



ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Методическое пособие



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ, ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
И ИННОВАЦИЙ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Методическое пособие

Ош-2026

УДК 616(07)

ББК 53.4

Д 63

Рецензенты:

Муратов Жанибек Кудайбакович - д-р мед. наук, профессор президент Международного Медицинского Университета

Мурзакулова Алтынай Борубаевна - канд. мед. наук, доцент, главный инфекционист Ошской области

Авторы:

Рысмазова Флора Таштемировна-кандидат медицинских наук, доцент, врач-кардиолог, зав кафедрой внутренние болезни и семейной медицины медицинского факультета Ошского государственного университета

Касымова Айгерим Ырысбаевна-семейный врач, национальный тренер по цифровому приложению «Телемедицина», преподаватель кафедры внутренние болезни и семейной медицины медицинского факультета ОшГУ

Ахунбаева Таттыгуль Раимжановна- PhD доктор, клинический руководитель ЦСМ №1 ГСВ 4, преподаватель кафедры внутренней болезни и семейной медицины медицинского факультета ОшГУ

Алибаева Айгул Абдираимовна – врач кардиолог, преподаватель кафедры внутренней болезни и семейной медицины медицинского факультета ОшГУ

Жуманалиева Майрамкан Сапарбаевна-старший преподаватель кафедры внутренней болезни и семейной медицины медицинского факультета ОшГУ

Д 63 Доказательная медицина: Методическое пособие. /Ф.Т. Рысмазова, А.Ы. Касымова, Т.Р. Ахунбаева и др. - Ош: 2026. -108 стр.

ISBN 978-9967-06-213-9

Методическое пособие посвящено основам доказательной медицины (**Evidence-Based Medicine, ЕВМ**) и предназначено для студентов, клинических ординаторов и медицинских специалистов. В пособии раскрываются принципы поиска, оценки и применения научных данных для обоснованного принятия клинических решений. Представлены основные источники информации, методы критической оценки литературы, классификация уровней доказательности и примеры использования клинических протоколов. Материал помогает формировать навыки **рационального, безопасного и эффективного** ведения пациентов на основе современных данных медицины.

ISBN 978-9967-06-213-9

УДК 616(07)

ББК 53.4

Введение

Доказательная медицина (ДМ) представляет собой подход, основанный на использовании лучших доступных научных данных для принятия клинических решений. Этот метод подразумевает интеграцию результатов высококачественных научных исследований с опытом врача и предпочтениями пациента. В последние десятилетия ДМ стала основой современного медицинского подхода, поскольку она обеспечивает более высокую точность диагностики и эффективности лечения, что в свою очередь значительно улучшает исходы для пациентов.

Однако внедрение доказательной медицины в клиническую практику требует не только глубокого понимания научных исследований, но и навыков критического анализа информации, оценки её достоверности и релевантности в контексте конкретного пациента. Проблемы, связанные с интерпретацией клинических исследований, разрозненностью данных и их практическим применением, подчеркивают важность постоянного совершенствования навыков работы с доказательствами.

В этой методической разработке мы рассмотрим основные принципы доказательной медицины, шаги для грамотного применения её методов в клинической практике, а также инструменты, помогающие в анализе и интерпретации научных данных. Мы уделим внимание ключевым аспектам, таким как выбор правильных исследований, понимание их уровня достоверности, а также роль пациента в принятии решений на основе доказательств.

Основная цель данной работы — предоставить практические рекомендации для внедрения доказательной медицины в повседневную клиническую практику, с учетом современных вызовов, которые стоят перед медицинским сообществом в условиях стремительного развития науки и технологий.

Каждое клиническое решение должно базироваться на строго доказанных научных фактах. Этот постулат получил название «Evidence-based Medicine», или «медицины, основанной на доказательствах» (доказательной медицины) было предложено канадскими учеными из университета Мак Мэстера в Торонто в 1990 году. Вскоре это понятие быстро распространилось и нашло сторонников в разных странах мира. Во многих странах, организованы центры доказательной медицины, которые начинают играть существенную роль в работе национальных служб здравоохранения.

Однако, существует мнение определенных критиков, что доказательная медицина - это так называемое «модное направление», исходящее от молодых,

самоуверенных и крайне многочисленных медиков, стремящихся принизить работу опытных клиницистов путем сочетания эпидемиологических терминов и статистических манипуляций. Согласно другому критическому определению, доказательная медицина – это то, что ни одно медицинское вмешательство не может быть произведено врачом, медсестрой или кем-либо, пока не будут опубликованы результаты нескольких крупных и дорогих испытаний. Для того, чтобы опровергнуть мнение данных критиков, необходимо понимать, что в поисках решения клинической проблемы, врач может обращаться к разным источникам информации – книги, учебники, советы коллег, статьи, личный опыт, но при этом он будет получать разнообразные, порой взаимоисключающие данные и рекомендации. Теоретические представления о механизмах заболевания на основе сведений, полученных из анатомии, физиологии, биохимии и других областей знания и опыта, в большинстве случаев не позволяют сделать однозначный прогноз относительно этиологии заболевания и выбрать правильный метод лечения. Слишком много неизвестных факторов, таких как генетические, психологические, социальные, экологические, которые влияют на течение и исход болезни. Таким образом, клинические прогнозы, основанные на теоретических представлениях о механизмах болезни, следует рассматривать только как гипотезы. Но гипотезы должны пройти проверку в ходе клинических исследований. Поэтому другой важнейший принцип ДМ это, то, что при диагностике и выборе метода лечения «вес» каждого факта тем больше, чем строже научная методика исследования, в ходе которого этот факт получен.

Использование доказательной медицины в практике требует от врача постоянной оценки своей врачебной деятельности. Сформулировали ли мы вопросы в “правильной” форме? Смогли ли мы достаточно быстро найти нужные доказательства? Уверены ли мы в том, что правильно отобрали достоверные и отделили сомнительные результаты исследований, и правильно ли классифицировали доказательства в иерархическом порядке? Разумно ли мы применили эти доказательства, с учетом индивидуальных особенностей данного конкретного пациента? Практика доказательной медицины требует подготовки и опыта.

Арчи Кокран (Archie Cochrane) описал, как представить научные исследования вниманию клиницистов и сделать результаты исследования стимулом для обсуждения и внимательного анализа. Его совместные с коллегами из Британского Медицинского Исследовательского Совета усилия внесли существенный вклад в то, что сегодня называют доказательной медициной.

Главнейший принцип доказательной медицины - каждое решение в медицине должно основываться на строго доказанных научных фактах.

Основной целью внедрения принципов доказательной медицины в практику здравоохранения является оптимизация качества оказания медицинской помощи с точки зрения безопасности, эффективности, стоимости и других значимых факторов.

Глава I

Базисные принципы и методология доказательной медицины

Доказательная медицина (ДМ) — это подход в медицине, который акцентирует внимание на принятии решений, основанных на наиболее надежных, доступных научных данных. Основные принципы доказательной медицины включают:

1. *Использование лучших доступных доказательств:* В основе подхода лежит использование данных, полученных в ходе клинических испытаний, систематических обзоров и мета-анализов. Эти данные должны быть высококачественными, полученными с соблюдением строгих научных стандартов.
2. *Интеграция с клиническим опытом:* ДМ требует от врача умения сочетать научные данные с его собственным опытом, учитывая особенности каждого пациента, такие как его физиология, история болезни и предпочтения.
3. *Оценка предпочтений пациента:* Важнейшим аспектом является вовлечение пациента в процесс принятия решения о лечении. Врач должен учитывать ценности, пожелания и предпочтения пациента при выборе наилучшего лечения.
4. *Критическое мышление и оценка данных:* Принятие решений требует умения критически оценивать исследования и различать данные высокой и низкой достоверности. К этому относится оценка качества исследования, методов, выбранной популяции, а также понимание ограничений каждого отдельного исследования.

Основные задачи доказательной медицины

Основные задачи доказательной медицины можно определить следующим образом:

1. *Улучшение качества медицинского обслуживания:* Доказательная медицина стремится уменьшить неопределенность в клинической практике и

предоставить врачам инструменты для выбора наиболее эффективных и безопасных методов лечения.

2. *Понимание эффективности и безопасности вмешательств*: Оценка реальной эффективности медицинских вмешательств — от лекарств до хирургических операций — на основе объективных данных, полученных в клинических исследованиях.
3. *Минимизация вмешательства, не имеющего научной базы*: ДМ помогает исключить неэффективные или небезопасные методы лечения, что снижает количество бесполезных и потенциально вредных вмешательств.
4. *Рационализация использования ресурсов*: Путем выбора наиболее эффективных подходов к лечению, доказательная медицина помогает оптимизировать использование медицинских ресурсов, снизить затраты и повысить доступность качественной помощи.
5. *Проведение непрерывного мониторинга и обновления рекомендаций*: Доказательная медицина включает постоянную переоценку имеющихся данных, что позволяет улучшать клинические рекомендации и адаптировать их к новым достижениям науки.

История доказательной медицины

Возникновение доказательной медицины связано с развитием клинической эпидемиологии и статистики в конце 20-го века. История её формирования включает несколько ключевых этапов:

1. *Ранние этапы (до 1970-х годов)*: До появления доказательной медицины большинство медицинских решений принимались на основе опыта врачей, философских концепций и индивидуальных наблюдений. На тот момент медицинская практика часто не основывалась на объективных данных, что порождало большое количество неоправданных методов и вмешательств.
2. *1970-1980-е годы — Зачатки доказательной медицины*: Основные идеи доказательной медицины начали зарождаться в работах таких пионеров, как *Джеймс Линд*, который проводил одни из первых клинических испытаний с целью выявления эффективных методов лечения цинги. В это время появляются основы для развития более структурированных клинических исследований.
3. *1990-е годы — Формирование доказательной медицины*: В 1992 году в Канаде была основана первая Клиника доказательной медицины в Университете Торонто, которая стала важным шагом в внедрении доказательности в практическую медицину. В этот период также начали активно развиваться такие концепции, как систематические обзоры, мета-анализы и клинические рекомендации.

4. *Конец 20-го — начало 21-го века*: Развитие информационных технологий и увеличение доступности научных данных через базы данных (например, PubMed) способствовало популяризации доказательной медицины на международном уровне. Это привело к внедрению ДМ в повседневную практику и систему здравоохранения в целом.

Вопросы

1. Кто считается «отцом доказательной медицины» в классическом понимании?
A. Гиппократ
B. Фрэнк Шозмак
C. Дэвид Саккетт
D. Уильям Ослер
2. Какой принцип впервые был предложен Гиппократом и считается основой клинической наблюдательности?
A. Лечение исключительно экспериментальными методами
B. Использование анонимных опросов пациентов
C. Систематическое наблюдение за пациентом и анализ симптомов
D. Применение только растительных препаратов
3. Какое событие XIX века оказало значительное влияние на развитие доказательной медицины?
A. Введение антисептики Джозефом Листером
B. Первое описание гипертонии
C. Изобретение стетоскопа
D. Открытие антибиотиков
4. Кто из историков медицины впервые предложил идею клинических испытаний с контролем?
A. Гиппократ
B. Джеймс Линд
C. Флоренс Найтингейл
D. Луи Пастер
5. Какое открытие стало ключевым для систематического наблюдения и доказательности в медицине в XX веке?
A. Разработка микроскопа
B. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ)
C. Первая вакцина
D. Аускультация
6. Что было основным вкладом Дэвида Саккетта в доказательную медицину?
A. Создание первых медицинских школ
B. Формализация концепции доказательной медицины и интеграция

клинических доказательств с опытом врача

C. Изобретение рентгена

D. Описание анатомии сердца

7. Какое направление медицины ориентировано на использование лучших доступных доказательств для принятия клинических решений?

