данное явление); **t** — критерий достоверности (чаще всего он равен 1,96, при округлении — 2); **I** — предполагаемая частота явления; **q** = (**R** – **I**), где **R** — используемая размерность показателя **I**; **Δ** — выбранная предельно допустимая ошибка показателя. Обычно составляет не более 25 % от величины показателя (**I**).

Второе условие достижения репрезентативности выборки — *принцип рандомизации*. Рандомизация обеспечивает случайный отбор из числа лиц, представляющих генеральную совокупность. Другими словами, *рандомизация* — это равный шанс каждой единице наблюдения из генеральной совокупности попасть в выборку, что снижает вероятность непреднамеренного искажения состава выборки. Соблюдение принципа рандомизации обеспечивается различными способами формирования выборки, его выбор зависит от: дизайна исследования; предполагаемой точности результатов; объема генеральной совокупности; возможности применения самого точного метода и других объективных и субъективных причин.

Формировать выборку можно различными путями:

– *простая случайная выборка*. Выбор с помощью генератора случайных чисел необходимого количества объектов из популяции;

– *интервальная выборка*. Случайным образом выбирают начальную точку в генеральной совокупности, а затем берут каждый второй, пятый или десятый объекты (в зависимости от того, каких размеров группы требуются в исследовании). Интервальная выборка не является случайной, так как никогда не исключается вероятность периодических повторений данных в рамках генеральной совокупности;

– *стратифицированная выборка*. Предполагает, что популяция состоит из нескольких различных групп и эту структуру следует воспроизвести в экспериментальной группе. Например, если в популяции соотношение мужчин и женщин 30 : 70, тогда в стратифицированной выборке их соотношение должно быть таким же. Это значит, что из популяции выбирают субъектов не просто случайным образом, а увеличивают в выборке долю тех лиц, которые обладают интересующими исследователя характеристиками, обычно экстремальными и редкими;

– *кластерная выборка*. Используется в случае, когда получение полной информации о генеральной совокупности затруднено из-за ее размеров. Тогда выборка формируется из нескольких групп, входящих в популяцию;

– *квотная выборка*. Аналогична стратифицированной выборке, но распределение объектов не соответствует таковому в популяции.

**Анализ данных.** Анализ результатов исследования проводится с использованием различных статистических методов. О достоверности и информативности результатов, полученных в ходе клинических исследований, судят по принятым в доказательной медицине уровням и значениям достоверности и доказательности. Согласно рекомендаций Международного комитета экспертов АСС/АНА по степени обоснованности, доказательства по уровню значимости распределяются на классы, а доказанность соответствует нескольким уровням.

***Значение доказательств:***

*Класс I* — доказательства и/или соглашение экспертов о том, что лечебное (профилактическое) или диагностическое вмешательство полезно и эффективно;

*Класс II* — противоречивые данные и/или расхождение мнений экспертов о пользе/эффективности лечения (профилактики) или диагностических мероприятий:

*IIa* — значимость доказательств/мнений скорее в пользу вмешательства;

*IIб* — польза или эффект менее убедительны;

*Класс III* — доказательства и/или соглашение экспертов о том, что лечебное (профилактическое) или диагностическое вмешательство неэффективно и может быть опасно.

***Уровни доказанности:***

**A** — по крайней мере, два рандомизированных исследования, поддерживающих рекомендации;

**B** — одно рандомизированное исследование и/или мета-анализ нерандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации;

**C** — консенсус мнений экспертов.

## **ОСНОВНЫЕ ВАРИАНТЫ АНАЛИТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**Исследование «случай-контроль».** *Цель* исследования «случай-контроль» (ИСК) — установление наличия связи между клиническим исходом и предшествующим воздействием факторов риска.

Данный дизайн используется для выявления причинно-следственных связей, которые изучаются не во всей популяции, а в выборке из нее. Связь между фактором риска и заболеванием устанавливается путем сравнения заболевших лиц и здоровых по отношению к тому, насколько часто в обеих группах регистрировалось воздействие «подозреваемого» фактора риска.

Другими словами, в исследованиях «случай-контроль» *вероятность существования причинно-следственной связи обосновывается различной*

распространенностью (встречаемостью) предполагаемого фактора риска в основной и контрольной группах.

В основе ИСК лежит следующее соображение: «Если поражение некоторым фактором является более распространенным среди случаев, чем среди контролей, то это воздействие может быть связано с заболеванием/состоянием, и возможно является причиной».

В ИСК *поиск причинно-следственных связей идет в направлении от следствия к предполагаемой причине.*

Исследование «случай-контроль» может быть *только ретроспективным*, так как проводится на основе архивных данных (рис. 2). Чаще всего источником информации в ИСК выступают истории болезни или амбулаторные карты, находящиеся в организациях здравоохранения, воспоминания пациентов, их родственников в рамках интервью или по результатам анкетирования. В настоящее время данный вид исследований всё чаще проводят для предварительного изучения причинно-следственных связей между предполагаемым фактором риска и конкретным заболеванием. В дальнейшем данная проблематика рассматривается в рамках когортных исследований (КИ).

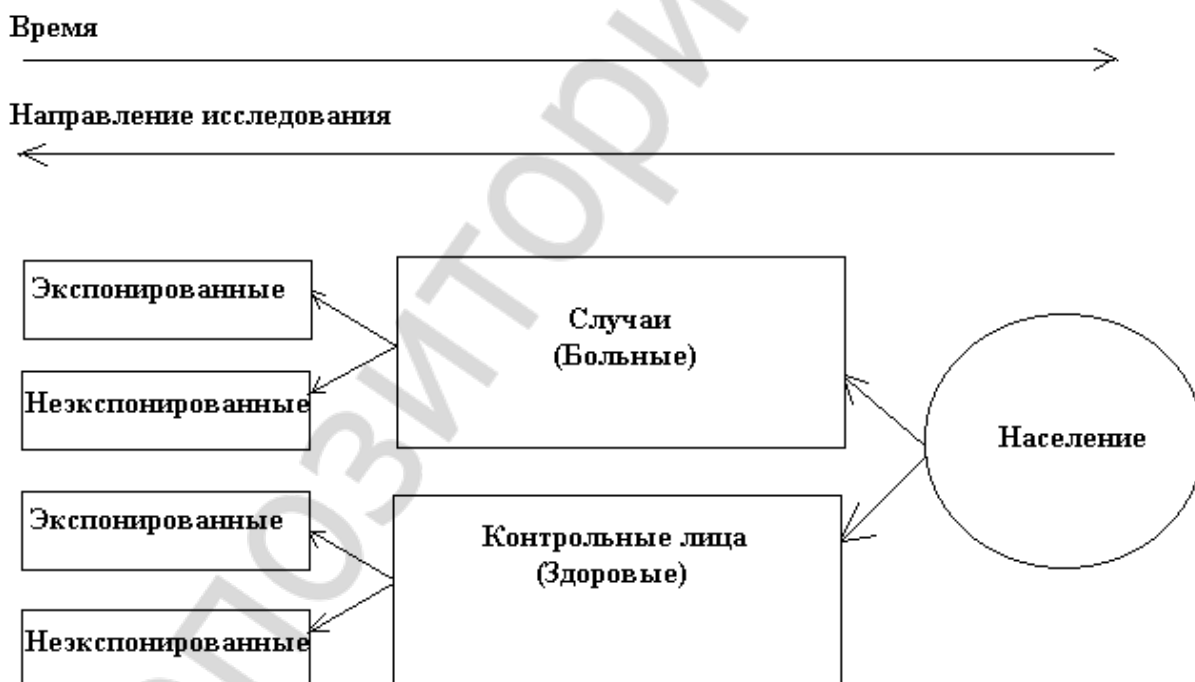


Рис. 2. Схема исследования «случай-контроль»

Гипотеза, проверяемая в исследовании, может иметь разное происхождение. Обычно она вытекает из наблюдений, указывающих на связь заболевания/состояния с некоторым признаком, или из существующих представлений о причине заболевания (состояния).

## **Этапы проведения исследования «случай-контроль»:**

1. **Формулирование научного вопроса.** Любое исследование начинается с разработки протокола. *Протокол* — документ, который описывает цель и задачи, схему, методологию, статистические аспекты и организацию исследования. Стоит отметить, что это самый важный документ исследования.

2. **Выбор базы исследования.** Исследование «случай-контроль» начинают с *определения генеральной совокупности*, т. е. той части популяции, в отношении которой будут проводить исследование. Здесь важно учитывать такие индивидуальные характеристики потенциальных участников, как пол, возраст, принадлежность к расе, место работы, вредные привычки, территория проживания изучаемой группы населения и время экспозиции негативных факторов. Из генеральной совокупности формируют выборку, которая будет включать лиц, относящихся к основной и контрольной группам.

*Первичная база исследования* — база, которая была определена еще до того, как исследователь начал формирование выборки. Первичная база предпочтительнее, так как из этой базы будут отобраны и случаи, и контроли.

*Вторичная база исследования* — база не определена и ее характеристики неизвестны до того, как начнется формирование выборки. Исследователь сначала формирует выборку (находит случаи для исследования), а затем по ним определяет, какая база исследования, то есть какая популяция и с какими характеристиками, могла бы быть источником этих случаев.

3. **Идентификация случаев** проводится согласно стандартному определению случая, зависит от исследователя и поставленного научного вопроса. В идеале должны быть выявлены все случаи в генеральной совокупности. Выборка случаев должна быть независимой от наличия или отсутствия изучаемой экспозиции и должна быть репрезентативной для базы исследования.

*Критерии включения* определяют главные характеристики, которые должны быть представлены в интересующей исследователя конкретной группе случаев. *Критерии исключения* направлены на обеспечение безопасности исследования благодаря исключению тех людей и факторов, которые могут оказать влияние на результаты исследования, исказив их. Например, в исследовании синдрома врожденной краснухи у детей, критериями включения были: наличие беременности матери, контакт с источником инфекции (заболевший краснухой). Критериями исключения явились: отсутствие беременности у женщин, отсутствие инфицирования краснухой.

4. **Подбор группы «контроль»** осуществляется с соблюдением следующих правил:

- отобраны в той же базе;

- репрезентативны для базы исследования;
- отобраны независимо от факта воздействия на них экспозиции;
- должны иметь риск возникновения этого заболевания, но не иметь самого заболевания на момент включения в исследование;
- воздействие фактора риска должно измеряться с той же степенью точности, как и в группе «случай».

Если случаи и контроли достаточно легко доступны, выбор одинакового числа приведет к тому, что исследование будет наиболее эффективным и достоверным. Однако очень часто количество случаев, которые могут быть изучены, ограничивается редкостью изучаемого заболевания. В этих случаях статистическая достоверность может быть увеличена, если мы возьмем больше чем один контроль на один случай. Однако обычно не имеет смысла набирать более четырех или пяти контролей на один случай.

Способы отбора контролей. *Случайная выборка* (источник — регистрационные документы) может быть проведена для первичной базы исследования. Для нее характерны:

- низкий риск систематической ошибки, так как процесс отбора случаен;
- требует доступа к сведениям о населении для осуществления случайной выборки;
- высокая вероятность отказа от участия в исследовании со стороны контролей;
- вероятность различий в качестве информации об экспозиции между случаями и здоровыми контролями.

*Неслучайная выборка* (родственники, соседи, случайный набор номера телефона и др.) проводится для вторичной базы данных, когда исследуемое население не доступно для случайной выборки. Например, если случаи — пациенты с диагнозом заболевания, изучаемым в отдельной клинике, то они, скорее всего, не представляют всех случаев заболевания, встречающихся в группе населения, из которой может быть сделана случайная выборка, и поэтому необходим неслучайный отбор контролей. Другая причина использования данного метода — для уменьшения отказа контролей или улучшения сопоставимости информации об экспозиции между случаями и контролями. Контроли могут отбираться также из пациентов госпитализированных (больничные контроли) или умерших (умершие контроли) в течение периода наблюдения от других (помимо исследуемого) заболеваний. При отборе больничных контролей необходимо соблюдение следующего условия: ни данное заболевание, ни вероятность госпитализации не связаны с исследуемой экспозицией. Хотя такие схемы неслучайного отбора могут обеспечить большую сопоставимость случаев и контролей, последние не обязательно отражают распределение экспозиции во всей исследуемой группе населения, допуская таким образом вероятность

систематической ошибки. Данный метод подбора контролей должен использоваться только при отсутствии возможности применить метод случайной выборки.

Существует и другой подход к подбору контролей:

– *индивидуальный* (для каждого случая подбирается один или более контролей). Проводится по потенциальным вмешивающимся факторам (например, пол, возраст и др.), что позволяет добиться снижения вероятности систематической ошибки. Однако может и увеличить риск систематической ошибки, если фактор, по которому проходил индивидуальный подбор, связан с экспозицией. Контроли должны находиться в одинаковых условиях с соответствующими случаями на всём протяжении исследования;

– *частотный* (группа контролей к группе случаев). Частота встречаемости «факторов подбора» в группах случаев должна соответствовать таковой в группах контролей (например, 20 % случаев моложе 40 лет — 20 % контролей также должны быть представлены людьми в этой же возрастной группе).

5. *Сбор информации о воздействующем факторе* (включая информацию о потенциальных вмешивающихся факторах и модификаторах эффекта) среди случаев и контролей. Сбор информации должен быть проведен идентичными методами для всех случаев и контролей.

Многие исследования «случай-контроль» оценивают воздействие на основании того, что вспоминает сам пациент, используя опросник или интервью. Достоверность такой информации будет частично зависеть от предмета изучения. Люди достаточно хорошо помнят, где они жили в прошлом или какую работу они выполняли. С другой стороны, воспоминания о диетических привычках, вероятно, менее надежно.

Воздействие можно оценить на основании записей, полученных ранее. Например, в изучении взаимоотношений между коклюшем и последующим развитием бронхиальной астмы амбулаторные карты и истории болезней как случаев, так и контрольных пациентов необходимо искать в организациях здравоохранения. При условии, что эти записи достаточно полны, этот метод будет обычно более точным, чем тот, который зависит от памяти пациентов. В отдельных случаях можно использовать биологические маркеры воздействия. Например, в проведенном в Африке исследовании для того, чтобы оценить эффективность иммунизации БЦЖ вакциной для профилактики туберкулеза, наличие вакцинации устанавливалось на основании наличия рубчика на плече. Биологические маркеры, однако, являются полезными только в том случае, если они не меняются при последующем развитии заболевания/состояния. Например, концентрация холестерина в плазме крови, измеренная после инфаркта миокарда, не может точно отражать уровень холестерина до момента развития инфаркта.

На следующем этапе данные о наличии или отсутствии изучаемого фактора риска в основной и контрольной группах сводят в таблицу сопряженности (табл. 5).

Таблица 5

Макет таблицы сопряженности (типа 2×2, четырехпольной) для ИСК

Группы	Фактор риска в анамнезе		Всего
	есть	нет	
Пациенты, страдающие изучаемой болезнью	a	b	a + b
Пациенты, имеющие другую болезнь, или здоровые лица	c	d	c + d
Всего	a + c	b + d	a + b + c + d = N

Примечание: **a** — количество больных лиц, подвергшихся воздействию фактора риска; **b** — количество больных лиц, не подвергшихся воздействию фактора риска; **c** — количество здоровых людей, подвергшихся воздействию фактора риска; **d** — количество здоровых людей, не подвергшихся воздействию фактора риска; **a + c** — общее число лиц, подвергшихся воздействию фактора риска; **b + d** — общее число лиц, не подвергшихся воздействию фактора риска; **a + b** — общее число случаев (больных людей); **c + d** — общее число контролей (здоровых людей).

Называя эту таблицу 2×2, можно заметить, что на самом деле это таблица 3×3, но поскольку колонки и строки с суммарными величинами не несут никакой самостоятельной информации, мы оставляем их просто как колонки и строки.

Таблица сопряженности признаков позволяет выявить *наличие связи* между двумя признаками объекта, а также между фактором риска и исследуемым событием, которое по гипотезе должно быть связано с ним. Этап деления основной и контрольной группы на подгруппы можно повторять столько раз, сколько факторов риска было выявлено в результате изучения различных данных.

6. Завершающий этап исследования — *статистический и логический анализ* полученных данных и формулирование выводов.

В исследовании экспонированных и контрольных пациентов подбирают по их состоянию и затем уточняют имевший место ранее риск. У таких пациентов соответственно будут «шансы иметь или не иметь фактор риска при наличии болезни». Величину, которую вычисляют для того, чтобы определить насколько распространенным было воздействие, называют *шансы (odds)*. Ее вычисляют путем деления числа подвергшихся воздействию на число не подвергавшихся этому воздействию. Анализ начинается с того, что вычисляют шансы для каждого отдельного воздействия фактора риска в группе случаев и группе контролей отдельно. Шансы подвергнуться определенному воздействию среди случаев вычисляются следующим образом:

$$\text{Шансы для случаев} = \frac{\text{Число случаев, подвергшихся воздействию фактора}}{\text{Число случаев, не подвергшихся воздействию фактора}} = \frac{a}{b}.$$

*Шансы вычисляются как отношение количества подвергавшихся воздействию к количеству не подвергавшихся воздействию, а не как отношение всех случаев к общему количеству людей, подвергшихся воздействию. Шансы в группе контролей вычисляются аналогичным способом:*

$$\text{Шансы для контролей} = \frac{\text{Число контролей, подвергшихся воздействию фактора}}{\text{Число контролей, не подвергшихся воздействию фактора}} = \frac{c}{d}.$$

*Отношение шансов (odds ratio, OR), связанное с воздействием определенного фактора, вычисляют следующим образом:*

$$OR = \frac{\text{Шансы для случаев}}{\text{Шансы для контролей}} = \frac{a \times b}{b \times c}.$$

Согласно определению, **OR (отношение шансов)** — отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. Отношение шансов используется для представления результатов мета-анализов и исследований «случай-контроль». **Если заболевание очень редкое, то отношение шансов примерно равно относительному риску.** Значения  $OR < 1$  (от 0 до 1) соответствуют снижению риска,  $OR > 1$  — его увеличению.  $OR = 1$  означает отсутствие эффекта.

Следует отметить, что когда частота заболевания низкая, отношение шансов — это оценка относительного риска, она указывает на увеличенный (или уменьшенный) риск, связанный с подверженностью изучаемому фактору.

Как уже было указано выше в определении, если  $OR = 1$ , это значит, что шансы заболеть равны и у тех, кто не подвергался воздействию фактора риска, и у тех, кто подвергался его воздействию. Таким образом, можно считать, что при  $OR = 1$  *заболевание не связано с данным фактором риска.*

Для каждого числа из таблицы  $2 \times 2$  существует статистическая неопределенность, которая отражается на действительной величине OR. Если мы повторим это исследование на других группах случаев и контролей (опросим других людей), то и цифры в ответах на вопросы будут отличаться.

Идеального «истинного» отношения шансов для каждого фактора риска не существует. Принципиально это достижимо только в случае интервью всех случаев (при условии истинной диагностики бессимптомных форм заболевания) и всех контролей. Если так случилось, что цифры в квадратах  $a$  или  $d$  из таблицы  $2 \times 2$  завышены по сравнению с тем, какими они «должны быть», то величина OR, которую мы подсчитаем, будет слишком высокой. И наоборот, если  $b$  и  $c$  слишком большие, величина OR окажется заниженной. Точные значения OR зависят от выбранных групп.



Тот факт, что выбор групп для исследования из большой популяции подразумевает некоторую неопределенность, и приводит к необходимости применения статистических методов. Вероятный диапазон достоверных значений OR может быть достаточно легко подсчитан с помощью таблицы 2×2. Для каждого из пяти значений OR мы сначала вычисляем то, что называется *ошибкой фактора*, следующим образом:

$$\text{Ошибка фактора} = e^{1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}},$$

где  $e$  — натуральный логарифм (= 2,71828); число **1,96** необходимо для того, чтобы быть уверенным, что существует **95 %** статистическая вероятность того, что в интервале между нижней и верхней границами находится истинное значение OR, вне зависимости от выбранных для исследования групп.

Нижняя граница возможного значения OR для фактора определяется путем деления нашего, вычисленного выше, значения OR для этого фактора на ошибку фактора:

$$\text{Нижняя граница} = \frac{\text{OR}}{\text{Ошибка фактора}}.$$

Верхняя граница вычисляется путем умножения значения OR на ошибку фактора:

$$\text{Верхняя граница} = \text{OR} \times \text{ошибка фактора}.$$

Рассчитанный интервал, заключенный между нижней и верхней границами, и есть *95 % доверительный интервал (95 % ДИ)*.

Согласно определению, **доверительный интервал (ДИ)** — диапазон колебаний истинных значений в популяции. Величины, полученные в исследованиях на выборке больных, отличаются от истинных величин в популяции вследствие влияния случайности. *Так, 95 % ДИ означает, что истинное значение величины с вероятностью в 95 % лежит в пределах рассчитанного интервала.* Доверительные интервалы помогают сориентироваться, соответствует ли данный диапазон значений представлениям исследователя о клинической значимости эффекта и каких результатов можно ожидать, применив описанную методику на сходной группе пациентов.

Для того чтобы ДИ имел числовое отображение, условились, что он равен такому диапазону, в который попадает 95 % параметров. То есть вероятность того, что величина находится вне доверительного интервала, меньше 5 %. При этом это относится не к выборке, которую мы можем сплошь и поперек измерить, а к популяции, многие из членов которой нам не доступны. Иными словами этот термин можно интерпретировать следующим образом: *«В результате анализа выбранных групп случаев и контролей мы с 95 % уверенностью можем утверждать, что истинное*

значение  $OR$  для всей популяции находится в интервале между верхней и нижней границами».

*Примечание.* Описанный выше способ вычисления ДИ можно применять только в том случае, если все величины в таблице  $2 \times 2$  будут больше или равны 10. Если хотя бы одна величина будет меньше 10, то вычисленный ДИ будет значительно уже. Для случаев, когда хотя бы одно из значений в таблице меньше 10, необходимо пользоваться точным **критерием Фишера** (обычно расчет проводят при помощи компьютерных программ, так как вычисление даже маленьких чисел в таблице сопряженности требует значительных затрат времени из-за необходимости подсчета факториалов). Также необходимо отметить, что для расчетов по этой формуле необходимо знать *абсолютные количества* исследуемых, которые не могут быть заменены процентными соотношениями в группе.

В большинстве эпидемиологических исследований мы изучаем ограниченную группу населения, а затем экстраполируем полученные результаты на целую популяцию. Например, время развития СПИДа у ВИЧ-инфицированных людей было изучено на одной группе пациентов, а затем методом экстраполяции перенесено на других ВИЧ-позитивных людей; титры антител к вирусу кори были исследованы в ограниченной группе детей, а результаты были экстраполированы на всех детей этого возраста; применение новых антибактериальных ЛС проводят в одной группе лиц, а затем результаты экстраполируют на пациентов с данной патологией. В каждом из этих случаев нет необходимости в доверительных интервалах, *если хотели точно описать только те группы, которые мы изучали*, но поскольку обычно результаты затем применяют к более широким группам населения, то необходимо рассчитывать доверительные интервалы.

#### **Достоинства ИСК:**

1. *Кратковременные.* Длительность исследования напрямую зависит от производительности персонала, участвующего в исследовании. Для получения выводов не нужно, как в когортном исследовании, проводить наблюдение в течение периода, превышающего латентный период развития болезни.

2. *Экономически целесообразные* — малозатратные по сравнению с когортными исследованиями. При изучении редких заболеваний в когортном исследовании пришлось бы подобрать когорту из сотен тысяч людей, наблюдать их длительное время. Это повлекло бы за собой значительные временные, материальные и моральные затраты.

3. *Содержит меньшее количество лиц*, включенных в исследование, по сравнению с когортными исследованиями.

4. *Ниже вероятность случайной ошибки* при адекватном подборе и размере контрольной группы.

5. Позволяет изучить *редкие заболевания/синдромы*.

6. Позволяет изучить *заболевания с длительным индуктивным периодом* (временем между экспозицией и появлением исследуемого заболевания).

**Недостатки ИСК:**

1. Исследование *только одного заболевания*.

2. *Трудности отбора группы «контроль»*. Необходимо учитывать, что контролем может быть любой, кто имел такие же возможности быть инфицированным, как и тот, кто представляет собой «случай».

3. Возникновение *систематических ошибок* воспоминания (ретроспективный сбор информации) и отбора (при неслучайном подборе контролей). Данное ограничение привело к тому, что в настоящее время исследование «случай-контроль» рассматривается как удобный метод генерирования гипотез, которые затем должны быть подтверждены когортными исследованиями. Однако величина возникающих ошибок может быть значительно снижена за счет адекватного подбора (расширения) контрольной группы.

4. *Меньшая информативность*.

5. Можно рассчитать *только отношение шансов*.

6. Информация *о воздействии фактора* собрана не в исследуемой группе, а в выборке, *то есть ее фракции*.

**Понятие о причинности.** Дэвид Юм (1711–1776) определил «причину как событие, вслед за которым наблюдается другое, и когда после всех событий, подобных первому, наблюдаются события, подобные второму». Согласно этому рассуждению, *причина всегда предшествует следствию и является необходимым условием его возникновения*. Однако в медицине известны случаи, когда действие какого-либо болезнетворного фактора не приводит к возникновению заболевания.

В медицине существуют две концепции причинности:

– концепция *«единственной причины» (моноказуальная концепция)*, согласно которой у каждой болезни есть одна причина, а отдельная причина вызывает одну болезнь;

– концепция *«множественности (комплекса) и сочетанного действия причин»*, по которой многие болезни имеют несколько причин, а отдельная причина может вызывать разные болезни.

