

УТВЕРЖДАЮ
Проректор
Д.М.Н., доцент
И.А. Соловьев

«20» октября 2021 г.

Красноярск
2021

Практическое занятие №1

Тема: Концепция доказательной медицины. Постановка клинических вопросов. Поиск доказательной информации. Проверка гипотез. (В интерактивной форме).

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Изучение темы необходимо для ознакомления студентов с проведением исследований, направленных на изучение методов диагностики. Студенты должны ознакомиться с видами клинических исследований для изучения методов диагностики, основными и дополнительными показателями, характеризующими диагностическую ценность тестов и ROC-анализом.

Формируемые компетенции: ПК-1.2, ПК-4.1.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №3 (3-46) – комплект учебной мебели, компьютеры, проектор, проекционный экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	5.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	10.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	10.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	45.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	10.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме

	ВСЕГО	90	
--	-------	----	--

Аннотация (краткое содержание темы):

Диагностика (например, выявление наличия некоторого заболевания или фактора риска) является, наряду с выбором лечения, прогнозом течения, оценкой соответствующих рисков и др., одной из основных ситуаций, требующих принятия ответственного клинического решения. При этом необходимо учитывать, что в большинстве клинических ситуаций диагноз, прогноз и результаты лечения отдельного больного неопределенны и поэтому должны выражаться через вероятности. Кроме того, в клинические наблюдения всегда заложены некоторая предвзятость и систематические ошибки, а любые исследования, включая клинические, подвержены влиянию случайности. Отсюда следует естественный вывод: все исследователи (в т.ч. клиницисты) должны полагаться только на такие наблюдения, которые основаны на твердых научных принципах, включающих способы уменьшения систематических ошибок и предвзятости, а также оценку роли случайных факторов. Чтобы соответствовать вышеуказанным требованиям, приходится принимать во внимание множество аспектов, связанных с измерениями изучаемых показателей и касающихся оценки достоверности измерений, их воспроизводимости, точности, интерпретируемости и т. д. Здесь речь идет не об итоговой достоверности результатов и выводов исследования, а всего лишь о степени достоверности отдельных измерений изучаемых показателей. Однако без этой «локальной» достоверности выполняемых измерений невозможно достичь итоговой внутренней (и, тем более, внешней) достоверности исследования.

Систематические и случайные ошибки измерений.

В статистическом смысле, систематическая ошибка измерения показателя (иными словами – смещение) – это некоторое однонаправленное отклонение результатов измерения показателя, т. е. его систематическое завышение или занижение. При этом величина систематической ошибки не зависит от объема выборки. Как правило, систематическая ошибка может быть оценена и даже уменьшена еще на этапе планирования исследования (с помощью стандартизации измерений, калибровки приборов и т. п.) и учтена впоследствии – при анализе результатов. Кроме того, основные источники систематических ошибок в клинических исследованиях хорошо известны. Прежде всего, это погрешности выборки, когда организатор исследования был необъективен при распределении обследуемых по группам сравнения, а также ошибки измерения, когда в одной из групп пациенты лучше определяют последствия лечения, чем в другой. Здесь играют свою роль и ошибки памяти, из-за которых испытуемые в одной группе точнее помнят отдельные события, чем в другой, а также эффект плацебо, т. е. положительный эффект приема «пустышки» у тех испытуемых, которые думают, что они принимают активный препарат. Поэтому существует ряд общепризнанных способов борьбы с систематическими ошибками, характерных для разных этапов исследования. Например, на этапе отбора в

группу контроля и основную группу исследования для уменьшения роли таких ошибок используется рандомизация, стратификация, подбор пар и другие аналогичные методы. На этапе вмешательства или воздействия эффективным методом борьбы является плацебо-контроль. При этом, понизить систематические ошибки на этапе оценки результатов лечения у отдельного больного призваны различные способы «маскирования» участников исследования: например, слепой перекрестный или двойной слепой метод назначения препарата и плацебо. Что касается случайной ошибки измерений (другое ее наименование – разброс), то она характеризуется одинаковой вероятностью завышенной или заниженной оценки показателя. Величина случайной ошибки измерения конкретного показателя зависит от объема выборки, а сама ошибка может быть оценена на этапе анализа результатов.

«Золотой стандарт» и информативность клинического теста.

Как правило, оценка информативности клинических (в частности, диагностических) тестов основана на сравнении их результатов с результатом некоторого точного способа определения наличия или отсутствия заболевания (или фактора риска и т. п.), т. е. с некоторым показателем, заслуживающим полного доверия исследователей. Указанный точный способ диагностики – это и есть «золотой стандарт», называемый также референтным или эталонным методом.

Прогностическая ценность теста.

Прогностическая ценность теста определяется двумя другими характеристиками его информативности, в некотором смысле альтернативными по отношению к показателям чувствительности и специфичности – поскольку прогностическая ценность показывает вероятность истинного наличия или отсутствия заболевания при известном результате изучаемого теста (положительном или отрицательном).

Естественно, стоящая перед врачом задача заключается в том, чтобы, зная результат теста, сделать вывод, болен человек или нет. Поэтому прогностическую ценность теста иногда называют апостериорной (или посттестовой) вероятностью, т. е. вероятностью выявления заболевания после того, как стали известны результаты теста. Что касается априорной (или претестовой) вероятности выявления заболевания, то она фактически совпадает с распространенностью этого заболевания.

В частности, прогностическая ценность положительного результата теста – это вероятность наличия заболевания при положительном результате теста, а прогностическая ценность отрицательного результата теста – это вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.

Отношение правдоподобия.

Часто используются еще две характеристики информативности теста, которые показывают так называемое отношение правдоподобия. При этом различают отношение правдоподобия положительного результата теста (ОП+) и отношение правдоподобия отрицательного результата теста (ОП–).

ОП+ показывает отношение вероятности получения истинно положительного результата к вероятности получения ложно-положительного результата.

Компромисс между чувствительностью и специфичностью: ROC-анализ.

Как правило, повышение чувствительности отдельного диагностического теста приводит к снижению его специфичности и наоборот. Например, при использовании измерений АД для выявления артериальной гипертензии (или, скажем, при измерении уровня сахара крови для выявления наличия гипергликемии) исследователь может выбрать более высокие пороговые уровни этих показателей (соответственно АД и глюкозы), соответствующие наличию патологии. При этом чувствительность выявления патологии, естественно, снизится (т. к. станет больше «пропусков цели»), зато увеличится специфичность (меньше будет «ложных тревог»). А если вместо повышения, наоборот, занизить упомянутые пороговые уровни обоих упомянутых показателей, на основании измерения которых выявляются соответствующие патологии, то это приведет к повышению чувствительности выявления с одновременным уменьшением специфичности тестов. С целью получения объективной оценки диагностической значимости отдельного теста, а также при сравнительной оценке нескольких тестов (в т.ч. и разнородных), проводимых для диагностики некоторой патологии, можно использовать так называемый ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis) – с построением соответствующей характеристической кривой.

Характеристическая кривая (ROC-кривая) – это кривая зависимости чувствительности теста (в процентах) от вероятности ложно-положительных результатов этого теста (также в процентах), т. е. фактически от величины (100 – специфичность). При этом информативность диагностического теста можно оценить по тому, насколько «высоко» в указанных координатах лежит его характеристическая кривая.

Однако, компромиссное сочетание чувствительности и специфичности диагностического метода – это не всегда лучший выбор.

Целесообразность использования высокочувствительных и высокоспецифичных тестов.

Во-первых, высокочувствительные (и при этом даже не очень специфичные) диагностические тесты могут быть целесообразны на этапе предварительной диагностики. Высокая чувствительность полезна для сужения рамок диагностического поиска, когда возможных вариантов много, а диагностические тесты требуются для исключения некоторых из них (т. е. чтобы сделать вывод, что эти заболевания у данного обследованного лица маловероятны). А высокая специфичность нужна для подтверждения предварительного диагноза, предложенного на основании других данных, поскольку специфичный тест не должен дать положительный результат в отсутствие заболевания (т. е. редко бывает ложно-положительным).

Во-вторых, из определения чувствительности и специфичности прямо следует, что высокочувствительный тест особенно информативен в тех случаях, когда он дает отрицательный результат. А высокоспецифичный тест

наиболее эффективен в диагностическом смысле именно тогда, когда он показывает положительный результат (т. е. наличие заболевания) для конкретного обследованного.

В-третьих, в конкретных условиях выбор метода диагностики может определяться не только научными, но и политическими или финансовоэкономическими факторами.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Критический анализ статей, посвященных изучению диагностических методов.
2. Формирование плана исследования, посвященного изучению диагностических методов.
3. Формирование программы исследования, посвященного изучению диагностических методов.
4. Формирование дизайна исследования, посвященного изучению диагностических методов.
5. Современные показатели характеризующие диагностическую ценность методов выявления и дифференциальной диагностики заболеваний и состояний.

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Балдин, К. В. Основы теории вероятностей и математической статистики : учебник / К. В. Балдин, В. Н. Башлыков, А. В. Рукосуев ; ред. К. В. Балдин. - 4-е изд., стер. - Москва : ФЛИНТА, 2016. - 489 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Информатика и медицинская статистика : учебное пособие / ред. Г. Н. Царик. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 304 с. - Текст : электронный.
4. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / ред. В. И. Покровский, Н. И. Брико. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 496 с. - Текст : электронный.
5. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.
6. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)
3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете (<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)
4. Центр доказательной медицины, г.Торонто (<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatisebm>)
5. База данных доказательной информации OVID (<http://www.ovid.com/site/index.jsp>)
6. База данных British Medical Journal (<http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html>)
7. База данных American College of Physicians (<https://www.acponline.org>)
8. Кохрановская библиотека (<http://www.cochranelibrary.com>)

Практическое занятие №2

Тема: Критическая оценка результатов исследований, посвященных изучению факторов риска и этиологии.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Изучение темы необходимо для ознакомления студентов с критическим анализом результатов исследований, направленных на изучение влияния различных факторов на заболевания и состояния человека. Студенты должны ознакомиться с алгоритмом проведения критического анализа результатов исследований, направленных на изучение влияния факторов на заболевания и его основными элементами.

Формируемые компетенции: ПК-1.2, ПК-4.1.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №3 (3-46) – комплект учебной мебели, компьютеры, проектор, проекционный экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	5.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	10.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	10.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	45.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	10.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме

	ВСЕГО	90	
--	-------	----	--

Аннотация (краткое содержание темы):

Применение показателей риска.

Знание факторов риска используется прежде всего для прогнозирования заболевания. В самом деле, уже по определению факторы риска предсказывают некоторые будущие события. Наиболее полную информацию для прогнозирования болезни у индивидуума можно получить, обобщив фактический материал, поученный при изучении большого числа людей со сходным фак-ром риска. Качество таких прогнозов зависит от сходства меж-пациентами, на изучении которых основан прогноз, и индивидуумом, для которого прогноз строится.

Важно иметь в виду, что присутствие даже очень сильного тора риска еще не означает, что человек обязательно заболеет, например, исследования показали, что у заядлого курильщика риск развития рака легкого в 20 раз выше, чем у некурящего, и ем не менее его шансы заболеть раком легкого в течение ближайших 10 лет составляют 1 на 100.

Существует принципиальное несоответствие между заболеваемостью в популяции и шансом заболеть у индивидуума. Естественно, что и больные, и врачи хотели бы иметь как можно более точный ответ на вопрос о вероятности развития болезни в будущем. Их не устраивает оценка вероятности в виде шанса заболеть раком легкого или инсультом в течение ближайших 5 лет. В конце концов через 5 лет у любого человека данное заболевание либо разовьется, либо нет. Так что в некотором смысле усреднение всегда дает ошибочный результат, поскольку усредняемые понятия относятся к разным категориям: с одной стороны - вероятность события, а с другой - наличие или отсутствие болезни. Однако оценка вероятности может направлять процесс клинического решения. Даже если прогноз ошибочен на уровне индивидуума, он обычно оказывается справедливым для множества аналогичных пациентов.

Причина.

Хотя предсказать заболевание по наличию тех или иных факторов риска можно, они не всегда служат его причиной. Фактор риска может оказаться косвенным маркером исхода благодаря связи с одним или несколькими причинными факторами, т.е. он может лишь находиться под влиянием причинного фактора. Например, недостаточный культурный уровень матери - это фактор риска рождения младенца с низкой массой тела. Вместе с тем с культурным уровнем матери связаны и более прямые причины низкой массы тела новорожденного - неправильный образ жизни и плохое питание в период беременности, курение и т.д. Фактор риска, не являющийся причиной заболевания, называется маркером, поскольку он служит "меткой" (marker) повышенной вероятности развития заболевания. Несмотря на то что фактор риска - не причина, это не исключает его значимости для прогнозирования вероятности развития заболевания. Однако из этого не следует, что при устранении самого фактора исчезает связанный с

ним повышенный риск. Например, как отмечалось в главе 1, папиллома вирус человека — это фактор риска развития рака шейки матки; вместе с тем в развитии рака шейки матки роль других заболеваний, передающихся половым путем, таких как генитальный герпес или хламидиоз, остается не столь ясной. У больных с этой формой рака повышен уровень антител к перечисленным вирусам, однако эти факторы могут быть маркерами риска развития рака, а не его причиной. Если это так, то лечение этих инфекций не обязательно предотвратит развитие рака шейки матки. С другой стороны, упорядочение половой жизни послужит мерой профилактики как приобретения причинного фактора для развития рака шейки матки, так и других инфекций, передаваемых половым путем.