A. Традиционная медицина

B. Эмпирическая медицина

C. Доказательная медицина

D. Народная медицина

8. Какое значение имела работа Джеймса Линда по лечению цинги в истории доказательной медицины?

A. Она продемонстрировала эффективность рандомизации и сравнительных наблюдений при оценке терапии

B. Он открыл антибиотики

C. Он предложил хирургические методы лечения

D. Он доказал эффективность только растительных препаратов

9. Какое развитие XX века способствовало распространению доказательной медицины?

A. Создание первых медицинских журналов

B. Появление компьютерных технологий и систематических обзоров

C. Изобретение гипсовых повязок

D. Введение медицинской статистики

10. Какое событие считается современным «ренессансом» доказательной медицины?

A. Появление первых медицинских университетов

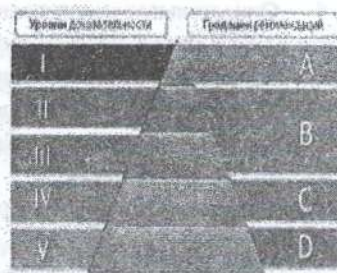
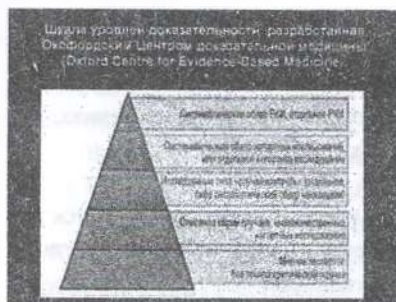
B. Публикация работы Саккетта и коллег в 1992 году о концепции Evidence-Based Medicine

C. Открытие аспирина

D. Создание системы аптек

Уровни доказанности и классы рекомендаций

Для того чтобы правильно интерпретировать данные научных исследований и их клиническое значение, используются уровни доказанности и классы рекомендаций. Эти категории позволяют врачу и исследователю объективно оценивать силу научных доказательств и степень их уверенности в отношении конкретного вмешательства.



Пирамида доказательств: уровни доказательности и классы рекомендаций



Рисунок 1. Пирамида доказательств: уровни доказательности и классы рекомендаций

Уровни доказанности

- Уровень 1** — Наивысший уровень доказанности. Это систематические обзоры, мета-анализы и крупные рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) с низким риском и высокой степенью достоверности. Эти данные обеспечивают наиболее точную информацию о клинической эффективности и безопасности вмешательства.
- Уровень 2** — Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) с умеренным качеством или исследования, которые не являются полностью рандомизированными, но всё же дают существенную информацию, например, когортные исследования.
- Уровень 3** — Нерандомизированные исследования, обсервационные исследования и исследования, проводимые на малых группах пациентов. Эти исследования могут предоставить полезные данные, но они имеют низший уровень доказанности из-за возможных искажений.

4. **Уровень 4** — Описательные исследования, отчёты о случаях и экспертные мнения. Эти данные имеют наименьший уровень доказанности и требуют осторожного подхода при интерпретации.
5. **Уровень 5** — Мнение эксперта, основанное на личных наблюдениях, а также данные, полученные из неформальных источников.

Классы рекомендаций

1. **Класс I** — Интервенция (метод лечения, диагностика) рекомендуется и должна быть применена, так как имеется достаточное количество доказательств, подтверждающих её эффективность.
2. **Класс II** — Интервенция может быть полезной, но имеется ограниченное количество данных, поддерживающих её эффективность, или существуют неопределенности в отношении побочных эффектов. Эта категория делится на два подтипа:
 - **IIa:** Интервенция полезна и должна быть рассмотрена для применения.
 - **IIb:** Интервенция может быть полезной, но в случае ограниченных доказательств её эффективности.
3. **Класс III** — Интервенция не должна использоваться, поскольку имеются данные о её неэффективности или вреде.

Клиническое значение уровней доказанности и классов рекомендаций

Уровни доказанности и классы рекомендаций играют важную роль в клинической практике. Эти категории помогают врачам ориентироваться в огромном объеме информации, чтобы принимать обоснованные решения, которые принесут наибольшую пользу пациентам. Важно, чтобы медицинские рекомендации и подходы, которые используются в лечении, имели высокое качество доказательств, что позволяет минимизировать риски и повысить эффективность лечения.

Классы рекомендаций помогают врачам выбрать наилучший курс лечения, опираясь на существующие научные данные. Рекомендации высших классов (I и IIa) имеют наибольшую клиническую значимость и должны быть реализованы как стандарт. Рекомендации с более низким уровнем доказательности (III) требуют особого внимания, и их применение должно быть ограничено

Вопросы

1. Что отражает уровень доказанности (Level of Evidence)?
 - A. Степень безопасности вмешательства
 - B. Качество и надежность научных данных, на которых основаны рекомендации

- C. Стоимость терапии
- D. Частоту применения препарата в клинике
2. Что обозначает класс рекомендации I?
- A. Вмешательство может быть полезным, но не обязательно
- B. Вмешательство не рекомендуется
- C. Вмешательство следует применять, польза доказана
- D. Вмешательство имеет ограниченные доказательства
3. Какой уровень доказанности соответствует систематическим обзорам РКИ или нескольким качественным РКИ?
- A. C
- B. B
- C. A
- D. III
4. Класс рекомендации IIb означает:
- A. Вмешательство обязательно к применению
- B. Вмешательство может рассматриваться, эффективность менее доказана
- C. Вмешательство не рекомендуется
- D. Вмешательство имеет высокий уровень доказательности
5. Класс III в рекомендациях означает:
- A. Рекомендовано применять
- B. Может быть полезно
- C. Не рекомендуется, польза отсутствует или вмешательство вредно
- D. Используется только в экспериментальных исследованиях
6. Какой уровень доказанности соответствует ограниченным данным или мнению экспертов?
- A. A
- B. B
- C. C
- D. I
7. Пример вмешательства с классом I и уровнем доказанности A:
- A. Назначение аспирина после перенесенного инфаркта миокарда
- B. Использование нового анти гипертензивного препарата при неясных показаниях
- C. Применение антибиотиков при вирусной инфекции без осложнений
- D. Применение экспериментального препарата без РКИ
8. Соотношение уровней доказанности и классов рекомендаций показывает:
- A. Уровень доказанности определяет практическую значимость
- B. Класс рекомендации определяет уровень доказанности
- C. Уровень доказанности оценивает качество данных, класс рекомендации

— практическую применимость

D. Не имеет клинического значения

9. Уровень доказанности В обычно основан на:

A. Нескольких качественных РКИ или хорошо проведенных когортных исследованиях

B. Систематических обзорах

C. Экспертном мнении без исследований

D. Исторических данных

10. Какое утверждение верно для класса IIa рекомендации?

A. Вмешательство не рекомендуется

B. Вмешательство следует применять обязательно

C. Вмешательство может быть полезным, польза превышает риск

D. Вмешательство вредно.

Глава II

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

Для того, чтобы воспользоваться доказательной информацией ее следует найти. Где и как можно найти эту информацию? Мы прекрасно знаем, что в настоящее время любую научную информацию можно найти в Интернете. Существующие источники доказательств прошли критическую оценку и большинство из них доступны в электронном виде. Постоянно обновляемые компьютерные базы данных позволяют осуществлять оперативный поиск необходимой информации. К источникам исследовательских данных относятся: журналы; электронные базы данных; материалы конференции; текущие публикации; библиографические ссылки; книги; регистрационные списки исследований; материалы, публикуемые фармацевтическими компаниями и фирмами – производителями медицинской аппаратуры; личный контакт с коллегами и исследователями.

3.1 Базы данных

Электронные базы данных делятся на первичную, вторичную и третичную источники информации.

Первичная литература — включает в себя статьи из журналов и неопубликованные результаты исследований, которые можно получить в редакциях журналов и в службах, публикующих полные статьи. Преимущества: позволяет получить наиболее полную информацию по вопросу, так как все данные, представленные в статье, доступны для читателя. Недостатки первичной литературы заключаются в том, что читатель должен

обладать соответствующими навыками оценки статей, а также иметь достаточно времени для внимательного прочтения и анализа. Перечень основных первичных информационных ресурсов: Британский медицинский журнал, Ланцет - Журнал Американской Медицинской Ассоциации. Medline, Embase и другие относятся к базам данных, содержащие первичную информацию.

Вторичная литература - включает в себя реферативные издания, в которых представлены ссылки и краткие обзоры статей. Обычно это публикуется в бюллетенях, в электронных базах данных и в Интернете. Преимущества: легко доступная и простая для прочтения информация. Недостатки: длительный период времени между исходной публикацией и переизданием в бюллетене или службой публикации рефератов. Перечень основных вторичных информационных ресурсов: Cochrane Library, Best evidence, Clinical evidence, UpToDate (информация отобрана, т.е. подвергнута анализу и синтезу. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)—Администрация по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA)—Третичные информационные источники — включают в себя опубликованные учебники, которые могут быть прекрасным источником информации, если при их написании использованы признанные и современные источники. Преимущества: легко доступная информация, не требуется много времени для прочтения и усвоения информации.

Недостатки: невозможность доступа к исходным источникам информации; субъективность, привносимая автором текста; устаревание информации вследствие значительного времени, которое требуется для публикации текста.

Поиск литературы делится на поиск библиографических данных и поиск собственно текстов статей, книг и пр. Поиск библиографических данных, особенно если это касается иностранной литературы, особого труда не составляет. Сложнее дело обстоит с получением полных текстов статей. Базы данных международной литературы включают MEDLINE, EMBASE, Кокрановский центральный регистр контролируемых испытаний (CENTRAL), Web of Science, CINAHL, LILACS, PsycINFO, Google и другие.

MEDLINE является первым представителем баз данных медицинской информации, в настоящее время включает более 4000 международных журналов. В настоящее время MEDLINE доступна бесплатно для поиска через Интернет как для специалистов, так и для широкой публики. По тематике MEDLINE включает широкий спектр областей, относящихся к биологии и медицине: научные исследования и их методология, клиническая практика,

медсестринское дело, стоматология, фармакология, ветеринария, а также смежные дисциплины, в частности, медицинские аспекты биологии, зоологии, ботаники и охраны окружающей среды.

MEDLINE включает бесплатную базу данных PubMed, а также базы данных оплаты Ovid (Ovid Technologies, Inc.) и WinSPIRS (SilverPlatter Information), предоставляемые компаниями со специальными стратегиями поиска. Evidence – based Medicine Reviews from Ovid Technologies (www.ovid.com) содержит несколько электронных баз данных, включая и специализированные. PubMed – это поисковая система разработанная в Национальном Центре Биотехнологической Информации (National Center for Biotechnology Information – NCBI), который является подразделением Национальной Медицинской Библиотеки США (National Library of Medicine – NLM), являющейся частью Национального Института Здоровья США (National Institutes of Health – NIH). Поиск через PubMed осуществляется по следующим базам данных MEDLINE: (Медлайн), PreMEDLINE, издательские описания. PreMEDLINE – файл библиографических описаний, введенных в базу данных сравнительно недавно и еще не прошедших процедуры индексирования.

EMBASE – база Excerpta Medica, охватывающая в первую очередь, лекарственные препараты и фармакологию, а также другие биомедицинские дисциплины: биохимию, клиническую медицину, судебную медицину, педиатрию, фармацию, фармакологию и лекарственную терапию, фармакоэкономику, психиатрию, здравоохранение, биомедицинскую инженерию и инструментарий, окружающую среду.