Результатом обобщения данных о возможных причинах болезней стала **концепция причинности**, основой которой является представление о множественности причин возникновения и распространения болезни и их сочетанном действии. Согласно этой концепции, риск возникновения и распространения болезни, особенно неинфекционной, чаще всего связан с сочетанным взаимосвязанным влиянием комплекса факторов, причинная активность которых проявляется по-разному. Это четко можно увидеть при рассмотрении временной иерархии причин.

При изучении этиологии и патогенеза болезни стремятся не просто выявлять причины, а распределять их во временной зависимости в порядке последовательности их влияния. Чтобы подчеркнуть различную степень причинной зависимости болезни (заболеваемости) от каких-либо факторов, кроме термина «причина», применяют термины «необходимые причины», «достаточные причины», «составляющие причины», «дополнительные причины» и «факторы риска».

*Необходимой* считается причина (или причины), если при ее отсутствии невозможно возникновение и/или распространение болезни. Так, в этиологии инфекционных болезней необходимыми являются их возбудители. Например, без заражения вирусом гриппа невозможно возникновение отдельных случаев гриппа. В то же время эпидемия гриппа не возникнет в отсутствии необходимого количества восприимчивых лиц.

*Достаточным* называют комплекс тех причин, в присутствии которых неизбежно происходит возникновение и/или распространение болезни. Достаточные причины редко, но бывают единичными. Например, считается, что заражение человека вирусом бешенства при отсутствии экстренной иммунизации неминуемо приведет к смерти.

Однако, как уже упоминалось, риск возникновения и распространения болезни, особенно неинфекционной, чаще всего связан с комплексным влиянием нескольких факторов. При этом все факторы, образующие достаточную причину, называют *составляющими причинами*.

На первый взгляд менее сложным кажется комплекс причин распространения инфекционных болезней. Достоверно известно, что распространение антропонозов невозможно без наличия резервуара (источника) инфекции, соответствующего способа передачи возбудителя (механизма передачи) и восприимчивого коллектива. Другими словами, источник инфекции, механизм передачи и восприимчивый коллектив — это составляющие, более того, необходимые причины.

Но является ли сочетание необходимых причин распространения инфекционных болезней одновременно и достаточной причиной? Нет, поскольку каждая необходимая причина представляет лишь потенциальную опасность. Для реального процесса распространения инфекций необходимо не просто наличие трех указанных необходимых причин, но и неразрывная их связь, которая в большинстве случаев осуществляется за счет социальных факторов. Последние, превращая потенциальную опасность необходимых причин в реальную, способны и резко ухудшить эпидемическую обстановку, и снизить заболеваемость до минимума. Именно активность социальных факторов в комплексе достаточной причины определяет интенсивность распространения антропонозов.

Для объяснения причинности создано несколько ее моделей, т. е. намеренно упрощенных представлений о причинно-следственных связях

факторов и болезни. Одна из таких моделей (К. J. Rothman, 1976), которая демонстрирует, что возникновение (распространение) какой-либо болезни связано с влиянием многих составляющих причин, представлена на рис. 3.



Достаточная причина 1      Достаточная причина 2      Достаточная причина 3  
 Рис. 3. Структура причин гипотетического заболевания (К. J. Rothman, 1976)

На схеме представлено гипотетическое заболевание, возникающее под влиянием трех достаточных причин, обозначенных кругами. Каждая достаточная причина формируется из пяти составляющих причин, обозначенных секторами с буквами, причем большинство составляющих причин в разных кругах различно. Только причина А встречается в каждой достаточной причине, поэтому лишь ее следует считать необходимой причиной данной болезни. Остальные составляющие причины рассматриваются как дополнительные. Таким образом, дополнительная причина — это любая составляющая, кроме необходимой причины.

Каждая причина формирует соответствующую часть заболеваемости, которую называют *этиологической долей (EF)*. Этиологическая доля — это удельный вес (доля) тех случаев болезни, которые могли быть предотвращены при отсутствии влияния фактора риска.

Схема очень удобна для демонстрации возможностей медицины в профилактике заболеваний. Чтобы предупредить возникновение болезней, совсем не обязательно дожидаться выяснения всех составляющих причин. Исключение влияния всего одной составляющей причины вызывает эффект, равный эффекту исключения влияния тех достаточных причин, в которые входит данная составляющая. Так, исключение только причины А на схеме Ротмана, которая является не только составляющей, но и необходимой, приведет к полному предотвращению всех случаев данной болезни. В то время как исключение дополнительной причины Е приведет к прекращению действия лишь одной из трех достаточных причин, обозначенной цифрой 1, что снизит заболеваемость на величину этиологической доли именно этой достаточной причины. Исключение дополнительной причины В, а следовательно, и устранение влияния первой и второй достаточной причины предотвратят случаи данной болезни на величину, равную сумме этиологических долей этих достаточных причин.

**Когортные аналитические исследования.** В разных областях деятельности человека понятие когорты имеет свои особенности. В медицине *когорты* — *выборка (группа) людей, выделенная по наличию общих признаков в начальный момент исследования и наблюдаемая в течение определенного периода времени, в которой ожидается возникновение случаев болезни (исходов).*

**Когортное исследование (КоИ)** — наблюдение за экспонированной и неэкспонированной группами (когортами) в течение некоторого периода времени (периода наблюдения) для выявления в них всех новых случаев развития исследуемого события (болезни).

Цель когортных исследований — определение причин возникновения и распространения болезней.

**Когортные исследования являются «золотым стандартом» эпидемиологических исследований и единственным методом, позволяющим определить частоту того или иного явления в популяции.**

В КоИ отбирается группа (когорты) пациентов, часть из которых использует определенный вид лечения, и прослеживается до развития определенного исхода(-ов). В последующем сравнивается частота развития данного исхода в группе, получавшей лечение, и в контрольной группе и рассчитывается относительный риск развития исхода для группы, получавшей лечение. В табл. 6 перечислены некоторые примеры использования когорты для клинических исследований.

Таблица 6

**Когорты и их назначение**

Признак, по которому составлена когорты	Используется для оценки	Пример
Возраст	Возраста	Ожидаемая продолжительность жизни для лиц в возрасте 70 лет (независимо от даты рождения)
Дата рождения	Календарного времени	Заболеваемость туберкулезом лиц 1950 года рождения
Воздействие	Фактора риска	Рак легкого у курильщиков
Заболевание	Прогноза	Выживаемость больных раком молочной железы
Профилактическое лечение	Профилактики	Снижение заболеваемости пневмонией после применения пневмококковой вакцины
Лечебное вмешательство	Лечения	Повышение выживаемости больных лимфогранулематозом после комбинированной химиотерапии

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

Кои может быть основано на трех видах информации:

– *ретроспективные* (архивные) данные (истории болезни, анкеты, результаты опроса участников и т. д.). Такие когортные исследования называют ретроспективными или историческими. Когорта формируется по архивным документам и прослеживается до настоящего времени;

– *проспективные* данные, которые предполагается получать в ходе исследования. Такие когортные исследования называют проспективными (параллельными) когортными исследованиями. Когорта формируется в настоящее время и прослеживается в будущем;

– *смешанные* данные (проспективные и ретроспективные) — комбинированные когортные исследования.

В проспективных (параллельных) исследованиях сбор данных производится непосредственно для целей конкретного исследования с полным пониманием поставленных задач. Это позволяет избежать систематических ошибок, которые могут исказить результаты исследования. Общая схема когортного исследования представлена на рис. 4.

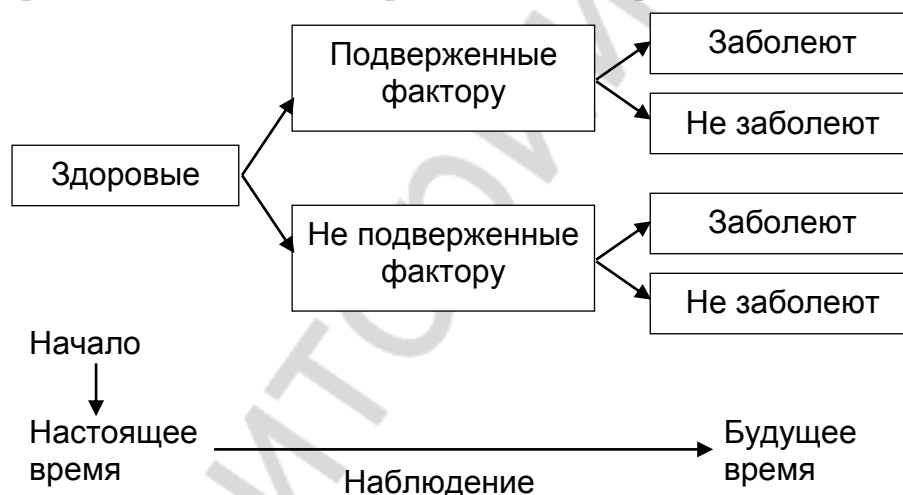


Рис. 4. Схема когортного исследования

Сбор данных для ретроспективных (исторических) когортных исследований проводится по архивным данным (обычно по историям болезни), где они фиксировались независимо от целей исследователя. Такие данные не всегда отвечают требованиям строгого научного исследования.

В зависимости от количества изучаемых факторов риска и возможных исходов существует четыре алгоритма проведения когортных исследований.

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

**На первом этапе** формулируют научный вопрос и определяют популяцию людей, в отношении которых планируется проводить исследование, т. е. выделяют так называемую *генеральную совокупность*. Данное действие

осуществляют с учетом признаков включения и исключения из исследования. Самое весомое условие на данном этапе — включение в исследование *только здоровых участников* (отсутствие болезни, которая положительно будет появляться в ходе исследования).

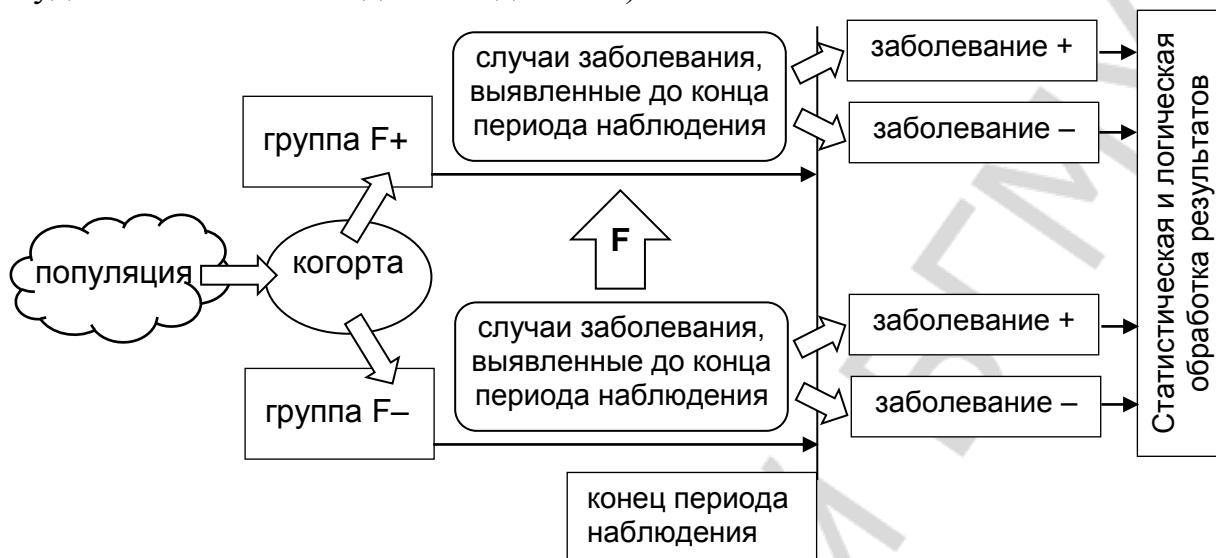


Рис. 5. Алгоритм когортного исследования с одним фактором риска и болезнью

Формирование исследуемой группы состоит в применении критериев включения/исключения. Первые служат для очерчивания круга пациентов, которые в целом подходят для исследования, а вторые — для исключения тех, кто не сможет безопасно и достаточно длительно находиться в исследовании или, например, из-за сопутствующих болезней могут быть нетипичными для выборки.

Кой чаще всего выборочные, поэтому *второй этап* исследования состоит в формировании статистической выборки, качественно и количественно репрезентативной. Именно такую выборку называют *когортой*. Выборка качественно репрезентативна, если ее состав максимально приближен к генеральной совокупности, например, по возрасту, полу, антропометрическим показателям, социально-экономическому статусу, бытовым условиям и т. д. Количественной репрезентативности выборки достигают путем отбора необходимого числа участников. Репрезентативность выборки необходима для экстраполяции полученных в исследовании данных на генеральную совокупность.

*Третий этап* исследования — разделение когорты на две группы: основную и контрольную. *Основная группа* представлена участниками, на которых воздействует фактор риска ( $F^+$ ). Такую группу еще называют группой экспозиции. *Контрольная* или неэкспонированная группа представлена лицами без фактора риска ( $F^-$ ).



На **четвертом этапе** проводят наблюдение за обеими группами. Независимо от способа формирования когорты, наблюдение за ней должно проводиться с соблюдением следующих двух условий:

– *продолжительность наблюдения*. Период наблюдения определяется средней продолжительностью периода экспозиции или инкубационного периода. Его устанавливают заранее. Это необходимо для того, чтобы дать риску возможность проявиться. В течение данного отрезка времени участники исследования с установленной периодичностью посещают лечебное учреждение, где проходят медицинское обследование на предмет возникновения ожидаемого исхода (болезни/состояния);

– *постоянство состава когорты*. Все лица, включенные в когорту, должны прослеживаться в течение всего периода наблюдения. Поскольку выбывание людей из исследования влияет на результат, информация, полученная на неполной когорте, может исказить истинное положение вещей. Потери по ходу исследования более 10 %, вероятно, приведут к заметным неопределенностям в оценках, а **потеря более 20 % сделает оценки малопригодными для использования**.

На **пятом этапе** участников исследования делят на четыре группы:

– *группа а* — заболевшие, на которых воздействовал фактор риска (основная группа);

– *группа b* — здоровые, на которых фактор риска также действовал (основная группа);

– *группа с* — заболевшие, на которых фактор риска не воздействовал (контрольная группа);

– *группа d* — здоровые люди, на которых фактор риска действие не оказывал (контрольная группа).

**Шестой (последний) этап** исследования — логическая и статистическая обработка данных.

**Второй алгоритм** КоИ подразумевает *выявление одного фактора риска, ведущего к развитию нескольких исходов*. Отличие от предыдущего варианта заключается в том, что разделение основной ( $F^+$ ) и контрольной ( $F^-$ ) группы на заболевших и здоровых осуществляют по каждой нозологии отдельно. Примером такого исследования может послужить выявление причинно-следственной связи между курением и заболеваниями, связанными с данным фактором риска (стоматиты, хронические бронхиты, коронарные тромбозы, рак легких и т. д.).

**Третий вид алгоритма** КоИ подразумевает *выявление нескольких факторов риска одной изучаемой болезни* (рис. 6).

В подобном исследовании так же, как и в предыдущем алгоритме, разделение на группы сравнения осуществляют после истечения срока наблюдения. Основную ( $F^+$ ) и контрольную ( $F^-$ ) группы в данном алгоритме определяют несколько раз по числу изучаемых факторов риска, т. е. для

каждого фактора риска своя пара групп сравнения. Главное условие такого исследования — независимое действие изучаемых факторов на организм человека. В противном случае нельзя выявить специфического действия конкретного фактора риска на организм человека.

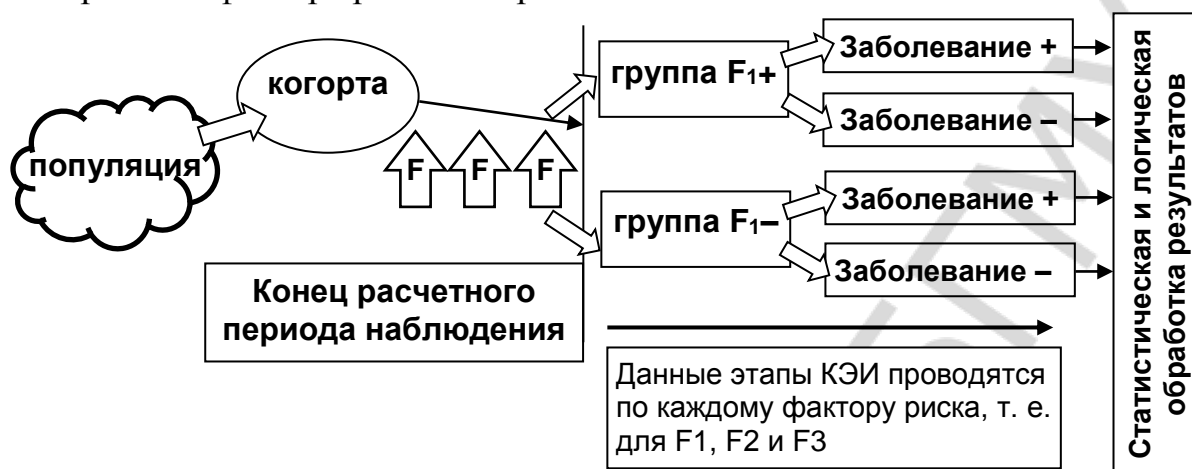


Рис. 6. Алгоритм КоИ с тремя факторами риска и одной болезнью

**Четвертый алгоритм** универсальный, т. к. такое КоИ направлено на выявление нескольких факторов риска при нескольких нозологиях.

*Пример:* Фраменгемское исследование, начатое в США в городе Фраменгеме в 1949 г. с целью выявить факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Репрезентативная выборка общей численностью 5209 мужчин и женщин в возрасте 30–59 лет была отобрана примерно из 10 000 лиц этого возраста, проживавших во Фраменгеме, небольшом городке вблизи Бостона (США). Из включенных в исследование 5127 не страдали ИБС на момент первого обследования и, следовательно, обладали только риском развития ИБС. Эти люди затем обследовались каждые два года для выявления признаков ИБС. Исследование продолжалось 46 лет и показало, что риск развития ИБС связан с повышенным артериальным давлением, высоким уровнем холестерина, курением, нарушением толерантности к глюкозе и гипертрофией левого желудочка. Были выявлены существенные различия риска развития ИБС между теми, кто не имел ни одного из этих факторов, и теми, у кого присутствовали все факторы.

**Статистическая обработка данных, полученных в когортных исследованиях.** В результате когортных исследований исследователь располагает данными по количеству заболевших в двух сравниваемых группах — основной и контрольной. В дальнейшем проводят расчет ряда показателей для установления статистически достоверной связи между причиной (фактором риска) и следствием (заболеванием). Для начала полученные результаты группируются в четырехпольной таблице (таблица 2×2, таблица сопряженности) (табл. 7).

Макет четырехпольной таблицы для когортных исследований

Группы	Случаи болезни		Всего
	есть	нет	
Основная группа (экспонированные)	a	b	a + b
Контрольная группа (неэкспонированные)	c	d	c + d
Всего	a + c	b + d	a + b + c + d = N

Следует помнить, что такую таблицу заполняют только абсолютными величинами. По существующим правилам заполнения таблиц в строках указывают подлежащее (то, что подлежит сравнению). В данном случае это две группы участников. В столбцах таблицы указывают признаки, по которым в результате исследования проводят сравнение: наличие или отсутствие болезни. Заполнение таблицы завершают подсчетом сумм в столбцах и строках. Затем проводят расчет ряда показателей.

**Инцидентность.** *Инцидентность в группах наблюдения (I, риск развития болезни при наличии или отсутствия фактора риска, incidence, risk factor group, RF).* Данный показатель указывает на частоту возникновения новых случаев болезни в основной и контрольной группе. Следует помнить, что все случаи в когортном исследовании являются новыми не зависимо от характера используемой информации (ретроспективные или проспективные), т. к. изначально в исследовании участвуют относительно здоровые люди. Расчет проводят по следующим формулам:

*Инцидентность в основной группе (RF<sup>+</sup>):*

$$RF^+ = \frac{a}{a + b} \times 10^n.$$

*Инцидентность в контрольной группе (RF<sup>-</sup>):*

$$RF^- = \frac{c}{c + d} \times 10^n.$$

(в этих и других формулах  $10^n$  — размерность показателя).

**Относительный риск.** *Относительный риск (relative risk, RR).* Значение относительного риска используется для оценки наличия связи между фактором риска и возникновением болезни.

При  $RR = 1$  связь между фактором и болезнью отсутствует. Ситуация, при которой  $RR > 1$ , указывает на то, что инцидентность в основной группе больше, чем в контрольной, т. е. риск заболеть при наличии изучаемого фактора больше, чем при его отсутствии. Данные результаты дают основание считать изучаемый фактор вредным, который приводит к болезни, т. е. фактором риска. Если величина  $RR < 1$ , значит, риск заболеть у экспонированных лиц ниже, чем у тех, на кого изучаемый фактор не воздействовал, следовательно, данный фактор, вероятно, оказывает благоприятное воздействие на здоровье (защитный фактор).

Относительный риск не несет информации о величине абсолютного риска (заболеваемости). Даже при высоких значениях относительного риска абсолютный риск может быть совсем небольшим, если заболевание редкое.

Расчет относительного риска проводят по формулам:

$$RR = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)} \text{ или } RR = \frac{RF^+}{RF^-}$$

**Атрибутивный риск. Разница рисков, абсолютная разность рисков, добавочный риск, (attributable risk, AR).** Этот показатель выражает избыточную заболеваемость, обусловленную влиянием фактора риска.

Данный показатель основан на исключении случаев болезни, не связанных с изучаемым фактором. Предположим, что изучаемая причина болезни дополнительна и не единственна. В свою очередь этиологический фактор и другие неизвестные исследователям дополнительные причины (факторы риска) присутствуют в основной и контрольной группе. Для того чтобы определить количество случаев болезни в основной группе, связанных с изучаемым фактором риска (дополнительной причиной), необходимо исключить случаи, предположительно связанные с другими факторами. Так как в контрольной группе отсутствует изучаемый фактор риска, значит, все случаи болезни в данной группе связаны с другими факторами риска (рис. 7).

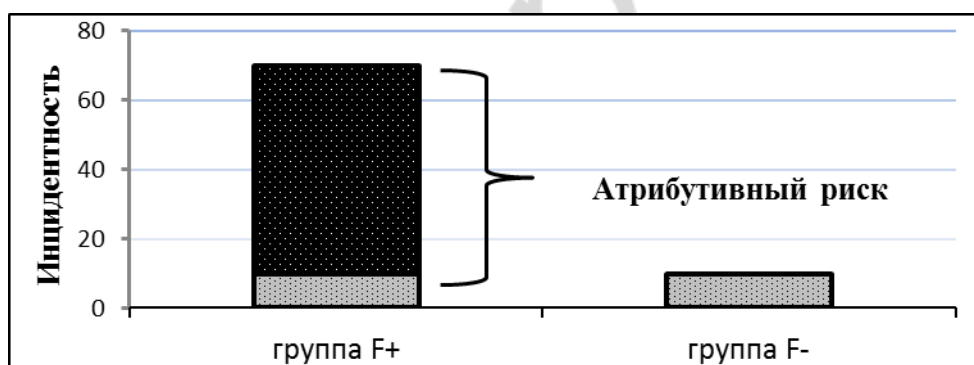


Рис. 7. Атрибутивный риск в основной группе

Можно предположить, что эти факторы с такой же частотой вызывают заболевания и в основной группе, т. к. их пагубное воздействие никто не исключал. Разница между инцидентностью в опытной группе и контрольной определяет число больных при воздействии изучаемого фактора риска.

Именно разница абсолютных рисков (заболеваемости) разных групп населения и составляет атрибутивный (добавочный, избыточный) риск, т. е. дополнительный риск, порожденный действием предполагаемой причины и выраженный в той же частоте заболеваний, что и сравниваемые показатели:

$$AR = \frac{a}{a + b} - \frac{c}{c + d} \text{ или } AR = RF^+ - RF^-$$

**Этиологическая доля.** *Этиологическая доля (доля добавочного риска, attributable fraction, EF)* указывает на удельный вес случаев заболевания от изучаемого фактора риска в общем количестве больных основной группы. Это доля риска болезни, которая связана с данной экспозицией, объясняется ей и может быть устранена, если эту экспозицию устранить. Расчет проводят по формулам:

$$EF = \frac{AR}{RF^+} \times 100 \% \quad \text{или} \quad EF = \frac{RR - 1}{RR} \times 100 \%,$$

где **RR** — относительный риск; **AR** — добавочный (атрибутивный) риск; **RF<sup>+</sup>** — заболеваемость в основной группе.

**Атрибутивный (добавочный) популяционный риск.** Особую значимость для здравоохранения имеет показатель, именуемый атрибутивным (добавочным) риском для популяции, или *популяционным атрибутивным (добавочным) риском (population attributable risk, ARP)*. Этот показатель *выражает избыточную заболеваемость, обусловленную влиянием фактора риска не только в группе риска, а во всей популяции, в которой «рассеяны» представители группы риска.*

Величина атрибутивного риска для популяции (ARP) зависит от величины атрибутивного (избыточного) риска (AR) и от распространенности фактора риска среди всего населения (P). Относительно слабый фактор (сравнительно низкий AR) при высокой распространенности фактора риска в популяции, может создать у населения более высокую избыточную заболеваемость, чем больший AR при низкой распространенности фактора риска. Именно поэтому, знание ARP помогает органам здравоохранения определить приоритетные направления профилактики болезней и наиболее эффективно использовать имеющиеся ресурсы. Формула для расчета:

$$ARP = AR \times P,$$

где **AR** — атрибутивный риск; **P** — доля (в популяции) лиц, подверженных воздействию фактора риска, выраженная в долях единицы (а не в процентах).