Диагностика.

Знание риска может использоваться в диагностическом процессе, поскольку наличие фактора риска увеличивает вероятность заболевания, а это один из способов повышения прогностической ценности диагностического теста.

Знание факторов риска может использоваться наиболее эффективно, если этот риск высок и если, кроме того, имеются клинические признаки, увеличивающие вероятность заболевания. Например, возраст и пол — относительно значимые факторы риска развития ИБС, но распространенность заболевания среди пожилых мужчин, т.е. в группе наиболее высокого риска, составляет лишь 12%. Если же при оценке распространенности учитывается и клиническая картина — наличие и характер болей в грудной клетке, а также результаты ЭКГ-пробы с физической нагрузкой, то вероятность ИБС возрастает до 99%.

Информация об отсутствии фактора риска может быть использована для исключения диагноза, особенно если этот фактор определяет развитие заболевания. Так, при дифференциальной диагностике опухоли плевры у больного, работавшего на асбестовом производстве, разумно предположить мезотелиому, однако Возникновение ее маловероятно, если больной никогда не имел Контакта с асбестом.

Знание факторов риска используется также для формирования групп повышенного риска с целью повышения эффективности программ скрининга.

Сравнение рисков.

По сути дела, оценка риска совпадает с оценкой заболеваемости, которая определена в главе 4 как число новых случаев заболевания, возникших в конкретной популяции в течение данного срока. Однако часто требуется сравнить заболеваемость в двух или более группах, отличающихся по степени воздействия предполагаемого фактора риска. Существует несколько способов оценки взаимосвязи между воздействием фактора риска и заболеванием. Эти способы обычно применяются для сравнения рисков и называются оценками эффекта (measures of effect). Они соответствуют разным концепциям риска и применяются для разных целей. Различают четыре вида оценки эффекта.

Добавочный риск.

Прежде всего можно спросить: "Какой добавочный риск развития заболевания связан с воздействием фактора риска помимо того, который существует для лиц, не подвергавшихся воздействию данного фактора? Добавочный (атрибутивный, attributable) риск определяется как заболеваемость для лиц, подвергавшихся воздействию фактора риска, минус заболеваемость для лиц, не подвергавшихся этому воздействию. Если допустить, что исходная заболеваемость связана с другими причинами, то добавочный риск - это дополнительные случаи развития заболевания, обусловленные воздействием фактора риска. Заметим, что при этом способе сравнения фактор риска рассматривается как причина болезни, а не просто ее маркер. Учитывая способ вычисления добавочного риска, его также называют разницей рисков (risk difference).

Относительный риск.

С другой стороны, можно спросить: "Во сколько раз выше заболеваемость среди лиц, подвергавшихся, чем среди не подвергавшихся воздействию фактора риска?" Для ответа на этот вопрос вводится понятие относительного риска (relative risk), или отношения рисков (risk ratio), т.е. отношения заболеваемости среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию факторов риска. 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. Относительный риск показывает силу связи между воздействием и заболеванием. Таким образом, относительный риск - это мера влияния фактора риска, которая важна при изучении этиологии болезни.

Интерпретация оценки индивидуального риска.

Понятия относительного и добавочного риска отличаются по клиническому смыслу. Применение того или иного показателя риска определяется постановкой вопроса.

Пример. Принято считать, что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний менее значимы для пожилых, чем для лиц среднего возраста. Это предположение было проверено путем сравнения относительных и добавочных рисков для хорошо известных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в различных возрастных группах. В качестве примера возьмем риск развития инсульта при курении. Относительный риск убывает от 4,0 для лиц в возрасте 45-49 лет до 1,4 для лиц в возрасте 65-69 лет. Однако добавочный риск с возрастом слегка увеличивается, в основном за счет того, что у пожилых инсульт встречается чаще, независимо от курения. Таким образом, хотя причинная связь между курением и инсультом с возрастом становится слабее, у курящего пожилого человека повышается риск развития инсульта в такой же и даже несколько в большей мере, чем у молодого.

Поскольку добавочный риск отражает дополнительную вероятность заболевания, его применение в качестве индивидуального показателя риска в

большинстве клинических ситуаций более информативно по сравнению с относительным риском. С другой стороны, относительный риск лучше показывает силу причинной связи.

Популяционный риск.

Мы можем посмотреть на риск и с другой стороны, задав вопрос: каков вклад фактора риска в общую заболеваемость группы людей, а не отдельных индивидуумов? Такого рода информация позволяет определить, какие факторы риска действительно важны, а какие не имеют особого значения для здоровья общества, что помогает административным органам системы здравоохранения определять приоритеты при распределении ресурсов. Относительно слабый фактор риска (с низким относительным риском), но с высокой распространенностью в данной популяции может создать более значительную заболеваемость, чем сильный, но редкий фактор риска.

Для того чтобы оценить риск в популяции, необходимо знать, с какой частотой члены рассматриваемой популяции подвергаются воздействию фактора риска. Популяционный добавочный (атрибутивный) риск (population attributable risk) рассчитывается как произведение добавочного риска на распространенность фактора риска в популяции. Этот показатель отражает дополнительную заболеваемость в популяции, связанную с фактором риска. Кроме того, можно определить долю заболеваемости в Популяции, связанную с данным фактором риска, т.е. добавочную Долю популяционного риска. Она рассчитывается путем деления Добавочного популяционного риска на общую заболеваемость в Популяции.

Оценки популяционного риска встречаются в клинической литературе реже, чем оценки индивидуального риска, а именно, добавочного и относительного рисков. Однако надо учитывать, что в клинической практике врача его больные точно так же составляют популяцию, как и население целого региона — для сотрудника системы здравоохранения. Кроме того, при лечении конкретных пациентов важно иметь в виду влияние распространенности фактора риска на риск для всего общества. Если больной не может рассказать историю своей болезни или же ему трудно связать ее с определенным воздействием, то вероятность того или иного заболевания оценивается на основании данных о распространенности факторов риска.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Основные элементы, которые должны быть отражены в описании материалов и методов исследования, посвященного изучению факторов риска и этиологии.
2. Современные виды представления результатов исследований, посвященных изучению факторов риска и этиологии.
3. Основные элементы, которые должны быть отражены в описании результатов исследования, посвященного изучению факторов риска и этиологии.

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский

медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Балдин, К. В. Основы теории вероятностей и математической статистики : учебник / К. В. Балдин, В. Н. Башлыков, А. В. Рукосуев ; ред. К. В. Балдин. - 4-е изд., стер. - Москва : ФЛИНТА, 2016. - 489 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Информатика и медицинская статистика : учебное пособие / ред. Г. Н. Царик. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 304 с. - Текст : электронный.
4. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / ред. В. И. Покровский, Н. И. Брико. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 496 с. - Текст : электронный.
5. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.
6. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)
3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете (<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)
4. Центр доказательной медицины, г.Торонто (<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatisebm>)
5. База данных доказательной информации OVID (<http://www.ovid.com/site/index.jsp>)
6. База данных British Medical Journal (<http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html>)
7. База данных American College of Physicians (<https://www.acponline.org>)
8. Кохрановская библиотека (<http://www.cochranelibrary.com>)

Практическое занятие №3

Тема: Критическая оценка результатов исследований, посвященных изучению методов диагностики.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Изучение темы необходимо для ознакомления студентов с проведением исследований, направленных на изучение методов диагностики. Студенты должны ознакомиться с видами клинических исследований для изучения методов диагностики, основными и дополнительными показателями, характеризующими диагностическую ценность тестов и ROC-анализом.

Формируемые компетенции: ПК-1.2, ПК-4.1.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №3 (3-46) – комплект учебной мебели, компьютеры, проектор, проекционный экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	5.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	10.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	10.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	45.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	10.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	90	

Аннотация (краткое содержание темы):

Диагностика (например, выявление наличия некоторого заболевания или фактора риска) является, наряду с выбором лечения, прогнозом течения, оценкой соответствующих рисков и др., одной из основных ситуаций, требующих принятия ответственного клинического решения. При этом необходимо учитывать, что в большинстве клинических ситуаций диагноз, прогноз и результаты лечения отдельного больного неопределенны и поэтому должны выражаться через вероятности. Кроме того, в клинические наблюдения всегда заложены некоторая предвзятость и систематические ошибки, а любые исследования, включая клинические, подвержены влиянию случайности. Отсюда следует естественный вывод: все исследователи (в т.ч. клиницисты) должны полагаться только на такие наблюдения, которые основаны на твердых научных принципах, включающих способы уменьшения систематических ошибок и предвзятости, а также оценку роли случайных факторов. Чтобы соответствовать вышеуказанным требованиям, приходится принимать во внимание множество аспектов, связанных с измерениями изучаемых показателей и касающихся оценки достоверности измерений, их воспроизводимости, точности, интерпретируемости и т. д. Здесь речь идет не об итоговой достоверности результатов и выводов исследования, а всего лишь о степени достоверности отдельных измерений изучаемых показателей. Однако без этой «локальной» достоверности выполняемых измерений невозможно достичь итоговой внутренней (и, тем более, внешней) достоверности исследования.

Систематические и случайные ошибки измерений.

В статистическом смысле, систематическая ошибка измерения показателя (иными словами – смещение) – это некоторое однонаправленное отклонение результатов измерения показателя, т. е. его систематическое завышение или занижение. При этом величина систематической ошибки не зависит от объема выборки. Как правило, систематическая ошибка может быть оценена и даже уменьшена еще на этапе планирования исследования (с помощью стандартизации измерений, калибровки приборов и т. п.) и учтена впоследствии – при анализе результатов. Кроме того, основные источники систематических ошибок в клинических исследованиях хорошо известны. Прежде всего, это погрешности выборки, когда организатор исследования был необъективен при распределении обследуемых по группам сравнения, а также ошибки измерения, когда в одной из групп пациенты лучше определяют последствия лечения, чем в другой. Здесь играют свою роль и ошибки памяти, из-за которых испытуемые в одной группе точнее помнят отдельные события, чем в другой, а также эффект плацебо, т. е. положительный эффект приема «пустышки» у тех испытуемых, которые думают, что они принимают активный препарат. Поэтому существует ряд общепризнанных способов борьбы с систематическими ошибками, характерных для разных этапов исследования. Например, на этапе отбора в группу контроля и основную группу исследования для уменьшения роли таких ошибок используется рандомизация, стратификация, подбор пар и

другие аналогичные методы. На этапе вмешательства или воздействия эффективным методом борьбы является плацебо-контроль. При этом, понизить систематические ошибки на этапе оценки результатов лечения у отдельного больного призваны различные способы «маскирования» участников исследования: например, слепой перекрестный или двойной слепой метод назначения препарата и плацебо. Что касается случайной ошибки измерений (другое ее наименование – разброс), то она характеризуется одинаковой вероятностью завышенной или заниженной оценки показателя. Величина случайной ошибки измерения конкретного показателя зависит от объема выборки, а сама ошибка может быть оценена на этапе анализа результатов.

«Золотой стандарт» и информативность клинического теста.

Как правило, оценка информативности клинических (в частности, диагностических) тестов основана на сравнении их результатов с результатом некоторого точного способа определения наличия или отсутствия заболевания (или фактора риска и т. п.), т. е. с некоторым показателем, заслуживающим полного доверия исследователей. Указанный точный способ диагностики – это и есть «золотой стандарт», называемый также референтным или эталонным методом.

Прогностическая ценность теста.

Прогностическая ценность теста определяется двумя другими характеристиками его информативности, в некотором смысле альтернативными по отношению к показателям чувствительности и специфичности – поскольку прогностическая ценность показывает вероятность истинного наличия или отсутствия заболевания при известном результате изучаемого теста (положительном или отрицательном).

Естественно, стоящая перед врачом задача заключается в том, чтобы, зная результат теста, сделать вывод, болен человек или нет. Поэтому прогностическую ценность теста иногда называют апостериорной (или посттестовой) вероятностью, т. е. вероятностью выявления заболевания после того, как стали известны результаты теста. Что касается априорной (или претестовой) вероятности выявления заболевания, то она фактически совпадает с распространенностью этого заболевания.

В частности, прогностическая ценность положительного результата теста – это вероятность наличия заболевания при положительном результате теста, а прогностическая ценность отрицательного результата теста – это вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.

Отношение правдоподобия.

Часто используются еще две характеристики информативности теста, которые показывают так называемое отношение правдоподобия. При этом различают отношение правдоподобия положительного результата теста (ОП+) и отношение правдоподобия отрицательного результата теста (ОП–). ОП+ показывает отношение вероятности получения истинно положительного результата к вероятности получения ложно-положительного результата.

Компромисс между чувствительностью и специфичностью: ROC-анализ.