MEDLINE, EMBASE и CENTRAL это группа «основных» баз данных, в которые также входят корейские базы данных, такие как KoreaMed, KMBase, KISS и NDSL. Термин «стандарт», представляющий стандартную область обзора литературы, включает в себя ручной поиск основных журналов и поиск баз данных, которые не являются «основными» (Web of Science, DARE, CINAHL и PsycINFO).

The Cochrane Library (www.update-software.com) – это электронная база данных, называемая Кокрановской библиотекой. Содержащиеся в библиотеке систематические обзоры содержат строго доказанные научные факты.

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. Ее основная задача – собирать новейшую, достоверную информацию о результатах медицинских вмешательств. Кокрановский систематический обзор, в отличие от обычного обзора литературы, строится по более жестким правилам. Эти правила ограничивают круг исследований, результаты которых могут быть использованы для написания обзора. 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.

SCOPUS — мультидисциплинарная библиографическая и реферативная база данных и инструмент для отслеживания цитируемости статей, опубликованных в научных изданиях. Scopus предлагает доступ к более чем 21 500 рецензируемым журналам, включая около 750 конференций, 360 торговых публикаций и около 4200 журналов открытого доступа. Scopus охватывает области науки, медицины, техники, социальных наук, искусств и гуманитарных наук. Разрабатывается и поддерживается издательством «Elsevier».

3.2 Стратегия поиска информации

Поиск в электронных базах данных начинают с определения соответствующих теме обзора ключевых слов, далее, в зависимости от объема найденной информации, поиск можно конкретизировать, уточнив тип исследований и вмешательства, а затем выбрать только исследования на человеке. Из-за несовершенной индексации заключительный этап поиска должен включать как ключевые слова из списка индексируемых рубрик, специфичные для каждой базы данных, так и ключевые слова, встречающиеся в тексте статей. Для определения наиболее подходящих ключевых слов, предварительно изучают статьи, удовлетворяющие критериям включения. Затем проводят поиск статей, опубликованных в последние годы, и, в соответствии с выявленными данными, ключевые слова изменяют. В идеальном случае нужно проверить полноту электронного поиска, сравнивая его результаты с результатами ручного поиска в отобранных журналах.

Стратегия изучения литературы

Несмотря на то, что вокруг нас имеется бесчисленное количество информации, усилия и время, которые мы можем решить по любому вопросу, ограничены. Поэтому необходимо понять различные стратегии поиска и разработать соответствующую стратегию опроса не только для определения как можно большего количества информации, но и для быстрого обнаружения полезной информации и в то же время исключить необоснованную или ненадлежащую информацию.

Стратегии опроса классифицируются как стратегии повышения чувствительности и стратегий для повышения специфичности. Чувствительность определяется как возможность определения соответствующих исследований, поиск всех статей, относящихся к теме, без пропусков. Опрос с высокой чувствительностью - это всеобъемлющий опрос, который обязательно включает в себя неактуальные статьи. Специфика определяется как возможность исключения нерелевантных исследований и стратегия исключения статей, которые не имеют отношения к теме. Стратегия повышения чувствительности направлена на включение важных исследований по определенной теме, и одним из примеров является исследование, посвященное теме исследования. Гармонизирующая чувствительность и специфичность требуются в стратегии обследования. Тем не менее, стратегия обследования для повышения чувствительности используется для исследований литературы, систематических обзоров литературы и разработки руководящих принципов клинической практики, в то время как стратегия обследования для повышения специфичности выбирается для литературных исследований знаний. Ручное обследование также необходимо в литературных исследованиях в дополнение к поиску с использованием баз данных. В ручном обзоре могут быть пересмотрены ссылки, приведенные в литературе, полученной в ходе обследования базы данных, или Индекс цитирования науки может использоваться для поиска соответствующей литературы. Поскольку важный журнал в текущем поле не может быть включен в базу данных, подлежащую обследованию, можно обратиться к эксперту в этой области. Если важный журнал не включен в базу данных, в этом журнале должно быть проведено ручное обследование.

Кроме того, опросы могут проводиться с использованием серой литературы, что означает литературу, которая не подвергалась экспертной оценке. Серая литература может включать отчеты и реестры клинических испытаний. Базы данных, специализирующиеся на серой литературе, включают Gray, NTS и PsycEXTRA [Marlborough HS. Accessing the literature: using

bibliographic databases to find journal articles. Part 1. Prim Dent Care. 2001;8:117-121.].

Инструменты поиска

Предметный указатель MeSH

Основа поиска в MEDLINE - индексация статей, выполняемая библиографами Национальной медицинской библиотеки США. Каждой журнальной статье, в зависимости от ее содержания (объекта, состояния или болезни, пола пациентов, возраста обследуемых, применяемого лекарственного средства, используемого диагностического прибора и т.д.), присваивается несколько "меток". Такими "метками" являются рубрики предметного указателя MeSH.

MeSH - Medical Subjects Headings (англ.) - предметные медицинские рубрики. MeSH всегда доступен на странице PubMed. В Государственной центральной научной медицинской библиотеке (ГЦНМБ) выполнен перевод MeSH на русский. Однако, качество этого перевода невысоко, и он во многом устарел.

MeSH - это стандарт индексации медицинских статей, сохраняющих преемственность. Рубрификация его тщательно разработана, доступна в алфавитном расположении рубрик и в виде дерева классификации. Так, термин "pneumonia" можно найти по алфавиту, а внутри этого раздела увидеть постоянную структуру, например Blood, Complication, Diagnosis, Diet Therapy, Drug Therapy, Epidemiology, Enzymology, Ethnology, Etiology и т.д. Обращение к MeSH необходимо, поскольку очень важно найти правильную главную рубрику. Перейдя в интерфейс MeSH, нужно ввести термин, который наилучшим образом описывает состояние, которое нас интересует, например "pneumonia", после чего можно увидеть список рубрик, в которые входит наш термин. В случае с пневмонией в списке 29 вложений: "Pneumonia", "Pneumonia of Swine, Mycoplasma", "Murine pneumonia virus" и т.д. Каждое вложение сопровождается определением и датой появления термина в MeSH. Например, понятие "Pneumonia, Ventilator-Associated" (пневмония, связанная с пребыванием на искусственной вентиляции легких) введено в 2007 г., "Pneumonia, Mycoplasma" (микоплазменная пневмония) - в 1980 г., "Pneumonia Aspiration" (аспирационная пневмония) - в 1966 г. Для перехода к списку статей необходимо пройти по ссылке "Links", расположенной справа от вхождения. Так, статей, которые мы находим по запросу "pneumonia" в MeSH, более 61 тыс. (к моменту, когда Вы будете проводить поиск, это число увеличится!). Для того чтобы найти нужную информацию, необходимо сузить поиск.

Операторы булевой логики

Оператор AND — «и» обозначает, что будут найдены статьи содержащие оба термина. Например, при поиске статей по лапароскопической холецистэктомии Вам надо написать следующий запрос: «laparoscopic AND cholecystectomy».

Оператор OR — «или» то есть когда надо подобрать статьи, содержащие и один и второй (логически) связанные термины. Например, необходимо подобрать статьи о применении холецистэктомии и холецистостомии, то есть все статьи, в которых содержатся первый или второй термин. Запрос будет выглядеть следующим образом: «cholecystectomy OR cholecystostomy». Оператор NOT — «не». Когда надо исключить заведомо ненужные темы. Например, вы ищите информацию о лапароскопической холецистэктомии, но Вам надо исключить все статьи о традиционной (лапаротомной) холецистэктомии. Запрос будет выглядеть так: «laparoscopic AND cholecystectomy NOT laparotomy». Для проведения поиска в большинстве электронных БД необходимо использовать операторы булевой логики (Джордж Буль — английский математик — 1815–1864 гг.): AND, OR, NOT

Официальные сайты и ресурсы клинических протоколов в КР

Доступ к протоколам, утверждённым Министерством здравоохранения КР:

- В справочной системе *MedElement* размещён раздел «Клинические протоколы. Кыргызская Республика» с руководствами по диагностике и лечению инфекционных и неинфекционных заболеваний: кашель, бронхит, синусит, туберкулёз и др.
- В другом разделе опубликованы *протоколы по 8 разделам* медицины (кардиология, пульмонология, эндокринология, неотложные состояния и др.).
- Эти документы подготовлены на основе приказов и официальных директив Минздрава КР, размещаются в электронном виде и доступны для скачивания и использования клиницистами.

Метод использования: врач вводит ключевое слово/тему (например, «ХОБЛ», «диабет») в строку поиска *MedElement*, выбирает протокол КР, изучает алгоритмы диагностики и лечения, скачивает PDF/электронный документ для практического применения и обучения.

Министерство здравоохранения Кыргызской Республики (Минздрав КР) Официальные клинические руководства и клинические протоколы размещаются на официальном сайте Минздрава после утверждения приказами (например, при разработке с участием Центра развития здравоохранения и медицинских технологий).

Как использовать: систематически проверять раздел нормативных актов и документов Минздрава КР — там публикуются актуальные протоколы и приказы об утверждении, которые являются *правовым основанием для применения в практике*.

Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниржарова

На сайте института представлены клинические протоколы и материалы по оценке и ведению отдельных состояний (например, рак шейки матки, профилактика венозных тромбозов и др.) в формате образовательных материалов.

Применение: использовать эти материалы для обучения и повышения квалификации, особенно по темам, где есть локальные потребности (акушерство, ПМСП и др.).

Методы поиска и использования клинических протоколов и информации

Поисковые системы и справочные базы

1. *MedElement* — профессиональная справочная система для врачей с клиническими протоколами, рекомендациями, справочниками заболеваний и лабораторных показателей.

Как использовать:

- Ввести ключевые термины (например, «диагностика пневмонии», «пульмонология»).
- Выбрать релевантный протокол/руководство.
- Скачать или сохранить для офлайн-работы.

2. *Базы данных PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrane* — для поиска последних публикаций, систематических обзоров, мета-анализов (не специфичны для КР, но ключевые для доказательной медицины).

Как применять: формулировать PICO-вопрос, фильтровать по типу исследования и уровню доказательности.

Методы эффективности поиска

Формулирование клинического вопроса по PICO (Patient/Problem — Intervention — Comparison — Outcome) — для более точного поиска в PubMed и специализированных системах.

Адаптация существующих руководств

В КР допускается адаптация международных клинических руководств с использованием методологии ADAPTE при формировании локальных протоколов.

Регулярное обновление

Систематически проверять обновления на MedElement и официальном портале Минздрава КР, чтобы иметь доступ к последним версиям протоколов.

Что такое «MedIQ» и как это связано с медицинской информацией

Термин «MedIQ» может встречаться в разных контекстах — важно понимать отличие:

1) MedIQ как инструмент проверки лекарств

Существуют платформы (например, *mediqlab.com*), которые позволяют проверять эффективность и безопасность лекарственных препаратов с опорой на исследования и анализ данных. Как использовать: этот тип ресурса помогает оценивать доказательную базу эффективности ЛС, дополняя клинические протоколы.

2) MedIQ как цифровые решения и телемедицина

Разные продукты под названием *MedIQ* (например, платформы по удалённому мониторингу пациентов, EHR/EMR системы, приложения для записи на приём) не обязательно являются источниками доказательной литературы или клинических руководств, но могут использоваться в практической клинической работе для управления данными пациентов и коммуникации. Важно: такие платформы лучше рассматривать как инструменты управления клинической информацией, а не источники доказательных рекомендаций.

eLIBRARY (eLIBRARY.RU)

eLIBRARY — крупнейшая российская электронная научная библиотека, содержащая медицинские и биомедицинские публикации, включая журналы, диссертации, обзоры и клинические исследования. Ресурс широко используется в странах СНГ, включая Кыргызскую Республику, как дополнительный источник научной медицинской информации.