**Отношение шансов.** *Отношение шансов (odds ratio, OR).* Данный показатель *указывает во сколько раз шанс заболеть в основной группе, больше шанса заболеть в контрольной группе.*

Расчет отношения шансов:

$$\text{Отношение шансов} = \frac{\text{Шансы заболеть в основной группе}}{\text{Шансы заболеть в контрольной группе}}$$

Формула расчета отношения шансов для таблицы «2×2»:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Отношение шансов оценивают так же, как и относительный риск. Величина  $OR = 1$  указывает на отсутствие причинно-следственной связи изучаемого фактора и болезни. Если  $OR < 1$ , возможно предположение о защитных свойствах изучаемого фактора. Величина  $OR > 1$  указывает на возможную связь между болезнью и пагубным действием изучаемого фактора.

В КоИ показатель отношение шансов — альтернатива относительному риску. Поэтому допустимо их равноценное использование.

Следующий обязательный этап статистической обработки когортных исследований — **оценка достоверности различий**. Для этого рассчитывают доверительные интервалы для показателей инцидентности, абсолютного риска, относительного риска, отношения шансов. Могут быть использованы критерий Пирсона (хи-квадрат) или точный критерий Фишера.

#### ***Достоинства КоИ:***

1. Возможность (и нередко единственная) получения *достоверной информации* об этиологии болезней, особенно в тех случаях, когда эксперимент невозможен.

2. Единственный способ *оценки показателей абсолютного, атрибутивного, относительного риска* возникновения заболевания и *оценки этиологической доли случаев*, связанных с предполагаемым фактором риска.

3. Возможность выявлять *редко встречающиеся причины*.

4. Возможность одновременно выявлять *несколько факторов риска одного или нескольких заболеваний*.

5. Достаточно *высокая достоверность выводов*, связанная с тем, что в когортных исследованиях гораздо легче избежать ошибок при формировании основных и контрольных групп, так как они создаются после выявления изучаемых эффектов (заболеваний, смертей и др.).

#### ***Недостатки КоИ:***

1. Мало подходят для изучения редких заболеваний. Возникает необходимость формировать когорту большой численности (десятки–сотни тысяч пациентов), чтобы появилась возможность встретить случаи редкого заболевания. Особенность когортного исследования такова, что исследователь ожидает исходы в группах, располагая данными по факторам риска. В этой ситуации наиболее целесообразно изучать воздействие на человека редких факторов риска, действие которых специалисты знают наверняка.

2. Высокая стоимость.

3. Большая продолжительность.

4. Требуют значительно большего размера выборки, чем при исследовании «случай-контроль».

5. Можно исследовать только воздействующие факторы, определенные с самого начала для всей базы исследования.

6. Возможны потери субъектов исследования в ходе наблюдения (потенциальные ошибки отбора).

7. Поскольку факт приема лекарственных средств в когортном исследовании не рандомизирован, это может приводить к неравномерному распределению между основной и контрольной группой «вмешивающихся» факторов, оказывающих влияние на исход.

## ОШИБКИ В ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Проведение любого исследования требует неукоснительного соблюдения методологии. Ни одно исследование не застраховано от возникновения ошибок, однако, в большей степени, ошибки характерны для неэкспериментальных исследований. Для минимизации возникновения ошибок каждый исследователь должен уметь ответить на следующие вопросы:

1. Существует ли зависимость между двумя переменными?
2. Носит ли эта зависимость причинный характер?
3. Является ли данная зависимость значимой?
4. Действительно ли процедуры измерения и наблюдения относятся к исследуемому?
5. Могут ли быть обобщены причинные зависимости, выявленные в ходе исследования?

**Ошибка** — отклонение (разность) между рассчитанными показателями и действительными (истинными) величинами исследуемых явлений.

На сегодняшний день существует 2 рода ошибок: *систематическая* и *случайная*. Классификация ошибок в аналитических исследованиях представлена на рис. 8.

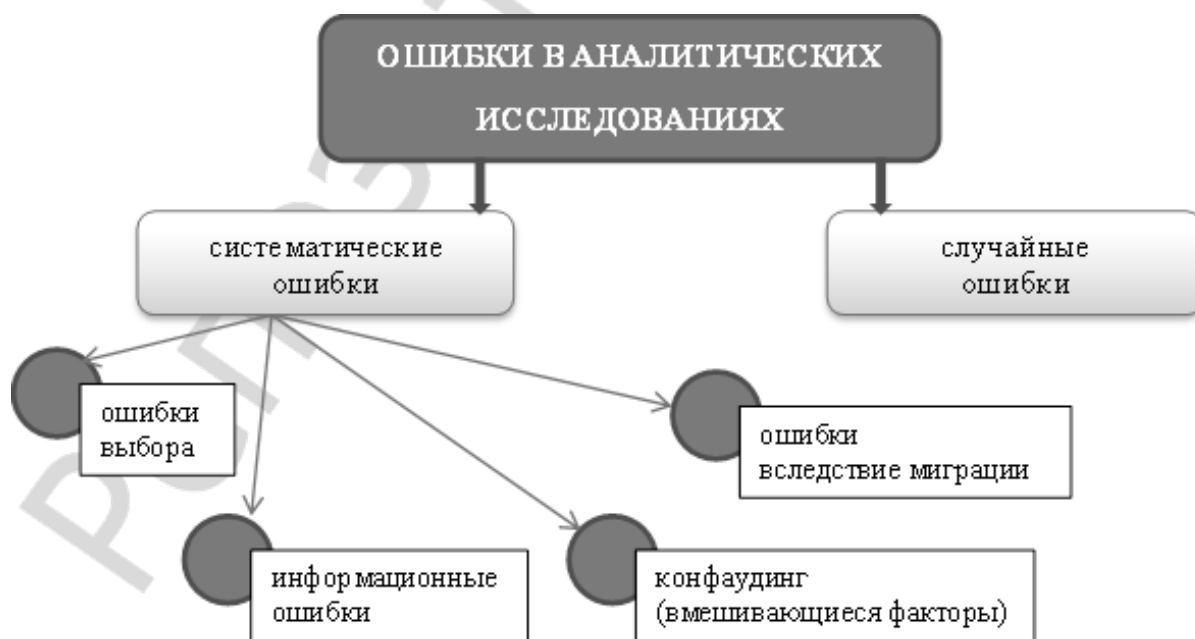


Рис. 8. Классификация ошибок в аналитических исследованиях

**Систематическая ошибка**, или **смещение (bias)** — это систематическое (неслучайное, однонаправленное, тенденциозное) отклонение результатов от истинных значений.

Описано множество *типов* систематической ошибки: *ошибка выборки, информационная ошибка, конфаундинг и миграция*. Для того чтобы избежать систематической ошибки, следует четко определить изучаемую популяцию. Необходима стандартизация инструментов измерения. Полезным является использование множественных источников информации и множественных контрольных групп, отобранных разными способами. Случай и контроль должен отбираться из одной и той же популяции.

Наиболее частые *причины* возникновения *систематических ошибок* связаны с: отбором или выборкой; измерением, регистрацией; вмешивающимися факторами при оценке влияния факторов на исходы заболеваний (состояний).

**Ошибка выборки** возникает на этапе отбора участников в выборку и деления их на группы сравнения.

При этом появляются *ошибки, связанные с нечетким формулированием критериев включения и исключения*. В связи с этим в научное исследование включаются те участники, которые по своим индивидуальным характеристикам не подходят к целям. Например, если цель исследования — выявить частоту встречаемости избыточной массы тела у пациентов с ишемической болезнью сердца, то здесь не могут участвовать здоровые лица, т. е. без ишемической болезни сердца.

На этапе формирования групп также возможны *ошибки, связанные с неравнозначностью сформированных групп*. Результаты исследования, полученные в сравниваемых группах, невозможно сравнить без ошибки до тех пор, пока не будет произведена статистическая корректировка.

Также при формировании выборки возможны следующие смещения подбора:

- центростремительное смещение (концентрация лиц с хроническими и тяжелыми состояниями, а также максимальные возможности диагностики и лечения в специализированных центрах);
- смещение популярности (присутствие нетипичных пациентов);
- смещение фильтрации («движение» пациентов от звена первичной медицинской помощи до специализированных центров приводит к их частичному отсеиванию по разным причинам: особенности течения заболевания, социальным причинам, географическим, финансовым, особенностям раннее примененного лечения и т. д.);
- смещение доступности диагностики (вариант смещения фильтрации).

К примеру, число лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита (ВИЧ), в стране нельзя оценить по проценту ВИЧ-инфицированных среди доноров крови. Нельзя использовать лиц, заболевших сальмонеллезом,



в инфекционной больничной организации здравоохранения для изучения клинических симптомов заболевания и оценки риска осложнений.

**Информационная ошибка** связана с систематическим отклонением в методах сбора данных (информации) о факторе и исходе. Ошибка раскрытия информации связана с нежеланием со стороны участников предоставлять исследователям некоторую информацию, которая касается его личной жизни или состояния здоровья.

**Ошибка памяти** обусловлена тем, что заболевшие лица лучше, чем здоровые помнят события, связанные с возникновением и развитием у них заболевания (при сборе анамнеза).

**Ошибка интервьюера** обусловлена тем, что исследователь проявляет большую тщательность при сборе данных у заболевших лиц, чем у контролей.

**Ошибка наблюдения** обусловлена тем, что пациенты, подвергнутые какому-либо воздействию (прием ЛС), чаще будут информировать врача о каких-то событиях, возможно, даже не связанных с ЛС.

**Ошибка респондента** обусловлена отсутствием у респондента специальных знаний, а его ответы базируются на собственном понимании какого-либо явления.

**Вмешивающий фактор (конфаундер)** — это искажение связи (усиление, ослабление или извращение) между двумя переменными (экспозицией и исходом), вызванное присутствием внешнего фактора (третьей переменной, конфаундера или вмешивающегося фактора).

**Виды конфаундеров:**

- *положительный* (истинное OR меньше рассчитанного OR);
- *отрицательный* (истинное OR больше рассчитанного OR);
- *качественный* (истинный фактор риска считается протективным фактором и наоборот), истинное  $OR < 1$ , в то время как рассчитанное  $OR > 1$ , и наоборот).

Когда дело касается конфаундера, необходимо применять следующий алгоритм:

КОНФАУНДЕР ИМЕЕТ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННУЮ СВЯЗЬ С ИСХОДОМ

И

ДОЛЖЕН БЫТЬ СВЯЗАН С ВОЗДЕЙСТВИЕМ/ЭКСПОЗИЦИЕЙ ПРИЧИННЫМИ ИЛИ НЕПРИЧИННЫМИ СВЯЗЯМИ

НО

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ПЕРЕМЕННОЙ В СВЯЗИ МЕЖДУ ВОЗДЕЙСТВИЕМ И ИСХОДОМ

**Конфаундинг** не является сам по себе ошибкой исследования: это *истинный феномен*, который может и должен быть описан, понят и учтен в ходе и при анализе исследования. Ошибочными могут быть выводы исследования, в котором «вмешивающиеся» факторы не приняты во внимание.

Одним из способов контроля имеющихся факторов является *стратификационный анализ*. Он основывается на принципе выделения страт (подгрупп), однородных с точки зрения имеющихся переменных. Сравнение экспонированных и неэкспонированных (в КоИ) или заболевших лиц и здоровых (в ИСК) производят внутри каждой страты, после чего данные, относящиеся к отдельным стратам, объединяют и на их основе получают общую оценку эффекта данного фактора.

**Миграция.** Потеря единиц наблюдения в процессе проведения исследования приводит к уменьшению объема выборки, что оказывает существенное влияние на получение истинных данных. Причины, по которым участники выбывают из исследования, могут быть разными: потеря интереса к исследованию, смена места жительства, смерть, появление обстоятельств, при которых участники приобретают признаки исключения из конкретного исследования и др.

**Случайная ошибка** — расхождение, отклонение результатов отдельного наблюдения в выборке от истинного значения в популяции, обусловленное исключительно случайностью.

Случайные ошибки в большей степени отмечаются на этапе измерения параметров/данных, при регистрации данных, при переносе данных с бумажного носителя в электронную базу данных.

Если оценивать ущерб, формирующийся под влиянием той либо иной ошибки исследователя, то следует отметить, что в отличие от *систематической ошибки*, которая вызывает *отклонение оценки от истины* либо в одну, либо в другую сторону, *случайная ошибка* с одинаковой вероятностью *приводит к завышенной или к заниженной оценке истинного явления*.

При проведении исследования изначально разрабатывается рабочая гипотеза и нулевая гипотеза, далее проводится само испытание. Проверка статистической гипотезы означает проверку согласования исходных выборочных данных с выдвинутой основной гипотезой. При этом возможно возникновение двух ситуаций: основная гипотеза может подтвердиться, а может быть и опровергнута. Следовательно, при проверке статистических гипотез существует вероятность допустить ошибку, приняв или опровергнув верную гипотезу, допустив при этом *ошибку первого* или *второго рода*.

**Ошибкой первого рода** называется ошибка, состоящая в опровержении верной гипотезы. Таким образом, нулевую гипотезу отвергают, когда она истинна, и делают вывод, что имеется эффект, когда в действительности его нет. Максимальный шанс (вероятность) допустить ошибку 1-го рода обозначается  $\alpha$  (*альфа*). Нулевую гипотезу отвергают, если наше значение  $p$  ниже уровня значимости, т. е. если  $p < \alpha$ .

Следует принять решение относительно значения  $\alpha$  прежде, чем будут собраны данные. Для медицинских исследований принято условное значение 0,05. Шанс допустить ошибку 1-го рода никогда не превысит выбранно-

го уровня значимости, скажем  $\alpha = 0,05$ , так как нулевую гипотезу отвергают только тогда, когда  $p < 0,05$ . Если обнаружено, что  $p > 0,05$ , то нулевую гипотезу не отвергнут и, следовательно, не допустят ошибки 1-го рода.

При проверке нулевой гипотезы возможно возникновение следующих ситуаций:

Результат применения критерия	Верная гипотеза	
	$H_0$	$H_1$
	$H_0$ верно принята	$H_0$ неверно принята (Ошибка второго рода)
$H_0$ неверно отвергнута (Ошибка первого рода)	$H_0$ верно отвергнута	

К примеру, в большинстве штатов в США обязательно прохождение новорожденными процедуры скрининга на оксифенилкетонурию и гипотиреоз, помимо других врождённых аномалий. Несмотря на высокий уровень *ошибок I рода*, эти процедуры *скрининга* считаются целесообразными, поскольку они существенно увеличивают вероятность обнаружения этих расстройств на самой ранней стадии.

Наиболее широкие дискуссии вызывают *ошибки I рода* в процедурах скрининга на рак молочной железы (маммография). В США уровень *ошибок I рода* в маммограммах достигает 15 %, это самый высокий показатель в мире. Так, одним из последствий такого высокого уровня ошибок является то, что за произвольный 10-летний период половина обследуемых американских женщин получают как минимум одну ложноположительную маммограмму. Такие ошибочные маммограммы обходятся дорого, приводя к ежегодным расходам в 100 миллионов долларов на последующее (не-нужное) лечение. Кроме того, они вызывают излишнюю тревогу у женщин. В результате высокого уровня подобных ошибок примерно у 90–95 % женщин, получивших хотя бы раз в жизни положительную маммограмму, на самом деле заболевание отсутствует.

*Ошибкой второго рода* называется ошибка, состоящая в принятии ложной гипотезы. При этом не отвергают нулевую гипотезу, когда она ложна, и делают вывод, что нет эффекта, тогда как в действительности он существует.

*Ошибки II рода* (обозначается  $\beta$  (*бета*)) являются существенной проблемой в медицинском тестировании. Они дают пациенту и врачу ложное убеждение, что заболевание отсутствует, в то время как в действительности оно есть. Это зачастую приводит к неуместному или неадекватному лечению. Типичным примером является доверие результатам кардиотестирования при выявлении коронарного атеросклероза, хотя известно, что кардиотестирование выявляет только те затруднения кровотока в коронарной артерии, которые вызваны стенозом.

При проведении научных исследований целесообразно устанавливать *мощность критерия*, это величина, которая вычисляется как  $1 - \beta$ . Следовательно, *мощность* — это вероятность отклонения нулевой гипотезы, когда она ложна, т. е. это шанс (обычно выраженный в процентах) обнаружить реальный эффект лечения в выборке данного объема как статистически значимый.

В идеале хотелось бы, чтобы мощность критерия составляла 100 %, однако это невозможно, так как всегда остается шанс, хотя и незначительный, допустить ошибку 2-го рода. Планируя исследование, необходимо знать мощность предложенного критерия. Очевидно, что можно начинать исследование, если есть «хороший» шанс обнаружить уместный эффект (мощность должна быть не ниже 70–80 %). Этически безответственно начинать исследование, у которого, скажем, только 40 % вероятности обнаружить реальный эффект лечения; это бесполезная трата времени и денежных средств.

Ряд факторов имеют прямое отношение к мощности критерия: объем выборки; вариабельность наблюдений; интересующий исследователя эффект; уровень значимости.

Таким образом, вероятнее всего, исследователь обнаружит реальный эффект, если на стадии планирования решит, что будет рассматривать значение  $p$  как значимое, если оно будет меньше 0,05. Проверка ДИ для интересующего эффекта указывает на то, была ли мощность адекватной. Большой доверительный интервал следует из небольшой выборки и/или набора данных с существенной вариабельностью и указывает на недостаточную мощность.

Чтобы лучше понять определения ошибок, проиллюстрируем введенные понятия с помощью аналогии. *В клинике врач принимает решение, направлять пациента на операцию или нет. Его проблему можно переформулировать и так: ему нужно выбрать между основной гипотезой, что операция необходима, и альтернативной гипотезой, утверждающей, что операция не нужна. При этом врач может ошибиться. Допустим, операция нужна, а она не проводилась. Скажем то же самое в статистических терминах: основная гипотеза верна, но она отвергается. В этом случае врач делает ошибку первого рода. Если пациенту операция не нужна, но она сделана, (ошибка второго рода) это очень неприятно. Если нужна, но не сделана (ошибка первого рода), то возможен и неблагоприятный исход.*

**Ошибки в ИСК.** *Репрезентативность группы сравнения.* Один из значимых вопросов в исследовании «случай-контроль» — подбор группы сравнения репрезентативной по отношению к изучаемому населению. Когда между группой случаев и контрольной группой установлено различие по частоте встречаемости фактора риска, необходимо задать вопрос, дей-

ствительно ли уровень встречаемости фактора, наблюдаемый в контрольной группе, ожидаемый среди всего населения. Или по-другому: могут ли представители данной контрольной группы иметь к изучаемому фактору необычно высокий или низкий уровень подверженности, существенно отличающийся от всего населения, в отношении которого проводится исследование. В случае положительного ответа на данные вопросы потребуется пересмотреть принципы формирования контрольной группы.

*Трудности в ИСК, связанные с подбором пар.* Проблемы с соответствием имеют два типа: практический и концептуальный. Практические проблемы при подборе пар возникают, например, если попытаться найти пару, используя слишком много характеристик. Предположим, что в исследовании было решено найти пару к каждому случаю по полу, возрасту, семейному положению, числу детей, почтовому индексу места жительства и месту работы. Например, если это 48-летняя замужняя женщина, имеющая четырех детей, проживающая в районе с почтовым индексом 125017 и работающая на фотохимическом заводе, то будет трудно или даже невозможно найти ей пару, полностью подходящую по всем указанным характеристикам. Чем больше переменных, по которым подбирается пара, тем сложнее.

Возможно еще более важная проблема — концептуальная: как только мы подобрали пару случай-контроль по определенной характеристике (фактору), мы уже не сможем изучить влияние этой характеристики на изучаемую взаимосвязь, поскольку при подборе пар мы уже искусственно установили одинаковую встречаемость данного фактора в обеих группах. Поэтому необходимо заранее исключить из критериев подбора пар те характеристики, которые мы собираемся изучать. Однако если существует взаимосвязь между характеристиками, по которым подбирается пара, и характеристиками, изучаемыми в исследовании, то возможна ситуация, когда подбор пар может нивелировать различие между группами по значимыми характеристикам, в отношении которых подбор пар специально не проводился.

*Ошибки получения информации.* Еще одна серьезная потенциальная проблема в ИСК — это ошибка воспоминания. Предположим, что мы изучаем возможные связи врожденных уродств с перинатальными инфекциями и проводим исследование «случай-контроль», собирая информацию с помощью интервью у матерей детей с врожденными уродствами (случай) и у матерей детей, родившихся без уродств (контроль). Мать ребенка с врожденным дефектом будет стараться припомнить любые необычные случаи, произошедшие во время беременности. Она пытается понять, была ли патология у ребенка вызвана чем-то, что она сделала неправильно. Такая мать может вспомнить даже о случае легкой простуды, который мать здорового ребенка, скорее всего, не вспомнит.

**Ошибки в КоИ.** *Информационная ошибка при оценке исходов.* Если врач, который решает, развилась ли болезнь у конкретного участника исследования, подвергнулся ли он тому или иному воздействию, и при этом ему также известно, какая гипотеза проверяется в данном исследовании, он может сделать ошибочное суждение относительно факта наличия или отсутствия болезни. Эту проблему можно решить, применив метод «ослепления», т. е. необходимо скрывать от врача, который делает оценку наличия болезни, информацию о подверженности участников исследования тем или иным факторам риска.

*Информационная ошибка, связанная с анализом документов.* Может возникать в ретроспективных когортных исследованиях, если качество и степень доступной информации отличаются для людей, подвергавшихся и не подвергавшихся определенному воздействию.

*Ошибки из-за выхода из-под наблюдения (миграции) или при отсутствии ответа на разосланные анкеты.* Особую проблему эта ситуация будет представлять в случае, если вероятность ухода из-под наблюдения или потеря возможности получать информацию от участников, включенных в исследование, будет неодинаковой среди лиц, различающихся по значимым характеристикам. Например, если из-под наблюдения чаще будут выпадать лица с изучаемым заболеванием или среди людей, не ответивших на анкету, чаще будут встречаться лица, подверженные изучаемому фактору.

*Ошибки при проведении анализа.* Как и в любом другом типе исследований, если у специалиста, анализирующего данные, есть предвзятое мнение о полученных результатах, он может неумышленно внести ошибочные суждения в интерпретацию этих результатов.

## **РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для использования в практике лечебных и профилактических вмешательств врачи нуждаются в сведениях о том, насколько эти вмешательства полезны. Эксперимент является самым надежным способом испытания правильности гипотезы о причине болезни и о действенности вмешательства.

*Экспериментальные исследования (испытания) средств диагностики, профилактики и лечения называют контролируемыми,* поскольку в них используется контрольная группа, не получающая изучаемого вмешательства. Это позволяет уменьшать (контролировать) возможные случайные эффекты. Если эксперимент проведен правильно, то его результаты могут быть обобщены до уровня популяции. Контролируемые означает, что результат вмешательства в основной группе сравнивается с результатом отсутствия вмешательства в другой (контрольной).

*Неконтролируемый* эксперимент в виде наблюдения за результатами вмешательства дает достаточные основания для оценки вмешательства, только если размер эффекта огромен. За редкими исключениями медицинские вмешательства оказывают небольшое влияние на исход болезни и его легко не заметить, если проводить неконтролируемый эксперимент. Также легко обнаружить эффект там, где его нет. Неконтролируемые исследования представляют собой простейший вариант эксперимента, в котором исследователь оценивает последствия вмешательства или в лучшем случае сравнивает последствия с состоянием до вмешательства.

До появления на аптечных полках фармацевтический продукт проходит серьезные испытания. В мире принята следующая практика: сначала эти испытания проводят в рамках *доклинической стадии (preclinical phase)*, подразумевающей разработку ИЛС или ЛС в научных центрах и лабораториях. Обычно организации, разрабатывающие новые средства, называют организациями исследования и развития (*Research and Development*). В крупных фармацевтических компаниях существуют отделы исследований и развития (*Research and Development Departments*). Однако немало и мелких компаний, разрабатывающих 3–4 новых средства или даже всего одно. Часто финансирование таких компаний обеспечено выпуском акций, под которые мобилизуют средства для проведения исследований. По завершении доклинической фазы такие *Research and Development* компании могут продать свою формулу крупным фармацевтическим фирмам или начать проведение клинических исследований (КИ) самостоятельно. Как правило, у них нет ни опыта, ни возможности вести КИ, тогда они начинают сотрудничество с контрактными исследовательскими организациями (*Contract Research Organizations*).

**Стадии разработки ЛС. Разработка формулы (*Development of a Compound*).** В исследовательских лабораториях разрабатывают концепцию нового продукта, характеристики которого должны быть направлены на положительное воздействие на нежелательные патологические состояния пациента или на замедление/предотвращение их развития.

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

**Клиническое исследование (Clinical Trials/Studies in Humans).** Его проводят уже на людях. КИ лекарственного средства — процесс длительный, он может занять несколько лет. В каждую последующую фазу вовлекают все больше и больше испытуемых. Выделяют три фазы исследования. Существует и четвертая, постмаркетинговая (пострегистрационная), фаза, когда за действием продукта наблюдают уже после его выхода на рынок лекарственных (профилактических) средств. Чтобы обеспечить безопасность и эффективность продукта, компания-производитель обязана анализировать результаты каждой фазы.