Как правило, повышение чувствительности отдельного диагностического теста приводит к снижению его специфичности и наоборот. Например, при использовании измерений АД для выявления артериальной гипертензии (или, скажем, при измерении уровня сахара крови для выявления наличия гипергликемии) исследователь может выбрать более высокие пороговые уровни этих показателей (соответственно АД и глюкозы), соответствующие наличию патологии. При этом чувствительность выявления патологии, естественно, снизится (т. к. станет больше «пропусков цели»), зато увеличится специфичность (меньше будет «ложных тревог»). А если вместо повышения, наоборот, занижить упомянутые пороговые уровни обоих упомянутых показателей, на основании измерения которых выявляются соответствующие патологии, то это приведет к повышению чувствительности выявления с одновременным уменьшением специфичности тестов. С целью получения объективной оценки диагностической значимости отдельного теста, а также при сравнительной оценке нескольких тестов (в т.ч. и разнородных), проводимых для диагностики некоторой патологии, можно использовать так называемый ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis) – с построением соответствующей характеристической кривой.

Характеристическая кривая (ROC-кривая) – это кривая зависимости чувствительности теста (в процентах) от вероятности ложно-положительных результатов этого теста (также в процентах), т. е. фактически от величины (100 – специфичность). При этом информативность диагностического теста можно оценить по тому, насколько «высоко» в указанных координатах лежит его характеристическая кривая.

Однако, компромиссное сочетание чувствительности и специфичности диагностического метода – это не всегда лучший выбор.

Целесообразность использования высокочувствительных и высокоспецифичных тестов.

Во-первых, высокочувствительные (и при этом даже не очень специфичные) диагностические тесты могут быть целесообразны на этапе предварительной диагностики. Высокая чувствительность полезна для сужения рамок диагностического поиска, когда возможных вариантов много, а диагностические тесты требуются для исключения некоторых из них (т. е. чтобы сделать вывод, что эти заболевания у данного обследованного лица маловероятны). А высокая специфичность нужна для подтверждения предварительного диагноза, предложенного на основании других данных, поскольку специфичный тест не должен дать положительный результат в отсутствие заболевания (т. е. редко бывает ложно-положительным).

Во-вторых, из определения чувствительности и специфичности прямо следует, что высокочувствительный тест особенно информативен в тех случаях, когда он дает отрицательный результат. А высокоспецифичный тест наиболее эффективен в диагностическом смысле именно тогда, когда он

показывает положительный результат (т. е. наличие заболевания) для конкретного обследованного.

В-третьих, в конкретных условиях выбор метода диагностики может определяться не только научными, но и политическими или финансовоэкономическими факторами.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Формирование программы исследования, посвященного изучению диагностических методов.
2. Формирование дизайна исследования, посвященного изучению диагностических методов.
3. Современные показатели характеризующие диагностическую ценность методов выявления и дифференциальной диагностики заболеваний и состояний.

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Балдин, К. В. Основы теории вероятностей и математической статистики : учебник / К. В. Балдин, В. Н. Башлыков, А. В. Рукосуев ; ред. К. В. Балдин. - 4-е изд., стер. - Москва : ФЛИНТА, 2016. - 489 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Информатика и медицинская статистика : учебное пособие / ред. Г. Н. Царик. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 304 с. - Текст : электронный.
4. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / ред. В. И. Покровский, Н. И. Брико. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 496 с. - Текст : электронный.
5. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.
6. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)
3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете (<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)

4. Центр доказательной медицины, г.Торонто
(<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatisebm>)
5. База данных доказательной информации OVID
(<http://www.ovid.com/site/index.jsp>)
6. База данных British Medical Journal
(<http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html>)
7. База данных American College of Physicians (<https://www.acponline.org>)
8. Кокрановская библиотека (<http://www.cochranelibrary.com>)

Практическое занятие №4

Тема: Критическая оценка результатов исследований, посвященных изучению прогноза состояний.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Изучение темы необходимо для ознакомления студентов с проведением исследований, направленных на изучение прогноза различных заболеваний и состояний. Студенты должны ознакомиться с видами клинических исследований для изучения прогноза заболеваний и состояний, основными и дополнительными показателями, характеризующими прогноз и анализом выживаемости.

Формируемые компетенции: ПК-1.2, ПК-4.1.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №3 (3-46) – комплект учебной мебели, компьютеры, проектор, проекционный экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	5.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	10.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	10.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	45.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	10.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	90	

Аннотация (краткое содержание темы):

Прогноз - это предсказание будущего течения болезни.

Говоря о прогнозе, врачи и пациенты имеют в виду несколько аспектов. Во-первых, они хотят знать обычное течение заболевания. Например, молодого пациента, страдающего постгерпетической невралгией, можно заверить, что боль продлится меньше месяца. Во-вторых, желательно, по возможности, иметь прогноз для конкретного случая. Ведь даже при смертельной ВИЧ-инфекции инфицированные могут жить от нескольких месяцев до 10 лет и более, так что больного интересует, сколько он сможет прожить. В-третьих, пациенты особенно хотят знать, как заболевание повлияет на их жизнь, причем их волнует вопрос не только о риске смерти, но и смогут ли они работать, ходить, говорить, изменятся ли их взаимоотношения с семьей и друзьями, предстоят ли им боль и страдания.

Прогностические исследования

Перечисленные вопросы рассматриваются в прогностических исследованиях аналогично тому, как когортные исследования решают проблемы риска. Для этого формируется группа пациентов, имеющих некоторый общий признак (для прогностических исследований - это заболевание или состояние), затем проводится наблюдение в течение определенного срока с оценкой клинических исходов. Часто выявляются состояния, связанные с конкретным исходом, т.е. прогностические факторы (prognostic factors).

Клиническое и естественное течение болезни

Прогноз заболевания может быть сделан либо для клинического, либо для естественного течения болезни. Под клиническим течением (clinical course) подразумевается развитие болезни при оказании пациенту медицинской помощи, т.е. когда на ход событий влияет лечение. Обычно пациенты обращаются за медицинской помощью через некоторое время после начала болезни, при появлении таких симптомов, как боль, недомогание, внешние дефекты или необычное поведение. В качестве примеров упомянем сахарный диабет, рак легкого, бешенство. После установления диагноза обычно назначают соответствующее лечение.

В отсутствие медицинского вмешательства прогноз относится к естественному течению (natural history) болезни, т.е. к тому, что произойдет с пациентом, если он не будет лечиться. Даже в странах с развитой системой медицинской помощи многие больные не получают лечения. Заболевания могут оставаться нераспознанными из-за того, что протекают бессимптомно или рассматриваются как обычные недомогания. Примерами служат легкая степень депрессии, анемия или некоторые злокачественные новообразования, развивающиеся медленно и незаметно (некоторые виды опухолей щитовидной или предстательной железы).

Точка отсчета

Наблюдение когорты в прогностических исследованиях производится, начиная с некоторого момента, называемого точкой отсчета (zero time). Эта точка должна быть одинаковой для всех пациентов и должна соответствовать

четко определяемому моменту в течении заболевания (например, появлению симптомов, установлению диагноза или началу лечения). Термином "исходная когорта" (inception cohort) обозначают группу, сформированную из пациентов в начале (в момент первого проявления) заболевания.

Если наблюдение разных пациентов в когорте начинается в разные моменты течения заболевания, то последующее описание теряет точность. Сопоставление сроков таких событий, как выздоровление, рецидив или смерть будет затруднительным или ошибочным.

Допустим, что нужно описать клиническое течение заболевания у больных раком легкого. Наберем когорту пациентов с этим заболеванием и будем наблюдать их вплоть до развития осложнений или смерти. Но каких следует включать больных? Если точкой отсчета для одних пациентов станет обнаружение болезни при скрининге, для других - появление симптомов, для третьих - госпитализация или начало лечения, то получаемый при исследовании прогноз будет зависеть от сочетания нескольких точек отсчета. Более того, если точно не описать, в какой момент заболевания пациенты включались в когорту, то будет невозможно интерпретировать или использовать полученный прогноз.

Описание исходов заболевания

Описание прогноза должно содержать полный спектр проявлений состояний, важных для пациента. Это не только болезнь и смерть, но и боль, страдание, неспособность обслуживать себя или совершать обычные действия.

В стремлении к наукообразию врачи иногда неоправданно преувеличивают значение отдельных исходов. Клинические эффекты, которые не могут прямо осознаваться пациентами (например, уменьшение размера опухоли, нормализация биохимических и серологических показателей крови), не являются целью лечения. Эти биологические феномены целесообразно рассматривать в качестве клинически значимых исходов только в том случае, если известно, что между ними существует причинно-следственная связь. Так, гиперкальциемия является важным клиническим исходом в течении гиперпаратиреоза, только если она вызывает такие симптомы, как сонливость или жажда, либо если есть основания полагать, что она приведет к осложнениям в виде заболеваний почек и костей. Если же исход нельзя связать с каким-либо признаком, который ощущается пациентом, то эта информация не должна использоваться для оценки лечения, хотя она может быть весьма ценной для оценки этиологии и патогенеза заболевания.

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем

Люди все лучше осознают, что "здоровье" - это не просто отсутствие таких событий, как болезнь или тем более смерть. Клинические вмешательства должны положительно влиять на жизнь, существование пациента, что определяется понятиями "качества жизни, состояние здоровья", или "функциональный статус", для оценки качества жизни

больных были разработаны опросники. Иногда в результате опросов усиливаются аргументы в пользу некоторых клинических вмешательств.

Прогностические факторы

Хотя большинство пациентов интересуются тем, как вообще протекает их заболевание, каждого особенно волнует его индивидуальный прогноз. Прогностические факторы помогают идентифицировать группы пациентов с одной болезнью, но с разным прогнозом.

Различия между прогностическими факторами и факторами риска

Исследования факторов риска обычно проводятся на здоровых людях, тогда как прогностические факторы (состояния, связанные с конкретными исходами заболевания), по определению, изучаются у больных. Существуют и другие важные различия, о которых речь пойдет далее.

Различия факторов

Факторы риска не обязательно совпадают с прогностическими факторами, причем для одного и того же заболевания эти факторы могут быть совершенно разными. Например, низкое артериальное давление снижает риск возникновения острого инфаркта миокарда, но служит неблагоприятным прогностическим фактором при развившемся остром инфаркте. Аналогичным образом применение эстрогенов во время менопаузы увеличивает риск заболевания раком матки, но возникающие при этом формы рака выявляются на более ранних стадиях и их прогноз, по-видимому, более благоприятен, чем в среднестатистическом случае.

Некоторые факторы одинаково влияют как на риск, так и на прогноз. Например, риск возникновения острого инфаркта миокарда и риск смерти от него увеличиваются с возрастом.

Различия исходов

Риск и прогноз описывают различные явления. Для риска учитываемым событием является возникновение заболевания. С точки зрения прогноза рассматривается множество исходов, включая смерть, осложнения, инвалидность, страдание.

Различия показателей частоты

Факторы риска обычно предсказывают события малой вероятности (например, заболеваемость для многих болезней составляет от 1 на 100 до 1 на 10 000 случаев в год, поэтому соотношения между воздействием фактора риска и заболеванием обычно остаются неясными даже для опытных клиницистов, пока они не возьмут данные тщательно проведенных исследований, включающих большое число пациентов в течение длительного периода времени. Прогноз оперирует относительно частыми событиями. Обычно врач может самостоятельно дать точные оценки прогноза на основе личного опыта. Например, известно, что больные раком легкого или поджелудочной железы редко живут более 5 лет, тогда как большинство пациентов с хроническим лимфолейкозом живут значительно дольше.

Множественные прогностические факторы и правила прогнозирования

Сочетание факторов обычно дает более точный прогноз, чем каждый из факторов, взятый по отдельности. Правила клинического прогнозирования

позволяют оценивать вероятность исхода на основании набора характеристик пациента.

Компромисс: простота против более подробной информации

Достоинство выражения прогноза в виде частот заключается в простоте этих показателей. Их легко удержать в памяти и использовать в сообщениях. Недостаток заключается в том, что показатели относительно малоинформативны и за одинаковыми обобщенными цифрами могут скрываться значительные различия прогноза.

Анализ дожития

Занимаясь прогнозированием, мы хотели бы знать среднюю вероятность рассматриваемого исхода у пациентов с данным заболеванием для любого момента времени. Если прогноз выражен в виде обобщенного показателя частоты, он не содержит такой информации. Однако существуют методы представления информации о среднем времени наступления исхода.

Дожитие когорты

Непосредственный способ определения выживаемости состоит в том, чтобы набрать когорту пациентов в некоторый момент течения заболевания (например, появление симптомов, установление диагноза, начало лечения) и наблюдать их, пока у всех не появится изучаемый исход. При очень большом числе пациентов график приблизится к гладкой кривой. Эта информация затем может использоваться для ежегодного или даже еженедельного прогноза для пациентов с таким же заболеванием.

К сожалению, получить подобную информацию на практике сложно. Некоторые из пациентов выйдут из исследования до окончания периода наблюдения - из-за другого заболевания, перемены места жительства или вследствие нежелания участвовать. Этих пациентов придется исключить из когорты, несмотря на усилия, затраченные на сбор данных о них до момента выбытия. Кроме того, необходимо ждать, пока все члены когорты достигнут того срока, для которого требуется вычислить выживаемость. Поскольку обычно пациенты включаются в исследование на протяжении некоторого периода времени, то для любой календарной даты срок наблюдения будет относительно большим для пациентов, включенных в исследование первыми, и коротким - для вступивших в исследование позднее. Прежде чем станет доступной информация о выживаемости за каждый последующий год, последний включенный пациент должен его прожить.