Какая информация доступна в eLIBRARY

В *eLIBRARY* представлены:

- оригинальные клинические исследования;
- обзорные статьи и аналитические публикации;
- диссертации и авторефераты по медицинским специальностям;
- статьи из рецензируемых журналов;
- публикации по организации здравоохранения, клинической эпидемиологии, фармакотерапии.

Особую ценность *eLIBRARY* представляет для:

- анализа региональных и постсоветских данных;

- изучения публикаций на русском языке;
- поиска научных работ по темам, недостаточно представленным в PubMed.

eLIBRARY и доказательная медицина

- Следует учитывать, что *уровень доказательности публикаций в eLIBRARY неоднороден*. В библиотеке представлены как качественные исследования, так и работы с ограниченной методологией.
- Поэтому использование eLIBRARY в доказательной медицине *обязательно должно сопровождаться критической оценкой качества исследований*.

Методы эффективного поиска информации в eLIBRARY

Формулирование запроса

Рекомендуется использовать:

- ключевые медицинские термины;
- синонимы;
- названия заболеваний и вмешательств.

Пример:

«сердечная недостаточность», «обструктивное апноэ сна», «иммуновоспалительные маркеры»

Фильтрация результатов

В eLIBRARY целесообразно применять фильтры:

- по типу публикации (статья, обзор, диссертация);
- по году публикации (предпочтительно последние 5–10 лет);
- по тематике (медицина, клинические исследования).

Критическая оценка публикаций

При отборе статьи необходимо оценивать:

- дизайн исследования (РКИ, когортное, обзор);
- размер выборки;
- наличие контрольной группы;
- статистическую обработку данных;
- конфликт интересов.

Важно: публикации без чёткого описания методологии не должны использоваться как основание для клинических решений.

Роль eLIBRARY в клинической практике в КР

eLIBRARY рекомендуется использовать:

- как *дополнительный источник информации* при разработке методических материалов;
- для *научной и диссертационной работы*;
- при подготовке обзоров литературы;

- для анализа опыта стран СНГ.
- eLIBRARY не заменяет:
 - клинические протоколы КР;
 - систематические обзоры Cochrane;
 - международные клинические рекомендации (NICE, ESC, WHO).

Быстрый список полезных сайтов для медиков

Категория	Сайт/Ресурс	Применение
Клинические протоколы КР	MedElement (раздел КР)	Руководства по диагностике и лечению заболеваний КР
Официальные документы	Минздрав КР — нормативные акты и публикации	Официальные протоколы и приказы
Образовательные/методические	КГМИПК им. С.Б. Данирярова	Материалы для обучения и практики
Международные исследования	PubMed, Cochrane	Академические публикации и обзоры
Справочные системы	MedElement справочники	Заболевания, лаборатория, термины

Сравнительная характеристика источников

Источник	Основное назначение	Роль в ДМ
Клинические протоколы КР	Стандарты лечения	Основной практический инструмент
PubMed / Cochrane	Высокий уровень доказательств	Основа доказательной медицины
MedElement	Клинические алгоритмы	Практическое применение
eLIBRARY	Русскоязычная научная база	Дополнительный источник
MedIQ / MedElement (справки)	Быстрый доступ к данным	Вспомогательный инструмент

Тестовые вопросы

- 1) Основные источники поиска систематических обзоров или РКИ.
1. Кокрановская электронная библиотека, Best Evidence, Medline и Embase

2. Medical World Search, Medlinks
3. InfoSeek, MedHunt, Yahoo Health
4. WHOSIS, Consilium-Medicum

2) Способы поиска медицинской информации.

Отметьте некорректный способ.

1. По ключевому слову или фразе.
2. В предметных каталогах поисковой машины.
3. В предметных каталогах, имеющих оценку качества информации.
4. Использование специальных компьютерных терминов.
5. По проблеме.

3) Что не относится к средствам поиска в PubMed?

1. Journal Browser.
2. MeSH Browser.
3. Excite.
4. Single Citation Matcher.

4) Базы данных, в которых представлены материалы, соответствующие критериям высокого методологического качества:

1. Clinical Evidence.
2. Best Evidence.
3. Кокрановская библиотека, MEDLINE.
4. EMBASE.
6. Всё вышеперечисленное.

5) Кокрановская база данных включает в себя:

1. Кокрановская база данных систематических обзоров, база данных рефератов обзоров эффективности.
2. Кокрановская база данных по методологии обзоров.
3. База данных, посвященных научному анализу.
4. Всё вышеперечисленное

6) Что обозначает оператор «AND»?

1. Будут найдены статьи содержащие оба термина.
2. Не будут найдены статьи содержащие оба термина.
3. Надо исключить заведомо ненужные темы.
4. Надо подобрать статьи, содержащие и один и второй связанные между собой термины.

7) Что обозначает оператор «OR»?

1. Надо подобрать статьи, содержащие и один и второй логически связанные термины.
2. Будут найдены статьи содержащие оба термина.
3. Надо исключить заведомо ненужные темы.
4. Всё вышеперечисленное.

8) Что обозначает оператор «NOT»?

1. Надо исключить заведомо ненужные темы.
2. Надо подобрать статьи, содержащие и один и второй логически связанные термины.
3. Надо исключить заведомо нужные темы.
4. Всё вышеперечисленное.

9) Что означает термин MeSH?

1. Стандарт индексации медицинских статей, сохраняющих преемственность.
2. Стандарт индексации медицинских статей, не сохраняющих преемственность.
3. Стандарт индексации схожих медицинских статей.
4. Операторы булевой логики.

10) Назовите операторы булевой логики.

1. «OR», «NOT», «MeSH»
2. «AND», «OR», Clinical Evidence
3. «OR», «NOT», «AND»
4. «AND», «OR», «Clinical Evidence», «MeSH».

Глава III

Доклинические и клинические исследования лекарственных средств: полный обзор

1. Доклинические исследования

Доклинические исследования — это первый этап разработки нового лекарственного средства (ЛС). На этом этапе изучается препарат до того, как он попадёт к людям. Цель — выявить потенциальные риски и убедиться в эффективности на безопасных моделях.

Основные задачи:

1. Оценка токсичности и безопасности

- Определяется, насколько вещество опасно для организма.
- Проверяется как острая токсичность (при однократном приёме), так и хроническая (при длительном применении).

- Используются *клеточные линии и животные модели* (например, мыши, крысы, кролики).

2. Проверка эффективности

- Исследуется, как препарат воздействует на цели болезни (например, опухолевые клетки, вирусные инфекции, воспаление).
- Цель — определить, что препарат действительно работает, прежде чем давать его людям.

3. Фармакокинетические исследования

- Изучается, как организм *усваивает, распределяет, разрушает и выводит* лекарство (ADME: absorption, distribution, metabolism, excretion).
- Эти данные помогают понять, какую дозу безопасно давать человеку.

Пример: Перед испытанием нового противовирусного препарата на людях сначала проверяют, убивает ли он вирус в клетках и не вызывает ли токсичности у мышей.

Доклинические исследования проводятся в соответствии с международными стандартами **GLP (Good Laboratory Practice)**.

Основные фазы доклинических исследований

Исследования in silico

Доклинический процесс начинается с этапа компьютерного моделирования — исследований *in silico*. На этом уровне применяются математические и биоинформатические модели, позволяющие прогнозировать взаимодействие молекулы с биологическими мишенями, оценивать возможную токсичность и фармакокинетические параметры.

Использование *in silico*-подходов позволяет существенно сократить число неэффективных или потенциально опасных соединений ещё до начала лабораторных экспериментов.

Исследования in vitro

Следующий этап включает лабораторные исследования *in vitro*, которые проводятся на клеточных культурах, тканевых моделях или изолированных биохимических системах. На этом этапе изучается биологическая активность вещества, его селективность, а также возможные цитотоксические эффекты.

Исследования *in vitro* позволяют:

- подтвердить предполагаемый механизм действия;
- выявить ранние признаки токсичности;
- определить перспективность дальнейших исследований *in vivo*.

Исследования in vivo

Ключевым этапом доклинического цикла являются исследования *in vivo*, проводимые на лабораторных животных. Обычно используются как минимум два биологических вида, что необходимо для более надёжной оценки потенциальных эффектов у человека.

В рамках *in vivo*-исследований изучаются:

- фармакодинамические эффекты препарата;
- фармакокинетика (всасывание, распределение, метаболизм и выведение);
- дозозависимость эффекта;
- системные и органоспецифические реакции.

Токсикологические исследования

Токсикологическая оценка занимает центральное место в доклиническом этапе, поскольку именно она определяет допустимость перехода к клиническим исследованиям.

В рамках токсикологии изучаются:

- *острая токсичность* — реакция организма на однократное введение вещества;
- *подострая и хроническая токсичность* — последствия многократного и длительного применения;
- *генотоксичность и мутагенность* — способность вещества вызывать повреждения генетического материала;
- *канцерогенность* — потенциальный риск развития опухолей;
- *репродуктивная и эмбриотоксичность* — влияние на фертильность и внутриутробное развитие.

Полученные данные позволяют выявить органы-мишени токсического действия и определить безопасные диапазоны доз.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Отдельное значение имеют исследования фармакокинетики и фармакодинамики, которые позволяют установить взаимосвязь между концентрацией препарата в организме и его биологическим эффектом.

На основании этих данных:

- рассчитывается начальная доза для клинических испытаний;
- прогнозируется кратность приёма;
- оценивается риск кумуляции и лекарственных взаимодействий.

Завершение доклинического этапа

По завершении всех доклинических исследований формируется *комплексный доклинический отчёт*, который включает результаты фармакологических, токсикологических и фармакокинетических исследований. Этот документ

подаётся в регуляторные органы и служит основанием для принятия решения о начале клинических исследований I фазы.

Таким образом, доклинический этап представляет собой не просто подготовительную стадию, а *ключевой элемент системы доказательной медицины*, обеспечивающий научную обоснованность и безопасность последующего клинического применения.

Клинические исследования

Переход от доклинического этапа к клиническим исследованиям знаменует собой принципиально новый уровень изучения лекарственного средства или медицинской технологии. Если доклинические исследования направлены на оценку потенциальной безопасности и биологической активности, то клинические исследования призваны ответить на ключевой вопрос: *насколько эффективно и безопасно вмешательство при применении у человека*.

Клиническое исследование является основным источником доказательств в доказательной медицине и проводится в строгом соответствии с международными этическими и научными стандартами.

Общие принципы клинических исследований

Клиническое исследование — это систематическое научное изучение лекарственного средства, медицинского изделия или метода лечения с участием добровольцев или пациентов, проводимое по заранее утверждённому протоколу.

Основными принципами клинических исследований являются:

- приоритет безопасности и прав пациента;
- научная обоснованность дизайна исследования;
- воспроизводимость и достоверность результатов;
- соблюдение стандартов **Good Clinical Practice (GCP)**.

Каждое клиническое исследование начинается только после одобрения этического комитета и получения информированного добровольного согласия участников.

Фазы клинических исследований

Классически клинические исследования подразделяются на четыре последовательные фазы, каждая из которых имеет собственные цели и задачи.

Фаза I: первичная оценка безопасности

Фаза I является первым этапом применения исследуемого препарата у человека. Как правило, в исследовании участвуют *здоровые добровольцы*, реже —

пациенты с тяжёлыми или неизлечимыми заболеваниями (например, в онкологии).

Основные задачи фазы I:

- оценка безопасности и переносимости;
- выявление побочных эффектов;
- изучение фармакокинетики и фармакодинамики;
- определение диапазона безопасных доз.

Число участников обычно невелико и составляет от 20 до 80 человек. Полученные данные используются для обоснования доз и режимов введения на следующих этапах.