**Фазы клинических испытаний лекарственных средств:**

**I фаза.** Новый продукт впервые испытывают на людях. Цели этой фазы исследования связаны с безопасностью продукта. Обычно привлекают от 20 до 100 здоровых волонтеров (добровольцев) и госпитализируют в специальный центр. Если испытание на здоровых добровольцах невозможно (ЛС для лечения онкологических заболеваний, ВИЧ-инфекции и др.) или бессмысленно, то можно получить разрешение на проведение первой фазы исследования на пациентах с определенным патологическим состоянием. Как правило, здоровые волонтеры получают вознаграждение. Чаще всего добровольцы — мужчины и женщины 25–30 лет (женщины не беременные и не кормящие); если средство рассчитано на применении в педиатрии, то на более поздних стадиях могут участвовать дети (нерандомизированное КИ).

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

**III фаза.** ЛС испытывают на больших группах пациентов (сотни человек) разного возраста, с различной сопутствующей патологией, в многочисленных научно-исследовательских центрах различных стран. Исследования этой фазы часто бывают рандомизированными контролируруемыми. В них изучают все аспекты лечения, включая оценку показателя «риск/польза». На основании результатов КИ Государственный фармакологический комитет Минздрава принимает решение о регистрации или отказе в регистрации ЛС (рандомизированные контролируемые исследования — РКИ).



**IV фаза.** Наступает после того, как ЛС получил разрешение к применению. Эту фазу часто называют *постмаркетинговой (пострегистрационной)*. Цель исследований — *выявление отличий* нового ЛС от других средств в данной фармакологической группе, сравнение его эффективности с аналогами, уже реализуемыми на рынке, демонстрация пользы с точки зрения экономики здравоохранения, а также выявление и определение ранее неизвестных или неправильно определенных побочных эффектов и факторов риска. В результате безопасность и эффективность ЛС могут быть периодически пересмотрены в соответствии с новыми клиническими данными по его применению (сплошное/рандомизированное клиническое/полевое исследование).

**Особенности организации и проведения экспериментальных исследований.** Цель эпидемиологических экспериментальных исследований — оценка потенциальной и реальной эффективности и безопасности профилактических и лекарственных средств, способов и схем лечения, диагностики и профилактики болезней.

РКИ служат стандартом качества научных исследований эффективности лечения. Для исследования вначале отбираются пациенты из большого числа людей с изучаемым состоянием, затем этих пациентов разделяют случайным образом (рандомно) на две группы, сопоставимые по основным прогностическим признакам. Одна группа, называемая *экспериментальной*, или группой лечения/воздействия, подвергается вмешательству, которое, как ожидается, будет полезным. Другая группа, называемая *контрольной*, или группой сравнения, находится точно в таких же условиях, за исключением того, что составляющие ее пациенты не подвергаются изучаемому вмешательству. Исследователи наблюдают клиническое течение заболевания в обеих группах и отличия в исходах приписывают изучаемому вмешательству.

Основная причина подобного построения клинических испытаний состоит в стремлении избежать систематических ошибок при сравнении эффективности двух или большего числа вмешательств. Достоверность клинических испытаний зависит от того, насколько в сравниваемых группах удалось обеспечить одинаковое распределение всех факторов, определяющих прогноз, кроме изучаемого вмешательства.

Объектом эксперимента могут быть административные районы, организации здравоохранения, семьи или отдельные субъекты. Эксперимент обычно проводится не над популяцией, а над выборкой из популяции.

**Испытание в параллельных группах.** Простейший случай КИ — сравнение результатов вмешательства в двух группах, контрольной и основной. Пациенты основной группы получают исследуемое средство, а контрольной — плацебо. Такую методику обозначают как проспективное исследование с вмешательством и с параллельным контролем.

На рис. 9 представлена схема испытания в параллельных группах с независимыми выборками. Пациентов подбирают одинаково и разделяют на опытную и контрольную группы случайным образом. Численность групп может быть любой, не обязательно одинаковой. Поскольку пациенты включаются в группы независимо друг от друга, такие группы называют *независимыми*.

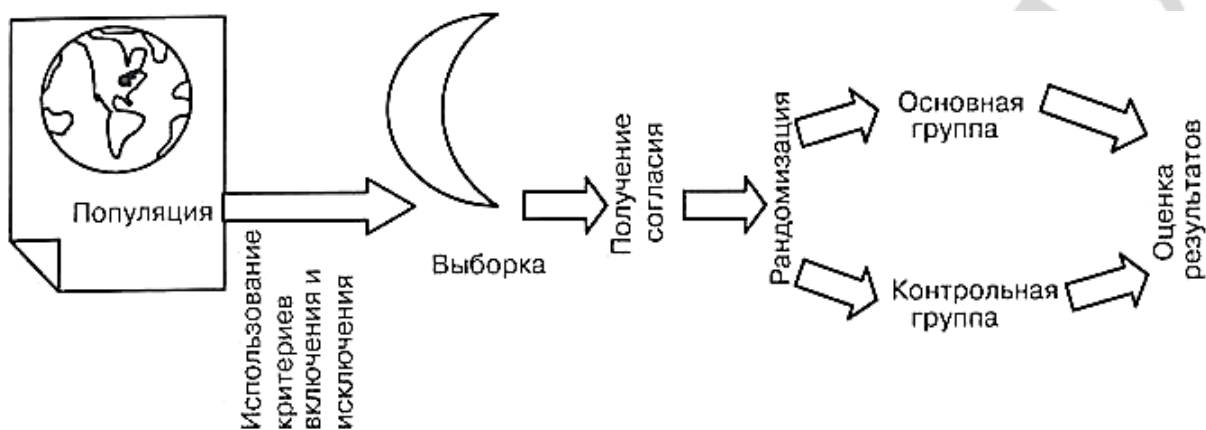


Рис. 9. Схема испытания в параллельных группах с независимыми выборками

На рис. 10 представлена схема испытания в параллельных группах с подбором пар, при которой каждому пациенту в одной группе соответствует парный пациент в другой. Парой может быть пациент, подобранный, к примеру, по полу и равному возрасту. После подбора пары проводят рандомизацию: один пациент из пары получает изучаемое лечение, второй — плацебо. В действительности пациенту опытной группы может соответствовать не один, а два или более пациентов контрольной. При использовании 5–6 признаков подобрать пару оказывается практически невозможным.

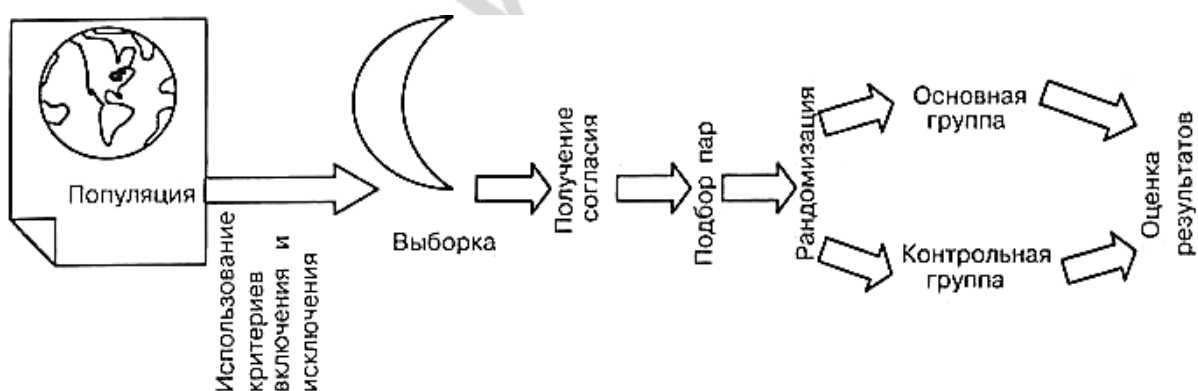


Рис. 10. Схема испытания в параллельных группах с подбором пар

**Перекрестное испытание.** Чтобы максимально устранить неизбежную межиндивидуальную вариабельность, применяют перекрестную организацию (рис. 11). При этом между основной и контрольной группами по-

что нет отличий: обе группы по очереди получают изучаемое средство и плацебо. Таким образом, обе группы одновременно основные и контрольные. Например, в первом периоде одной группе пациентов дают контрольное лечение, а второй — изучаемое новое. Во втором периоде лечение в двух группах меняется. Сопоставляется эффект от лечения в каждой группе в каждом периоде. Главное достоинство такой схемы — экономичность. Статистически значимый результат можно получить при числе пациентов в 2 раза меньшем, чем при параллельном контроле. Это важно, поскольку информированное согласие на экспериментальное лечение дает не каждый пациент, и пациентов с исследуемой болезнью может быть немного.

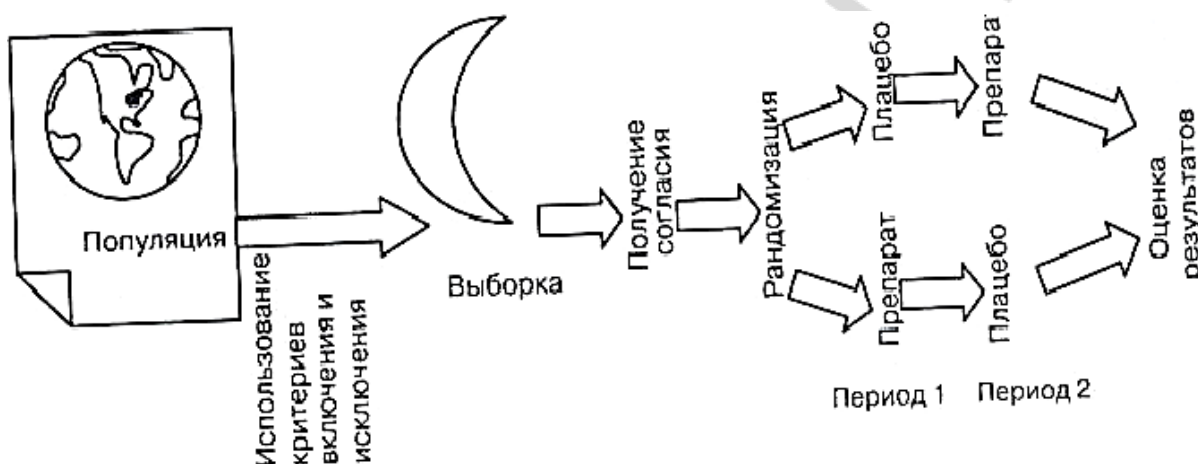


Рис. 11. Проведение исследования по схеме «перекрестное испытание»

**Факторная структура эксперимента.** В случае факторной структуры эксперимента можно сравнить более двух вмешательств на одной группе пациентов (табл. 8). Для этого вначале рандомизируют пациентов для средства А и плацебо, а затем — для средства В и плацебо. В результате будут: пациенты, получающие средство А и В; пациенты, получающие средство В и плацебо; пациенты, получающие средство А и плацебо; пациенты, получающие только плацебо. Такая структура эксперимента экономически выгодна по сравнению с проведением двух самостоятельных испытаний. На одной группе испытуемых изучается 2 вопроса без потери статистической чувствительности эксперимента. Обычно факторную структуру применяют, когда запланировано испытание некоторого вмешательства, но появляется интерес и достаточные основания для проверки действенности еще одного вмешательства.

Таблица 8

Пример факторной структуры эксперимента

Средство А	Средство В	
	Да	Нет (плацебо)
Да	АВ	А –
Нет (плацебо)	– В	–

**Исторический контроль.** В некоторых исследованиях используют исторический контроль, т. е. результаты нового лечения сопоставляют с результатами другого лечения в предшествующие годы, месяцы. Так поступают, когда хотят сэкономить средства и время (все пациенты войдут в новую «опытную» группу и она быстро будет укомплектована), когда считают невозможным плацебо-контроль или уже считают невозможным применение старого лечения.

В случае применения исторического контроля должны быть приняты меры к тому, чтобы пациенты, включенные в группу вмешательства сегодня, не отличались от группы контроля (получавших сравниваемое лечение в предшествующие годы). Это трудно, ведь со временем изменяются структура населения и его питание, квалификация врачей, структура организаций здравоохранения региона, обеспеченность медикаментами, транспортная ситуация и многое другое. Поэтому необходимо собрать исчерпывающие сведения об «опытном» и «контрольном» периодах для того, чтобы можно было убедиться в их схожести. Из-за того, что избежать различий во времени невозможно, и поскольку новые вмешательства вводятся с энтузиазмом, в исследованиях с историческим контролем чаще обнаруживаются преимущества у нового метода лечения, чем в исследованиях с одновременным контролем.

**Формирование выборки.** Приемлемость отбора пациентов в группы определяется по *критериям включения* (inclusion criteria) и *исключения* (exclusion criteria). *Критерии включения* определяют главные характеристики, которые должны быть представлены в интересующей исследователя конкретной группе населения. *Критерии исключения* главным образом обеспечивают безопасность исследований благодаря исключению тех пациентов, у которых действие ЛС может привести к проблемам, связанным со здоровьем. Они также обеспечивают исключение тех факторов, которые могут нанести ущерб результатам исследования.

*Критерии включения/исключения* испытуемых лиц обычно используются для определения групп населения, подлежащих исследованию, исходя из следующих показателей: *возраст; пол; диагноз; длительность заболевания; тяжесть заболевания; исключение из группы в связи с историей болезни; исключение из группы в связи с различными видами лечения и другими обстоятельствами.*

Этические соображения иногда суживают рамки критериев приемлемости или выставляют специфические требования на участие в исследовании. Например, женщины в детородном возрасте должны быть исключены из исследований на ранних фазах разработки ЛС, когда его воздействие на репродуктивные функции еще до конца не изучено в экспериментах на животных. На более поздних стадиях участие женщин детородного возраста должно оцениваться отдельно в каждом конкретном случае. Кроме того,

они должны дать согласие на применение стандартной формы контрацепции в течение конкретного периода времени до, во время и после проведения исследования. То же самое касается и лиц, которые юридически или этически не имеют право давать информированное согласие. Например, несовершеннолетние или лица с ограниченными умственными способностями — они могут быть включены в исследование только в том случае, если родитель или законный опекун дает согласие от их имени.

Последнее правило, которым следует руководствоваться при отборе испытуемых: при наличии каких-либо сомнений следует сужать критерии включения. Четкое и однозначное доказательство пользы ЛС в пределах правильно и тщательно отобранной группы пациентов представляет большую ценность, чем неоднозначные результаты, полученные при исследовании лиц, принадлежащих к слишком разнообразным группам населения. Если ожидается повышенный уровень исключения испытуемых до того, как ЛС начнет оказывать терапевтический эффект, объем выборки должен быть скорректирован в сторону увеличения.

Количество испытуемых, необходимых для исследования определяют четыремя основными факторами, которые включают:

- величину эффекта лечения (т. е. разность между курсами лечения);
- уровень значимости (ошибка I типа) или  $\alpha$ -уровень, ниже которого отбрасывают нулевую гипотезу, обычно это 0,05 или 0,01 (нулевую гипотезу или отсутствие различий в группах отклоняют, если величина  $p$ -уровня применяемого критерия меньше этих значений);
- вариабельность показателя эффекта лечения, например, стандартное отклонение, если есть числовая переменная;
- мощность теста или степень уверенности в том, что будет получен значимый результат, если он на самом деле имеет место в действительности.

В исследование нельзя включать людей, не желающих в нем участвовать, тех, кому изучаемое вмешательство может повредить, а также тех, кто не может свободно проявить свое несогласие (например, дети, заключенные, военнослужащие и др.).

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

*Критерии исключения* необходимы для создания однородной выборки. Исключением нетипичных случаев обеспечивается однородность группы пациентов, т. е. меньшая вариабельность переменных в исходном состоянии и в оценке величины эффекта вмешательства. Таким образом увеличивается статистическая чувствительность эксперимента.

Характеристики пациентов, включаемых в испытание, определяют, в какой степени полученные выводы могут быть перенесены на других пациентов. Среди многих причин, по которым пациенты с изучаемым забо-

леванием не включаются в исследование, основными являются следующие: *не отвечают установленным критериям включения; отказываются участвовать в нем; не соблюдают условия его проведения.*

Критерии включения формулируются для ограничения разнородности пациентов. Основные критерии, ограничивающие включение, таковы: нетипичный характер заболевания, наличие других болезней, необычно неблагоприятный прогноз (который может стать причиной выбывания пациента во время исследования) или высокая вероятность несоблюдения предписанного лечения. Естественно, в исследование не включаются также лица, у которых имеются противопоказания к одному из видов исследуемого лечения. Такое ограничение разнородности повышает достоверность исследования — сокращается возможность исходов, не связанных с самим лечением. Кроме того, это позволяет точно оценить обобщаемость, поскольку известно, по отношению к каким пациентам применимы результаты. Однако исключение части пациентов приводит к снижению обобщаемости результатов, так как в клинической практике могут достаточно часто встречаться лица, подобные тем, которые не были включены в исследование.

Пациенты могут отказаться от участия в исследовании. Одни не хотят лечиться предлагаемым методом либо возражают, чтобы выбор лечения определялся случайным образом. Пациенты, отказавшиеся участвовать в исследовании, обычно отличаются от тех, кто дает свое согласие, по социально-экономическому статусу, тяжести заболевания и другим признакам, связанным или не связанным со здоровьем. Кроме того, исключаются пациенты, которые на ранних стадиях испытания показали неспособность строго следовать предписанной методике лечения. Это позволяет избежать напрасной траты усилий и снижения достоверности исследования вследствие выбытия пациентов или их перехода из группы в группу.

В результате указанных причин пациенты в клинических испытаниях обычно представляют собой высокоселективную выборку, смещенную относительно общей совокупности лиц с изучаемым состоянием, поэтому переносить полученные в клинических испытаниях результаты в обычную клиническую практику нужно взвешенно.

**Согласие участников.** В идеале все пациенты, подходящие под критерии включения, должны участвовать в испытании. На практике же не все пациенты дают согласие. Одни могут предпочесть какой-либо из испытываемых методов лечения и не желают предоставлять его выбор случаю. Другие в принципе не хотят быть объектом исследования или избирают иной способ лечения. Таких пациентов в исследование не включают. Необходимо, чтобы отклик (*response rate*), т. е. доля людей, откликнувшихся на просьбу участвовать в исследовании, был достаточно высок, **не менее 80 %**.

В тех случаях, когда значительная часть (более 20 %) приглашенных для участия в исследовании пациентов отказывается, применяется следу-

ющий прием. Пациентов, которые на рандомизацию не согласились, включают в исследование и предоставляют им то вмешательство, которое им показано и на которое они согласились. Затем результаты лечения у них сравнивают с результатами в группах, где вмешательство применялось на основе рандомизации.

**Планирование количества участников.** Количество включенных в эксперимент пациентов (размер выборки) должно быть обосновано, при этом исходят из: *предполагаемого уровня эффективности; структуры исследования; заранее установленного порога статистической значимости обнаружения эффекта; распространенности заболевания.*

При планировании исследования рассчитывают, чтобы количество пациентов было достаточным для обнаружения предполагаемого эффекта. Проведение исследований с числом пациентов, недостаточным для получения статистически значимого результата, неэтично, поскольку в таком исследовании его субъекты будут подвергаться рискам испытания без надежды на получение нового полезного значения.

**Рандомизация.** Для исследования специфического лечебного действия вмешательства целесообразнее всего распределять пациентов по группам случайным образом, т. е. путем *рандомизации*. При этом назначение исследуемого или контрольного лечения производится при помощи процедуры, аналогичной подбрасыванию монеты, обеспечивающей равные (или, по крайней мере, известные) шансы попасть в ту или другую группу.

Рандомизация — оптимальный метод выбора лечения, так как позволяет избежать систематической ошибки при разделении пациентов на группы. Это означает, что пациенты одной группы будут в среднем обладать теми же характеристиками, что и пациенты другой.

Рандомизацию проводят разными способами: использование таблиц случайных чисел, компьютерных программ. Ее цель — минимальные различия между группами, по всем признакам носящим случайный, а не преднамеренный характер. Из принципа случайного комплектования групп исходит методология статистического анализа данных: различия групп по определению случайны.

Иногда рандомизацию подменяют *псевдорандомизацией*: распределение в группы по первой букве имени, дате рождения, номеру медицинской карты, дню недели поступления в клинику и т. д. Ее применение может повлиять на правильность формирования выборки и, соответственно, на оценку результатов. Самое неблагоприятное следствие псевдорандомизации — будет известна принадлежность каждого пациента к конкретной группе (основной или контрольной). Таким образом, не будет обеспечен слепой характер исследования. В исследованиях, где не были приняты меры по сокрытию результатов рандомизации или сокрытие было недостаточным, оценка эффективности вмешательства оказалась завышена при-

мерно на 25 %. Для обеспечения сокрытия принимают надежные технические меры. Например, после регистрации пациента, давшего согласие на испытание, информацию о нем заносят в базу данных организатора исследования.

Существуют различные приемы рандомизации при организации групп наблюдения:

– метод *простой рандомизации* основан на применении таблиц случайных чисел (недостаток — формирование различных по численности групп);

– метод *последовательных номеров* — численность групп становится равной только к окончанию процедуры рандомизации;

– метод *адаптивной рандомизации* предполагает равное число пациентов в группах в течение всей процедуры рандомизации. В случае, когда одно из вмешательств изначально рассматривается как вероятно худшее по своей действенности или предполагается, что оно будет сопровождаться осложнениями. Так обозначают проведение рандомизации не с равной вероятностью в сравниваемые группы, а с меньшей вероятностью в ту группу, где результаты лечения хуже;

– метод *блочной рандомизации* — перед началом исследования пациентов условно разделяют на равные блоки, а затем блоки распределяют, пользуясь таблицами случайных чисел. Всегда в эксперименте существует опасность, что вследствие обычной для рандомизации непредсказуемости число пациентов, рандомизированных в одну из групп, будет мало, и это снизит статистическую чувствительность эксперимента;

– *стратификационная рандомизация* — метод, позволяющий обеспечить распределение испытуемых по группам лечения с учетом наиболее значимых факторов, влияющих на исход исследования (возраст, анамнез и т. п.);

– *рандомизация с минимизацией различий* применяют в случае малого числа пациентов, когда стратификацию провести невозможно, и для устранения почти неизбежных случайных различий между группами. При этом помещение очередного пациента в группу определяется случайно, но с учетом уже возникших ранее различий между группами;

– *кластерная рандомизация*. В отдельных случаях рандомизировать людей в группы вмешательства и контроля нельзя. В таком случае единицей рандомизации становятся «группы», например, районы, поликлиники.

**Вмешательство.** Исследуемое вмешательство характеризуется тремя свойствами: *практической применимостью, сложностью, эффективностью.*

Во-первых, применимо ли предлагаемое вмешательство в обычной клинической практике? Пытаясь стандартизовать процедуру лечения таким образом, чтобы оно могло быть легко описано и воспроизведено



в других организациях здравоохранения, некоторые исследователи прекращают дальнейшую работу, убедившись, что результаты их работы не найдут применения в повседневной практике.

Во-вторых, в научных исследованиях применяют однокомпонентные высокоспецифичные виды вмешательств, которые могут быть точно описаны и воспроизведены. Что касается практикующих врачей, то им постоянно приходится делать выбор из альтернативных видов лечения, включающих многие элементы. Многокомпонентные вмешательства поддаются точной оценке лишь в той мере, в какой они воспроизводимы в других условиях.

В-третьих, достаточно ли изучаемое вмешательство отличается от альтернативных способов лечения, чтобы можно было ожидать существенного влияния на исход? Некоторые заболевания могут быть излечены путем устранения единственной причины (например, у пациентов с гипертиреозом). Однако большинство заболеваний обусловлено сочетанием многих факторов, так что трудно ожидать значительного терапевтического эффекта от вмешательства, изменяющего, причем незначительно, лишь один из факторов. Поэтому вряд ли стоит удивляться, если в исследовании вмешательства может быть сделан вывод о его неэффективности.

В оценке эффективности вмешательства в широком смысле выделяют оценку действенности и эффективности. Под *действенность* понимают способность вмешательства предотвращать нежелательные исходы в условиях контролируемого эксперимента. Целью испытания вмешательства на действенность является установить, действительно ли вмешательство приводит к тем последствиям, которые ожидаются. Для этого допустимо создавать специальные условия, которые позволят в максимальной степени проявиться ожидаемому эффекту и в которых влияние обычных сложностей клинической практики будет минимальным.

Под *эффективностью* понимают способность вмешательства достигать тех же целей в условиях обычной практики. Эффективность вмешательства устанавливается в испытаниях, в которых ограничения для участников минимальны, с тем, чтобы результаты испытания можно было уверенно обобщить для условий широкой практики. Для принятия вмешательства в широкую медицинскую практику важна его комплексная оценка, включающая в себя, помимо эффективности, экономические достоинства и недостатки метода, широкий круг эффектов, возникающих помимо основного эффекта.

Среди множества вмешательств в первую очередь выделяются 2 большие группы: лечебные и профилактические.

*Лечебными* называются вмешательства, применяемые по отношению к людям, у которых есть болезнь. Цель лечебных вмешательств — устранение проявлений болезни, ее излечение, но чаще — уменьшение активности процесса, прекращение фазы обострения, уменьшение страданий.

В свою очередь лечебные вмешательства делят на симптоматические, этиотропные, патогенетические, излечивающие и паллиативные. Такое деление в значительной степени зависит не от того, какое вмешательство использует врач, а от того, с какими намерениями он это делает.

*Профилактическими* называют вмешательства, применяемые по отношению к людям, у которых нет целевого состояния, с целью предотвратить его развитие или при наличии состояния снизить вероятность неблагоприятных явлений.

*Первичной профилактикой* называют вмешательства при отсутствии патологического состояния. Например, обеспечение медработников одноразовым и эффективно стерилизуемым инструментом — средство первичной профилактики инфекций.

*Вторичной профилактикой* называют вмешательства, нацеленные на замедление развития заболевания и снижения вероятности осложнений.

*Третичной профилактикой* называют вмешательства, нацеленные на облегчение приспособления пациента к вызванному болезнью дефекту, предотвращение инвалидности.