Кривые дожития

Для эффективного использования всех данных о каждом пациенте когорты применяют метод оценки выживаемости в когорте в течение времени, называемый анализом дожития (обычно метод называют по имени его авторов анализом Каплана-Мейера). Цель анализа дожития не всегда состоит в том, чтобы отразить только выживание или смерть пациентов. Метод позволяет описать любой исход, дихотомический по своему характеру и имеющий место лишь однажды в процессе наблюдения, например время до развития инфаркта миокарда или до рецидива злокачественного новообразования. Если метод применен не собственно для анализа

выживания, а для оценки иных событий, иногда используется термин "анализ времени наступления события".

Вероятность дожить до некоторого момента оценивается как суммарная вероятность дожития в предшествующие временные интервалы. Эти интервалы могут быть заданы сколь угодно малыми: при анализе Каплана-Мейера интервалы соответствуют промежутку времени между наступлением каждого нового события (например, смерти) и предшествующим событием. На протяжении большинства интервалов не умирает никто, следовательно, вероятность дожития равна единице. Когда умирает один или более больных, вероятность дожития рассчитывается как отношение числа выживших к числу наблюдавшихся в начале интервала. Пациенты, которые уже умерли, выбыли или не наблюдались необходимое время, подвергаются цензурированию (censoring) и их не учитывают при оценке дожития для данного временного интервала. Цензурированные пациенты считаются выбывшими, т.е. в дальнейшем они не учитываются и знаменателе'. Вероятность дожития не изменяется в течение тех интервалов, где ни один пациент не умер, поэтому на практике она рассчитывается только для интервалов, в которых есть случаи смерти. Хотя вероятность, относящаяся к каждому интервалу, не очень точна из-за малого числа происшедших в нем событий, общая вероятность дожития до определенного момента времени (представляющая собой произведение всех предшествующих вероятностей) является весьма точной.

Интерпретация кривых дожития

При интерпретации кривых дожития следует иметь в виду следующее. Во-первых, на вертикальной оси откладываются показатели оцениваемой вероятности дожития для членов гипотетической когорты, а не процент выживающих в реальной когорте. Во-вторых, точки на кривые дожития лучше всего (для имеющейся совокупности данных) оценивают вероятность дожития членов когорты. Однако точность этих оценок зависит, как всегда при выборочных исследованиях, от числа наблюдений, на которых основана оценка. В левой части кривой оценки должны быть более надежны, поскольку в этот начальный период число находящихся под наблюдением пациентов бывает больше. В правой части кривой число пациентов, по которым оценивается дожитие, часто становится весьма незначительным из-за смертей, выбывания или позднего включения в исследование. Следовательно, к концу периода наблюдения оценки дожития становятся неточными и сильно зависят от того, что происходит с оставшимся относительно малым числом пациентов. Например, как видно из рис. 6.5, вероятность прожить 5 лет составляет 8%. Если в этот период один из оставшихся пациентов умрет, то вероятность дожития упадет до нуля. Естественно, такому результату нельзя полностью доверять. Итак, показатели дожития в правой части кривых следует интерпретировать с осторожностью.

Наконец, форма некоторых кривых дожития, особенно таких, где изучаемое событие наступает у большинства пациентов, создает впечатление, что события случаются чаще в начале, чем в более поздний период, когда кривая достигает плато, и кажется, что риск событий значительно снизился. Однако это впечатление обманчиво. Со временем показатели выживаемости применяют к уменьшающемуся числу пациентов, так что кривая становится более пологой, даже если частота исходов не изменяется.

Объем информации, представляемой на кривой, можно увеличить. Число пациентов, находящихся под наблюдением в различные моменты времени, может быть показано под горизонтальной осью; точность оценок дожития, убывающая со временем из-за того, что все меньшее число пациентов остаются под наблюдением, может быть показана в виде доверительных интервалов. Наконец, кривые дожития для пациентов с разными характеристиками (например, с разными прогностическими факторами или разным лечением) могут быть помещены для сравнения на одном рисунке. Иногда на кривых дожития отмечают момент, когда пациент выбыл из-под наблюдения.

Кривые дожития можно построить для сочетаний прогностических факторов. Для этого пациентов группируют по наличию или отсутствию оцениваемых прогностических факторов, как упоминалось ранее в этой главе. Статистическая методика, известная как регрессионная модель пропорционального риска Кокса (Cox proportional hazards regression model), может применяться для оценки роли сочетания факторов, наилучшим образом прогнозирующих события в группах изучаемых пациентов, а также независимого эффекта отдельных факторов.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Критический анализ статей, посвященных изучению прогноза заболеваний.
2. Формирование плана исследования, посвященного изучению прогноза заболеваний.
3. Формирование программы исследования, посвященного изучению прогноза заболеваний.

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Балдин, К. В. Основы теории вероятностей и математической статистики : учебник / К. В. Балдин, В. Н. Башлыков, А. В. Рукосуев ; ред. К. В. Балдин. - 4-е изд., стер. - Москва : ФЛИНТА, 2016. - 489 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В.

- Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Информатика и медицинская статистика : учебное пособие / ред. Г. Н. Царик. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 304 с. - Текст : электронный.
 4. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / ред. В. И. Покровский, Н. И. Брико. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 496 с. - Текст : электронный.
 5. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.
 6. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)
3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете (<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)
4. Центр доказательной медицины, г.Торонто (<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatisebm>)
5. База данных доказательной информации OVID (<http://www.ovid.com/site/index.jsp>)
6. База данных British Medical Journal (<http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html>)
7. База данных American College of Physicians (<https://www.acponline.org>)
8. Кохрановская библиотека (<http://www.cochranelibrary.com>)

Практическое занятие №5

Тема: Критическая оценка результатов исследований, посвященных изучению методов лечения.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Изучение темы необходимо для ознакомления студентов с проведением исследований, направленных на изучение методов лечения. Студенты должны ознакомиться с видами клинических исследований для изучения методов лечения, основными и дополнительными показателями, характеризующими эффективность методов лечения.

Формируемые компетенции: ПК-1.2, ПК-4.1.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №3 (3-46) – комплект учебной мебели, компьютеры, проектор, проекционный экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	5.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	10.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	10.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	45.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	10.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	90	

Аннотация (краткое содержание темы):

Исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности различных методов терапии и профилактики заболеваний – клинические испытания – составляют основную долю всех научных работ. Таким образом, терапия (лечение) является одной из главных областей клинических исследований, в которых оценивается эффективность лекарственных препаратов, хирургических вмешательств, альтернативных методов лечения. К сожалению, во многих случаях незнание и несоблюдение основных принципов построения качественной исследовательской работы приводит к получению недостоверных данных, формированию лжеутверждений, а иногда и внедрению полученных результатов в клинику. Это может наносить потенциальную угрозу и реальный вред здоровью и жизни пациентов – ведь далеко не все применяемые в медицине методы лечения, диагностики, профилактики прошли хорошо организованные клинические испытания.

Основные стандарты клинических испытаний.

Принципы надлежащей клинической практики (GCP) Основные принципы проведения качественных клинических исследований изложены в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, а международные правила «добросовестной (надлежащей) клинической практики» разработаны ВОЗ (Draft Guidelines on Good Clinical Practice – GCP). По правилам GCP в качественных клинических исследованиях, прежде всего, обеспечивается защита прав человека. Протокол исследования должен быть одобрен этическим комитетом, каждый пациент может быть включен в исследование только после подписания информированного согласия на участие в нем, больные должны быть застрахованы. Согласно основам GCP все биомедицинские исследования в качественных клинических испытаниях должны проводиться высококвалифицированным обученным персоналом, ознакомленным и прошедшим тренинг по правилам GCP. Все исследования должны проводиться на сертифицированном оборудовании. В качественные клинические испытания должны включаться пациенты соответствующего профиля согласно критериям включения/исключения. Стандартизация результатов исследования достигается путем тщательной разработки и строгого соблюдения протокола испытания. Об эффективности проведенного испытания судят по возможности получить ответы на актуальные вопросы клинической практики на основании результатов исследования, дать конкретные практические рекомендации для врачей, улучшить показатели фармакоэкономики и рационального использования экономических ресурсов здравоохранения.

Планирование клинического исследования.

Структура научных исследований состоит из нескольких стандартных элементов, каждый из которых способствует тому, чтобы испытание дало ответ на поставленный исследователем клинический вопрос. Клинические исследования, посвященные оценке или разработке различных лекарственных препаратов (экспериментальные курсы лечения), как правило, дают ответы на вопросы об эффективности и безопасности этих лекарств.

1. а) Формирование гипотезы Любое исследование начинается с выдвижения гипотезы. Гипотеза – это сформулированное предположение о наличии или отсутствии взаимосвязи между какими-то событиями. Гипотезы позволяют проверить теории, на которых они основаны, определяют целесообразность проведения новых исследований, способствуют развитию различных научных областей. В статистике применяют понятие нулевой гипотезы – предположения, что полученные в исследовании различия случайны (обычно нулевая гипотеза формулируется как «обратное» тому, что требуется доказать. А хорошо знакомое всем p – это вероятность того, что сформулированная нулевая гипотеза верна, справедлива. Таким образом при $p < 0,05$ эта вероятность менее 5%, что считается статистически значимым доказательством правильности утверждения, обратного нулевой гипотезе.

б) Основные задачи экспериментального курса лечения Обычно в экспериментальном курсе лечения исследуется лекарственная форма (какую форму следует использовать – таблетки, капсулы, суспензию и т. д.); способ применения (перорально, ректально, трансдермально и т. д.); режим приема дозы; сроки лечения. Особенно важным представляется изучение типа дозирования – фиксированный, титрованный. При фиксированном типе дозирования в клинических испытаниях рандомизация (случайное распределение в группы) пациентов проводится в группы с разными дозировками препарата. В исследованиях с титрованным способом дозирования всем рандомизированным пациентам доза титруется либо до максимально переносимой, либо до оптимальной для достижения эффекта.

в) Цели и задачи исследования Основными целями клинических исследований, посвященных оценке терапии, являются определение терапевтического воздействия изучаемого препарата (или способа лечения) на конкретную группу пациентов по сравнению с контрольной группой, получение информации о побочных эффектах, решение вопросов об изменении качества жизни, зависимость этих показателей от стоимости проводимого лечения.

Таким образом, главными составляющими цели научного исследования являются:

1. терапевтические эффекты данного вида терапии по сравнению с контрольным;
2. побочные эффекты изучаемого лечения;
3. критерии качества жизни пациентов и стоимость лечения.

Задачи исследования должны быть предельно конкретными, четкими. Все цели и задачи планируемого исследования должны определяться обязательно до его начала. Не следует в рамках одного клинического испытания ставить слишком много вопросов – это может явиться причиной недостоверности полученных ответов на большинство из них.

г) Планирование эффективных и этических технологий контроля. При проведении клинических исследований необходимо исключить возможные исходные различия включаемых пациентов, известный эффект плацебо, влияния внешних, несвязанных с лечением, условий и факторов. Поэтому с

целью оценки воздействия изучаемого лечения при проведении контролируемых клинических исследований используют четыре типа технологий контроля:

1. контроль исходного состояния;
2. плацебо-контроль;
3. активный контроль;
4. контроль по архивным данным (не относится к условиям проведения исследования).

Контроль исходного состояния (baseline control) Использование технологии контроля исходного состояния проводят, в той или иной форме, во всех клинических исследованиях. Оценка исходных данных у каждого испытуемого должна проводиться до использования экспериментального лечения, причем оцениваться должны все параметры, так или иначе подверженные изменению на фоне проводимого лечения. Определение исходных данных чрезвычайно важно при проведении любого клинического испытания, так как при оценке эффективности и безопасности сравнение полученных результатов будет проводиться именно с долечевыми параметрами. Контроль исходного состояния может определяться: ♣ либо с учетом безлекарственного периода, предшествующего активному лечению (так называемый период "отмывки" – wash-out period). Период отмывки по продолжительности должен быть не менее 4-5 периодов полувыведения того препарата, которым проводилось лечение до включения пациента в исследование. ♣ либо, что предпочтительней, с учетом периода лечения плацебо (перед рандомизацией и началом активной терапии все пациенты получают неактивный, замаскированный препарат – плацебо (пустышку)).

Плацебо-контроль (placebo control) Наличие эффекта плацебо известно давно. При проведении клинических испытаний следует помнить, что, хотя плацебо-контролируемые исследования позволяют довольно точно продемонстрировать эффективность проводимой терапии, технология плацебо-контроля является этической только в случаях, когда испытуемый не получает существенного вреда, обходясь без лекарств. Плацебо – или пустышка – представляет собой неактивное средство (не содержащее действующего вещества), неотличимое от активного препарата ни по каким признакам (форма, запах, цвет, вкус и т. д.). В качестве наполнителей в плацебо используют нейтральные компоненты, не оказывающие влияния на оцениваемые в исследовании параметры. Технология плацебо-контроля также называется «негативным контролем», т. е. сравнение с неактивным лечением.