Фаза II: оценка эффективности и уточнение безопасности

Фаза II проводится у пациентов с заболеванием, для лечения которого разрабатывается препарат. На этом этапе впервые оценивается *клиническая эффективность* вмешательства.

Основные задачи фазы II:

- подтверждение терапевтического эффекта;
- уточнение оптимальной дозы;
- дальнейшая оценка безопасности;
- анализ краткосрочных побочных реакций.

Исследования этой фазы часто имеют *рандомизированный и контролируемый дизайн*. Число участников обычно варьирует от 100 до 300 человек.

Фаза III: подтверждение эффективности и безопасности

Фаза III является ключевым этапом клинических исследований и основным источником доказательств для регистрации препарата.

Характерные особенности фазы III:

- участие большого числа пациентов (сотни или тысячи);
- многоцентровый характер;
- рандомизированный, двойной слепой дизайн;
- сравнение с плацебо или стандартом лечения.

Цели фазы III:

- окончательное подтверждение эффективности;
- выявление редких и отсроченных побочных эффектов;
- оценка соотношения польза–риск.

Результаты фазы III служат основой для подачи регистрационного досье в регуляторные органы.

Фаза IV: пострегистрационные исследования

Фаза IV проводится после регистрации и внедрения препарата в клиническую практику. Эти исследования часто называют *постмаркетинговыми*.

Основные задачи фазы IV:

- выявление редких и долгосрочных нежелательных реакций;
- оценка эффективности в реальной клинической практике;
- изучение новых показаний;
- анализ лекарственных взаимодействий.

Фаза IV играет важную роль в фармаконадзоре и непрерывной оценке безопасности лекарственных средств.

Дизайн клинических исследований

Для получения достоверных результатов клинические исследования должны иметь корректный дизайн. Наиболее значимыми элементами являются:

- *рандомизация* — случайное распределение участников по группам;
- *контроль* — наличие группы сравнения;
- *ослепление* — скрытие информации о назначенном вмешательстве;
- *чётко определённые конечные точки (outcomes)*.

Выбор дизайна напрямую влияет на уровень доказательности полученных результатов.

Этика клинических исследований

Этические аспекты клинических исследований регламентируются международными документами, включая Хельсинкскую декларацию. Каждый участник исследования имеет право на:

- полную информацию о целях и рисках;
- добровольное участие;
- отказ от участия без негативных последствий.

Этический контроль является неотъемлемой частью доказательной медицины.

Значение клинических исследований для доказательной медицины

Клинические исследования формируют научную основу:

- клинических протоколов;
- международных и национальных рекомендаций;
- стандартов диагностики и лечения.

Именно результаты качественно проведённых клинических исследований позволяют перевести экспериментальные данные в *безопасную и эффективную клиническую практику*.

Тестовые задания

1. Основной целью доклинических исследований является:

А. Изучение экономической эффективности препарата

В. Оценка безопасности и биологической активности до применения у человека

- C. Разработка клинических рекомендаций
 - D. Анализ предпочтений пациентов
2. Проведение доклинических исследований регламентируется стандартом:
- A. GCP (Good Clinical Practice)
 - B. GMP (Good Manufacturing Practice)
 - C. GLP (Good Laboratory Practice)
 - D. ISO
3. Какой вид доклинических исследований основан на компьютерном моделировании?
- A. In vivo
 - B. In vitro
 - C. In situ
 - D. In silico
4. На каком этапе доклинических исследований преимущественно изучается фармакокинетика препарата?
- A. In silico
 - B. In vitro
 - C. In vivo
 - D. На этапе подготовки регистрационного досье
5. Какое токсикологическое исследование направлено на выявление мутагенного действия вещества?
- A. Исследование острой токсичности
 - B. Хроническая токсичность
 - C. Генотоксичность
 - D. Репродуктивная токсичность
6. На какой фазе клинических исследований препарат впервые применяется у человека?
- A. Фаза II
 - B. Фаза III
 - C. Фаза I
 - D. Фаза IV
7. Основной целью клинических исследований II фазы является:
- A. Пострегистрационный мониторинг
 - B. Первичная оценка переносимости
 - C. Оценка эффективности и подбор оптимальной дозы
 - D. Регистрация лекарственного средства
8. Какой тип клинического исследования обеспечивает наивысший уровень доказательности?

- A. Серия клинических случаев
 - B. Когортное исследование
 - C. Рандомизированное контролируемое исследование
 - D. Экспертное мнение
9. Обязательным условием участия человека в клиническом исследовании является:
- A. Назначение лечащим врачом
 - B. Наличие тяжёлого заболевания
 - C. Подписание информированного добровольного согласия
 - D. Достижение определённого уровня образования
10. Основная цель клинических исследований IV фазы заключается в:
- A. Определении стартовой дозы препарата
 - B. Подтверждении эффективности на ограниченной выборке
 - C. Мониторинге безопасности и эффективности в реальной клинической практике
 - D. Изучении механизма действия препарата

Глава IV

ТИПЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Значимость клинических исследований заключается в том, что они необходимы в поиске эффективных и безопасных методов диагностики, лечения и профилактики и, на этой основе, создании клинических рекомендаций для широкого клинического применения. Использование принципов доказательной медицины предполагает сочетание оптимальных доказательств, полученных путем систематизированного анализа клинических исследований и индивидуального клинического опыта.

2.1 Дизайн клинических исследований

- план, проект, набросок, конструкция.

Протокол - это основной документ, определяющий порядок проведения исследования.

Клиническое исследование - это научное исследование, которое проводится с участием людей, с целью оценки эффективности и безопасности нового исследуемого лекарственного продукта, процедуры, нового лекарственного средства или устройства, которое находится в стадии разработки, но потенциально еще не одобрено органом здравоохранения.

Клиническое исследование всегда начинается с разработки протокола.

Пункты планирования клинического исследования:

- Формирование гипотезы;
- Цель исследования;
- Задачи исследования;
- Планирование этичных и эффективных способов контроля;
- Мощность и объем выборки;
- Методика отбора испытуемых (включения/исключения);
- Проведение вмешательства;
- Регистрация результатов;
- Статистическая обработка данных.

Исследователь еще до начала работы должен четко представить, что и как он будет делать на каждом этапе.

Формирование гипотезы:

Выдвижение гипотезы – это то, с чего начинается любое исследование. Гипотеза – это сформулированное предположение о наличии или отсутствии взаимосвязи между какими-то событиями. Гипотезы определяют целесообразность проведения новых исследований, способствуют развитию различных научных областей, позволяют проверить теории, на которых они основаны. В статистике существует понятие «нулевой гипотезы» – это предположения, что полученные в исследовании различия случайны и обычно нулевая гипотеза формулируется как «обратное» тому, что требуется доказать. Общеизвестное значение «Р» (англ. P-value) – это вероятность того, что сформулированная нами нулевая гипотеза верна. Т.е. при $p < 0,05$ вероятность менее 5%, что считается статистически значимым доказательством правильности утверждения, обратного нулевой гипотезе. Вероятности ошибки, при которой допустимо отвергнуть нулевую гипотезу и принять альтернативную гипотезу, зависит от каждого конкретного случая. Характером исследуемой ситуации в значительной степени определяется эта вероятность. Чем больше требуемая вероятность, с которой надо избежать ошибочного решения, тем более узкими выбираются границы вероятности ошибки, при которой отвергается нулевая гипотеза, так называемый доверительный интервал вероятности. Обычно в медицинских исследованиях используют 5% вероятность ошибки.

Цели исследования:

- Определение терапевтического эффекта лекарственного средства, процедуры, устройства по сравнению с контрольной группой;
- Оценка побочных эффектов;
- Изучение критериев качества жизни и оценка стоимости лечения.

Задачи исследования

Задачи исследования обязательно должны быть четкими и конкретными. До начала планируемого исследования все цели и задачи должны быть определены. Слишком много вопросов в рамках одного клинического исследования ставить не следует – это может быть причиной недостоверности полученных ответов на большинство из них.

Планирование эффективных и этических технологий контроля

Возможные исходные различия включаемых пациентов, известный эффект плацебо, влияния внешних, несвязанных с лечением, условий и факторов необходимо исключить при проведении клинических исследований. В связи с этим, с целью оценки воздействия изучаемого лечения при проведении контролируемых клинических исследований используют четыре типа технологий контроля:

1. Плацебо-контроль;
2. Контроль исходного состояния;
3. Активный контроль;
4. Контроль по архивным данным.

Плацебо-контроль (placebo control)

В данном типе наличие эффекта плацебо уже давно известно. При проведении клинических исследований необходимо помнить, что плацебо-контролируемые исследования позволяют довольно точно продемонстрировать эффективность проводимой терапии, однако технология плацебо-контроля является этической только в тех случаях, когда испытуемый не получает существенного вреда для здоровья, обходясь без лекарств. Плацебо – это пустышка, которая представляет собой неактивное средство, которое по форме, по запаху, по цвету, по вкусу и т. д. не отличается от основного изучаемого лекарственного препарата.

Контроль исходного состояния (baseline control)

Во всех клинических исследованиях использование метода контроля исходного состояния проводят, в той или иной форме. У каждого испытуемого оценка исходных данных должна проводиться до использования экспериментального лечения, причем оцениваться должны все параметры, так или иначе подверженные изменению на фоне проводимого лечения. При проведении любого клинического исследования определение исходных данных важно, так как при оценке безопасности и эффективности сравнение полученных результатов будет проводиться именно с параметрами, которые были до лечения.

Активный контроль (active control)

Исследуемое лечение при использовании технологии активного контроля

сравнивают с другим активным видом лечения, эффективность которого доказана относительно выбранных показаний. Данная технология используется когда применение плацебо неэтично, когда сравнение эквивалентности необходимо по причинам ценообразовательного характера, когда эффективность эквивалентных средств уже доказана и идет поиск других достоинств новых препаратов.

Технология контроля по архивной статистике (historical control)

При использовании технологии контроля по архивной статистике полученные в экспериментальном исследовании результаты сравнивают с уже имеющимися статистическими данными исходов изучаемого заболевания, с ранее изученными способами лечения. Когда эффективность метода лечения определенного заболевания еще не существует, а изучаемый в экспериментальном исследовании способ терапии сравнивается с прежними методами лечения, тогда обычно используется данная технология контроля.

Мощность и объем выборки

Во всех клинических исследованиях без исключения, исследователь никогда не имеет в своем распоряжении всей популяции или генеральной совокупности. Исследователи имеют дело с выборкой из этой генеральной совокупности. Любая выборка экстраполирует генеральную совокупность с заведомыми погрешностями и искажениями, степень выраженности которых необходимо понимать и учитывать при перенесении результатов исследований на общую популяцию. Поэтому очень важно определиться с необходимым объемом выборки, т.е. количеством участников исследования на этапе планирования исследования. Объем выборки должен быть достаточным для формирования статистически значимого заключения о различиях в эффектах разных способов терапии или об эффективности проводимого лечения. Одна из основных задач на этапе планирования клинических исследований - статистически правильный расчет выборки. Чаще всего на практике эта задача решается без использования соответствующих математических формул и правил статистики, а решается основываясь на прошлом опыте проведения подобных исследований. Необходимо отметить, что исследования, имеющие чрезмерно большую численность включенных больных, также 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 являются неэтичными считаются как.

Выборка бывает:

- *Вероятностная* – это выборка, вероятность попадания в которую для каждого индивидуума известна заранее;

- *Выборка случайная* – такая выборка, вероятность попадания в которую для каждого индивидуума в популяции одинакова.
- *Выборка смещенная* – это такая выборка, которая систематическим образом отличается от популяции, представляющей предмет исследования, или от популяции, по отношению к которой должны применяться результаты исследования.
- *Стратифицированная случайная* – это такая выборка, при которой происходит деление популяции на четкие подгруппы. По важным характеристикам: пол, возраст, социально-экономическое положение. Затем отбирается случайная выборка из каждой подгруппы (страты).