**Наблюдение.** Можно сравнивать эффект исследуемого лечения с обычным наблюдением без какого-либо вмешательства. Дело в том, что все пациенты, участвующие в исследовании, неизбежно ощущают к себе особое внимание. Осознавая, что они являются предметом специального интереса, люди невольно меняют свое поведение, независимо от характера получаемого ими лечения. Этот феномен называется *эффектом Хауторна* (Hawthorne effect). Причины его не ясны. Возможно, пациенты стремятся порадовать своих докторов, или им хочется внести вклад в получение «хороших» результатов. Сравнение результата лечения с итогами простого наблюдения позволяет отделить вклад вмешательства от эффекта Хауторна.

**Лечение плацебо.** Можно сравнивать эффект исследуемого лечения с назначением плацебо. В контрольной группе отсутствие вмешательства может быть психологически неприемлемо для пациентов, приводя к неисполнению ими режима испытания. Пациенты, оставшиеся без лечения, переходят на самолечение. Именно поэтому пациентам контрольной группы дают вещество (проводят процедуры), неотличимое от активного вмешательства. Обычно *плацебо* — это лекарственная форма, лишенная активного компонента, например таблетированная форма, идентичная активной по цвету, форме, но содержащая только индифферентное вещество — каолин, крахмал, для инъекционных форм — изотонический раствор хлорида натрия. Применение плацебо не всегда возможно, а иногда и неэтично, например, когда пациентов недопустимо лишать эффективного лечения. Тогда контрольной группе назначают стандартное лечение и плацебо, а основной группе — стандартное лечение и исследуемое средство. Действенность нового ЛС легче показать в сравнении с плацебо, при сравне-

нии с уже существующим ЛС надо доказать больший или такой же эффект нового препарата.

Показано, что плацебо, которое пациент уверенно принимает за ЛС, уменьшает послеоперационную боль, тошноту и зуд приблизительно у  $\frac{1}{3}$  пациентов. Этот феномен называется *эффектом плацебо* (placebo effect). Благоприятный эффект плацебо связан с его психологическим действием на больного. На клинически важные исходы прием плацебо не влияет (продолжительность жизни, длительность ремиссии и т. д.).

Таким образом, суммарный лечебный эффект исследуемого ЛС складывается из четырех компонентов, что продемонстрировано на рис. 12.

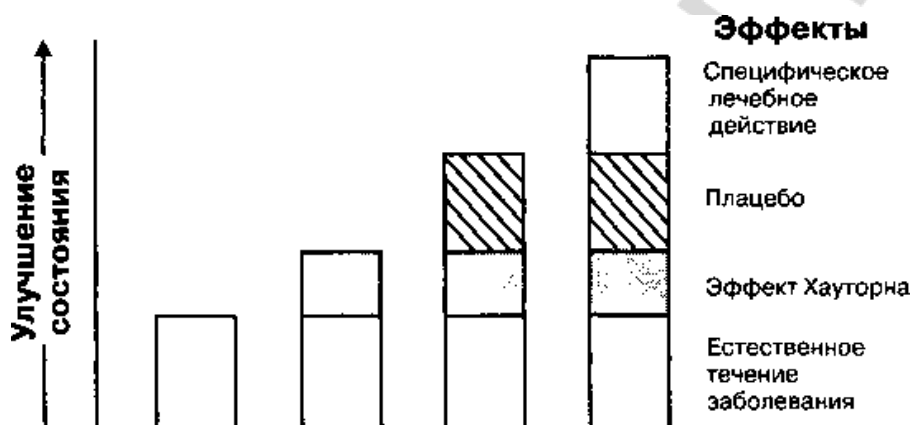


Рис. 12. Вклад различных причин в суммарный лечебный эффект

**Соблюдение предписаний врача.** Испытуемые, активно выбирающие некоторый метод лечения, лечатся старательнее, правильнее выполняют назначения. Это свойство людей называют аккуратностью или исполнительностью, но чаще — *комплаенс*. Пациент может сознательно идти на нарушение предписаний, однако чаще такое несоблюдение требований связано с тем, что пациент не понял, какие средства, в какой форме и дозе следует принимать, или ЛС закончилось, или у него нет денег на приобретение. Нарушение предписаний врача может привести к тому, что лечение, показавшее свою эффективность в специальных условиях, окажется неэффективным на практике. Соблюдение предписаний особенно важно при амбулаторном наблюдении. В клинике многие факторы ограничивают поведение пациента и делают его более дисциплинированным, создается впечатление, что их состояние намного тяжелее, чем на самом деле, и они этим обеспокоены. Пациенты оказались в непривычной обстановке, зависят от квалификации и внимания персонала во всем, даже в сохранении самой жизни. Кроме того, медицинский персонал клиник действует по схеме, гарантирующей получение пациентом назначенного лечения. Таким образом, можно недооценивать фактор соблюдения пациентом предписаний врача вне организации здравоохранения, где лечится большинство лиц и где гораздо труднее добиться выполнения назначений. В клиническом

испытании сравнение эффекта лечения у пациентов, соблюдающих и не соблюдающих назначения, может привести к ошибочным выводам.

**Сопутствующие вмешательства.** После рандомизации пациенты могут подвергаться воздействию множества факторов, помимо изучаемого вмешательства. Если эти факторы действуют в разных группах по-разному и связаны с исходами, то они создают систематические различия между сравниваемыми группами. Если пациенты основной группы принимают дополнительные ЛС (*коинтервенция*), то может возникнуть смещение результатов в сторону более высокой эффективности. Если пациенты контрольной группы используют те же ЛС, что и в основной группе (*контаминация*), то результат может быть сдвинут в сторону неэффективности.

В испытании принимают меры по предотвращению контаминации и коинтервенции, а также по повышению комплаенса пациентов и персонала в выполнении предписанных протоколом действий. Один из способов — проведение вводного этапа до испытания. На этом этапе не соблюдающих режим пациентов выявляют, например, путем определения в моче веществ, введенных в ЛС в качестве метки, затем в испытание включают только исполнительных пациентов. Коинтервенция и контаминация почти неизбежны, их необходимо учитывать при анализе данных.

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

При назначении некоторых вмешательств подбор дозы не вызывает трудностей: парентеральное введение ЛС по схеме обеспечивает поступление в организм известного количества активного вещества. Применение пероральных форм уже приводит к трудностям в дозировке. В зависимости от комплаенса пациенты могут не принять суточную дозу, а в случае выраженных побочных эффектов и вовсе ее уменьшить. Есть вмешательства, дозировать которые трудно. К ним относят оперативные вмешательства, мануальную терапию, иглорефлексотерапию. В ходе КИ обычно прекращают лечение, ранее назначенное пациенту. Срок после прекращения прошлого лечения и до начала КИ устанавливают таким образом, чтобы упала концентрация активного вещества.

**Слепой метод.** Если участники испытания знают, кто какой вид лечения получает, их поведение может измениться определенным образом (т. е. стать причиной систематической ошибки). Один из способов минимизации этого эффекта состоит в использовании *слепого метода (blinding)*. Исследование организуется таким образом, чтобы его участники не знали, кто получает изучаемое ЛС, а кто — ЛС сравнения, и это не влияло бы на их действия, снижая тем самым достоверность исследования. Более точно этот метод следовало бы называть «маскированием», но термин «слепой метод» давно стал общеупотребительным.

*Открытое РКИ*, если результат рандомизации не скрывают.

«*Слепое испытание*», если лечение известно исследователю, но неизвестно пациенту. Пациенты не должны знать, какое именно лечение они получают; тогда менее вероятны несоблюдение схемы лечения или субъективность при описании своего состояния.

«*Двойное слепое испытание*», если о принадлежности каждого пациента к конкретной группе не известно ни пациенту, ни исследователю. Проводящие наблюдение врачи не должны знать, какое лечение назначено пациенту, тогда не возникнут невольные различия в ведении таких лиц. Отсутствие двойного ослепления в РКИ приводит к смещению оценки эффективности вмешательства — в среднем к завышению на 19 %.

«*Тройные слепые испытания*», если результат рандомизации скрыт не только от пациента и исследователя, но и от статистика, анализирующего данные. В таком случае статистик сравнивает результаты в двух группах, но их лечение открывается только по завершении анализа. Если исследователи, оценивающие исходы, не будут знать о различиях методов лечения между группами, их мнение будет беспристрастным.

«*Четверное слепое испытание*», если привлекают второго исследователя для оценки эффективности ЛС у пациентов при сокрытии от него результатов рандомизации.

«Ослепление» врачей, оценивающих исходы, совершенно необходимо в исследовании болезней, при которых наблюдается самопроизвольное выздоровление, часты спонтанные изменения течения, обычны ремиссии, и когда оценка результатов лечения проводится по «мягким» субъективным критериям (настроение, качество сна, интенсивность изжоги, зуда и т. д.), а не по объективным и надежным признакам (смертность, биохимические признаки и т. д.). Чем объективнее метод измерения эффекта, тем меньше необходимость в использовании слепой оценки.

Слепой метод обычно применяется в исследованиях с плацебо. Однако при исследовании многих важных клинических проблем, таких как оценка эффективности хирургических вмешательств, радиотерапии, диеты или организации медицинской помощи, слепой метод невозможен ни для пациентов, ни для лечащих врачей.

Следует отметить, что применение слепого метода чаще декларируется, чем осуществляется в действительности. Физиологические эффекты, например урежение пульса при приеме бета-блокаторов или угнетение кроветворной активности костного мозга при химиотерапии злокачественных новообразований, четко связаны с приемом конкретных ЛС. Определенные симптомы могут указывать на прием активного средства. Имеются объективные свидетельства того, что пациенты и врачи в некоторых слепых испытаниях могут догадаться, кто какое средство получает.

**Оценка исходов.** Перед началом клинического исследования лекарственного средства, метода лечения определяют *конечные точки (исходы («целевые» признаки))* или границы исследования). Это основные показатели, по которым будет оцениваться их эффективность. В качестве конечных точек используют следующие показатели:

- клинически важные исходы заболевания (излечение, предотвращение рецидива, снижение нетрудоспособности, предотвращение последствий осложнений и т. д.);
- качество жизни пациентов;
- показатели экономических затрат (коэффициент затратной эффективности и др.).

Выбор исходов болезни определяется целью и задачами исследования. Обычно в исследовании избирают самые важные исходы, характерные для данной болезни. Традиционным решением является замена клинически важных исходов на доступные (промежуточные, косвенные, суррогатные).

Если исход испытания оценивается однозначно (например, выжил или умер пациент), то вероятность ошибочного определения исхода невелика. С другой стороны, если исходы определяются на основании мнения одного из участников, то возможность систематической ошибки значительно возрастает. Несмотря на то, что факт смерти очевиден, причина ее часто неясна. Большинство людей умирают вследствие комплекса причин или из-за неясных причин. Это позволяет выдвигать различные предположения о причинах смерти. Вывод может зависеть от знания предшествовавших событий, включая характер лечения. Возможность систематической ошибки еще больше увеличивается при оценке таких симптомов, как боль, тошнота или депрессия. Систематической ошибки при оценке исходов можно избежать посредством применения одинакового для всех пациентов подхода к выявлению исходов, использования четких критериев их оценки, с помощью слепого метода.

Зачастую вместо показателя «клинический исход заболевания» применяется критерий-заменитель — *суррогатные конечные точки*. Это легко измеряемый параметр, предсказывающий редкий или отдаленный исход действия токсического фактора (загрязняющий агент), терапевтического вмешательства (ЛС, хирургическая процедура), но не являющийся сам по себе прямым показателем клинической пользы или вреда. Использование суррогатных конечных точек позволяет:

- уменьшить размер выборки;
- уменьшить продолжительность клинических наблюдений;
- снижает стоимость клинических испытаний;
- позволяет оценивать эффекты лечения в ситуациях, когда использование основных показателей сложно и неэтично.

*Идеальные характеристики суррогатной конечной точки:*

– должна быть надежной, воспроизводимой, доступной клинически и экономически, легко измеряться количественно, проявлять эффект типа «доза-ответ» (т. е. чем выше уровень суррогатной конечной точки, тем выше вероятность заболевания);

– должна быть истинным предиктором заболевания (или риска заболевания), а не просто отражать какое-либо воздействие. Связь между суррогатной конечной точкой и заболеванием должна иметь биологические обоснования;

– должна быть чувствительной, т. е. «положительный» результат суррогатной конечной точки должен выявлять всех или большинство пациентов с повышенным риском возникновения определенного исхода;

– должна быть специфичной, т. е. «отрицательный» результат должен исключать всех или большинство лиц без повышенного риска возникновения определенного исхода;

– между «нормой» и «патологией» должна быть четкая граница;

– должна иметь приемлемое значение положительной прогностической ценности, т. е. «положительный» результат должен всегда или обычно означать, что этот пациент имеет повышенный риск определенного исхода;

– должна иметь приемлемое значение отрицательной прогностической ценности, т. е. «отрицательный» результат должен всегда или обычно означать, что этот пациент не имеет повышенного риска определенного исхода;

– суррогатная конечная точка должна подлежать мониторингу контроля качества;

– изменения суррогатной конечной точки должны быстро и точно отражать эффективность лечения, особенно, значения должны нормализовываться при ремиссии или излечении.

Иногда, стремясь быстро провести исследование, немедленно получить и опубликовать его результаты, используют *косвенные* (surrogate outcomes), легко оцениваемые исходы вместо настоящих клинических исходов. Например, в клинических исследованиях лечения ВИЧ-инфекции довольно часто за основной исход принимали результаты биологических тестов, показывающих выраженность инфекции (число *CD4*-лимфоцитов или присутствие антигена *p24*), а не клиническое прогрессирование заболевания (развитие сопутствующих инфекций или смерть). Однако число *CD4*-лимфоцитов оказалось несовершенным маркером клинического эффекта лечения. Замещение клинических исходов биологическими (косвенными) в исследованиях, результаты которых должны использоваться при лечении, считается оправданным, только если известно, что косвенный исход сильно связан с клиническим исходом.

**Качество жизни.** При оценке эффективности вмешательства не следует забывать об оценке качества жизни. Иногда небольшого увеличения

продолжительности жизни можно достичь неприемлемыми страданиями в процессе лечения, например, в онкологии. Для оценки качества жизни применяют сложные шкалы, итоговую оценку получают в результате суммирования разнообразных сведений (об интенсивности боли, настроении, состоянии дыхания, способности обслуживать себя и др.).

**Прекращение испытания.** Длительность КИ планируют исходя из количества участников, ожидаемой частоты исходов и различия между вмешательствами (размера эффекта), из планируемой статистической значимости результата. Проводить испытания до того момента, когда его результат станет статистически значимым, неправильно, поскольку рано или поздно можно достичь статистически значимых различий. Именно поэтому длительность КИ устанавливают заранее.

В длительных испытаниях правила прекращения КИ устанавливают в связи с необходимостью обеспечения безопасности участников и с возможным получением убедительных результатов в пользу одного из изучаемых вмешательств. Принято думать, что после того, как преимущества одного из сравниваемых вмешательств установлены, изменяется ситуация: для участников КИ вмешательства становятся неравными, какими они были в момент начала испытания. Испытание должно быть прекращено и всем участникам предоставлена информация о результатах и доступ к найденному более эффективному вмешательству.

**Анализ результатов испытания.** Существует несколько способов оценки относительной эффективности двух методов лечения. На восприятие оценки эффективности лечения как пациентами, так и врачами влияет способ представления результатов. Чтобы представить себе, каков эффект лечения, и передать это представление другим, необходимо выразить результаты испытания различными способами:

– *на основании лечения, полученного пациентом фактически.* Это означает, что если рандомизированный в группу консервативного лечения пациент позднее подвергся хирургическому лечению, то он перемещается в группу хирургического лечения (рассматривается как получивший хирургическое лечение). Наоборот, рандомизированные в группу хирургического лечения, но не подвергавшиеся ему, анализируются в составе группы, в которой планировалось медикаментозное лечение. Недостаток этого анализа в том, что от инвазивного лечения переходить на консервативное лечение могут преимущественно пациенты с большей тяжестью болезни. Соответственно, исходы консервативного лечения могут быть ухудшены, а нового — выглядеть лучше, чем они есть на самом деле;

– *на основании анализа в соответствии с выполнением протокола.* Можно пациентов, прекративших экспериментальное лечение, в контрольную группу не включать, и контрольных пациентов, перешедших на испытываемое лечение, тоже, т. е. исключать отклонившихся от протокола из



анализа. Это несовершенный метод, поскольку, например, побочные эффекты могут быть более выражены у более тяжелых больных, и их исключение изменит исходы в опытной группе. В группе плацебо таких случаев непереносимости лечения будет обычно меньше. Результат лечения новым методом в таком случае будет завышен;

– на основании факта назначения того или иного лечения при рандомизации. Является наиболее правильным методом. При таком анализе исходы лечения рассматриваются у пациентов в группах, выделенных при рандомизации, независимо от того, какое лечение они фактически получили. Главное достоинство метода в том, что он моделирует реальную практику. Одновременно он прост для понимания и дает, видимо, несколько заниженную оценку фактической разницы между сравниваемыми методами.

**Статистическая оценка результатов испытания.** Результаты клинического эксперимента даже простейшей структуры необходимо рассматривать детально, для того, чтобы убедиться в том, что результат действительно существует и что он значим для практики.

Для выражения результата вмешательства, величины эффекта используют ряд показателей (табл. 9).

Таблица 9

Таблица для расчета показателей эффективности

Лечение	Неблагоприятный исход был	Неблагоприятный исход отсутствовал	Итоги
ЛС	A	B	A + B
Плацебо	C	D	C + D

*Статистические показатели для расчета эффективности ЛС:*

Риск заболеть при лечении изучаемым ЛС ( $P_{лр}$ ):

$$P_{лр} = \frac{A}{A + B}.$$

Риск заболеть при лечении плацебо ( $P_{пл}$ ):

$$P_{пл} = \frac{C}{C + D}.$$

Абсолютное снижение риска (АСР):

$$АСР = \frac{C}{C + D} - \frac{A}{A + B}.$$

Число пациентов, подвергаемых лечению, на один предотвращенный неблагоприятный исход (ЧПЛП):

$$ЧПЛП = \frac{1}{АСР}.$$

Относительный риск:

$$OR = \frac{A}{A+B} \div \frac{C}{C+D}.$$

Снижение относительного риска (COR):

$$COR = 1 - OR.$$

Показатель ЧПЛП переводит относительные величины в число пациентов, которое надо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход. Это самый наглядный показатель, рекомендуемый для использования врачам. При сопоставлении исходов применения двух вмешательств ЧПЛП выражается числом пациентов, которое надо лечить, чтобы получить один дополнительный благоприятный исход по сравнению с контрольным (старым) лечением.

При какой величине ЧПЛП можно принимать решение о целесообразности лечения? Этот порог зависит от многих переменных: опасности осложнений, которые наступят, если не лечить, стоимости лечения этих осложнений, тяжести и частоты осложнений самого лечения, от отношения пациентов к осложнениям данного вида.

При различных вмешательствах, приводящих к одинаковому результату при одном заболевании, знание величины ЧПЛП позволяет выбрать оптимальную тактику лечения конкретного пациента.

Таблица 10

Таблица для расчета показателей оценки побочных эффектов вмешательства

Лечение	Неблагоприятный исход был	Неблагоприятный исход отсутствовал	Итого
Препарат	A	B	A + B
Плацебо	C	D	C + D

*Статистические показатели для расчета побочных эффектов вмешательства:*

Абсолютное повышение риска (АПР):

$$APR = \frac{A}{A+B} - \frac{C}{C+D}.$$

Количество пациентов, подвергаемых лечению, на один вредный исход (ЧПЛВ):

$$ЧПЛВ = \frac{1}{APR}.$$

**Документы, необходимые для проведения РКИ:**

- протокол исследования и поправки к нему;
- форма письменного информированного согласия, ее последующие редакции;

- материалы для привлечения испытуемых в исследование (например, рекламные объявления);
- брошюра исследователя;
- информация по безопасности исследуемого ЛС;
- информация о выплатах и компенсациях испытуемым;
- curriculum vitae исследователя на настоящий момент и/или другие материалы, подтверждающие его квалификацию;
- любые другие документы, которые могут быть необходимы Экспертному совету/Комитету по этике для исполнения своих обязанностей.

## **БИОЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**Организации, отвечающие за проверку результатов клинических испытаний.** Проблемой этического и правового регулирования биомедицинских исследований занимается целый ряд международных организаций — ООН, ЮНЕСКО, ВОЗ, Совет Европы, Международный совет медицинских научных обществ и другие.

Этические требования к исследованиям сформулированы в *Нюрнбергском кодексе*, созданной на его основе *Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA)*, детализированы в Рекомендациях Совета научных медицинских обществ, закреплены в Конвенции Совета Европы и законодательстве Республики Беларусь. Страны-участницы Совета Европы согласовали свою политику в предотвращении жестоких экспериментов. В том числе предусматривается публикация статей, освещающих результаты неэтичных и жестоких исследований.

В большинстве стран мира открыты специальные отделы, относящиеся к Министерству здравоохранения или другим департаментам, отвечающие за проверку результатов КИ, проводимых по новым ЛС, и за выдачу разрешений на поступление медицинского продукта в сеть аптек.

Например, в Соединенных Штатах — это *Food and Drug Administration (FDA)* в составе *Department of Health & Human Services*. В Российской Федерации в составе Министерства здравоохранения есть отдел, действующий на основании приказа № 266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации». В Республике Беларусь — *Национальный комитет по биоэтике (НКБЭ)*, созданный как консультативный орган по поручению Совета Министров Республики Беларусь при Министерстве здравоохранения (приказ № 274). Основные направления деятельности НКБЭ:

- координация и контроль деятельности локальных и региональных комитетов по соблюдению международных биоэтических принципов в лечебно-профилактической, научно-исследовательской, учебно-образова-

тельной и природоохранной деятельности в соответствии с государственным законодательством;

– разработка рекомендаций по социальным, правовым и этическим вопросам проведения биомедицинских исследований и организации системы здравоохранения.

В состав НКБЭ входят обычно представители разных медицинских специальностей, эксперты в области этики, права, биологии, религии, представители общественности.

**Международные требования.** Основа проведения КИ — «*Guideline for Good Clinical Practice (GCP)*», документ международной организации «Международной Конференции по Гармонизации» (ICH). Этот документ называют «Описание стандарта *GCP*», *GCP* часто переводят как «Надлежащая (качественная) клиническая практика». Это этический и научный стандарт качества планирования, проведения, мониторинга, аудита, документального оформления и представления результатов исследований с участием человека, служащий гарантом достижения целостности и достоверности данных и соблюдения прав субъектов исследования в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. *GCP* предусматривает комплекс мероприятий и документирование процессов, включающих:

- защиту субъекта исследования (информированное согласие и этическая экспертиза Комитета по этике);
- стандартные операционные процедуры (СОП);
- документирование и хранение материалов и результатов;
- контроль проведения исследования;
- мониторинг нежелательных явлений.

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

*Принципы качественных КИ (GCP):*

– КИ необходимо проводить в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинкской декларации, Правилами *GCP* и действующими нормативными требованиями;

– до начала КИ должна быть проведена оценка соотношения предвидимого риска с ожидаемой пользой для испытуемого и общества. КИ может быть начато и продолжено только в случае преобладания ожидаемой пользы над риском;

– права, безопасность и здоровье испытуемого важнее интересов науки и общества;

– обоснованием планируемого КИ должны служить данные доклинического и клинического изучения исследуемого препарата;

– КИ должно быть научно обосновано, подробно и ясно описано в протоколе исследования;

– КИ проводят в соответствии с протоколом, заблаговременно утвержденным/одобренным Экспертным Советом/Комитетом по этике;

– ответственность за оказание медицинской помощи испытуемому может взять только квалифицированный врач;

– все лица, участвующие в проведении КИ, должны получить профессиональное образование и опыт, соответствующий поставленным задачам;

– испытуемый может быть включен в испытание только на основании добровольного информированного согласия, полученного после детального ознакомления с материалами исследования;

– сбор, обработка и хранение информации, полученной в ходе КИ, должны обеспечивать точное и правильное представление, объяснение и подтверждение данных;

– документы, позволяющие установить личность испытуемого, необходимо сохранять в тайне от неуполномоченных лиц;

– производство и хранение исследуемого препарата, а также обращение с ним осуществляют в соответствии с Правилами организации производства и контроля качества ЛС, или *Good Manufacturing Practice (GMP)*. Препарат используют в соответствии с утвержденным протоколом исследования.

Разработка ЛС и их КИ — процедуры очень дорогие. Некоторые фирмы, стремясь снизить стоимость испытаний, проводят их вначале в странах, где требования и стоимость значительно ниже, чем в стране фирмы-разработчика. Так, многие вакцины первоначально были испытаны в Индии, Китае и других странах третьего мира. В качестве 2–3 этапа КИ использовали и благотворительные поставки вакцин в страны Африки и Юго-Восточной Азии.

**Комитет по этике (этический комитет)** — независимый от заинтересованных в проведении клинического испытания сторон (спонсора, исследователя, контрактной исследовательской организации) коллегиальный орган, включающий в себя врачей и научных деятелей, специалистов по этике, юристов, представителей духовенства, профессиональных медицинских ассоциаций и других общественных объединений, осуществляющий этическую экспертизу планируемого или текущего клинического испытания.

*Основная задача* Экспертного совета/Комитета по этике — защита прав и здоровья испытуемых, а также гарантия их безопасности. Особое внимание уделено исследованиям, участниками которых могут стать уязвимые испытуемые. Экспертный совет/Комитет по этике получает на рассмотрение документы, указанные выше (документы, необходимые для проведения РКИ).