Технология активного контроля (active control) При использовании технологии активного – или позитивного (по сравнению с плацебо-контролем – негативным) контроля исследуемое лечение сравнивают с другим активным видом лечения, эффективность которого доказана относительно выбранных показаний. Активный контроль более значим для маркетинговых целей. Технология активного контроля используется в тех случаях, когда применение плацебо неэтично (например, в онкологии), при

изучении лекарственного препарата в тех ситуациях, когда эффективность эквивалентных средств уже доказана и идет поиск других достоинств новых препаратов, например, низкой токсичности (один из маркетинговых ходов), в случаях, ♣ когда сравнение эквивалентности необходимо по причинам ценообразовательного характера. Как и в случае негативного (плацебо) контроля препарат активного контроля ни по каким признакам не отличается от изучаемого лекарства. Для этого применяется технология «двойной маскировки». В результате того, что изучаемый и препарат контроля могут отличаться по форме, цвету и другим параметрам создаются два вида плацебо – одно повторяет по всем признакам препарат активного контроля (препарат А), а другой – исследуемый препарат (препарат Б). Каждый пациент получает две таблетки: препарат А и плацебо Б либо плацебо А и препарат Б.

Технология контроля по архивной статистике (historical control) При использовании технологии контроля по архивной статистике или исторического контроля полученные в экспериментальном исследовании результаты сравнивают с уже имеющимися статистическими данными исходов изучаемого заболевания, с ранее изученными способами лечения. Эта технология контроля обычно используется в тех случаях, когда эффективного метода лечения данного заболевания еще не существует, а изучаемый в экспериментальном исследовании способ терапии сравнивается с прежними методами лечения (например, в трансплантологии, в онкологии).

Основные черты контрольного курса лечения: При планировании исследований с контрольными курсами лечения следует соблюдать следующие правила: оба курса лечения – экспериментальный и контрольный – должны быть этически оправданы и безопасны для здоровья испытуемых; оба курса лечения должны быть приемлемы для пациента, исследователя и Этического комитета; эффективность и безопасность обоих курсов лечения должны быть оправданы; польза от применения проводимого лечения предположительно должна быть выше рисков, обусловленных терапией.

Особенностью планирования всех без исключения клинических исследований является то, что исследователь никогда не имеет в своем распоряжении всей популяции или генеральной совокупности. Обычно исследователи имеют дело с выборкой из этой совокупности. Любая выборка описывает генеральную совокупность с заведомыми погрешностями и искажениями, природу и степень выраженности которых необходимо понимать и учитывать при перенесении результатов исследований на общую популяцию. Поэтому уже на этапе планирования исследования особую важность приобретает решение вопроса об объеме выборки, достаточном для формирования статистически значимого заключения об эффективности проводимого лечения или о различиях в эффектах разных способов терапии. Определение объема выборки (количества участников исследования) является одной из основных задач на этапе планирования клинических исследований. Часто на практике эта задача решается не строго, без использования соответствующих математических формул и правил

статистики, а лишь основываясь на прошлом опыте проведения сходных исследований. Следует помнить, что неэтичными считаются как исследования, имеющие чрезмерно большую численность включенных больных, так и исследования со слишком малой выборкой, не позволяющие сформировать статистически значимое заключение об эффективности проводимого лечения, выявить различия или их отсутствие в эффекте изучаемой и контрольной терапии.

NNT (number needed to treat) – это число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного эффекта или предотвратить неблагоприятных исход у одного пациента. Таким образом, показатель NNT отображает, какие усилия необходимы для достижения конкретного лечебного эффекта. Особенно полезен этот показатель при необходимости оценить разные виды лечения по одинаковому исходу у пациентов с одинаковым заболеванием. С помощью показателя NNT можно расположить виды лечения в порядке их эффективности. Однако NNT не учитывает вероятность побочных эффектов, стоимость лечения, предпочтения и ожидания больного и т. д. Наиболее часто показатель NNT используется при сравнении какого-либо метода лечения или профилактики с другими методами. NNT – это величина, обратная снижению абсолютного риска.

Низкое значение NNT, приближающееся к 1 свидетельствует о том, что благоприятный исход наблюдается почти у каждого больного, получающего лечение. Обычно NNT выражается определенным числом, однако истинное значение NNT может быть выше или ниже полученного в клинических исследованиях, поэтому для NNT необходимо приводить 95% доверительный интервал. е) Критерии отбора больных (включения/исключения) Самым главным правилом на этапе отбора пациентов является формирование метода отбора, определение критериев включения и исключения из исследования еще до сбора каких-либо данных. Изменение критериев отбора после завершения набора пациентов или (что еще хуже) на этапе включения больных в исследование существенно искажают результаты и значительно снижают надежность испытания в целом. Желательно, чтобы специалист, проводящий исследование, не знал в какую группу – основную или контрольную – попадет тот или иной пациент. Не должно быть различий и в сборе анамнеза у пациентов исследуемых групп. Определение критериев включения и исключения должно быть обоснованным, так как искусственное, необоснованное решение об исключении каких-либо больных может привести к обнаружению ложных связей или несуществующих различий. Одним из основных правил при определении критериев включения/исключения при возникающих сомнениях является сужение и ужесточение этих показателей. Четкие и однозначные результаты оценки эффективности и безопасности лечения, полученные в тщательно и правильно отобранных группах, представляют большую ценность, чем неоднозначные сведения, полученных на слишком разнообразных группах больных. Как правило, критерии включения определяют главные

характеристики, которые интересуют исследователя и обязательно должны быть представлены в испытываемой группе больных. Критерии исключения предотвращают попадание в исследуемую группу тех пациентов, у которых действие изучаемого вида лечения может привести к проблемам со здоровьем, т. е. больных, имеющих противопоказания к такой терапии. Кроме того, обеспечивается исключение тех факторов, которые могут привести к искажению результатов исследования. По этическим соображениям в клинические испытания не включаются беременные и кормящие женщины, а при исследовании новых лекарственных препаратов, на ранних стадиях разработки исключают и женщин детородного возраста. На более поздних стадиях изучения новых лекарственных средств допустимо участие в исследовании женщин детородного возраста, однако они должны дать письменное информированное согласие на применение стандартной формы контрацепции на протяжении определенного периода до, вовремя и после завершения участия в исследовании. По этическим соображениям участие в клинических исследованиях несовершеннолетних лиц или больных с ограниченными умственными способностями разрешено только с письменного согласия их родителей или официальных опекунов. При правильно спланированном исследовании не должно быть значимых различий между больными основной и контрольной групп по демографическим, антропометрическим показателям, клиническим характеристикам, диагностическому обследованию. При несоблюдении этого правила, даже при использовании современных методов статистики, позволяющих откорректировать незначительные различия между группами, неизбежны неисправимые смещения. Обычно критерии включения/исключения определяются, исходя из следующих показателей: возраст, пол, диагноз, длительность заболевания, тяжесть заболевания, анамнез заболевания, предшествующие виды лечения.

Методики контроля погрешности Грамотно спланированные клинические испытания позволяют исследователю с высокой долей уверенности судить о том, что данное воздействие лекарственного средства не было случайным, а выявленный эффект не явился результатом какого-то иного воздействия. Таким образом, исследователи делают выводы на основе вероятностного принципа, а не на основе 100% доказательств, а статистическая обработка помогает оценить достоверность сделанных выводов. Поэтому никогда нельзя быть абсолютно уверенным в размере эффекта изучаемого лечения (причем, независимо от статистической мощности и грамотного планирования исследования) – ведь всегда возможна случайная ошибка. Помимо случайной ошибки при проведении клинических испытаний велика вероятность возникновения и накопления систематической ошибки. В отличие от случайной, систематическая ошибка приводит к появлению однонаправленного систематического отклонения полученного результата от истинного значения. Одной из причин возникновения систематической ошибки является различие прогностических факторов в основной и контрольной группах. Как правило, такими

факторами являются возраст, пол и др. Методом снижения вероятности возникновения систематической ошибки в этом случае является рандомизация. Другая причина, ведущая к систематическому ошибочному отклонению результатов клинических испытаний – это эффект плацебо. Больные, уверенные в получении эффективного, желаемого вида лечения и ожидающие улучшения, часто отмечают улучшению в самочувствии, реже сообщают о побочных эффектах. С другой стороны, при дифференцированном подходе к проведению лечебных вмешательств и к оценке изучаемого клинического исхода также может возникать систематическая ошибка. Так, например, если у пациентов, получающих активное лечение в основной группе, при нарушении мозгового кровообращения (на фоне проводимой терапии) диагностировать данный клинический исход, как преходящее нарушение мозгового кровообращения, а у больных контрольной группы – как инсульт, то эффективность терапии будет переоценена. Явная переоценка эффекта лечения возможна и в случае заведомого включения в экспериментальную группу больных, до наступления клинического исхода получавших доказано эффективный препарат, а в контрольную группу – пациентов, не получавших такого лечения. Применение слепого метода в отношении больных, врачей и исследователей, оценивающих клинические исходы, позволяет заметно снизить вероятность возникновения систематической ошибки такого типа. Систематическая ошибка может появляться и в случаях большого числа выбывших больных. Для сведения к минимуму систематической ошибки такого типа необходимо наблюдать всех пациентов (в том числе и выбывших) до конца исследования. Совместное применение всех перечисленных технологий избежания погрешностей (рандомизация, слепой метод исследования, наблюдение за исходами у всех рандомизированных пациентов) предотвращает влияние на получаемые результаты клинического исследования наиболее грубых погрешностей.

Рандомизация.

Наиболее простой и понятной организацией исследования является испытание в двух группах: опытной, получающей изучаемую терапию, и группы контроля, которая принимает плацебо или иное лечение, с которым сравнивается изучаемый метод. Подбор в обе группы также проводится одинаково, а разделение на группы проводится случайным способом – рандомизированно. Таким образом, контрольная и опытная группа параллельно подвергаются одним и тем же воздействиям лишь с тем отличием, что контрольная группа получает другое лечение. Рандомизация обеспечивает желаемую гомогенность в группах пациентов, независимо от случайных отклонений. Классической процедурой, которая сводит к минимуму различия между исследуемыми группами, является рандомизация. Термин «рандомизация» (от англ. random – сделанный, выбранный наугад, случайный, беспорядочный) при проведении научных исследований означает именно «случайный». Метод и результат рандомизации должны быть сокрыты от участников исследования, так как еще одной важной задачей

рандомизации является «заслепление» получаемого лечения. Использование рандомизации гарантирует одинаковую вероятность попадания в ту или иную группу лечения для всех пациентов. Техника рандомизации подразумевает одинаковое распределение по исследуемым группам переменных, способных оказать влияние на исходы лечения. Таким способом достигается идентичность рандомизированных групп по различным признакам (пол, возраст, длительность заболевания, предшествующее лечение и т. д.), которые могут повлиять на исход.

Способы рандомизации.

Обычно для рандомизации используют разные средства – от таблицы случайных чисел до специальных программ ЭВМ. Существует несколько методов проведения рандомизации: метод последовательных номеров, метод адаптивной, блоковой рандомизации и др. Как правило, процесс и результат рандомизации должны быть сокрыты от врачей и пациентов, участвующих в клинических испытаниях. Упрощение рандомизации и использование непригодных методов может явиться причиной формирования различных групп и получения, соответственно, неверных результатов. Причиной этого может быть распределение в группы по первой группе имени, дате и сезону рождения (люди, родившиеся в разные сезоны, могут отличаться друг от друга по ряду показателей), дню недели поступления в клинику (состояние пациентов и структура заболеваемости отличается в разные дни недели). Поэтому выбор метода и проведение рандомизации – достаточно сложная и ответственная процедура, которую предпочтительно выполнять со специалистом по биомедицинской статистике. Наиболее надежные и достаточно обоснованные доказательства, подтверждающие эффективность и безопасность изучаемого лечения, дают заслепленные исследования.

Заслепление метода лечения и оценки результатов лечения. Метод «ослепления» (маскирования, сокрытия) используют для того, чтобы ни пациент, ни врач, проводящий исследование, не знали какое лечение получает больной. Если информация о получаемой терапии неизвестно только пациентам, то такой метод маскирования считается простым (singleblind). Однако более эффективным и надежным признан способ двойного ослепления (двойной слепой метод –double-blind), при котором сведений о принадлежности к той или иной группе нет ни у испытуемого, ни у исследователя. В исследованиях, где требуется субъективная оценка результатов или есть вероятность, что исследователь по видимым признакам может сделать выводы о типе лечения, оценка этих параметров должна быть предоставлена другому эксперту. Таким образом, все участвующие в исследовании не должны оценивать критерии, к которым не имеют прямого отношения. Это технология «ослепления» третьих лиц (third-party blinding).

Всегда следует использовать максимально возможную степень маскировки, т. е. двойной слепой метод предпочтительнее, чем простой слепой, а последний обеспечивает получение более достоверных результатов, чем открытое (незаслепленное) исследование.

Метод маскирования обязателен не только при изучении терапевтических вмешательств, но также и при исследовании различных диагностических методик, так как доказано, что при обследовании пациентов врачи обнаруживают то, что ожидают или надеются найти. — Стратификация

В ряде случаев распределение больных в группы стратифицируется. Стратификация обеспечивает и гарантирует равномерное распределение пациентов в рандомизированные группы с учетом факторов, которые могут существенно повлиять на исход заболевания (например, избыточная масса тела, возраст, анамнез заболевания, предшествующее лечение). Специалиста по статистической обработке при статанализе будут интересовать факторы, на которых проводилась стратификация. В целом, простые методы рандомизации предпочтительнее, чем стратифицированная рандомизация.