Методика отбора испытуемых (критерии включения/исключения):

Обычно критерии включения/исключения определяются, исходя из следующих показателей:

- пол;
- возраст;
- диагноз;
- анамнез заболевания;
- тяжесть заболевания;
- длительность заболевания;
- предшествующие виды лечения.

Критерии включения – определяют главные характеристики, которые должны быть представлены в интересующей исследователя конкретной группе больных.

Критерии исключения – направлены на обеспечение безопасности исследований. Направлены на исключение тех пациентов у которых действие лекарственных препаратов может привести к проблемам со здоровьем.

После изучения протокола, уполномоченные этические комитеты и органы здравоохранения проводят оценку адекватности поставленных методических подходов и научных задач, эффективности мер по защите прав участников исследования после чего принимают решение о возможности проведения клинического исследования. Протокол служит руководством для исследователей во время проведения исследования и позволяет унифицировать работу исследовательских центров по всему миру. После завершения исследования протокол является документом, на основании которого исследование проверяют аудиторы и инспекторы уполномоченных органов здравоохранения.

Способ проведения научного исследования в клинике. Каждое исследование имеет свою структуру, которая включает способы выбора участников,

разделения на подгруппы, применение исследуемых вмешательств, учет дополнительных факторов влияния, сбор данных, их анализ, соблюдение этических норм.

При формировании групп сравнения учитывают не только стадию заболевания, на которой пациент включен в исследование, но и этап лечения (до начала или в процессе, повторный курс терапии, длительность болезни). Основная группа и группа сравнения не должны отличаться по критериям включения и исключения. Кроме того, группы должны быть репрезентативными - характеристики участников должны быть аналогичными социально-демографическим и клиническим характеристикам популяции, на которую планируют проецировать результаты исследования.

Дизайн конкретного клинического исследования зависит от целей преследуемых исследованием. Рассмотрим три распространенных варианта дизайна:

- клиническое исследование в одной группе;
- клиническое исследование в параллельных группах;
- клиническое исследование в «перекрестной модели».

Клиническое исследование в одной группе

При проведении исследования в одной группе все испытуемые получают одно и то же экспериментальное лечение. Эта модель исследования направлена на то, чтобы сравнить результаты лечения с исходным состоянием. Таким образом, испытуемых не рандомизируют по группам лечения.

Клиническое исследование в параллельных группах

При проведении клинических исследований в параллельных группах испытуемые двух или более групп получают различную терапию. Для достижения статистической достоверности испытуемые распределяются по группам методом случайного распределения - рандомизации.

Рандомизация

"Перекрестная" модель

В отличие от планов исследований в параллельных группах, "перекрестные" модели позволяют оценить эффекты, как изучаемых лекарственных препаратов, так и сравнительных курсов лечения на одних и тех же испытуемых. Испытуемых рандомизируют в группы, в которых проводят одинаковое курсовое лечение, но с различной последовательностью. Как правило, между курсами необходим "отмывочный" период для того, чтобы показатели у пациентов вернулись к исходным, а также для того, чтобы исключить нежелательное влияние остаточных явлений предшествующего лечения на эффекты последующего.

Протокол большого исследования может разрабатываться несколько лет, участие в работе над ним принимают не только сотрудники компании-спонсора, но и внешне консультанты.

Формат и содержание протокола клинического исследования, спонсируемого фармацевтической компанией стандартизован и должен соответствовать положениям ICH GCP. Правила GCP – это свод положений, в соответствии с которыми планируются и проводятся современные клинические испытания, анализируются и обобщаются их результаты. Это руководство по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registrations of Pharmaceuticals for Human Use, ICH). Стандарт GCP устанавливает гармонизированные правила для планирования, проведения, завершения, проверки, анализа результатов, составления отчетов и ведения документации. Соблюдение этических принципов является неотъемлемым атрибутом клинических испытаний по принципам GCP.

Сформулировав правильный вопрос, необходимо найти и критически оценить найденную информацию. Т.е. необходимо вкратце рассмотреть основной инструмент поиска информации и основные критерии убедительности научных доказательств. Эти два аспекта связаны между собой. Ориентируясь на PICO, почти всегда можно обнаружить большой объем материалов, что вынуждает врача отказаться от их анализа в пользу работы с очередным пациентом, ожидающим его внимания. Для того, чтобы сократить объем анализируемого материала, нужно исключить исследования второстепенные, методически несовершенные, недостаточно доказательные. Это можно сделать, если брать во внимание только исследования самые доказательные. В связи с этим необходимо провести классификацию исследований. И лишь затем перейти к практическим приемам поиска и критической оценки информации о лечебном или профилактическом вмешательстве. Во многом доказательная медицина развивалась на основе эпидемиологических исследований и многие термины и методы, используемые в доказательной медицине, взяты из эпидемиологии.

2.2 Виды эпидемиологических исследований.

Во многом на основании эпидемиологических исследований развивалась доказательная медицина и многие термины и методы, используемые в доказательной медицине, взяты из эпидемиологии. При обсуждении принципов доказательной медицины можно услышать возражение, что они ставят под

сомнение значение медицинских знаний, которые накапливались много лет. Это не совсем так. Все медицинские вмешательства такие как лечебные, профилактические, диагностические можно разделить на две группы:

1. Вмешательства с очевидной эффективностью (эффект вмешательства столь велик, что не требует оценки путем проведения специальных клинических исследований). Примеры: наложение жгута при массивном наружном кровотечении из сосудов конечностей, извлечение инородного тела из глотки.
2. Вмешательства с неочевидной эффективностью (эффект вмешательства не является очень большим). Таково, к сожалению, большинство медицинских вмешательств. Примеры: антибиотики, гипотензивные средства, гипогликемические препараты.

В зависимости от *методического подхода к исследованию со стороны исполнителя* различают:

1. *Пассивные исследования* (без активного вмешательства исследователя в изучаемую совокупность или окружающую ее среду);
2. *Активные исследования*;
3. *Поисковые эксперименты* (создание специальных условий для совокупности или устранение действия факторов внешней среды);
4. *Управляемые эксперименты* (внесение коррекции в методику исследования в зависимости от получаемых результатов).

По *характеру вмешательства* на:

1. *Эмпирические или обсервационные*;
 2. *Экспериментальные*.
1. Обсервационные:

А) *Описательные (дескриптивные)*: описание случаев (случай из практики), исследование серий случаев, корреляционные исследования, опросы.

Б) *Аналитические*: «случай-контроль», когортные исследования (проспективные, ретроспективные, смешанные); одномоментные исследования.

2. *Экспериментальные*: полевые (профилактические); клинические; неконтролируемые; контролируемые; рандомизированные; нерандомизированные.

С точки зрения *продолжительности наблюдения за состоянием здоровья изучаемого контингента* эпидемиологические исследования могут быть:

1. *Одномоментными* (поперечные, трансверзальные);
2. *кросс-секционные* — (cross-sectional);
3. *продольные* (лонгитудинальные—longitudinal).

Термины «*проспективный*» и «*ретроспективный*» употребляются в зависимости от отношения характеризуемого явления (случай заболеваний, смерти) к прошлому или будущему времени. В проспективном исследовании

исследователь может планировать и контролировать методы проведения обследования, имея в виду цель исследования. В ретроспективном исследовании данные уже собраны и могут быть не полными или собраны не совсем в том плане, который предусматривается данным исследованием.

В зависимости от сферы использования результатов научные исследования разделяют на фундаментальные, прикладные и разработки.

Фундаментальные научные исследования - это экспериментальные или теоретические исследования, направленные на получение принципиально новых знаний о закономерностях развития природы, общества, человека, их взаимосвязи. Они могут заканчиваться рекомендациями относительно постановки прикладных исследований для определения возможностей практического использования полученных научных знаний, научными публикациями.

Прикладные научные исследования - это научная и научно-техническая деятельность, направленная на получение и использование знаний для практических целей, поиск наиболее рациональных путей практического использования результатов фундаментальных научных исследований в народном хозяйстве.

Обсервационное исследование (observational study) - это исследование без преднамеренного вмешательства, проводящий его исследователь является наблюдателем: фиксирует информацию о пациентах, получавших или не получавших какой-либо вид терапии. Распределение больных в группы при этом зависит от предпочтений больного или врача. Это исследования без преднамеренного вмешательства в естественное течение и развитие заболевания. Обсервационное исследование может быть, как «поперечным» (одномоментным), так и «продольным» (относительно времени). Поперечное исследование, при котором происходит однократное измерение показателей и определение связи между ними, являются наиболее ненадежными с точки зрения доказательной медицины. Сравнение показателей, полученных в разные моменты времени при продольном исследовании, уменьшает вероятность ошибки. Наиболее достоверные данные можно получить при проведении обсервационного исследования в специально сформированной группе. Выбор времени наблюдения осуществляется в зависимости от длительности наблюдаемого процесса и в остальном ничем не ограничено. Метод исследования разнообразной популяции в одной временной отметке с целью сбора данных о людях на различных стадиях жизни или в различных обстоятельствах. Метод контрастирует с лонгитюдными исследованиями, направленными на изучение группы в течение какого-либо периода времени для наблюдения за процессом развития и влияния, изменяющихся ситуаций.

Преимущества кросс-секционного исследования: более быстрое, не зависит от изменяющихся методов или изучаемых групп, уменьшает посторонние переменные, воздействующие по прошествии какого-либо срока. Но есть и недостаток — изменение невозможно оценить.

Описательные исследования используются при анализе структуры заболеваемости по нозологическим формам болезней, при заболеваемости некоторыми болезнями – по территории, группам населения, отдельным коллективам, по времени возникновения заболеваний. Для эпидемиологов дискриптивные исследования являются первой ступенью в определении факторов риска, на которые можно воздействовать для уменьшения частоты заболеваний или предупреждения их развития. Источниками информации для описательных исследований являются: результаты переписи населения, данные статистических форм (по заболеваемости и смертности), опрос населения, клинические данные (истории болезней, амбулаторные карты).

Наиболее простой вариант описательного исследования – описание случая (case report/study) или серии случаев с одним типом вмешательства (case series). Этот дизайн позволяет изучить клиническую картину, он незаменим при редко встречающихся болезнях, заболеваниях с не типичными проявлениями, редкими нежелательными явлениями. Описание серии случаев помогает оценить результаты типичных (традиционных) вмешательств в ежедневной клинической практике. Отличием таких исследований является не планирование изучения действия какого-то фактора или эффективности вмешательства, а анализ уже имеющегося исхода заболевания. При таком типе исследования не используется группа сравнения, а множество вмешивающихся факторов ограничивают выводы о причинно-следственных связях между терапией и ее эффективностью.

Корреляционные исследования определяют характеристики заболевания (частоту, распространенность) в зависимости от таких показателей как пол, возраст, социальный статус, диетические особенности, особенности медицинского обслуживания, географические особенности и т.д.

Преимущества корреляционных исследований:

- Низкая стоимость;
- Быстрота исследования;
- Доступность данных для проведения исследования.

Недостатки корреляционных исследований:

- Невозможность экстраполировать результаты исследований на отдельных индивидуумов;

- Отсутствие возможности контролировать влияние потенциальных confounding факторов;
- Полученные результаты могут скрыть реальные взаимоотношения между причиной и заболеванием.