Экспертный совет/Комитет по этике рассматривает вопрос о проведении КИ в установленные сроки и дает письменное заключение, указывая название исследования, рассмотренные документы и дату одного из следующих возможных решений:

- разрешения/одобрения на проведение исследования;
- требования о внесении изменений в предоставленную документацию для получения разрешения/одобрения на проведение испытания;
- отказа в разрешении/одобрении на проведение исследования;
- отмены/приостановления данных ранее разрешения/одобрения на проведение исследования.

Экспертный совет/Комитет по этике оценивает квалификацию исследователя на основании его *curriculum vitae* на настоящий момент и/или другой необходимой документации, полученной по запросу Экспертного совета/Комитета по этике.

В процессе исследования Экспертный совет/Комитет по этике рассматривает документацию с частотой, зависящей от степени риска испытываемых, но не реже одного раза в год.

Если протокол указывает на невозможность получения согласия испытуемого или его законного представителя до момента включения в исследование (например, при терапии неотложных состояний), Экспертный совет/Комитет по этике должен убедиться в том, что в предоставленном протоколе и/или другой документации полноценно отражены этические аспекты этого исследования.

Во избежание необоснованной заинтересованности или принуждения испытуемых Экспертный совет/Комитет по этике рассматривает порядок и суммы выплат испытуемым.

В состав Экспертного совета/Комитета по этике должно входить достаточное количество лиц, обладающих необходимым опытом и квалификацией для экспертной оценки научных, медицинских и этических аспектов планируемого исследования.

Только члены Экспертного совета/Комитета по этике, не являющиеся сотрудниками исследователя или спонсора, могут участвовать в голосовании по вопросу разрешения/одобрения исследования. Экспертный совет/Комитет по этике оформляет список своих членов с указанием их квалификации. Экспертный совет/Комитет по этике действует в соответствии с утвержденными стандартными процедурами, ведет необходимую документацию и протоколирует заседания. Его деятельность должна соответствовать Правилам *GCP* и действующим нормативным требованиям. На официальных заседаниях Экспертный совет/Комитет по этике принимает решения при наличии кворума, определенного соответствующим положением. Только члены Экспертного Совета/Комитета по этике, непосредственно участвующие в рассмотрении документации по исследованию

и его обсуждении, могут голосовать и давать рекомендации по вопросу разрешения/одобрения испытания. Исследователь предоставляет информацию Экспертному совету/Комитету по этике по любым аспектам исследования, однако не участвует в прениях или в голосовании по вопросу разрешения/одобрения испытания.

В настоящее время Комитеты по этике активно функционируют в Российской Федерации, Украине, Литве. В Беларуси деятельность Комитета по этике координируется Центром экспертиз и испытаний в здравоохранении. Комитеты по этике создаются при государственных организациях здравоохранения в качестве экспертного совета.

**Информированное согласие.** Главным условием этичности исследования является *добровольность участия* в нем людей. Добровольность обеспечивается получением от участника информированного и добровольного согласия. Этим достигается уважение к самоопределению людей и предотвращается нанесение им неприемлемого вреда.

Доктрина информированного согласия означает, что врач, прежде чем попросить у пациента согласие на проведение курса лечения или отдельной процедуры, связанных с риском и имеющих альтернативы (особенно если шансы достичь успеха невысоки), должен предоставить пациенту следующую информацию:

- суть предлагаемого лечения (процедуры);
- риски и выгоды рекомендуемых мер, степень опасности самых неблагоприятных исходов (гибели или тяжелой инвалидности);
- альтернативные методы лечения (процедуры), риски, опасность неблагоприятных исходов;
- последствия отложенного или не начатого лечения;
- вероятность успешного исхода, проявление этого успеха;
- вероятные трудности и длительность периода реабилитации и возврата пациента к нормальному для него объему деятельности;
- прочие сопутствующие сведения в форме ответов на вопросы, изложение аналогичных случаев из своего опыта, опыта бригады и т. п.

Информация должна быть предоставлена в доступной для пациента форме, на понятном для него языке. Вопрос о компетентности решения часто возникает при заведомой неправоеспособности пациента (дети, лица, признанные недееспособными в силу психических нарушений, дебильности, старческого слабоумия и т. д.). Здесь решения принимают по тем же схемам, с участием опекунов или попечителей. Относительно бездомных людей решения принимают социальные работники, специально на это уполномоченные. Если в семье или в органах опеки нет единого мнения, то вопрос о единственном опекуне решает суд. Добровольность — отсутствие какого-либо внешнего давления (угроза, подкуп, кабальные финансовые условия) на пациента при принятии решения, особенно при подписании письменных согласий или отказов.

## **АВС/VEN-АНАЛИЗ: СОДЕРЖАНИЕ, ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ. АТС-КЛАССИФИКАЦИЯ**

В настоящее время общепринятой классификационной системой для проведения фармакоэпидемиологических исследований в международной практике является АТС/DDD-система (принята ВОЗ в 1982 г.). АТС/DDD-система включает анатомо-терапевтическую химическую классификацию ЛС (АТС) и установленную суточную дозу ЛС (DDD).

*Анатомо-терапевтическая химическая классификация лекарственных средств* — классификация лекарственных средств в соответствии с их пятиуровневой характеристикой, включающей действие на определенный анатомический орган или систему, а также химические, фармакологические и терапевтические свойства.

*Основная цель* АТС-классификации — служить средством для предоставления статистических данных о потреблении ЛС.

В анатомо-терапевтической химической классификации ЛС используются сокращения: латиницей — АТС (от Anatomical Therapeutic Chemical) или русское — АТХ (анатомо-терапевтиче́ско-химическая). Полное английское название — Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; русское название чаще всего представляют сокращенно — Анатомо-терапевтическая классификация. В системе АТС используют международные непатентованные названия ЛС.

*Международное непатентованное наименование (МНН)* — уникальное наименование действующего вещества лекарственного средства, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения.

Каждое МНН — это уникальное наименование, признаваемое во всем мире и являющееся общественной собственностью. Чтобы МНН могли использоваться во всех странах мира, ВОЗ сделала их формально доступными для общего пользования, вот почему они являются «непатентованными».

МНН принципиально присваивается только одиночным, четко определенным веществам, которые можно однозначно охарактеризовать химической номенклатурой (или формулой).

Публикуется полный перечень МНН, который регулярно обновляется. В нем названия МНН указываются на латыни, английском, французском, испанском, арабском, китайском и русском языках, а также упоминаются другие распространенные названия тех же веществ. По состоянию на 2010 г. опубликовано более 8000 международных непатентованных названий. Каждый год это число увеличивается примерно на 120–150 новых МНН.

*АТС-код* — это уникальный код для каждого ЛС, содержащего одинаковые компоненты с одинаковой активностью в определенной лекарственной форме. Приоритет отдается монокомпонентным ЛС. Для некоторых



ЛС существуют несколько АТС-кодов, выпускающихся в различных лекарственных формах с разной активностью и показаниями к применению.

АТС подразделяет лекарственные средства на группы, имеющие 5 различных уровней:

- анатомический орган или система;
- основные терапевтические /фармакологические;
- терапевтические/фармакологические;
- терапевтические/фармакологические/основные химические;
- по химической структуре.

**I уровень** обозначает анатомическую систему организма, на которую влияет лекарство. Первый уровень состоит из одной буквы латинского алфавита и может принимать следующие значения (всего 14):

*Код А:* ЛС, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ.

*Код В:* ЛС, влияющие на кроветворение и кровь.

*Код С:* ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

*Код D:* ЛС для лечения заболеваний кожи.

*Код G:* ЛС для лечения заболеваний уrogenитальных органов и половые гормоны.

*Код H:* Гормональные ЛС для системного использования (исключая половые гормоны).

*Код J:* Противомикробные ЛС для системного использования.

*Код L:* Противоопухолевые ЛС и иммуномодуляторы.

*Код M:* ЛС для лечения заболеваний костно-мышечной системы.

*Код N:* ЛС для лечения заболеваний нервной системы.

*Код P:* Противопаразитарные ЛС, инсектициды и репелленты.

*Код R:* ЛС для лечения заболеваний респираторной системы.

*Код S:* ЛС для лечения заболеваний органов чувств.

*Код V:* Прочие ЛС.

**II уровень** обозначает терапевтическую направленность лекарственного средства. Неразрывно связан с I уровнем и в отдельности рассматриваться не может. Теоретически может принимать значение от 01 до 99, практически — 01–16. Например, С09 — средства, влияющие на ангиотензин-рениновую систему.

**III уровень** обозначает фармакологическую группу, к которой относится рассматриваемое лекарственное средство. Неразрывно связан с I и II уровнями АТС-кода. Третий уровень состоит из одной буквы латинского алфавита и может принимать значения А-М + X (14 значений). Например, С05А — антигеморроидальные ЛС для местного применения.

**IV уровень** обозначает химическую группу, к которой принадлежит рассматриваемое лекарственное средство. Неразрывно связан с I, II и III уровнями АТС-кода. Четвертый уровень состоит из одной буквы латинско-

го алфавита и может принимать значения А-... + Х. Например, А10ВА — бигуаниды.

*V уровень* обозначает непосредственно химическое соединение (комбинацию соединений). Неразрывно связан со всеми четырьмя предыдущими уровнями АТС-кода. Может принимать значения 01–99 + Х + Х\*.

Лекарственным средствам, как отечественным, так и зарубежным, которые никогда не заявлялись в Экспертный Комитет ВОЗ для присвоения АТС-кодов, учитывая их показания к применению и фармакологические свойства, следуя общей методологии присвоения АТС-кода, ВОЗ был добавлен знак «\*».

Например, азапентацену (Квинакс) присвоен код S01XA0X\* — офтальмологическое средство; гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлориду (Фенибут) присвоен код N06BX0X\* — средство, влияющее на нервную систему (психостимуляторы другие и ноотропы).

Принцип организации АТС-системы представлен на примере селективного агониста бета2-адренорецепторов *фенотерола*, имеющего код R03AC04. Элементы кода R03AC04 АТС-классификации расшифровываются следующим образом:

– R: RESPIRATORY SYSTEM — дыхательная система; 1-й уровень — анатомическая группа, предусматривает распределение ЛС по топическому принципу приложения действия в организме человека;

– R03: DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES — лекарственные средства для лечения обструктивных заболеваний легких; 2-й уровень классификации — основная фармакологическая/терапевтическая группа.

– R03A: ADRENERGICS, INHALANTS — ингаляционные адренергические ЛС; 3-й уровень — фармакологическая/терапевтическая подгруппа.

– R03AC: Selective beta-2-adrenoreceptor agonists — селективные агонисты бета2-адренорецепторов; 4-й уровень — химическая/фармакологическая/терапевтическая подгруппа.

– R03AC04: Fenoterol — фенотерол; 5-й уровень — конкретное химическое вещество, международное непатентованное наименование лекарственного средства.

**Критерии включения лекарственных средств в АТС.** Классификационная система АТС не является всеобъемлющей. Центр ВОЗ включает новые статьи в классификацию АТС только по заявке пользователей системы (производителей, агентств по контролю за ЛС и научно-исследовательских организаций). ВОЗ разработала специальную процедуру по рассмотрению заявок на введение новых статей в классификацию АТС, которая во многом сходна с процедурой присвоения МНН.

При включении новых ЛС в официальный индекс кодов АТС Центр преимущественно рассматривает простые средства (содержащие одно ак-

тивное вещество). При этом активной субстанции должно быть присвоено МНН и ее свойства должны быть хорошо известны.

Коды АТС обычно не присваивают:

- комбинированным средствам (исключение составляют только широко применяемые в ряде стран фиксированные комбинации активных субстанций, например, диуретики и блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов);
- новым субстанциям до подачи заявки на лицензирование;
- вспомогательным лекарственным средствам или средствам традиционной медицины.

ВОЗ стремится обеспечить стабильность кодов АТС и суточных доз, что необходимо для проведения и ретроспективных исследований. В системе сохранены устаревшие или изъятые из употребления лекарственные средства, поэтому она не является руководством при принятии решений по таким вопросам, как ценообразование, генерическая или терапевтическая замена ЛС, возмещение расходов на медикаментозное лечение. Присвоение кода АТС ЛС также не является рекомендацией к его применению или оценкой его эффективности, в том числе по сравнению с другими лекарственными средствами.

**Преимущества и недостатки системы АТС.** Как и всякая классификация, система АТС имеет свои преимущества и недостатки.

*Преимущества АТС:*

- позволяет идентифицировать ЛС, в том числе активную субстанцию, определить способ ее введения, и в соответствующих случаях суточную дозу (потребления);
- в отличие от большинства других классификаций, АТС учитывает как терапевтические свойства ЛС, так и химические характеристики;
- имеет иерархическую структуру, что облегчает логическое подразделение ЛС на определенные группы.

*Недостатком* классификации АТС является то, что она, как правило, не распространяется на комбинированные ЛС, экстемпоральные ЛС и некоторые другие.

В ряде стран разработаны национальные базы ЛС, в которых каждому препарату присвоен код АТС. Это позволяет использовать информационные системы по ЛС для выбора альтернативных средств, а также для оценки лекарственных взаимодействий, предупреждения дублирования в назначении ЛС, контроля правильного выбора дозы ЛС.

Существует сходная анатомо-терапевтическая классификация, которая также имеет аббревиатуру АТС (поэтому их иногда путают), разработанная EPhMRA. Эту классификацию широко использует в международном масштабе компания IMS (Intercontinental Medical Statistics) при проведении маркетинговых статистических исследований для фармацевтических компаний. Начиная с 1991 г. ВОЗ активно сотрудничает с EPhMRA для согла-

сования обеих классификаций и в этом достигнуты значительные успехи. Тем не менее, между классификациями существуют определенные различия и данные, полученные при их использовании, не подлежат прямому сравнению.

*Установленная суточная доза ЛС (DDD — Defined Daily Dose)* является расчетной средней поддерживающей суточной дозой ЛС, применяемого по основному показанию у взрослых массой 70 кг. Установленная суточная доза ЛС (DDD, УСД) — это техническая единица измерения, которая не аналогична рекомендуемой суточной дозе, зависящей от степени тяжести, характера течения заболевания, массы тела пациента и т. д. *Установленная суточная доза (DDD, УСД) определяется для тех ЛС, которым присвоен код АТС.*

Установленная суточная доза ЛС (DDD, УСД) предназначена для оценки потребления лекарственных средств в целом, а не для анализа качества назначения средств в каждом конкретном случае. DDD редко соответствует назначаемой дозе ЛС, т. к. является усредненным значением между различными часто назначаемыми дозами. Установленная суточная доза (DDD) является инструментом для проведения исследований использования ЛС. *Традиционно используемой единицей является количество DDD/1000 человек/день.*

DDD представляет собой техническую характеристику для лекарственной статистики, иными словами является «мерой дозы». Трудно оценить потребление ЛС у детей, т. к. для большинства ЛС детские DDD отсутствуют. Не учитывается комплаентность пациентов и ее влияние на потребление ЛС.

*Установленная суточная доза (DDD) не зависит от цены, дозировки в конкретной лекарственной форме и ЛС, что позволяет сравнивать потребление средства среди различных групп населения.*

Установленная суточная доза (DDD) не устанавливается для ЛС местного действия, например, наружного применения, сывороток, вакцин, противоопухолевых средств, экстрактов аллергенов, общих и местных анестетиков, а также контрастов.

*DDD для всех лекарств определяются централизованно Сотрудничающим центром ВОЗ по статистике лекарств в г. Осло (Норвегия) на основании обзора рекомендаций производителя, мнения экспертов, результатов клинических исследований и выборочного анализа медицинской практики.*

В табл. 11 приведены примеры установленной суточной дозы (DDD, УСД) для некоторых лекарственных средств. Обратите внимание на различия в DDD при разном способе введения ЛС (оральном, парентеральном).

**АТС-коды и DDD некоторых лекарственных средств**  
[http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whooc.no/atc_ddd_index)

ATC code	Name	DDD	U (единица)	Adm.R (способ приема)
B02BA02	menadione	10	mg	O <sup>1</sup>
		2	mg	P <sup>2</sup>
J05AB01	aciclovir	4	g	O
		4	g	P
M03BX01	baclofen	50	mg	O
		0.55	mg	P
N06BX18	vinpocetine	15	mg	O
J01XX08	linezolid	1.2	g	O
		1.2	g	P
J01DB04	cefazolin	3	g	P
A02BC01	omeprazole	20	mg	O
		20	mg	P
A10BB09	gliclazide	60	mg	O
C09AA03	lisinopril	10	mg	O
C03CA01	furosemide	40	mg	O
		40	mg	P
J04AB02	rifampicin	0.6	g	O
		0.6	g	P

Примечание: <sup>1</sup> — орально; <sup>2</sup> — парентерально.

**Фармакоэпидемиологические исследования с использованием системы АТС/DDD. АТС/DDD-анализ используют для установления структуры и динамики потребления ЛС.** В рамках решения этой задачи фармакоэпидемиологии с помощью АТС/DDD-анализа осуществляют:

- сбор информации по потреблению ЛС по разным параметрам и из различных источников;
- вычисление объемов продаж на национальном, региональном, местном и другом уровне;
- получение информации по отпуску и распределению ЛС, а также сумме возмещения на каждом уровне;
- стандартизацию классификации ЛС, установление единых методов подсчета потребления на всех уровнях, в т. ч. на международном;
- выявление основных тенденций потребления ЛС в разное время и по разным критериям.

Потребление ЛС должно рассчитываться как количество DDD на 1000 человек в день, что позволяет приблизительно оценить потребление средств на соответствующей территории. Например, 10 DDD на 1000 человек в день означает, что 1 % населения в среднем получает данное лечение каждый день.

Формула для расчета количества DDD/1000 человек/день:

$$D_{\text{нас}} = \frac{D_{\text{популяц}}}{A \times 365} \times 1000,$$

где  $D_{\text{нас}}$  — количество DDD/1000 человек/день;  $D_{\text{популяц}}$  — суммарное количество DDD, израсходованных за анализируемый период (год);  $A$  — численность населения.

Потребление ЛС при оказании медицинской помощи на госпитальном этапе выражается в количестве DDD на 100 койко-дней.

Формула для расчета количества DDD/100 койко-дней:

$$D_{\text{стац}} = \frac{D_{\text{сумм}}}{K} \times 100,$$

где  $D_{\text{стац}}$  — количество DDD/100 койко-дней;  $D_{\text{сумм}}$  — суммарное количество DDD, израсходованных за анализируемый период;  $K$  — сумма койко-дней.

Для ЛС с коротким курсом назначения (в т. ч. противомикробных средств) DDD лучше определять как количество DDD на одного человека в год. Этот показатель показывает приблизительный срок (в днях), в течение которого в среднем каждый житель проходит лечение противомикробным средством. Например, 5 DDD на одного человека в год означает, что потребление эквивалентно приему данного ЛС каждым человеком в течение 5 дней в год.

С другой стороны, если известен период лечения, то можно вычислить общее количество DDD как количество курсов лечения, а количество курсов лечения может быть перенесено на все население.

**АТС/DDD-анализ используют для совершенствования потребления лекарственных средств.** Совершенствование потребления ЛС невозможно без установления существующего положения с использованием лекарственных средств ведомствами по здравоохранению, университетами, научными организациями и др. Это позволяет выявить избыточное, недостаточное потребление или неправильное потребление конкретного ЛС или целой терапевтической группы. На основании результатов АТС/DDD-анализа разрабатывают меры по оптимизации потребления ЛС путем научных исследований или образовательных программ.

**АТС/DDD-анализ используют для оценки безопасности лекарственных средств.** При решении этой задачи частоту возникновения побочных действий ЛС сопоставляют с потреблением средств, оцениваемым методом АТС/DDD-анализа. Если частота нежелательных лекарственных реакций представляется в качестве числителя, а количество DDD на 1000 человек/день в качестве знаменателя, то можно получить предполагаемую частоту побочного действия ЛС, а также их групп.

**АТС/DDD-анализ используют для выявления назначения одних и тех же лекарственных средств («удвоение» и «псевдоудвоение»).** АТС-анализ позволяет оценить назначение одному и тому же пациенту идентичных ЛС (разница в названии или форме выпуска — «удвоение»), а также ЛС, похожих по фармакологическим свойствам («псевдоудвоение»).

Для исследования потребления ЛС можно использовать показатель **DU 90 % (Drug Utilization 90 %)** — это количественный показатель, который отражает число ЛС, которые составляют 90 % назначений средств и уровень соблюдения врачами руководств по их назначению. Применение метода включает следующие *этапы*:

- 1) идентификация ЛС, имеющих DDD;
- 2) сортировка ЛС по объему DDD;
- 3) подсчет количества ЛС, составляющих 90 % общего объема, выраженного в DDD;
- 4) сравнение ЛС в сегменте DU 90 % с местными рекомендациями;
- 5) подсчет степени соблюдения рекомендаций. Этот расчет производится делением количества DDD рекомендованных ЛС на общее количество DDD в сегменте DU 90 %.

*Этапы проведения DU 90 % анализа для NDDD:*

- 1) NDDD за интересующий период времени для каждого ЛС, применявшегося при лечении исследуемого заболевания;
- 2) рассчитывается доля каждого ЛС в общем NDDD, который принимается за единицу или 100 % всех примененных ЛС;
- 3) ранжируются от большего NDDD к меньшему NDDD;
- 4) рассчитывается кумулятивный процент, который вычисляется последовательным суммированием долей в общем NDDD в порядке их убывания;
- 5) формируются две группы ЛС: в первую группу (DU 90 %) входят ЛС, составляющие 90 % потребляемых NDDD при интересующем заболевании; вторую группу составляют ЛС с небольшими показателями NDDD, которые составляют оставшиеся 10 % всех NDDD;
- 6) расчет стоимости одного DDD в обоих сегментах (DU 90 % и DU 10 %), что позволяет сравнить затраты на редко используемые и часто используемые ЛС. С этой целью определяют суммарную стоимость всех использованных ЛС в каждом из двух сегментов и рассчитывают отношение стоимости DU 90 % и DU 10 % к соответствующему NDDD в каждой группе.

$$\text{Цена NDDD/DU 90 \%} = \frac{\text{Цена ЛС, использованного за определенный период в сегменте DU 90 \%}}{\text{NDDD в сегменте DU 90 \%}}$$

$$\text{Цена NDDD/DU 10 \%} = \frac{\text{Цена ЛС, использованного за определенный период в сегменте DU 10 \%}}{\text{NDDD в сегменте DU 10 \%}}$$

Расчет показателя потребления ЛС представлен как число установленных суточных доз — NDDD (number of DDD). Для ЛС различного производства (белорусского, российского, украинского), которые применяются в локальном масштабе и не имеют международного DDD, а также для комбинированных ЛС, которым DDD не присвоена, при необходимости DDD можно принять равной средней суточной дозе ЛС за курс лечения у исследуемых лиц.

Число установленных суточных доз ЛС (NDDD) рассчитывается как отношение количества ЛС (Q-quantity) к DDD. Количество ЛС (Q) — это величина, учитывающая дозу ЛС, число таблеток (ампул), число пациентов, принимающих определенное средство и длительность потребления в днях:

$$\text{NDDD} = \frac{Q}{\text{DDD}},$$

где **Q** — количество определенного ЛС, использованного за определенный период времени. Рассчитывается, исходя из информации об использованных ЛС за анализируемый период, выражается в тех же единицах, что и DDD (г, мг, мкг и т. д.); **DDD** — установленная суточная доза.

**АВС-анализ.** АВС-анализ — метод оценки рационального использования денежных средств, метод распределения ЛС по трем группам в соответствии с их годовым потреблением. Он позволяет получить точную объективную картину расходования средств лекарственного бюджета медицинской организации.

АВС-анализ — метод, позволяющий классифицировать затраты на ЛС (медицинские услуги) по степени их важности. Метод АВС-анализа основан на *принципе Вильфредо Парето* (итальянский экономист и социолог), описавшего в своих работах неравномерное распределение материальных благ среди населения Италии: 20 % людей владело 80 % земли (*принцип «20 на 80»*). Позднее один из основоположников индустриальной системы управления качеством Джозеф Юран назвал этот принцип универсальной закономерностью *«жизненно важного меньшинства»*. Эта закономерность означает, что путем влияния на ключевые элементы, составляющие пятую часть от всей совокупности элементов, можно обеспечить успех всего дела.

*80 % процентов всех действий дают лишь 20 % результатов, и, наоборот, 20 % наиболее продуктивных действий способны выдать 80 % результата.*



Идея выделения небольшого числа ключевых элементов, позволяющих контролировать всю ситуацию в целом, является универсальной. Она применима абсолютно во всех сферах деятельности.

Методика ABC-анализа применима в самых разных областях менеджмента — от управления личным временем (тайм-менеджмент) до управления качеством.

При проведении ABC-анализа анализируемые объекты разделяются по принципу значимости на три группы: А, В и С. Конкретные критерии отнесения к той или иной группе зависят от цели анализа. Так, например, торговые организации могут ранжировать все товары по их «вкладу» в общую прибыль:

А — обеспечившие получение 80 % всей прибыли;

В — обеспечившие получение 15 % всей прибыли;

С — обеспечившие получение 5 % всей прибыли.

**Принцип В. Парето: 20 % всех товаров дают 80 % оборота.**

В здравоохранении объектом ABC-анализа обычно являются ЛС. Если для аптечных организаций их распределение по группам проводится по принципу, описанному выше, то для лечебно-профилактических организаций ABC-анализ необходим для выявления групп ЛС, вносящих основной вклад не в доходы, а в расходы организаций здравоохранения.