5.1.4. Сбор и обработка информации о побочных эффектах, осложнениях лечения, качестве жизни больных, выбывании пациентов из исследования необходимо учитывать абсолютно все неблагоприятные изменения в медицинском состоянии пациента, несмотря на то, что, на первый взгляд, они не имеют никакой связи с приемом лекарственного препарата. Дело в том, что сведения о некоторых редко встречающихся реакциях на препарат можно получить, только тщательно проанализировав массу сообщений о медицинском состоянии большого числа пациентов, принимавших то или иное лекарственное средство. Для любого препарата существует отношение «риск/польза», и определение этого назначения, по сути, является основной задачей при назначении препарата. Риск определяется частотой возникновения нежелательных лекарственных реакций, присущих данному препарату, и их тяжестью. Чем тяжелее нежелательная лекарственная реакция, тем меньше частота ее возникновения, которую можно признать допустимой. Риск взвешивается по отношению к пользе от применения лекарства, которая, в свою очередь, оценивается на основании эффективности лечения и серьезности заболевания. Нежелательные явления (эффекты) — любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, получающего фармацевтический продукт независимо от причинной связи с этим лечением. Таким образом, нежелательное явление — это: — непреднамеренное появление неблагоприятного объективного или субъективного симптома; — появление аномальных значений лабораторных анализов (как разновидность объективных симптомов); — появление сопутствующего заболевания или утяжеление его течения. Виды нежелательных явлений • Серьезные нежелательные явления • Нежелательные лекарственные реакции • Неожиданные нежелательные лекарственные реакции К серьезным нежелательным явлениям относятся: — смерть; — состояние, угрожающее жизни; — состояние, требующее госпитализации или продолжения текущей госпитализации; — состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудоспособности (дееспособности); — невынашивание плода, досрочное прерывание беременности в т. ч. по медицинским показаниям, которые возникли в ходе проведения терапии, появление дефекта развития; — другое значимое, с

медицинской тоски зрения, событие. Смерть пациента по любой причине, безусловно, относится к серьезному нежелательному явлению. Клиническая смерть, закончившаяся успешной реанимацией, относится к состояниям, угрожающим жизни. Вообще, к состояниям, угрожающим жизни, относят ситуации, когда действительно имелась непосредственная угроза жизни пациента, которая была устранена соответствующим вмешательством. В то же время события, которые могли бы при их неблагоприятном развитии привести к угрозе жизни пациента, но не стали развиваться таким образом, не относят к угрожающим жизни состояниям (например, гипертонический криз). Значительной утратой трудоспособности может считаться неспособность выполнять свои профессиональные обязанности, что подтверждается выдачей больничных листов. Термин значительной утратой дееспособности применяется для неработающих лиц и подразумевает невозможность выполнять привычные работы по ведению хозяйства или ухаживать за собой. Под дефектом развития понимают ситуацию, когда во время приема лекарственного препарата у пациентки наступит беременность и после разрешения беременности пострадает новорожденный. Под определение серьезного нежелательного явления может попасть любое значимое, с точки зрения врача, медицинское событие. Если врач считает, что развившееся у пациента событие заслуживает особого внимания, хотя и не попадает под перечисленные выше критерии, он все равно может расценить его как серьезное. Прекращение исследования до запланированного срока происходит по рекомендации Совета по безопасности, спонсора, руководства исследовательского центра или уполномоченных на это органов. Комитет по Этике обязан закрыть любое исследование, если обнаружено, что безопасность участников или польза от исследования оказываются под сомнением.

Статистический анализ результатов исследования с использованием соответствующих статистических критериев.

1. а) Клинические исследования по разработке и оценке новых лекарственных препаратов. При разработке и определении эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов широко применяются контролируемые клинические испытания. Клинические исследования лекарственного средства на людях проходят несколько фаз. Из всех лекарственных средств, на разработку которых получено разрешение, только 8% попадает на потребительский рынок. Остальные отсеиваются на различных этапах испытаний, утрачивая свой позитивный потенциал. I фаза клинических испытаний После проведения испытания лекарственного препарата *in vitro* и на лабораторных животных (доклинические научные исследования) именно в первой фазе клинических испытаний начинается тестирование нового лекарства на людях. Часто такие испытания называют клиническими фармакологическими, так как именно на этом этапе оцениваются фармакодинамические и фармакокинетические параметры, показатели абсорбции, распределения, метаболизма, экскреции, время достижения максимальной концентрации, сравнение различных

лекарственных форм и доз препаратов у испытуемых добровольцев. Добровольность участия подразумевает сознательное и добровольное согласие на участие в испытании. Обычно испытуемые в I фазе клинических исследований являются практически здоровыми людьми. Исключение могут составлять исследования некоторых лекарственных препаратов, например, используемых в онкологии, которые могут оказать неблагоприятное действие на нормальные физиологические показатели здорового человека. В таких случаях испытуемыми являются люди, страдающие соответствующим заболеванием, для лечения которого предназначен новый препарат. В первой фазе исследований участвует около 100 добровольцев (иногда больше), длительность I фазы в среднем от 6 до 12 месяцев. Главной целью испытаний I фазы является определение переносимости (оценка безопасности и влияния на качество жизни) и наличия терапевтического действия лекарственного препарата (иногда определяются первоначальные показатели эффективности препарата у людей). Около трети лекарственных препаратов, подверженных проверке в первой фазе клинических испытаний отсеиваются в связи с плохой переносимостью, токсичностью, неблагоприятным влиянием на физиологические показатели человеческого организма. II фаза клинических испытаний. Во второй фазе клинических испытаний продолжается оценка параметров эффективности и безопасности нового лекарственного препарата, однако испытание проводится на группе пациентов с конкретным заболеванием. Обычно испытания II фазы являются плацебо-контролируемыми. Иногда II фазу разделяют на фазы IIa и IIb. В испытаниях IIa фазы определяют безопасность препарата на группе пациентов с синдромом или заболеванием, для лечения которого и разработано новое лекарственное средство, в зависимости от частоты приема, дозы и других показателей, влияющих на безопасность. В исследованиях IIb фазы эффективность и переносимость нового лекарственного препарата сравниваются с эффектом плацебо у пациентов контрольной группы, определяется оптимальный уровень дозирования нового лекарства. Обычно во II фазе клинических исследований принимает участие 200-600 пациентов. III фаза клинических испытаний III фаза клинических исследований проводится для оценки эффективности и безопасности нового лекарственного препарата в оптимальной дозе и лекарственной форме (определенных в предыдущих фазах) на больших разнообразных группах пациентов, т. е. в условиях, приближенных к реальным жизненным, в которых данный лекарственный препарат будет использоваться после регистрации. В клинических испытаниях III фазы принимают участие тысячи пациентов, в течение длительного времени получающие изучаемый препарат. На данной фазе исследований собирается информация о возможных побочных эффектах (в том числе редко возникающих) нового препарата, особенности его действия у больных с нарушениями функции печени, почек, недостаточностью кровообращения, с другими сопутствующими заболеваниями, по поводу которых проводится сопутствующая терапия, оценивается взаимодействие нового препарата с другими лекарствами,

проводится экономическая оценка лечения, оценка качества жизни пациентов. IV фаза клинических испытаний Исследования этой фазы называются постмаркетинговыми, т. е. испытания проводятся после регистрации и выхода препарата на рынок. На данном этапе проводится сравнение нового препарата (его эффективности, безопасности, фармакоэкономических показателей) с уже имеющимися аналогами, с другими препаратами в данной фармакотерапевтической группе, мониторируются побочные реакции, в том числе ранее неизвестные и отдаленные. Также в испытаниях IV фазы могут определяться оптимальные сроки лечения, проводится сравнение стандартных курсов лечения, оцениваются отдаленные результаты терапии.

б) Схемы клинических исследований. К типовым схемам, по которым проводятся исследования, относятся следующие: 1. исследования в одной группе; 2. исследования в параллельных группах; 3. исследования в группах «перекрестной» модели.

Основные стадии клинического испытания Клиническое испытание, проведенное по любому из перечисленных дизайнов, обычно включают в себя основные стадии:

1. Включение (enrollment) пациента в исследование. Включение возможно только после подписания пациентом информированного согласия на участие в исследовании. Проведение всех процедур, предусмотренных протоколом исследования также возможно только после подписания информированного согласия.

2. Долечебный период (pretreatment period) – в этот период осуществляются все процедуры, которые необходимо выполнить до рандомизации и распределения больных в группы лечения. Обычно в этом периоде проводят скрининг с определением соответствия данных пациентов критериям включения/исключения.

3. Подготовительный период (run-in period) – обычно предшествует основному, лечебному периоду для снижения влияния предшествующего лечения (в таком случае используют «отмывочный» период» – wash-out period. Его длительность должна быть не менее пяти периодов полувыведения препарата, что исключает влияние ранее принимаемого лекарственного средства перед назначением нового лечения). Иногда в подготовительный период пациенту назначают плацебо.

4. После оценки критериев исходного состояния (baseline), которые могут быть использованы для сравнительной оценки групп, при определении результатов лечения и т. д., после повторной оценки соответствия по критериям включения/исключения пациент рандомизируется в одну из групп лечения.

5. Период лечения (treatment period) – это время, на протяжении которого пациент получает экспериментальное или контрольное лечение. После фазы слепого исследования иногда проводят фазу открытого исследования, в течение которой все пациенты получают экспериментальное исследование. Этот период (open extension period) служит для сбора

информации о длительной безопасности лекарственного средства. Исследование в одной группе (single group design) При использовании такой схемы исследования все пациенты получают одно и то же экспериментальное лечение, поэтому нет необходимости в рандомизации и использовании различных техник «заслепления», также отсутствует группа контроля (сравнения), что является главным недостатком этой схемы. Результаты лечения по каждому больному сравниваются с его исходными данными. Такую модель можно использовать в I фазе исследований с участием здоровых добровольцев. Исследование в параллельных группах (parallel group design) Это наиболее оптимальная модель для оценки эффектов лечения, поэтому основные исследования III фазы проводят именно по этой схеме. При проведении исследования в параллельных группах пациенты двух или более групп получают различное лечение (экспериментальный препарат, препарат контроля (могут быть использованы разные дозировки), плацебо). Существует две модели исследования в параллельных группах: факториальная и неоднородная (прерываемая). При факториальной модели пациенты различных групп получают различные комбинации препаратов (например, А и Б) в различных дозах (например, низкая доза А + высокая доза Б; высокая доза А + низкая доза Б; оба препарата в высоких или низких дозах). Таким образом, такая модель полезна для оценки комбинированной терапии, однако требует большого числа испытуемых и высоких затрат. Неоднородную модель исследования в параллельных группах обычно используют при изучении препаратов для терапии трудноизлечиваемых заболеваний. Сначала все испытуемые получают экспериментальное лечение, которое затем отменяется. После этого в группы (с применением технологий рандомизаций и заслепления) рандомизируются лишь те пациенты, у которых при экспериментальном лечении был зафиксирован особый (обычно, положительный) тип реакции. Таким образом, в первой части определяют ответную реакцию, а во второй части определяют, отличается ли эта реакция от эффекта плацебо. Перекрестная модель исследования (crossover design) Такой дизайн исследования позволяет оценить и экспериментальное и контрольное лечение у одних и тех же испытуемых. В перекрестных исследованиях пациенты рандомизируются в группы экспериментального и контрольного лечения, завершив первый курс, после периода отмывки, когда показатели возвращаются к исходным, пациенты проходят второй курс лечения. Перекрестная модель является экономичной, не требует участия большого числа пациентов, хорошо подходит для определения безопасности препарата. Однако исследования такого дизайна требуют большего времени (каждый пациент проходит два курса лечения плюс периоды отмывки). Кроме того, необходимо получения большего количества характеристик у каждого больного, к тому же, эффекты одного курса могут смешиваться с эффектами другого лечения.

Оценка результатов проведенных исследований и их практическое применение.

Для оценки результатов лечения используются термины истинные критерии и суррогатные (или косвенные) критерии. Истинные критерии подразделяются на первичные – это показатели, связанные с жизнедеятельностью пациента – смерть в результате основного (исследуемого) заболевания или по другим причинам. К вторичным истинным критериям относятся снижение частоты осложнений основного заболевания, улучшение качества жизни пациентов. Суррогатными или косвенными критериями являются результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, которые предположительно связаны с истинными критериями (например, снижение уровня АД связано с уменьшением числа осложнений артериальной гипертензии). Истинные критерии, безусловно, более надежны, чем суррогатные. Тем более, что очень часто прямой взаимосвязи между этими критериями нет или она не доказана. Оценка суррогатных критериев важна для более глубокого изучения и понимания патогенетических звеньев болезни, обоснования прогнозирования заболевания. Однако выводы, построенные на основе косвенных критериев, у которых связь с истинными критериями не доказана (грамотными клиническими исследованиями и системным анализом), могут оказаться ошибочными. Человеку, не являющемуся профессионалом в области медицинской статистики, помогут сориентироваться при планировании собственного или оценке чужого исследования следующие показатели: При планировании исследований или оценке результатов уже проведенных клинических испытаний следует помнить о существующей иерархии доказательств.