Аналитическое исследование – это самый углубленный вид социологического анализа, ставящего своей целью не только описание структурных элементов изучаемого явления, но и выяснение причин, которые лежат в его основе и обуславливают характер, распространенность, остроту и другие свойственные ему черты. Задачи аналитических исследований – выявление территории риска, групп риска, времени риска. Описание интенсивности, динамики, пространственной характеристики и структуры заболеваемости (смертности). Более сложным вариантом обсервационного исследования не описательного, а аналитического плана, является исследование с дизайном **случай-контроль (case control study)**. Такое исследование, как правило, имеет ретроспективный характер (сравнение двух групп по архивным данным, воспоминаниям или суждениям) или же для сравнения берутся данные, полученные раньше у пациентов со схожими исходными данными (исторический или непараллельный контроль - *historical* или *nonconcurrent control*). При анализе эффективности вмешательства отталкиваются от знания исхода, оценивая влияние изучаемых факторов (оценка индивидуального риска). Ожидается увидеть причинно-следственную связь фактора с болезнью у лиц с патологией, а не у здоровых лиц.

Субъекты выбираются на основе того, есть ли (случай) или нет (контроль) у них определенной патологии (заболевания).



Преимущества исследований типа случай-контроль:

1. Возможность проведения данного исследования независимо от распространенности изучаемой болезни.

2. Поскольку исследование случай-контроль является ретроспективным, его проведение занимает относительно малое время.
3. Экономия времени означает, что исследования "случай-контроль" особенно полезны, когда от воздействия причины, до изучаемого исхода - проходит очень большой промежуток времени.
4. Для исследования случай—контроль характерны сравнительно небольшие экономические затраты.

Недостатки исследований типа случай-контроль:

1. В исследовании случай—контроль невозможно выявить редко встречающиеся причины болезни.
2. Зависит от воспоминания воздействия факторов в прошлом.
3. Не может устанавливать частоту заболеваний.
4. Обеспечение слепоты затруднено.
5. Трудно выбрать контрольную группу для сравнения.
6. Рандомизация не проводится.
7. Невозможность количественно оценить риск возникновения болезни (смерти) от предполагаемой причины. В исследовании количественно определяют лишь показатель «отношение шансов». В результате исследователь получает низкую достоверность выводов из-за высокой подверженности систематическим ошибкам.

Когортное исследование (cohort study), исследование в котором исходы заболевания, факторы, которые могут стать причиной конкретного клинического исхода, побочных реакций, осложнений, сравнивают у пациентов, получивших стандартное лечение, и тех, у кого применяли новый вид вмешательства. Единица такого исследования – индивид. Предварительного распределения на группы (рандомизации) в когортном исследовании не проводят, формируют клинические группы именно по наличию или отсутствию у них признаков, влияние которых будут анализировать, сравнивая возникновения затем событий (исходов) и оценивая причинно-следственные взаимоотношения. Эффективность такого исследования сомнительна в случае, если изучаемый исход встречается редко или необходим длительный период наблюдения.

В *проспективном когортном* исследовании когорты составляют в настоящем и наблюдают их в будущем.

Преимущества проспективного когортного исследования:

1. Свежие данные, отслеживание влияния фактора, возможность определения вмешивающихся факторов.
2. Считается информативным и достоверным (позволяет избежать систематические ошибки);

3. Единственный способ непосредственной оценки заболеваемости.

Недостатки проспективного когортного исследования:

1. Продолжительное время, результат долгое время остается не известным.
2. Дорогостоящий метод;
3. Большое количество участников;
4. Позволяет оценить связь только с факторами определенными в начале исследования.

В *ретроспективном (или историческом) когортном* исследовании когорту подбирают по архивным записям и прослеживают их исходы с того момента по настоящее время.

Преимущества: быстрее и дешевле чем проспективное исследование; эффективный для заболеваний с длительным латентным периодом.

Недостатки: не достаточно информации (плохое качество записей); часто информация по вмешивающимся факторам не доступна.

Экспериментальное исследование — сравнительное исследование при преднамеренном вмешательстве в одну из исследуемых групп (рандомизированный клинический эксперимент). Целью экспериментальных приемов является доказательство гипотез, количественная оценка эффективности средств и методов профилактики. Как правило, экспериментальные исследования подразумевают искусственное вмешательство в естественный ход событий («манипулирование» событиями), связанных со здоровьем человека и факторами на него влияющими.

Контролируемый эксперимент — это проспективное исследование, в ходе которого исследователь активно внедряет один или несколько факторов, представляющих непосредственный интерес, в то время, как другие факторы остаются неизменными или контролируются. Контролируемый эксперимент называют в ряде случаев эпидемиологическим испытанием. Данный вид экспериментальных исследований необходим для изучения последствия проведения мероприятий, направленных на снижение риска в возникновении заболевания. Эти мероприятия в аналитической эпидемиологии называют вмешательствами. Оценке могут подвергнуться различные вмешательства: применение новых лекарств (способов лечения); использование новых медицинских технологий; апробация новых методов профилактики; применение новых программ скрининга; внедрение новых методов организации медицинской помощи. Субъектами эпидемиологических испытаний могут быть: больные (пациенты), здоровые добровольцы, родственники пациентов, большие группы населения. Существует формальная классификация испытаний в зависимости от изучаемой популяции:

1. **Клиническое исследование** – когда изучаемая популяция состоит из пациентов, т.е. лиц, уже имеющих определенное заболевание, а основной целью является оценка эффективности новых лекарственных препаратов (методов лечения).

2. **Полевое исследование** – когда субъектами исследования являются лица, свободные от данного заболевания, а вмешательство направлено на его профилактику.

Рандомизированное контролируемое исследование – наиболее точный способ выявления причинно-следственных связей между лечением и исходом заболевания, а также определения экономической эффективности лечения. По некоторым данным, на сегодняшний день около 30% статей, публикуемых в ведущих медицинских журналах мира, содержат результаты рандомизированных исследований.

Клинические исследования закладывают основу для прогресса в медицине и являются неотъемлемой предпосылкой для доказательной медицины. Рандомизированные контролируемые клинические испытания (РКИ) являются «золотым стандартом» для определения эффективности и безопасности лечения. РКИ могут продемонстрировать превосходство нового лечения по сравнению с существующим стандартным лечением, которое уже установлено против данной болезни и которые могут быть использованы в контрольной группе для сравнения. Плацебо также могут использоваться для контрольной группы – это манекены, которые выглядят так же, как и экспериментальное лечение, но не содержат ничего. Цель этого типа контроля заключается в том, чтобы выяснить, есть ли какая-либо сравнительная польза от нового препарата по сравнению со стандартным лечением. Даже если новый препарат действительно оказывает благотворное действие, установленное лечение может быть более безопасным и более эффективным. РКИ используются для ответа на вопросы, связанные с пациентом, и требуются государственными регулирующими органами в качестве основы для принятия важных решений. Подобные исследования обычно требуются в программах фармацевтического тестирования, прежде чем регуляторы позволят продавать новые лекарства.

Под рандомизацией понимают процесс распределения испытуемых в активную и контрольную группы случайным образом, позволяющая свести к минимуму систематическую ошибку или предвзятость. Рандомизация важна в клинических испытаниях, чтобы предотвратить искажение результатов. Если решение о том, кто получает новое лечение в клиническом исследовании, не определяется случайным образом, пациенты и ученые могут влиять на результаты данного исследования. Например, без рандомизации ученые могут

сознательно или подсознательно назначать пациентов на лечение, если они с большей вероятностью получают пользу от исследуемого лечения, тем самым делая лечение более полезным в целом, чем оно может быть на самом деле. И наоборот, если ученые хотят продемонстрировать, что определенное лечение неэффективно или небезопасно, они могут назначать пациентов с более высоким риском осложнений или более низкий шанс на успех для получения этого лечения. Следует особо подчеркнуть, что рандомизацию проводят уже после того, как больной включен в испытание в соответствии с протоколом клинического исследования. В исследованиях с рандомизированным контролируемым дизайном результаты исследования (вмешательства) сравниваются с результатами контрольной группы, и пациенты случайным образом разделяются на две группы. Специалисты, занимающиеся этой проблемой, подчеркивают, что случайное, или рандомизированное разделение не является синонимом беспорядочного, при котором процесс разделения не поддается математическому описанию. Рандомизация считается плохо организованной при разделении больных на группы по номеру истории болезни, страхового полиса или дате рождения. Лучше всего пользоваться таблицей случайных чисел, методом конвертов или путем централизованного компьютерного распределения вариантов лечения.

К сожалению, упоминание о процессе рандомизации не означает правильного ее проведения. Очень часто в статьях не указывается способ рандомизации, что ставит под сомнение хорошую организацию исследования. РКИ — «золотой стандарт» при проведении медицинских исследований. Однако это положение истинно только при определенных типах клинических вопросов. Обычно все эти вопросы касаются вмешательств, как правило, терапевтических, или профилактических мероприятий. Следует, однако, помнить, что даже при проведении медицинских вмешательств (и уж особенно если их не проводят) РКИ обладают рядом важных недостатков. Проведение РКИ дорого и требует времени, поэтому в практической деятельности: многие испытания либо не проводят вообще, либо проводят на слишком маленькой группе пациентов или в течение слишком короткого периода времени; большинство испытаний оплачивают крупные исследовательские институты, университеты, правительство или фармацевтические компании, которые в конечном итоге диктуют направление исследований; вместо клинических исходов часто используют суррогатные конечные точки (косвенные критерии оценки).

Рандомизированные исследования могут быть открытыми и «слепыми» (маскированными). Открытым рандомизированное испытание считается в том случае, если и пациент, и врач сразу после проведения рандомизации узнают о

том, какой вид лечения будет применен у данного больного. При слепом исследовании больному не сообщается о виде применяемого лечения, и этот момент обговаривается с пациентом заранее при получении информированного согласия на исследование. Врач узнает, какой вариант лечения получит больной, после процедуры рандомизации. При выполнении двойного слепого исследования ни врач, ни пациент не знают, какое из вмешательств применяется у конкретного пациента. В тройном слепом исследовании о типе вмешательства не знают больной, врач и исследователь (статистик), обрабатывающий результаты исследования.

Преимущества РКИ

- Четкая оценка одиночной переменной в строго определенной группе пациентов (например, женщины в менопаузе в возрасте 50—60 лет);
- Проспективный дизайн;
- Возможность проведения в последующем мета-анализа (комбинирование количественных результатов из нескольких подобных исследований).

Недостатки РКИ

- Дорогостоящие;
- Большинство исследований оплачивают крупные исследовательские центры, университеты, правительство, фармацевтические компании, которые диктуют направление исследования;
- Вместо клинических исходов часто используют суррогатные конечные точки (косвенные критерии);
- Наличие скрытых систематических ошибок.

Структура исследования при РКИ

- Наличие контрольной группы;
- Ясные критерии отбора (включения и исключения) больных;
- Включение больных в исследование до рандомизации по группам;
- Случайный метод распределения больных по группам (рандомизация);
- “Слепое” лечение;
- “Слепая” оценка результатов лечения;
- Информация о числе больных, выбывших в ходе эксперимента;
- Информация об осложнениях и побочных эффектах лечения;
- Информация о размере выявленного эффекта и статистической силе исследования;
- Адекватный статистический анализ, имеются ссылки на использованные статьи, программы и т.д.

Проведение РКИ нецелесообразно

- При этической неприемлемости данного исследования;
- При слишком большом числе пациентов, необходимых для демонстрации выраженной разницы между группами.

Скрининг

Скрининг – массовое обследование лиц, которые не считают себя больными, для выявления скрыто протекающих заболеваний или факторов риска будущих заболеваний.