**Этапы проведения ABC-анализа:**

1. *Определить:*

– анализируемый период времени (например, год, квартал или конкретный месяц);

– перечень анализируемых организационных структур (например, все учреждения или конкретные отделения);

– перечень объектов анализа: категории ЛС, которые будут исследованы (например, все потребленные ЛС, ЛС отдельной фармакотерапевтической группы или ЛС, назначенные отдельным категориям пациентов и т. д.).

2. *Составить* перечень ЛС, потребленных за анализируемый период в соответствующей организационной структуре, и указать закупочные цены.

3. *Определить* количество каждого потребленного ЛС.

4. *Рассчитать* общие финансовые затраты организации здравоохранения на каждое потребленное ЛС за период.

5. *Ранжировать* ЛС в порядке убывания затрат на них.

6. *Рассчитать* долю затрат на каждое ЛС в процентах к общей сумме затрат на средства и долю с нарастающим итогом (накопительный процент) последовательно для всех ЛС, входящих в анализируемый ранжированный перечень.

7. *Выделить* группы ЛС по сумме всех затрат на их приобретение: А — 80 % затрат; В — 15 %; С — 5 %.

В группе А, как правило, оказывается от 10 до 20 % всех потребленных лекарств, в группе В — еще 10–20 %, в группе С — 60–80 %. Исходя из принципа В. Парето, контролируя потребление ЛС, входящих в группу А, можно значительно повлиять на рациональность расходования финансовых средств.

**VEN-анализ.** VEN-анализ — метод оценки эффективности использования лекарственных средств, проводится параллельно с ABC-анализом и позволяет установить приоритеты отбора закупок ЛС в соответствии с их делением на жизненно важные (Vital — V), необходимые (Essential — E) и второстепенные (Non-essential — N).

Принцип VEN-анализа появился в результате принятия ВОЗ концепции «жизненно необходимых лекарственных препаратов». Он позволяет оценить целесообразность потребления ЛС с учетом отнесения их к одной из трех категорий: жизненно важные; необходимые; второстепенные.

К *жизненно важным* относятся ЛС с доказанным эффектом, без которых невозможно оказывать базовую медицинскую помощь. Это ЛС для спасения жизни, предназначенные для лечения тяжелых заболеваний, имеющие опасный для жизни синдром отмены, постоянно необходимые для поддержания жизни (например, инсулин, стероиды, сыворотки и др.).

К *необходимым* относятся ЛС, которые не являются жизненно важными с точки зрения оказания базовой медицинской помощи и эффективны при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний.

К *второстепенным* относятся ЛС для лечения легких и саморазрешающихся заболеваний, дорогостоящие средства с симптоматическими показаниями, а также те, эффективность которых вызывает сомнение (не доказана в качественных клинических исследованиях).

*Вопрос об отнесении конкретного ЛС к одной из трех категорий довольно сложен, особенно учитывая, что одно и то же средство может быть в одной ситуации жизненно важным, а в другой — второстепенным.*

Всемирной организацией здравоохранения предложен подход к разделению ЛС на категории на основе характеристик средств и состояний пациента, для лечения которых они предназначены (табл. 12).

При распределении ЛС на вышеуказанные группы необходимо ориентироваться на Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, профиль конкретной лечебной организации, нозологическую структуру пациентов, а также эффективность и безопасность, доказанную на уровне качественных мета-анализов и РКИ.

Различают два способа проведения VEN-анализа: экспертный и формальный. При проведении *экспертного* VEN-анализа целесообразность применения каждого ЛС в конкретной организации и его принадлежность к одной из трех категорий (V, E или N) оценивают специалисты-эксперты (клинические фармакологи, врачи различных клинических специальностей).

## Критерии, рекомендуемые ВОЗ, для разделения ЛС

Характеристика ЛС и состояния пациента, для лечения которого он показан	Жизненно важный (V)	Необходимый (E)	Второстепенный (N)
Частота состояния: – доля болеющего населения; – число пациентов, пролеченных в день в «среднем» учреждении	Более 5	1–5	Менее 1
	То же	То же	То же
Тяжесть состояния: – угрожающее жизни; – инвалидизирующее	Да	Иногда	Редко
	То же	То же	То же
Эффект препарата: – предотвращает серьезное заболевание; – вылечивает серьезное заболевание; – вылечивает легкое или саморазрешающееся заболевание; – обладает доказанным эффектом; – не обладает доказанным эффектом	Да	Нет	Нет
	То же	Да	То же
	Нет	Возможно	Да
	Всегда	Обычно	Возможно
	Никогда	Редко	То же

Эксперты должны руководствоваться данными надлежаще проведенных научных исследований, подтверждающих целесообразность применения каждого ЛС, а также должны учитывать убедительность доказательств обоснованности его применения и структуру причин обращений пациентов за медицинской помощью в медицинскую организацию.

При проведении *формального* VEN-анализа категория V присваивается каждому ЛС, рекомендованному к использованию нормативными документами (перечнем жизненно необходимых и важнейших ЛС, стандартами медицинской помощи, официально утвержденным формуляром), а остальным ЛС присваивается категория N. Категория E при формальном VEN-анализе не предусмотрена.

Если в формуляре клиники ЛС уже подразделены по категориям важности, возможен и другой вариант формального VEN-анализа, при котором категории V и E присваиваются в соответствии с формуляром (не входящие в формуляр препараты получают категорию N).

Цель формального VEN-анализа — скорее оценка соблюдения нормативно установленных требований, чем реальная оценка рациональности расходования средств, однако, если официальные требования научно обоснованы, эти цели могут совпадать.

Существуют различные модификации VEN-анализа, различающиеся в некоторых деталях, но основанные на общей идее разделения объектов анализа по важности для достижения целей организации.

Так, например, в литературе встречается термин «VED-анализ», где буква D (от desirable) означает «желаемые» ЛС. В частности, к этой категории можно отнести ЛС, отсутствие которых позволяет осуществлять

деятельность без существенного ущерба с точки зрения достигаемых результатов.

**Признаки нерационального расходования ресурсов:**

- наличие в группе А ЛС, относящихся к категории N (второстепенные);
- слишком высокая доля затрат (более 20 %) на ЛС категории E (необходимые);
- отсутствие в группе А ЛС категории V (жизненно важные), применяемых для лечения широко распространенных и социально значимых заболеваний;
- приблизительно равные затраты на ЛС категорий E и V (в совокупности и по отдельным ЛС);
- недостаточное применение ЛС категории V (жизненно важные) для лечения распространенных заболеваний.

*Сопоставляя результаты частотного анализа и ABC-анализа, можно определить, на что расходуется основная часть финансовых средств в организации здравоохранения — на дешевые, но широко применяемые ЛС или на редко использующиеся, но дорогие. Применение DDD-анализа дает возможность оценить потребление ЛС в динамике и выявить тенденции, касающиеся применения ЛС с доказанной эффективностью.*

На основании проведенных ABC- и VEN-анализов формируются конкретные задачи по контролю обоснованности назначения ЛС.

Дополнительному изучению и персонализированному контролю (экспертизе назначений) должны быть подвергнуты:

- ЛС, включенные в группу А;
- ЛС категории N (второстепенные), особенно если они используются в большом объеме или на них расходуется большая доля средств (входят в группы А и В).

Следует стремиться к тому, чтобы в группу А входили преимущественно жизненно важные ЛС (категории V). ЛС категории N в ней быть не должно.

По результатам ABC-, VEN-анализов разрабатываются предложения, направленные на совершенствование лекарственного обеспечения — по разработке или корректировке стандартов медицинской помощи, по формированию формулярных перечней ЛС. Кроме того, результаты анализа позволяют обосновать рекомендации по назначению отдельных ЛС (перечень показаний и не рекомендуемых назначений; выделение «основных» и «резервных» ЛС; перечень случаев, в которых назначение производится по согласованию с клиническим фармакологом или комиссионно и т. д.).

Существуют специальные компьютерные программы, позволяющие автоматизировать проведение этих видов анализа. Оптимальный вариант — наличие возможности ABC-, VEN- и DDD-анализов, предусмотренной в общей информационной системе медицинской организации. Целесооб-

разно предусмотреть более широкое применение АВС-анализа: например, для оценки оказываемых услуг, для определения перечня заболеваний с высокой степенью госпитализации и т. д.

Применение аналитических методов ограничено только скоростью обработки данных и при наличии автоматизированных информационных систем не представляет существенных сложностей, а ручная обработка данных, напротив, очень трудоемка. Описанные методы просты с точки зрения их реализации и чрезвычайно полезны для руководителя медицинской организации. Их использование позволяет оптимизировать расходы на лекарственное обеспечение лечебно-диагностического процесса и совершенствовать лекарственную терапию заболеваний.

## КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

**Умение оценивать качество медицинской информации как признак профессионализма провизора/врача.** Довольно длительное время полагали, что для лечения болезни вполне достаточно теоретических знаний о ней. Однако основные медицинские науки, такие как анатомия, физиология, микробиология, патология, инфекционные болезни за последние 150–200 лет позволили накопить громадные теоретические знания, которые помогают ставить диагноз, эффективно лечить, предупреждать заболевание. У каждого врача есть личный опыт, теоретическая база, что послужило поводом субъективно и даже авторитарно подходить к лечению пациентов. Значительно сложнее принять верное решение в том случае, когда у постели пациента оказывается не один, а несколько врачей, и у каждого специалиста может быть свое мнение, которое далеко не всегда разделяют коллеги.

К началу 70-х годов прошлого столетия стало очевидно, что эффективность, безопасность любых диагностических, лечебных, профилактических методов надо доказывать с использованием иных подходов, с учетом многообразных реакций человеческого организма, влияния факторов природной и социальной среды. Такой подход должен минимизировать, а еще лучше полностью исключить субъективизм любого специалиста. Сегодня уже не вызывает сомнения, что наши теоретические знания — это всего лишь база для постоянных и планомерных поисков рациональных и экономически оправданных способов диагностики, лечения, профилактики. Именно такой подход сочетает в себе медицинская практика, основанная на *принципах доказательной медицины*.

Разумеется, возникает вполне логичный вопрос, почему именно в последние 10–15 лет так много говорится о медицинской практике, основанной на принципах доказательности, почему сегодня это направление одно из самых перспективных в медицине? Ведь во все времена были провизоры/

врачи, которые для улучшения своей практики обращались к литературе. Так что же существенно изменилось? Произошедшие изменения в первую очередь связаны с количеством медицинских публикаций, которые появляются сегодня в огромном количестве — ежегодно в мире публикуется около 4 миллионов статей. Ежемесячно по каждой узкой медицинской проблеме появляется от нескольких сот до тысячи публикаций. Само чтение всех публикуемых научных статей грозит превратиться в процесс без сна, отдыха и без работы. Знания, полученные в процессе обучения, устаревают через 2–3 года. В итоге получается, что провизор/врач, чтобы быть конкурентноспособным, должен читать не менее 15 статей ежедневно. По понятным причинам, ни один практикующий специалист не в состоянии ознакомиться с таким огромным объемом научного материала. Американские врачи читают журналы 2–5 часов в неделю. Они имеют выбор между множеством журналов, среди которых не представляет труда выделить соответствующие узким профессиональным интересам. Врач получает по подписке в среднем 12 изданий в неделю (платных и бесплатных). Оказалось, что столько же времени уделяют чтению и российские специалисты: 38 % — по 3–5 часов и 37 % — более 5 часов в неделю.

Внимательный исследователь, просматривающий журналы по интересующей тематике, несомненно, сталкивается с ситуацией, когда в опубликованных статьях зачастую содержатся прямо противоречивые друг другу результаты. Чаще всего это обнаруживается в тех исследованиях, которые отличаются неудовлетворительной организацией самой работы, а в результате на выходе публикуются малоубедительные статьи. Например, производители ЛС или медицинского оборудования в развивающихся странах не хотят (или не могут) расходовать средства на доказательство эффективности и безопасности их продукции.

За рубежом умение работать с научной литературой это отдельный предмет, по которому сдается государственный экзамен, поэтому целесообразно научиться разбираться в принципах отбора качественной полезной информации для формирования профессионального уровня.

**Анализ содержания номера медицинского журнала и выбор приоритетных статей.** Зададимся вопросом, а зачем провизору/врачу читать статьи в медицинских журналах? Разумеется, представленный перечень возможных ответов не будет вполне исчерпывающим и каждый из нас мог бы дополнить его своим ответом.

1. Чтобы быть в курсе последних событий в своей профессиональной области.
2. Знать, как работают другие специалисты в той же области медицины/фармакологии.
3. Знать, как применять диагностические методы.
4. Знать клинические особенности и течение болезни.

5. Понимать этиологию и патогенез заболеваний.

6. Уметь отличать эффективное профилактическое вмешательство от бесполезного (вредного).

7. Уметь разбираться в сообщениях о необходимости, выгоды и экономичности применяемых методов лечения, профилактики.

8. Чтобы производить впечатление на других.

Главное умение состоит в правильном выборе публикаций. Как в таком случае критически оценить их, как профессионально проанализировать содержание? Да и вопросы поиска необходимой информации также занимают не последнее место.

Начнем с того, что существует множество видов источников информации. Кроме печатных изданий, монографий, статей, справочников, бюллетеней и т. п., имеются электронные версии журналов, электронные базы медицинских данных, мультимедийные обучающие программы, библиотеки на лазерных дисках и многое другое (табл. 13).

Таблица 13

#### Доступные источники медицинской информации

Источник	Преимущества	Недостатки
Книги	Легкий доступ; глубина охвата; анализ; компактность; можно брать в библиотеке	Быстро устаревают; дороги; доступ к библиотекам бывает ограничен; требуется много времени для поиска и просмотра
Журналы первичной информации	Более свежая информация; легкий доступ; компактность	Не всегда содержат обзоры; дороги; доступ к библиотекам бывает ограничен; требуется много времени для поиска и просмотра; их слишком много; пристрастность публикаций
Журналы вторичной информации	Структурированные рефераты; комментарии независимых экспертов; критические оценки доказательств; методологически надежные исследования; строгие критерии отбора информации; клинически применимые исследования	Только рефераты; полные тексты исследований отсутствуют
Рефераты статей	Широкий обзор литературы; в целом хорошее качество	Ограниченная глубина; часто пишут сами авторы
Библиография/ списки литературы	Полезные ссылки на связанную литературу по определенной теме; выделяют статьи высокого качества	Субъективность авторского выбора; неясные критерии
Коллеги	Персональная и конкретная помощь в соответствии с вашими потребностями; помощь легко доступна	Пристрастность; приоритеты могут отличаться от ваших; недостаток времени

<b>Источник</b>	<b>Преимущества</b>	<b>Недостатки</b>
World Wide Web	Самые свежие данные; ценная / уникальная информация; профессиональная организация сети; полные тексты; доступ к информации со всего мира; круглосуточный доступ	Отсутствие центрального каталога — трудно найти информацию; отсутствие цензуры и редактирования; никаких гарантий качества и достоверности; требуется подключение к Интернету и минимальные навыки в области информационных технологий
Электронная почта	Быстрая передача информации; документы можно присоединять к сообщениям; частные сообщения могут быть зашифрованы	С прикрепленными файлами бывает трудно работать; спам; угроза заражения вирусами
Списки рассылки	Связь «один со многими»; определенная тематика; можно получать только еженедельные обзоры; доступен широкий диапазон мнений; очень дешевые средства распространения; могут быть открыты или закрыты для посторонних; возможен поиск или просмотр архивов	Количество сообщений может быть разным; ошибочные сведения рассылаются всем; трудно поддерживать обсуждение
MEDLINE	Универсальность доступа; международный охват; индексация на основе предметных рубрик; поиск по типам публикаций; имеются фильтры качества	Уклон в пользу американских работ; избирательный подход к отбору журналов; плохая индексация
Кокрановская библиотека	Данные высококачественных исследований; международное сотрудничество; новейшая информация; хорошее структурирование информации; сокращает время поиска и оценки	Проблемы доступа; некоторые тематические области представлены недостаточно

С чего же начать? Для этого на сегодняшний день разработан целый алгоритм поиска нужной информации. По сути скрининговый метод отбора с учетом критической оценки новейших результатов научных и клинических исследований. Согласно ему первоначально разрабатываются и задаются критерии поиска информации. В журналах очень оперативно отражаются самые передовые приемы медицинской/фармацевтической деятельности.

Из множества вопросов, которые могут интересовать медицинских/фармацевтических работников, можно отметить наиболее часто встречаемые. Это вопросы, касающиеся клинических данных, симптомов заболевания, прогноза, профилактики, причин заболевания, вреда и риска, диагностических тестов, дифференциальной диагностики, качества жизни, терапии, экономической эффективности, безопасности применяемых ЛС и др.



Для разработки стратегий информационного поиска можно указать 5 общих типов клинических вопросов, которые включают все прочие типы:

1. *Лечение* (терапия) — вопросы о том, какое лечение (если таковое возможно) надо назначить и какими могут быть результаты различных его методов. Эта группа включает также вопросы по профилактике, организации программ скрининга, повышению качества медицинской помощи.

2. *Диагностика* — вопросы относительно степени надежности и клинической полезности конкретного теста, которые обычно ставят, чтобы определить, принесет ли тест пользу конкретному пациенту. В большинстве статей по диагностике результаты исследуемого диагностического теста сравнивают с результатами другого стандартного теста, который рассматривают как эталонный или авторитетный (золотой стандарт). Сюда же относят вопросы по дифференциальной диагностике.

3. *Прогноз* — вопросы относительно будущего состояния здоровья пациента, продолжительности и качества его жизни при выборе того или иного конкретного варианта лечения.

4. *Этиология/побочные эффекты* — вопросы относительно взаимосвязей между болезнью и возможными ее причинами, включая вред и риск, связанный с различными вариантами лечения (ЛС, терапевтическими и диагностическими вмешательствами).

5. *Экономическая эффективность* — вопросы об экономической эффективности различных лечебных, профилактических и диагностических процедур.

Технологии доказательной медицины предполагают поиск информации в литературе и базах данных (БД). Первоочередной шаг научно обоснованной практики (доказательной медицины) — точная формулировка «сфокусированного» вопроса.

**Формулировка вопроса.** Сторонники научно обоснованной медицины предложили своеобразную «анатомию» хорошо сформулированного вопроса, которая носит название «формула ПВСИ (PICO)» (Richardson et al., 1995) и позволяет практикующим специалистам определить 4 компонента правильно сформулированного вопроса.

1. *Population* (или *Patient*) — целевой контингент (популяция или пациент): кого имеют в виду?

2. *Intervention* (иногда *Exposure*) — вмешательство (воздействие): что в отношении пациентов делают или что с ними происходит?

3. *Comparison* — сопоставление (сравнение): какова альтернатива?

4. *Outcomes* — результаты (исходы): как можно измерить результат вмешательства или воздействия?

Таким образом, эти 4 компонента определяют выбор методики фармакоэпидемиологических исследований, информацию о результатах которых можно использовать для решения практических задач в медицине.

Распространенным типам медицинских вопросов соответствуют следующие виды доказательных данных, полученных в результате проведения исследований с выбором определенного дизайна (наиболее пригодных схем исследования).

1. *Лечение* — систематические обзоры и мета-анализы, рандомизированные контролируемые испытания.

2. *Диагностика* — перекрестные экспериментальные исследования (сравнение с золотым стандартом).

3. *Прогноз* — когортные исследования.

4. *Этиология/побочные эффекты* — когортные исследования, исследования типа «случай-контроль».

Читая журналы, специалисты отмечают для себя методы диагностики, лечения и профилактики, которым отдают предпочтение другие специалисты, изучают мнения авторов и критично оценивают их доводы.

Приоритет надо отдавать чтению оригинальных статей о выполненных исследованиях, поскольку только они сообщают важные детали и помогают использовать новые знания на практике. Чтение можно ограничить статьями, имеющими непосредственное отношение к практике или исследованиям. Есть мнение, что вначале следует читать самый скучный для неопытного читателя раздел — методы исследования, причем наиболее внимательно, чтобы сразу отбросить статьи, не отвечающие стандартам качества и потому бесполезные. Однако на практике, анализ начинается уже с названия. В целом, стратегия поиска информации заключается в том, что вопросы, которые могут интересовать специалиста, сводятся к нескольким типам: вопросы клиники заболевания, лечения, прогнозов, профилактики, качества жизни и т. п.

Кроме того, при оценке публикаций в научных изданиях следует обратить внимание:

– на тираж издания — качественные научные журналы не могут издаваться огромными тиражами и распространяться бесплатно;

– наличие навязчивой рекламы (например, медицинского оборудования, или ЛС) одновременно со статьей (о том же оборудовании/ЛС) — понижает репутацию журнала;

– указание на фактор влияния периодического издания/журнала (импакт-фактор). Иногда указывается процент принятых рукописей — это доля публикуемых статей от числа всех принятых в журнал рукописей (чем ниже показатель, тем выше качество статей);

– рецензируемое издание/журнал или нет — обычно указывается в правилах для авторов или в описании журнала.

*Не будет преувеличением утверждение, что умение оценивать качество медицинской информации — это основной признак профессионализма.* Важный принцип поиска необходимой информации заключается в простом

подходе: чем строже научная методика исследования, в ходе которой получен тот или иной факт, тем весомее данный научный результат.

**Библиометрические показатели качества медицинского научного журнала.** В настоящее время для количественной оценки важности исследований, влиятельности статей и журналов, научной активности авторов, регионов и стран применяется комплекс библиометрических показателей, таких как *число публикаций, общее число ссылок, индекс цитирования, индекс немедленного цитирования, время полужизни статей, индекс Хирша* и некоторые другие. По этим данным делаются выводы о состоянии науки в стране и оценке вклада в развитие науки. Наиболее значимыми показателями для оценки значимости исследований (значимости авторов и журналов) являются:

- *индекс научного цитирования;*
- *индекс Хирша;*
- *импакт-фактор.*

**Индекс цитирования** представляет собой число ссылок на публикации ученого в реферируемых научных периодических изданиях (журналах). Наличие в научно-образовательных организациях ученых, обладающих высоким индексом, говорит о *высокой эффективности и результативности деятельности вуза* в целом. Индекс цитирования в научном мире рассматривается как показатель «значимости» трудов ученого. Высокий индекс цитирования свидетельствует о высокой научной активности ученого.

Так как темп обновления знания — 2–2,5 года, сегодня ни один солидный журнал не примет статью, если в ней ссылки более чем 3-летней давности. В мире предприняты очень жесткие меры, чтобы ни диссертации, ни дипломные работы, ни статьи не отличались долголетием ссылок. Лучшие журналы имеют коэффициент *Half-life (время полужизни журнала)* — время, на которое приходится половина всех ссылок. В некоторых разделах науки — это 0,8 года! Чтобы держаться на уровне, нужно, чтобы провизоры/врачи были знакомы с последними достижениями их коллег в других странах.

**Индекс Хирша (H-index)** — показатель, предложенный в 2005 г. американским физиком Хорхе Хиршем из университета Сан-Диего, Калифорния. Критерий основан на учете числа публикаций исследователя и числа цитирований этих публикаций, и рассчитывается по специальной формуле. **Среднее цитирование** — это общее количество ссылок на статьи ученого, деленное на общее количество статей.

*«Ученый имеет индекс  $h$ , если  $h$  из его  $N$  статей цитируются как минимум  $h$  раз каждая».*

Например,  $h$ -индекс, равный 10, означает, что ученым было опубликовано не менее 10 работ, каждая из которых была процитирована 10 и более раз.

Индекс цитирования и индекс Хирша определяются в определенных реферативных базах данных, в связи с чем количественные значения этих показателей будут различными в различных базах данных.

На сегодняшний день существует большое количество международных систем цитирования (библиографических баз): Web of Science, Scopus, Web of Knowledge, Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef. Самыми авторитетными из существующих международных систем цитирования, чьи индексы признаются во всем мире, являются *Web of Science* и его конкурент — сравнительно молодая система *Scopus*.

Нерепрезентативное представление российской периодики в зарубежных системах цитирования, отсутствие доступной и объективной системы для количественной оценки научных результатов в Российской Федерации, потребность русскоязычных ученых в доступных информационно-поисковых системах, локальная обособленность некоторых отечественных направлений науки и другие причины, вызвали необходимость создания Российского индекса научного цитирования (РИНЦ).

**Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)** — это национальная информационно-аналитическая система, аккумулирующая более 2 миллионов публикаций российских авторов, а также информацию о цитировании этих публикаций из более 2000 российских журналов. Она предназначена не только для оперативного обеспечения научных исследований актуальной справочно-библиографической информацией, но является также и мощным инструментом, позволяющим осуществлять оценку результативности и эффективности деятельности научно-исследовательских организаций, ученых, уровень научных журналов и т. д. Для получения необходимых пользователю данных о публикациях и цитируемости статей на основе базы данных РИНЦ разработан аналитический инструмент Science Index. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 года компанией «Научная электронная библиотека» (<http://www.elibrary.ru>).

База данных **Web of Science** (WoS, предыдущее название Institute for Scientific Information, ISI Web of Knowledge) — поисковая платформа, объединяющая реферативные базы данных публикаций в научных журналах и патентов, в том числе базы, учитывающие взаимное цитирование публикаций, разрабатываемая и предоставляемая компанией Thomson Reuters. Web of Science охватывает материалы по естественным, техническим, биологическим, общественным, гуманитарным наукам и искусству. Платформа обладает встроенными возможностями поиска, анализа и управления библиографической информацией. Компания Thomson Reuters ведет информационный портал на русском языке <http://wokinfo.com/russian/>, на котором размещены различные руководства по использованию платформы, а именно работа с системой Web of Science, EndNote Web, Journal Citation

Reports, а также данный портал предоставляет возможность пройти обучающие интернет-семинары по ресурсам Web of Science и т. д.