Типы первичных исследований имеют различную доказательную ценность и располагаются в следующем порядке по убыванию «доказательности»:

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

Систематический обзор – вершина доказательной иерархии. Учитывая существующий в настоящее время колоссальный объем статей и литературных данных, опубликованных по результатам многочисленных рандомизированных клинических исследований, необходимость создания систематических обзоров, объективно обобщающих большое количество информации очевидна и чрезвычайно актуальна. Систематические обзоры относятся к наблюдательным ретроспективным исследованиям. От обычных обзоров литературы, систематические обзоры отличаются рядом особенностей:

1. В систематических обзорах рассматривается определенный клинический вопрос. Именно правильно сформулированный вопрос является основой будущего качественного систематического обзора. В обычных

литературных обзорах, как правило, рассматривается широкий спектр вопросов.

2. Отбор исследований, включенных в систематический обзор, базируется на определенных, четких критериях, применяемых одинаковым образом. Также ясно и четко в систематическом обзоре изложены стратегия и методы поиска источников данных. В обычных обзорах литературы сведения об источниках и их отборе часто не указаны, авторы литературных обзоров, как правило, подбирают источники таким образом, чтобы подтвердить или опровергнуть определенную точку зрения, в результате чего полученные данные достаточно субъективны и трудно воспроизводимы.

3. Количественным обобщением систематического обзора является метаанализ, при обычном литературном обзоре авторы, как правило, ограничиваются качественным обобщением без количественного синтеза первичных данных.

4. Результатом систематического обзора являются научно обоснованные выводы, обеспечивающие врачей достаточной информацией для принятия решения на практике. В мета-анализе с помощью статистических методов оцениваются результаты отобранных однородных исследований со схожим видом вмешательства (лечения). Данные систематических обзоров и мета-анализов могут варьировать по методологическому качеству. При низком методологическом качестве и накоплении систематических ошибок, при недостаточно полном поиске данных и включении в анализ исследований низкого качества, результаты систематического обзора могут быть недостоверны, а их использование в клинической практике – потенциально опасно. Однако использование систематических обзоров и мета-анализов высокого качества, являющихся основой аналитической базы доказательной медицины, является очень ценным инструментом при принятии решения, как на уровне практикующего врача, так и на уровне организаторов здравоохранения и экспертов при подготовке рекомендаций и законодательных актов, касающихся применения наиболее эффективных и безопасных методов лечения, планирования будущих исследований, выработки общей, наиболее рациональной политики здравоохранения.

Анализ клинического решения.

Одной из главных задач доказательной медицины, является облегчение принятия клинического решения, основанного не столько на несистематизированном клиническом опыте, интуиции лечащего врача, знании основ патофизиологии, а, преимущественно, на достоверных данных рандомизированных клинических исследований, обобщенных в систематизированном обзоре, при мета-анализе. Таким образом, двумя основополагающими принципами доказательной медицины являются:

1) принятие клинического решения с учетом многих факторов (соотношение пользы и риска, удобство и предпочтение того или иного метода лечения для больного, затраты на обследование, лечение, жизненные ценности больного, благоприятные и неблагоприятные последствия этого

клинического решения для конкретного больного и всего общества в целом и т. д.)

2) понимание различной достоверности имеющихся данных, которые были получены в клинических исследованиях разной структуры. Сущность обозначенных принципов доказательной медицины сводится к тому, что для принятия клинического решения часто недостаточно только доказательной информации, а достоверность данных, которые были получены в результате клинических исследований и на которые опирается врач при принятии клинического решения, различна. Во-первых, необходимо учитывать сведения о предпочтениях больного, уметь соотносить факторы, важные как для общества, так и для конкретного пациента. Для наиболее эффективного решения клинической проблемы врач должен уметь вовлечь больного в процесс принятия решения, а также понимать, как жизненные принципы и предпочтения конкретного пациента могут повлиять на соотношение риска и пользы от планируемого лечебного или диагностического вмешательства. Специалистами в области экономического здравоохранения были разработаны научные методы, позволяющие оценить предпочтения больного. Эти методы нашли отражение в специальных пособиях по принятию клинического решения. Однако, не уменьшая большую значимость таких пособий, следует признать, что в процессе принятия клинического решения лечащему врачу часто отведено совсем немного времени для учета жизненных ценностей и предпочтений пациента. Во-вторых, при принятии клинического решения лечащий врач обязательно должен помнить о существующей иерархии клинических исследований по достоверности их результатов. В любом случае врач должен искать и применять на практике самые достоверные из имеющихся данных. Однако при отсутствии высоко достоверных данных по поводу эффективности или безопасности того или иного метода лечения, не следует игнорировать имеющиеся сведения по результатам исследований, стоящих на более низких ступенях в иерархической лестнице клинических испытаний. Также следует помнить, что при решении какой-либо клинической проблемы, прежде всего, необходимо правильно сформулировать клинический вопрос. Для этого необходимо установить правильный диагноз, определить все имеющиеся способы лечения конкретного заболевания, только после этого следует искать данные об эффективности и безопасности каждого способа. Кроме того, нужно выявить факторы, указывающие на применимость данных, полученных в исследованиях, у конкретного больного, а также оценить каким образом выявленные различия между условиями клинического исследования и конкретной клинической ситуацией могут повлиять на соотношение пользы и риска. Поэтому, при принятии клинического решения, лечащему врачу, опирающемуся и использующему в своей практике методы доказательной медицины, понадобятся не только клинический опыт, но и обширные знания в гуманитарных и социальных науках, умение сострадать и внимательно слушать, и верность принципам гуманизма.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Критический анализ статей, посвященных изучению методов лечения.
2. Формирование плана исследования, посвященного изучению методов лечения.
3. Формирование программы исследования, посвященного изучению методов лечения.
4. Формирование дизайна исследования, посвященного изучению методов лечения.
5. Современные показатели характеризующие эффективность методов лечения.

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Балдин, К. В. Основы теории вероятностей и математической статистики : учебник / К. В. Балдин, В. Н. Башлыков, А. В. Рукосуев ; ред. К. В. Балдин. - 4-е изд., стер. - Москва : ФЛИНТА, 2016. - 489 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Информатика и медицинская статистика : учебное пособие / ред. Г. Н. Царик. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 304 с. - Текст : электронный.
4. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / ред. В. И. Покровский, Н. И. Брико. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 496 с. - Текст : электронный.
5. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.
6. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)
3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете (<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)
4. Центр доказательной медицины, г.Торонто (<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatisebm>)
5. База данных доказательной информации OVID (<http://www.ovid.com/site/index.jsp>)

Практическое занятие №6

Тема: Представление результатов исследований. Критическая оценка результатов исследований.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Изучение темы необходимо для ознакомления студентов с основными возможностями представления результатов исследования. Студенты должны ознакомиться с видами медицинских данных, возможностями их конвертации, способами оценки распределения данных и способами графического представления данных.

Формируемые компетенции: ПК-1.2, ПК-4.1.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №3 (3-46) – комплект учебной мебели, компьютеры, проектор, проекционный экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	5.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	10.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	10.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	45.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	10.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	90	

Аннотация (краткое содержание темы):

Медицинские данные могут быть представлены в виде учетных признаков, абсолютных чисел и относительных показателей.

Учетные признаки можно разделить по роли в совокупности признаков и по типу. По роли в совокупности признаков различают:

Факторные признаки – признаки, влияющие на изучаемое явление (пол, возраст, место работы, вредные привычки и т.д.).

Результативные признаки – признаки, изменяющиеся под влиянием факторных признаков (диагноз, исход заболевания и т.д.).

Количественные – это признаки, значения которых имеют числовое выражение. Например: количество лейкоцитов в одном миллилитре крови, количество родившихся детей за год, возраст, скорость оседания эритроцитов, количество колоний выросших на питательной среде и т.д.

Непрерывные учетные признаки – данные, которые получают при измерении на непрерывной шкале, то есть теоретически они могут иметь дробную часть (но практически они могут не иметь дробную часть в связи с низкой точностью измерений). Примерами могут служить масса тела, рост, артериальное давление и т.д. Масса тела традиционно измеряется в килограммах, но, если увеличить точность измерения теоретически можно получить массу тела в граммах или миллиграммах. То же самое можно осуществить с ростом и с артериальным давлением.

Дискретные учетные признаки – количественные данные, которые не могут иметь дробную часть, например, количество детей. Например, даже теоретически семья не может иметь дробное число детей. При значительном числе различных значений дискретного признака (превышающем 20) его можно приближенно считать непрерывным и использовать соответствующие способы описания распределения и методы анализа.

Ранговые (порядковые) – это признаки, которые можно сравнить, выстроить на одной числовой прямой в порядке возрастания или убывания. Но производить с ними математические действия нельзя. Выразаться они могут также числами (оценка состояния новорожденного по шкале Апгар от 0 до 10; степень дыхательной недостаточности от 0 до IV, стадии онкологического процесса), плюсами (количество оксалатов в моче +, ++, +++ или ++++; массивность роста микобактерий +, ++, +++ или ++++) или разделенными количественными признаками по группам, например, возрастные группы (от 20 до 29 лет, от 30 до 39 лет, от 40 до 49 лет и т.д.), группы с размером ноги (от 35 до 37, от 38 до 40, от 41 до 43 и т.д.).

Качественные (описательные, атрибутивные, категориальные или номинальные) – признаки, выражающие характеристики единицы наблюдения, которые нельзя представить ни в количественном ни в ранговом виде. Как правило качественные учетные признаки могут иметь заранее известные значения.

Особым типом данных являются временные данные. Поскольку в ряде случаев бывает необходимо произвести с ними некоторые арифметические

действия (например, вычисление абсолютного периода времени между двумя событиями по датам этих событий).

Абсолютные числа характеризуют количественное выражение изучаемого явления. Абсолютные числа или величины имеют в статистике определенное значение. Абсолютными величинами выражаются, например, население городов, стран, редкие заболевания и редко встречающиеся явления.

Относительные величины (показатели, статистические коэффициенты) рассчитываются путем деления одной абсолютной величины на другую и умножения полученной дроби на какой-либо коэффициент (основание) – 100, 1000 и т.д. Соответственно этому относительные величины могут выражаться в процентах (%), промилле (‰) и т.д.

Среди относительных величин наибольшее практическое значение имеют: экстенсивные коэффициенты, интенсивные коэффициенты, показатели соотношения и показатели наглядности.

Экстенсивные показатели (показатели структуры, распределения, состава явления) характеризуют распределение целого на составные его части по их удельному весу. Эти показатели характеризуют распределение явления внутри одной совокупности. При этом вся совокупность (целое явление) принимается за 100%, а часть определяется как искомое.

Интенсивные показатели (частоты, распространенности) характеризуют частоту (уровень) явления в той среде, из которой это явление происходит. Интенсивные показатели определяют соотношение между изучаемым явлением и средой, его продуцирующей (то есть соотношение между двумя однородными совокупностями). Для вычисления показателя интенсивности нужно знать величину интересующего нас явления и величину той среды, в которой данное явление наблюдается.

Средой обычно является население в целом или отдельные его группы (возрастные, половые, профессиональные и т.д.).

Явление – случаи заболеваний смертей, рождений, осложнений и т.д.

Показатели, рассчитанные на все население (совокупность), называются общими.

Показатели, рассчитанные на отдельные группы, называются специальными.

Общие – характеризуют общую (усредненную) интенсивность явления, специальные – дают более детальную характеристику явлению.

Показатели соотношения (обеспеченности) характеризуют соотношение двух разнородных, не связанных между собой совокупностей, сопоставляемых только логически, по их содержанию. Они вычисляются также, как и интенсивные показатели, но их отличие от последних заключается в том, что интересующие нас явления не представляют собой продукт той среды, на которую производится расчет, то есть эти показатели определяют отношение между разнородными совокупностями. Применяются эти показатели для характеристики обеспеченности населения койками, врачами, местами в детских садах, лекарственными препаратами и т.д.

Показатели наглядности применяются для определения изменений, происшедших с тем или иным явлением в течение какого-либо периода времени, или для сравнения друг с другом аналогичных явлений на разных территориях. Они показывают, во сколько раз (или на сколько процентов) произошло увеличение или уменьшение сравниваемых величин. Расчеты могут проводиться на абсолютных или относительных величинах. При этом, в зависимости от поставленной задачи, одна из величин принимается за 100%).

Распределение данных – перечень всех значений, интервалов группирования или категорий набора данных с указанием количества наблюдений, попадающих в каждый интервал.

На сегодняшний день описывается более 20 распределений данных. Одним из наиболее используемых распределений является нормальное (Гауссово) распределение. Данное распределение напоминает колокол. В центре сконцентрировано основное количество данных, а по краям лишь небольшая часть.

Нормальность распределения следует оценивать, только если исследуемые признаки относятся к количественным. Это следует делать для выбора статистического метода. Если распределение нормальное, то можно пользоваться параметрическими и непараметрическими методами, хотя непараметрические методы менее точны, поэтому, как правило, пользуются первыми. А если выборка не подчиняется закону нормального распределения, то можно воспользоваться непараметрическими методами, в противном случае результаты могут оказаться не верными.

Определить подчиняется ли выборка закону нормального распределения можно несколькими способами:

- Графический;

- Асимметрия и эксцесс;

- Критерий Шапиро-Уилка;

- Критерий Колмогорова-Смирнова, с поправкой Лиллиефорса.