База данных **Scopus** — библиографическая и реферативная база данных и инструмент для отслеживания цитируемости статей, опубликованных в научных изданиях. Является продуктом компании Elsevier (Нидерланды) и представляет собой крупнейшую в мире единую мультидисциплинарную реферативную базу данных (с 1995 г.), которая обновляется ежедневно. Scopus — самая обширная база данных научных публикаций без полных текстов. Одной из основных функций является встроенная в поисковую систему информация о цитировании. Scopus охватывает свыше 15 000 научных журналов от 4000 научных издательств мира, включая порядка 200 российских журналов, 13 млн патентов США, Европы и Японии, материалы научных конференций. Scopus, в отличие от Web of Science, не включает издания по гуманитарным дисциплинам, искусству, содержит небольшую долю журналов по социальным наукам — 17 %, в процентном отношении гораздо шире отражает естественные науки и технику — 83 %.

**Импакт-фактор (ИФ или фактор воздействия)** — формальный численный показатель важности научного журнала, ежегодно рассчитываемый Институтом научной информации (Institute for Scientific Information, ISI) и публикующийся в журнале «Journal Citation Report» (JCR).

Импакт-фактор показывает, сколько раз в среднем цитируется каждая опубликованная в журнале статья в течение двух последующих лет после выхода. Например, журнал «Journal of Pharmacological Sciences» на начало 2014 г. имел импакт-фактор, равный 2,260; российский журнал «Фармация» — 0,230, а «Биофармацевтический журнал» вообще не имел ИФ.

Расчёт импакт-фактора основан на трехлетнем периоде. Например, импакт-фактор журнала в 2009 г. будет вычислен следующим образом:

$$\text{ИФ} = \frac{A}{B},$$

где **A** — число цитирований в течение 2019 г. статей, опубликованных в данном журнале в 2017 и 2018 гг., в журналах, отслеживаемых Институтом научной информации (ISI); **B** — число статей, опубликованных в данном журнале в 2017–2018 гг. При расчёте импакт-фактора ISI учитывает только исследовательские статьи и научные обзоры.

В мире издается более миллиона научных журналов, многие из них англоязычные или имеют реферат на английском языке. И большинство из них не попадут в указатель научных ссылок, поскольку есть только один критерий отбора журналов — цитируемость размещенных в них статей. А это зависит только от двух факторов: доступности журнала для большего числа ученых (т. е. от тиража и доступности журнала за рубежом хотя бы через Интернет) и наличия в журнале публикаций, достойных цитирования. То есть, если в журнале публикуются маститые ученые, лауреаты

Нобелевской и других международных премий, то журнал будет цитироваться и со временем войдет в указатели научных ссылок. Если это журнал преимущественно аспирантов (хотя каждый ученый в свое время проходит этот уровень), то его шансы стать цитируемым крайне малы. Таким образом, импакт-фактор позволяет по формальным признакам сравнивать разные журналы и исследовательские группы. При присуждении грантов, выдвижении на научные премии эксперты непременно обращают внимание на наличие у соискателя публикаций в журналах, охватываемых «Journal Citation Report» (JCR).

Институт научной информации США (Institute for Scientific Information, ISI, с 1992 г. Thomson Scientific) ежегодно рассчитывает импакт-фактор научных журналов и публикует его журнале «Journal Citation Report». В табл. 14 приводятся наиболее цитируемые журналы.

Таблица 14

**Наиболее цитируемые журналы, ранжированные по числу опубликованных статей за период с 01.01.1999 г. по 30.04.2009 г.**

Ранг	Название журнала	Число статей	Общее число ссылок	Среднее число ссылок на статью
1	Journal of Biological Chemistry	54 695	1 652 432	30 21
2	Proc. Natl. Acad. Sci. USA (PNAS)	30 396	1 376 541	45 29
3	Nature	10 549	1 242 392	117 77
4	Science	9 369	1 125 022	120 08
5	New England Journal of Medicine	3 564	568 698	159 57

В представленном списке из 5 журналов с наиболее высоким импакт-фактором за последние 10 лет выделяются 3 журнала, у которых среднее число ссылок на статью самое большое (Nature, Science, New England Journal of Medicine), именно эти журналы среди научного сообщества являются наиболее престижными. Самая последняя полная информация об импакт-факторах всех журналов доступна подписчикам «Journal Citation Report». Импакт-факторы журналов за предыдущие годы частично находятся в свободном доступе (<http://scientific.thomson.com/products/jcr.>) на веб-сайте Thomson Scientific. Кроме того, если журнал имеет импакт-фактор, а его имеют не все даже международные журналы, то он обязательно помещается на одну из информационных страниц журнала, а также приводится на сайте журнала.

**Анализ статьи и общая характеристика публикации.** При анализе публикаций следует обратить внимание на авторов, их количество, название и структурированность материала. Общеизвестным является факт, что частота появления публикаций одного и того же автора будет обратно пропорциональна качеству его статей. Большое количество соавторов также считается плохим показателем. Доказано, что по мере увеличения количества соавторов, стремительно падает цитируемость статьи.

*Название статьи* — место, где форма стыкуется со смыслом написанного. По названию статьи можно определить относится ли данная работа к кругу интересующих читателя проблем, поэтому название статьи должно отражать ее жанр (обзор, оригинальное исследование), цель работы, смысл и даже полученные результаты.

Каким же требованиям должны соответствовать хорошо написанные оригинальные научные медицинские статьи? Одним из основных моментов публикуемой статьи является строгая структурированность материала. В идеале структура публикации может быть представлена следующими основными разделами:

- *название* — *Title*;
- *реферат* — *Abstract*;
- *введение* — *Introduction*;
- *материал и методы* — *Materials and Methods (Theoretical basis)*;
- *результаты* — *Results*;
- *обсуждение* — *Discussion*;
- *благодарности* — *Acknowledgements*;
- *список литературы* — *References*.

Кроме того, в статью могут быть включены и дополнительные разделы: приложения; примечания; ограничения исследования; благодарности; заявления о наличии или отсутствии конфликта интересов.

*Статья, не имеющая четкой структуры изложения материала, свидетельствует о расплывчатости мышления автора.* Такая статья некачественная, так как может содержать материал, которому доверять нельзя и ее можно не читать.

В целом научная статья является примером текста, который организован от общего к частному, а затем снова от частного к общему. Начало введения и конец обсуждения — наиболее общие части статьи. Разделы материал и методы, результаты являются частными разделами статьи.

**Правила чтения научных статей. Название статьи.** Название статьи относится к той части текста, которое будет обязательно прочитано всеми, кто будет просматривать содержание номера журнала или натолкнется на статью, осуществляя интернет-поиск. Прочитают название статьи все, а захотят познакомиться с содержанием статьи только заинтересованные лица. Значит название статьи это та ее часть, которая предназначена для привлечения внимания читателей, и в первую очередь тех, кому статья может быть полезна. Поэтому название должно как можно более полно и точно соответствовать содержанию, содержать слова, которые имеют информационную значимость, а если название не будет соответствовать этому принципу, статья может быть никогда и не заинтересует читателя.

Не менее важным является понимание, для каких специалистов предназначена статья, какие используются термины, знакомые специалистам

данного направления. Название не должно быть слишком длинным или слишком коротким. В настоящее время короткие названия статей встречаются редко, гораздо чаще используются очень длинные названия. Считается, что название статьи должно содержать не менее 3 и не более 15 слов, не включая предлогов.

*Таким образом, название статьи — это комбинация из наименьшего количества слов, которые адекватно и специфично описывают содержание статьи.*

**Список авторов.** Список авторов статьи относится к числу не менее важных разделов. Читая список авторов (соавторов) современных статей можно многое понять о работе, а именно: кто принимал активное участие в работе (был главным), где была выполнена данная работа. У большинства современных исследователей, авторов статьи более одного, так как сегодня практически невозможно работать в одиночку. Поэтому возникают вопросы кого включать в список соавторов, в каком порядке должны быть проставлены фамилии. Бывают ситуации, когда очередность в списке соавторов является источником разногласий среди коллег. Не существует общего правила, кого и в каком порядке перечислять.

Оправдана сложившаяся традиция включать в список авторов руководителя исследовательской группы, заведующего лабораторией, профессора вне зависимости от того, принимали ли они активное участие в работе или подготовке статьи или нет. Фамилия руководителя в списке авторов статьи обычно ставится на последнее место и сегодня это место престижно, т. е. на последнем месте находится фамилия наиболее важного соавтора. В соответствии с принципами научной этики авторами научной публикации могут являться только те, кто внес реальный вклад в исследование, подготовку рукописи, кто отвечает за содержание статьи. Первым автором в списке является лицо, внесшее наиболее ощутимый вклад в работу. В список включают и тех сотрудников, кто оказывал техническую помощь. Рассмотрим следующую ситуацию, когда исследователь А запланировал серию экспериментов, он рассказал своему помощнику Б как провести эксперименты. Эксперименты прошли успешно. Далее исследователь А подготовил рукопись статьи, в этом случае у статьи будет только один автор, а помощнику исследователя будет выражена в статье благодарность. Может быть такой вариант, что эксперименты не удались, помощник Б предлагает исследователю А внести некоторые коррективы в регламент экспериментов. Исследователь А соглашается, эксперимент прошел успешно. В этом случае в статье должно быть два автора, причем первым — исследователь А. Может возникнуть другая ситуация. Уже после изменения регламента исследования, обнаруживаются результаты, которые противоречат литературным данным (например, в новых условиях обнаруживается рост культуры с патогенными свойствами, что не соответствует данным



литературы). Исследователь А обсуждает эту ситуацию со специалистом С по патогенным микроорганизмам и просит проверить патогенность штамма. Специалист С выполняет стандартную процедуру, которая используется всеми микробиологами и подтверждает патогенность штамма. К рукописи добавляется несколько важных выводов, но у рукописи все еще два автора — А и В, а специалисту С выражается благодарность. В случае, если специалист С дополнительно предложил выполнить еще серию специально спланированных экспериментов, проявив интерес к работе, в результате чего появились основания для новых выводов, то в таком случае в статье должно быть три автора, а фамилия специалиста С на втором месте.

**Реферат (аннотация, абстракт).** Реферат (аннотация, абстракт) — это краткое изложение содержания статьи. Реферат может быть в виде *индикативном* (указательном) или *информативном* (описательном), *структурированным* или *неструктурированным*. *Индикативные* аннотации «указывают» и «перечисляют» цель, масштаб и методологию работы, указывают, что именно достигнуто авторами статьи. *Информативная* аннотация содержит информацию о том, что было сделано, каким образом. Они включают также основные результаты, выводы и рекомендации, которые следуют из проделанной работы, отчетом которой является статья. В свою очередь, информативные абстракты могут быть структурированными и неструктурированными. *Структурированные* абстракты включают в очень сжатом виде все основные разделы статьи (введение, цель, материалы и методы, результаты и обсуждение).

Функция реферата — сориентировать читателя относительно содержания публикации и так заинтересовать, чтобы возникло желание прочитать всю статью целиком. Реферат — это своеобразная мини версия самой статьи. Если реферат написан хорошо, то можно быстро понять отвечает ли сама статья теме интересующей вас и это помогает принять решение прочесть статью целиком или нет. Обычно реферат содержит не более 250 слов, но в нем должны быть кратко описаны цели исследования, методы, результаты, основные выводы. Ниже приводятся требования к рефератам, предъявляемые известными медицинскими научными журналами:

– *Can Med Assoc J* — 250 слов, оригинальное исследование (задача, построение, условия проведения, больные, вмешательства, основные единицы измерения, результаты, выводы), отдельный заголовок «Рецензии»;

– *J Infect Dis* — не более 150 слов, указать цель, методы, результаты, выводы, авторам напоминает, что абстракты являются ключевым источником информации для пользователей компьютерных систем (например, *Medline*);

– *The Lancet* — абстракт не оговаривается, но рекомендуется «исходить из того, что читатель практически ничего не знает о проблеме».

Содержащиеся в конце реферата **ключевые слова** — это обязательный элемент публикации в любом рецензируемом научном журнале. По значению и смыслу набор ключевых слов должен быть близок к реферату, т. к. это поисковый инструмент для научной статьи. Задача ключевых слов — увеличить вероятность нахождения статьи при поиске в библиографических базах научной медицинской литературы. Ключевые слова охватывают те важные и специфичные аспекты исследования, которые не нашли отражения в названии. Это могут быть и близкие по смыслу слова, тем, которые составляют название статьи. Поэтому авторы, желающие чтобы их научная медицинская статья была найдена, не жалеют времени на составление списка ключевых слов, которые отражают основные положения, достижения, результаты, изложенные в статье.

**Введение.** Введение публикуемой статьи содержит информацию, которая позволяет оценить результаты представленного исследования без обращения к дополнительным источникам информации. Во введении могут быть обозначения специфических терминов и аббревиатур, которые будут содержаться в тексте статьи.

Введение должно содержать обоснование необходимости и актуальности исследования, может состоять из подразделов, в том числе:

1. Описание проблемы, с которой связано исследование.
2. Обзор литературы, связанной с исследованием.
3. Описание «белых пятен» в проблеме или того, что еще не сделано.
4. Формулировка цели исследования и если возможно — задач.

В первом подразделе дается представление о том, частью какой более широкой проблемы является данная работа. Если не четко сформулирована сама проблема, то такая статья на читателя не произведет должного впечатления и статья до конца не будет прочитана.

Во втором подразделе введения описывается, что и как было сделано другими исследователями в данной области.

В третьем подразделе анализируется, по какой причине изучаемый аспект проблемы не был замечен, пропущен или проигнорирован другими специалистами. Указывается на наличие противоречий или даже конфликтов между результатами (гипотезами, выводами) разных исследователей, по какой причине необходимо продолжить или расширить исследования, если ранее их было недостаточно.

В четвертом подразделе формулируются цели и задачи исследования. Если на эту же тему авторами ранее публиковалась похожая статья, то в конце раздела «Введение» помещается сообщение о том, что в другом журнале авторами размещена статья, тесно связанная с этой.

**Материалы и методы.** Раздел «Материалы и методы» относится к числу наиболее трудных, важных и главных разделов, по которому можно выявить сильные и слабые стороны работы, возможности применения

результатов исследования. При описании методов статистики, должны быть указаны применяемые статистические критерии и их конкретные варианты, программы, пакеты статистических программ, используемые для адекватной обработки данных. Если применяемый метод расчета или критерий не относится к категории общепринятых, необходимо дать объяснение по какой причине он был введен. Применяемые статистические методы должны быть представлены кратко, так как стандартные способы статистической обработки данных хорошо известны. Если приводятся модифицированные статистические методики, то дается ссылка на источник.

Метод отбора обследуемых лиц определяется до начала сбора данных. Критерии включения и исключения пациентов должны быть сформулированы четко и не должны изменяться в процессе исследования, т. к. любые изменения критериев отбора приведут к искажению результата. К такому же результату приводят и модификации критериев отбора, которые принимаются в процессе исследования.

Собирающие информацию специалисты не должны знать, в каких целях, с кем они беседуют или на кого делают выписки из истории болезни — на больного основной или контрольной группы. В противном случае возможно искажение данных в пользу изучаемой гипотезы за счет более настойчивого детального опроса или предвзятой оценки истории болезни.

**Результаты.** Раздел «Результаты» является центральной частью статьи. В этом разделе показаны экспериментальные или теоретические данные, полученные в результате проведенной научной работы. Результаты должны быть представлены в обработанном варианте: в виде таблиц, графиков, структурных диаграмм, уравнений, фотографий, рисунков. Иначе говоря, следует описать то, что показано в графиках, структурных диаграммах, уравнениях, фотографиях, рисунках с короткими резюмирующими комментариями, сравнениями, статистическими оценками. Это означает, что в разделе Результаты представляются только факты, а интерпретация фактов, сопоставление с данными других исследователей дается в разделе, посвященном их обсуждению.

Существуют *три способа представления результатов*: в виде текста, таблиц, рисунков (диаграмм, графиков, фотографий, схем).

*Текст* — это вербальное представление результатов, *таблицы* — полувербальное, *рисунки* — визуальное. Таблицы, диаграммы, графики используются для представления результатов экспериментальных исследований, но иногда они могут быть просто описаны в тексте. Данные представляются в виде таблиц, если:

- необходимо привести точные значения величин;
- важны количественные значения величин сами по себе;
- данные слишком многочисленны, чтобы быть перечисленными в тексте.

Таблица в журнальной статье ни в коем случае не может представлять собой аккуратно «забитые» в компьютер данные из лабораторного журнала, она показывает уже прошедшие обработку результаты, анализируя которые читатель статьи может вместе с автором прийти к определенным выводам. Если нужно привести лишь несколько численных значений, то можно просто сделать это в тексте.

*Диаграммы* или *графики* — это способ визуализации результатов. Если экспериментальные данные имеют заметные различия или специфический вид зависимости, тогда лучше в статье привести диаграммы или графики. Графики обычно строят с помощью специальных компьютерных программ, что облегчает процесс их подготовки к публикации. Каким должно быть соотношение между элементами графика, сколько кривых наносится на график, лучше всего смотреть в руководстве для авторов выбранного журнала. Каждый график и каждая таблица должны быть описаны в тексте, а это значит, что должны быть указания на характерные изменения или отличия, полученные в ходе исследования. Текстовое описание графиков также состоит из трех элементов. Первый элемент указывает, что именно представлено в виде графика и где это можно найти в статье. Вторым описывает наиболее важные черты графика. Третий комментирует представленное графическое изображение.

Визуальные способы представления информации называются иллюстрациями. *По частоте читаемости иллюстрации уступают только названию статьи и реферату.* Хорошо представленные иллюстрации улучшают понимание результатов, помогают понять логику автора(-ов), наоборот плохо представленные иллюстрации могут только запутать и ухудшить впечатления от статьи, даже если текст написан хорошо. Каждый рисунок должен иметь подпись, которая включает номер рисунка и краткое описание того, что изображено на нем. Подпись состоит из одного или двух предложений описательного характера и не должна содержать информации, которой не было в тексте статьи.

Все три способа представления результатов не должны повторяться, они могут лишь дополнять друг друга.

**Обсуждение.** Раздел «Обсуждение», в отличие от раздела результаты, который имеет дело с фактами, предназначен для сравнения, сопоставления идей, предположений, результатов своего исследования с исследованиями других авторов. Проще говоря, раздел «Обсуждение» включает в себя краткое резюме полученных результатов, их интерпретацию с учетом собственного мнения и существующих теорий. Этот раздел вполне может быть самым большим по объему из всей статьи. С одной стороны этот раздел обобщающий, теоретический, а с другой стороны он должен раскрыть значение полученных результатов в связи с их дальнейшим при-

менением. Неясное, нелогичное обсуждение результатов может исказить их интерпретацию.

В обсуждении должно быть движение от частного к общему. В этом разделе могут быть:

- представлены основные результаты, независимо от того поддерживают или опровергают они проверяемую гипотезу, находятся они в согласии или в противоречии с данными других исследователей;
- обобщены результаты;
- проведены сравнения полученных данных с данными других исследователей;
- приведены возможные объяснения сходства и противоречий с другими исследованиями;
- напоминания о цели и гипотезе исследования;
- сведения о соответствии полученных результатов гипотезе исследования;
- указания на ограничение исследования и обобщение результатов;
- перечислены предложения по практическому применению результатов;
- предложены направления для будущих исследований.

В обсуждении обычно предлагаются новые теории. Если во введении было указано, что авторы выдвигают какую-либо гипотезу, то в обсуждении должно быть указано, подтвердилась ли гипотеза. Обсуждаются цели и задачи, которые были сформулированы во введении. После обсуждения обычно излагаются выводы, которые должны точно соответствовать поставленным целям и задачам работы.

**Благодарности.** В разделе «Благодарности» обычно выражается признательность за техническую помощь, оказанную конкретными людьми, или другую поддержку — оборудованием, материалами, обсуждение результатов или критику и т. п. Если в работе было использовано нестандартное оборудование или материалы, в этом случае может быть указано на каком специальном оборудовании выполнялись исследования и где. То же касается и используемых объектов исследования (культур, животных). Затем следует выражение благодарности за финансовую поддержку исследования организациям и фондам, т. е. в статье должно быть указано за счет каких грантов, контрактов, стипендий была выполнена работа.

**Список литературы.** Список литературы — это заключительный раздел статьи. Его следует оценить также как и предыдущие разделы статьи. Кроме того, данный раздел представляет собой важный источник информации, которым при необходимости можно воспользоваться. В списке указываются только те источники, на которые есть ссылки в тексте статьи. Правила, по которым оформляется список источников, указаны в руководстве для авторов журнала, где планируется опубликовать статью. Список

литературы, включающий не всех упомянутых в статье авторов, содержащий ошибки — верный признак поверхностной, некачественной статьи.

### **Рекомендации по добросовестной практике научной публикации.**

В настоящее время сформированы методологические требования к качественно-выполненным клиническим исследованиям:

- наличие контрольной группы (плацебо, традиционная терапия, вмешательство сравнения);
- критерии включения и исключения пациентов из исследования;
- дизайн исследования (распределение пациентов, включенных в исследование, до и после рандомизации);
- описание метода рандомизации;
- описание принципов применения ЛС (открытое, слепое, двойное слепое, тройное слепое);
- «слепая» и независимая оценка результатов лечения не только по конечным точкам, но и с учетом лабораторно-инструментальных показателей;
- представление результатов (особое внимание уделяется клинικο-демографической сопоставимости контрольной и исследуемой групп);
- информация об осложнениях и побочных эффектах лечения;
- информация о числе лиц, выбывших в ходе исследования;
- качественный и адекватный задачам статистический анализ с применением лицензированных статистических программ;
- представление результатов в той форме, которая может быть проверена (только проценты и дельта изменения показателя неприемлемы);
- ссылки на использованные статьи, программы;
- указание на конфликт интересов (с какими организациями сотрудничает автор и кто был спонсором исследования).

## **САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ**

### **Задание 1**

В 2014 г. в Беларуси было зарегистрировано 3049 новых случаев сальмонеллеза. На середину 2014 г. население Беларуси составляло 9 474 511 человек. Используя эти данные, рассчитайте показатель заболеваемости сальмонеллезом среди населения Беларуси. Какой будет размерность  $10^n$ ?

### **Задание 2**

В исследовании «случай-контроль» для выявления связи между курением сигарет и инфарктом миокарда были получены следующие результаты:

	Некурящие (неэкспонированные)	Курящие (экспонированные)		
		Число пачек в день		
		0,5	1	2
Случай	31	9	39	18
Контроль	2706	710	1825	605

Рассчитайте отношение шансов развития инфаркта миокарда по сравнению с составленной из некурящих группой сравнения для курящих в день: 0,5 пачки; 1 пачку; 2 пачки сигарет.

**NB!** Для правильного решения задачи необходимо обратить внимание на построение таблицы!

### Задание 3

Проведено эпидемиологическое исследование, в котором задействовано 1300 здоровых участников. Из 600 пациентов, которым было проведено переливание крови, в течение 2,5 лет наблюдения 60 лиц заболели гепатитом В, а из 700 пациентов без переливания крови — гепатитом в те же сроки заболели только 15.

Определите дизайн исследования. Соответствует ли оно когортному?

Укажите схему проведения данного исследования.

Оформите представленные данные в виде таблицы «2×2».

Определите цель этого исследования.

Укажите, какие показатели (величины, коэффициенты) могут быть рассчитаны при данной организации исследования, рассчитайте их, расшифруйте эпидемиологический смысл полученных результатов.

### Задание 4

В течение года аптечной сетью города А, в котором проживает 120 000 человек, было реализовано 3 175 500 DDD антигипертензивных лекарственных средств. Рассчитайте показатель потребления антигипертензивных лекарственных средств в DDD/1000 человек/день.

О чем свидетельствует полученный Вами результат?

Для решения какого вопроса в первую очередь возможно использование установленного Вами показателя DDD/1000 человек/день?

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям* : учеб. пособие для вузов / В. И. Покровский [и др.] ; под ред. В. И. Покровского, Н. И. Брико. 2-е изд., испр. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 496 с.

2. *Власов, В. В. Эпидемиология* : учеб. пособие для вузов / В. В. Власов. Москва : ГЭОТАР-Мед, 2004. 462 с.

3. *Петров, В. И. Прикладная фармакоэпидемиология* : учеб. / В. И. Петров [и др.] ; под ред. В. И. Петрова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 384 с.

4. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины* / под ред. Р. Флетчер ; пер. с англ. 3-е изд. Москва : Медиа Сфера, 2004. 352 с.

5. *Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины* / Т. Гринхальх. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. 240 с.

6. *Котельников, Г. П. Доказательная медицина* : руководство для врачей / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель. Самара : СамГМУ, 2009. 118 с.

7. *АТС-классификация* [Электронный ресурс]. Режим доступа : <http://www.apteka.ua/article/10960>. Дата доступа : 06.03.2017.

8. *Петров, В. И. Медицина, основанная на доказательствах* : учеб. пособие / В. И. Петров, С. В. Недогада. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 144 с.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы .....	3
Понятие о фармакоэпидемиологии и ее роли в системе дисциплин .....	5
Частотные показатели .....	6
Планирование научных исследований .....	20
Основные варианты аналитических исследований .....	34
Ошибки в фармакоэпидемиологических исследованиях .....	55
Рандомизированные контролируемые исследования .....	62
Биоэтические проблемы при проведении исследований .....	83
ABC/VEN-анализ: содержание, предназначение, использование в фармакоэпидемиологических исследованиях. АТС-классификация.....	88
Критический анализ научных публикаций .....	101
Самоконтроль усвоения темы .....	118
Список использованной литературы .....	119