Для графического определения подчиняется ли выборка закону нормального распределения необходимо в Microsoft Excel или любом статистическом пакете построить гистограмму выборки. В том случае если гистограмма выборки напоминает колокол, то распределение условно можно считать нормальным.

В том случае если гистограмма не напоминает колокол, например, смещена вправо или имеет две вершины, то такое распределение данных нельзя считать нормальным. В таком случае говорят, что данные не подчиняются закону нормального распределения.

Следующий способ определения подчинения выборки закону нормального распределения является определение выборочных показателей асимметрии и эксцесса.

Если основная часть выборки смещена вправо, то выборочный показатель асимметрии будет положительным, а если выборка смещена влево – отрицательным. Чем ближе выборочный показатель асимметрии к

нулю, тем выборка более симметрична относительно центра выборки и более соответствует нормальному распределению.

Если пик распределения слишком острый, то выборочный показатель эксцесса положительный, а если пик распределения слишком пологий – отрицательный. Чем ближе выборочный показатель эксцесса к нулю, тем пик распределения более соответствует закону нормального распределения.

Таким образом, если выборочные показатели асимметрии и эксцесса равны нулю или очень близки к нему, условно можно предположить, что данные подчиняются закону нормального распределения.

Наиболее приемлемо оценивать подчинение закону нормального распределения с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова, с поправкой Лиллиефорса. Расчеты этих критериев очень громоздки, и они достаточно быстро и просто рассчитываются в программах SPSS и Statistica, поэтому не имеет смысла их приводить в данном методическом пособии. Серьезным вопросом является их оценка и интерпретация. Если значимость критерия больше 0,05 (именно больше, а не меньше, как при использовании других статистических критериев), то распределение можно считать нормальным и для дальнейшей оценки можно использовать параметрические методы.

Основные виды диаграмм:

- линейные;
- столбчатые;
- круговые.

Линейные диаграммы, как правило, используются при представлении количественных динамических данных, то есть данных, которые изменяются во времени. В качестве оси X, как правило, используется время (секунды, минуты, дни, месяцы, года), а в качестве оси Y непосредственно приводимый показатель.

Столбчатые диаграммы, как правило, используются для визуального представления различий количественных показателей между группами. В качестве оси X используются группы наблюдений, а в качестве оси Y непосредственно приводимый показатель.

Круговые диаграммы, как правило, используются для представления качественных показателей, которые отражают структуру какого-либо явления. При таком представлении весь круг составляет все явление (100%), а отдельные сектора - составляющие это явление.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Современные средства визуализации медицинских данных.
2. Современные средства визуализации многомерных медицинских данных.
3. Основные ошибки, совершаемые при представлении результатов медицинских исследований.
4. Виды распределений медицинских данных и их графическое представление.

5. Виды диаграмм и особенности их использования при представлении медицинских данных.

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Балдин, К. В. Основы теории вероятностей и математической статистики : учебник / К. В. Балдин, В. Н. Башлыков, А. В. Рукосуев ; ред. К. В. Балдин. - 4-е изд., стер. - Москва : ФЛИНТА, 2016. - 489 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Информатика и медицинская статистика : учебное пособие / ред. Г. Н. Царик. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 304 с. - Текст : электронный.
4. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / ред. В. И. Покровский, Н. И. Брико. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 496 с. - Текст : электронный.
5. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.
6. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)
3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете (<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)
4. Центр доказательной медицины, г.Торонто (<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatisebm>)
5. База данных доказательной информации OVID (<http://www.ovid.com/site/index.jsp>)
6. База данных British Medical Journal (<http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html>)
7. База данных American College of Physicians (<https://www.acponline.org>)
8. Кохрановская библиотека (<http://www.cochranelibrary.com>)

Практическое занятие №7

Тема: Подготовка отчета о результатах анализа источников доказательной информации.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Изучение темы необходимо для ознакомления студентов с основными возможностями представления результатов исследования. Студенты должны ознакомиться с видами медицинских данных, возможностями их конвертации, способами оценки распределения данных и способами графического представления данных.

Формируемые компетенции: ПК-1.2, ПК-4.1.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №3 (3-46) – комплект учебной мебели, компьютеры, проектор, проекционный экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	5.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	10.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	10.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	45.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	10.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	90	

Аннотация (краткое содержание темы):

В настоящее время количество источников по доказательной медицине постоянно растет, но несмотря на это Кокрановская библиотека остается наиболее важной. Она создана в рамках Кокрановского сотрудничества международного сообщества ученых различных специальностей, поставивших целью отыскивать, систематизировать и обобщать результаты всех когда-либо проведенных рандомизированных контролируемых клинических исследований. Принципиальным критерием отбора исследований является отбор испытуемых методом случайной выборки. Кокрановская библиотека содержит информацию обо всех испытаниях, проводившихся по данной теме (испытания лекарств, методов лечения и т. д.), а также систематические обзоры по наиболее актуальным и дискуссионным темам медицины, которые регулярно обновляются. Данные в Кокрановской библиотеке представлены в электронном формате и могут быть доступны в режиме on-line или распространяться на лазерных дисках по подписке.

Имея доступ к Кокрановской библиотеке, врач или исследователь может быстро проверить, насколько информация, содержащаяся в анализируемой научной статье, соответствует принятому мировому опыту, проводились ли ранее подобные исследования и какие результаты были получены.

Важно, что за последние годы не только появились базы данных, где можно найти практически любую интересующую информацию медицинской направленности, но и разработаны единые стандарты представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний (CONSORT), целью которых является повышение качества отчетов о рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ).

Для всесторонней оценки результатов РКИ необходимо хорошо представлять особенности его структуры, проведения, анализа данных и их интерпретации. Стремительный рост числа РКИ сделал особенно актуальным вопрос о необходимости правильного представления их результатов, так как очень часто качество отчетов остается неудовлетворительным. Группа, состоящая из исследователей и редакторов медицинских журналов, разработала Единые стандарты представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний (CONSORT - CONSolidated Standards Of Reporting Trials), призванные помочь исследователям повысить качество отчетов за счет использования специального алгоритма, отражающего процесс проведения и анализа РКИ. Если его авторы представляют неполные или неправильно подготовленные отчеты, это крайне затрудняет или часто делает невозможной интерпретацию полученных данных. Очень часто тенденциозно представленные результаты являются основой недобросовестной практики научных публикаций, когда ошибочные результаты выдаются за некую новую истину.

Стандартными разделами отчета являются следующие разделы: название, реферат, «Введение», «Методы исследования», «Результаты» и

«Обсуждение». Должна содержаться подробная информация об актуальности и целях исследования, особенностях его структуры, проведения и анализа данных. Например, недостаточно полная информации о рандомизации приводит к неправильной оценке эффективности вмешательства. Чтобы судить о сильных и слабых сторонах РКИ, читателю необходимо знать о качестве применявшихся методов.

Помимо дизайна исследования необходима детальная схема его проведения, которая должна отражать изменение состава его участников в динамике (включение участников, рандомизация на назначение того или иного вмешательства, наблюдение и анализ данных). Эти данные позволяют четко представить, какое число больных в каждой группе было включено в первичный анализ и сделать вывод, использовался ли в РКИ анализ данных, проводимый исходя из того, что все больные получили предписанное лечение.

Впервые стандарты CONSORT были опубликованы в середине 1990-х годов группой авторов, куда входили клинические исследователи (врачи), специалисты в области медицинской статистики и неинфекционной эпидемиологии, а также редакторы ведущих биомедицинских журналов. Эти стандарты стали основой редакционных требований при оформлении статей для публикации в медицинских журналах. Стандарты CONSORT периодически обновляются, и их последняя версия доступна в Интернете: www.consort-statement.org

Использование стандартов CONSORT реально способствует повышению качества отчетов об РКИ и медицинских публикаций, снижая количество неудовлетворительных медицинских публикаций с 61% до 39%.

В настоящее время стандарты CONSORT настоятельно рекомендуют указывать, было ли получено одобрение этического комитета лечебного учреждения, где проводилось исследование; источники финансирования и регистрационный номер исследования, например международный стандартный номер РКИ (International Standard Randomized Controlled Trial Number - ISRCTN), присваиваемый перед началом исследования.

Сегодня CONSORT включают контрольный список из 22 пунктов и схему проведения РКИ, которые ориентированы в основном на повышение качества отчетов о простых РКИ с двумя группами сравнения. Однако принципы CONSORT позволяют использовать их при составлении отчетов об исследованиях с любым другим дизайном.

Стандарты CONSORT касаются не только участников РКИ, но и любых исследователей, поскольку широко используются рецензентами и редакторами медицинских журналов при отборе статей для публикаций с целью исключения систематических ошибок, которые могли бы привести к ошибочным результатам и выводам. Особое внимание уделяется статистическому представлению результатов клинического испытания в соответствии с положением «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы».

В основу CONSORT были изначально заложены принципы доказательной медицины, ранее использованные при разработке стандартов представления мета-анализов рандомизированных испытаний, мета-анализов наблюдательных исследований и материалов исследований, в которых оценивалась эффективность методов диагностики.

В настоящее время помимо Кокрановской библиотеки существует около 200 баз данных, где можно найти материалы, соответствующие принципам доказательной медицины.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Критический анализ статей, посвященных изучению методов диагностики.
2. Критический анализ статей, посвященных изучению методов лечения.
3. История возникновения доказательной медицины.
4. Зарубежные базы научных публикаций.
5. Критический анализ статей, посвященных изучению диагностических методов.
6. Критический анализ статей, посвященных изучению методов лечения.

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Балдин, К. В. Основы теории вероятностей и математической статистики : учебник / К. В. Балдин, В. Н. Башлыков, А. В. Рукосуев ; ред. К. В. Балдин. - 4-е изд., стер. - Москва : ФЛИНТА, 2016. - 489 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Информатика и медицинская статистика : учебное пособие / ред. Г. Н. Царик. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 304 с. - Текст : электронный.
4. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / ред. В. И. Покровский, Н. И. Брико. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 496 с. - Текст : электронный.
5. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.
6. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)
3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете (<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)
4. Центр доказательной медицины, г.Торонто (<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatisebm>)
5. База данных доказательной информации OVID (<http://www.ovid.com/site/index.jsp>)
6. База данных British Medical Journal (<http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html>)
7. База данных American College of Physicians (<https://www.acponline.org>)
8. Кокрановская библиотека (<http://www.cochranelibrary.com>)

Практическое занятие №8

Тема: Зачетное занятие.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: репродуктивный.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): осуществить контроль знаний, умений, проверить сформированность компетенций.

Формируемые компетенции: ПК-1.2, ПК-4.1.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №3 (3-46) – комплект учебной мебели, компьютеры, проектор, проекционный экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Тестирование	60.00	Написание итогового теста
3	Практическое задание	140.00	Выполнение практического задания (проверка практических навыков) и его защита
4	Собеседование	65.00	Собеседование по вопросам к зачету
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

Зачетное занятие. Написание итогового теста. Выполнение и защита итогового практического задания. Собеседование по вопросам к зачету.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Современные средства визуализации многомерных медицинских данных.
2. Виды распределений медицинских данных и их графическое представление.
3. Наиболее частые ошибки совершаемые при проведении медицинских исследований.
4. Методы расчета необходимого минимального объема выборки основанные на объеме генеральной совокупности.
5. Критический анализ зарубежных научных публикаций.

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

Практическое занятие №8

Тема: Зачетное занятие.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: репродуктивный.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): осуществить контроль знаний, умений, проверить сформированность компетенций.

Формируемые компетенции: ПК-1.2, ПК-4.1.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №3 (3-46) – комплект учебной мебели, компьютеры, проектор, проекционный экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Тестирование	60.00	Написание итогового теста
3	Практическое задание	140.00	Выполнение практического задания (проверка практических навыков) и его защита
4	Собеседование	65.00	Собеседование по вопросам к зачету
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

Зачетное занятие. Написание итогового теста. Выполнение и защита итогового практического задания. Собеседование по вопросам к зачету.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Современные средства визуализации многомерных медицинских данных.
2. Виды распределений медицинских данных и их графическое представление.
3. Наиболее частые ошибки совершаемые при проведении медицинских исследований.
4. Методы расчета необходимого минимального объема выборки основанные на объеме генеральной совокупности.
5. Критический анализ зарубежных научных публикаций.

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Балдин, К. В. Основы теории вероятностей и математической статистики : учебник / К. В. Балдин, В. Н. Башлыков, А. В. Рукосуев ; ред. К. В. Балдин. - 4-е изд., стер. - Москва : ФЛИНТА, 2016. - 489 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Информатика и медицинская статистика : учебное пособие / ред. Г. Н. Царик. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 304 с. - Текст : электронный.
4. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / ред. В. И. Покровский, Н. И. Брико. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 496 с. - Текст : электронный.
5. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.
6. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)
3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете (<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)
4. Центр доказательной медицины, г.Торонто (<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatiscebm>)
5. База данных доказательной информации OVID (<http://www.ovid.com/site/index.jsp>)
6. База данных British Medical Journal (<http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html>)
7. База данных American College of Physicians (<https://www.acponline.org>)
8. Кохрановская библиотека (<http://www.cochranelibrary.com>)