Основной целью скрининга является не обнаружение заболевания в ранней стадии, как это обычно принято думать, а предотвращение нежелательных исходов болезни таких как инвалидизация, смерть. Так как в скрининге участвуют люди, которые считают себя здоровыми, то все процедуры должны обладать высоким уровнем безопасности, а эффективность всей программы должна быть подтверждена полномасштабными испытаниями. Во время скрининга не ставится диагноз заболевания, а выявляются люди с повышенной вероятностью определенных состояний.

Для выявления хронических заболеваний скрининг-исследования основываются на двух положениях:

1. Часть пациентов обращаются к врачу слишком поздно, когда болезнь уже невозможно излечить имеющимися методами. В первую очередь это относится к раку. Большинство опухолей малого размера поддаются радикальной резекции. Однако пока опухоль не становится достаточно большой и не проявляется в виде определенных симптомов, пациент сам не может ее обнаружить. Поэтому скрининг-исследования на выявление онкологических заболеваний направлено, прежде всего, на обнаружение доклинической стадии опухоли.
2. Если выявлять заболевания на доклинических стадиях, то их можно лечить более эффективно, чем когда уже появилась развернутая клиническая симптоматика, а в соответствующих органах произошли органические изменения. Ярким примером этого является рак молочной железы: если обнаруживается опухоль достаточно малого размера, то можно выполнить секторальную, косметически приемлемую излечивающую резекцию не прибегая в дальнейшем к таким травматичным видам лечения, как химиотерапия и облучение.

В настоящее время в мире реализуется большое количество скрининговых программ. Повсеместно проводится скрининг на рак шейки матки, а во многих странах реализуются программы скрининга на рак молочной железы. Однако однозначных оснований для такой деятельности нет. К сожалению, просто по результатам скрининга нельзя понять – полезен он или нет. Выявление каждого

нового случая болезни на ранней стадии служит, на первый взгляд, доказательством полезности скрининга. Пропорционально числу обнаруженных случаев растет число медицинских вмешательств. Этим как бы подтверждается полезность скринирующих обследований. Вместе с тем число выявленных случаев в популяции прямо зависит от объемов скрининга, и число консервативных резекций таких как секторальная резекция молочной железы увеличивается намного больше, чем снижается число мастэктомий и случаев поздней диагностики. Даже если скрининг и раннее лечение не изменяют течения болезни, они создают иллюзию более длительного выживания. Иллюзия возникает из-за влияния нескольких систематических ошибок.

Критерии оценки эффективности скрининга

Как было показано выше, скринирующие обследования не всегда являются полезными, поэтому для принятия решения о проведении скрининга были разработаны специальные критерии Вильсона-Джаннера:

1. Развитие заболевания должно быть хорошо изученным.
2. Заболевание, которое планируется выявлять с помощью скрининга, должно быть значимым.
3. У заболевания должна быть выявляемая ранняя стадия.
4. Вмешательство на ранней стадии должно быть более эффективным, чем на поздней.
5. Тест для выявления ранней стадии заболевания должен быть приемлемым для скрининга.
6. Для выявления ранней стадии заболевания должен существовать диагностический тест.
7. Необходимо установить интервалы для повторных обследований.
8. Польза от проведения скринирующего обследования должна быть больше, чем возможный физический и психологический вред.
9. В результате скрининга всегда возникает необходимость в дополнительных диагностических тестах и лечебных мероприятиях – они должны быть доступны.
10. Соотношение стоимость/полезность должно быть не хуже, чем у других программ. Соблюдение этих критериев при планировании скрининга очень важно, так как при несоответствии программы хотя бы одному из критериев может поставить результаты скрининга под сомнения.

2.3 Систематический обзор

Систематические обзоры являются формой анализа медицинских исследований, суть которых сводится к тематическому подбору и изучению всех доступных статей на определенную тему, например об эффективности

конкретного медицинского препарата. Систематические обзоры отличаются от традиционных литературных обзоров. Повествовательные обзоры, как правило, носят преимущественно описательный характер, не требуют систематического поиска литературы и тем самым часто фокусируются на подмножестве исследований в выбранной области, основанной на доступности или выборе автора. Систематические обзоры, как следует из названия, обычно включают в себя подробный и всеобъемлющий план и стратегию поиска, полученные априори, с целью уменьшения предвзятости путем выявления, оценки и обобщения всех соответствующих исследований по определенной теме. Проведение систематического обзора строго стандартизировано. Institute of Medicine опубликовал подробный пошаговый стандарт проведения систематических обзоров. Одним из органов, следящих за соблюдением этого протокола, является U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF).

В систематизированном обзоре врач должен найти ответы на следующие вопросы относительно лечебного вмешательства:

- Эффективно ли оно?
- Если вмешательство эффективно, то насколько оно эффективно по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, или по сравнению с другими вмешательствами, используемыми в настоящее время?
- Безопасно ли вмешательство?
- Будет ли оно безопасным и эффективным для конкретного больного?

Таким образом, при подготовке и проведении систематического обзора необходимо:

1. Выбрать достаточно важный клинический вопрос и правильно сформулировать его.
2. Выделить четыре главных компонента клинического вопроса: характеристики включаемых больных, предмет изучения (фактор риска, прогностический фактор, лечебное или профилактическое вмешательство, диагностический метод), вид контроля, клинические исходы.
3. Выбрать четкие, легко применимые критерии включения исследований в обзор.
4. Не жалеть времени на планирование тщательного, высокочувствительного поиска.
5. Пользоваться различными источниками информации.
6. Обеспечить клиническую и методологическую помощь со стороны экспертов.

Мета-анализа

Мета-анализ - это популярная и быстро развивающаяся методика системной интеграции результатов отдельных научных исследований. Основная цель мета-анализа — это изучение, выявление и объяснение различий в результатах исследований. Мета-анализ — является разновидностью систематических обзоров. Он объединяет в себе численный анализ аналогичных исследований, и может проводиться как сам по себе, так и быть частью систематического обзора. Мета-анализ - это количественный, формальный, эпидемиологический анализ, используемый для систематической оценки предыдущих исследований, чтобы получить выводы об этом исследовании. Результаты мета-анализа могут включать более точную оценку влияния лечения или фактора риска для болезни или других результатов, чем любое отдельное исследование, способствующее объединенному анализу. К несомненным преимуществам мета-анализа относятся возможность увеличения статистической мощности исследования, а, следовательно, точности оценки эффекта анализируемого вмешательства. Изучение изменчивости или неоднородности результатов исследования также является критическим результатом.

Существуют основные подходы к выполнению мета-анализа.

Статистически повторный анализ отдельных исследований путем сбора первичных данных о включенных в оригинальные исследования наблюдениях. Однако, необходимо отметить, что не всегда возможно проведение данной операции.

Наиболее доступно обобщение опубликованных результатов исследований, посвященных одной проблеме. Такой мета-анализ выполняется обычно в несколько этапов, среди которых важнейшими являются:

- Выбор темы;
- Выработка критериев включения оригинальных исследований в мета-анализ. Важно отметить, что этап определения круга включаемых в мета-анализ исследований часто становится источником систематических ошибок. Качество мета-анализа существенно зависит от качества включенных в него исходных исследований и статей.
- Оценка статистической неоднородности результатов оригинальных исследований;
- Получение обобщенной оценки величины эффекта – мета-анализ;
- Проведение анализа чувствительности выводов.

Преимущества мета-анализа

1. Консолидированный и количественный обзор большого, а зачастую и сложного, иногда явно противоречивого, литературного материала.
2. Сложность определения большинства существующих исследований может привести к ошибочным выводам; однако существуют методы изучения данных, чтобы определить потенциал для отсутствия исследований; например, путем использования вороновых графиков. Строго проведенные мета-анализы - полезные инструменты в доказательной медицине. Необходимость интеграции результатов многих исследований гарантирует, что мета-аналитические исследования желательны, и большой объем исследований, которые в настоящее время создаются, делает возможным проведение этого исследования. Как правило, но не обязательно, исследование основано на рандомизированных контролируемых клинических испытаниях. Изучение гетерогенности - это, пожалуй, самая важная задача в мета-анализе.

Графическое представление результатов мета-анализа (блблограмма)

Результаты мета-анализа обычно представляются графически. Результаты, полученные в каждом исследовании представляются на блблограмме в виде квадратов. От каждого квадрата отходит горизонтальная линия, показывающая доверительный интервал для зафиксированного в этом исследовании исхода. Вертикальная линия по центру - это линия «отсутствия различий».

Если горизонтальная линия, т.е. доверительный интервал результатов исследования не пересекает линию «отсутствия различий», то существует определенная вероятность того, что различия между сравниваемыми группами действительно существуют.

Если же доверительный интервал результата пересекает вертикальную линию, это означает, что: либо нет достоверных различий между изучаемыми вмешательствами; либо размер выборки недостаточен для определения истинного результата.

Ромб отражает обобщенный результат всех анализируемых исследований. Ширина ромба отражает доверительный интервал для обобщенного результата. Если ромб не пересекает линию «отсутствия различий», результат можно считать статистически значимым.

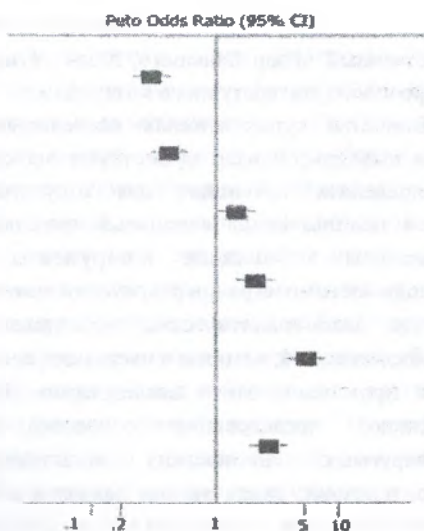


Рис. 1 Представление результатов мета-анализа

Преимущества систематических обзоров

Обобщая большие объемы доказательств, систематические обзоры помогают практикующим врачам понимать последние события в медицинской литературе. Выводы обзоров являются более надежными, чем выводы отдельных исследований. Обзоры полностью избавляют практического врача от необходимости разбираться в противоречащих друг другу исследованиях. Математическая мощь и точность систематических обзоров снимают все подозрения в «сфабрикованности» результатов. Систематические обзоры, помимо всего прочего, имеют относительно невысокую стоимость – провести такой обзор дешевле и быстрее, нежели проводить новое клиническое исследование.

Недостатки систематических обзоров

Нередко исследования, включенные в систематический обзор, и, особенно, мета-анализ, берутся только из одной библиотеки, имеют общую системную ошибку и не включают многих других, полезных исследований. Поэтому данные бывают ненадежными.

Различия между обзорами литературы и систематическими обзорами.

Обзор литературы

Освещаемые вопросы: часто рассматривается широкий спектр вопросов.

Источники данных и стратегия поиска: источники не всегда указаны, стратегия может быть ошибочной.

Принцип отбора данных: не всегда указан, может быть ошибочным.

Методы оценки данных: различные.

Обобщение данных: часто качественное.

Выводы: иногда научно обоснованные.

Систематический обзор

Освещаемые вопросы: часто посвящен определенному клиническому вопросу.

Источники данных и стратегия поиска: источники обычно всеобъемлющи, а стратегия поиска точно изложена

Принцип отбора данных: отбор основан на определенных критериях, применяемых одинаковым образом

Методы оценки данных: строгие, критические методы оценки

Обобщение данных: количественное (мета-анализ)

Выводы: как правило, научно обоснованные.

2.4 Правила проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических исследований.

Медико-биологические эксперименты

- Проводятся на животных путем искусственного вызывания или изменения какого-либо явления с целью изучения его в наиболее благоприятных, строго учитываемых условиях.
- Целью медико-биологических экспериментов является установление закономерностей возникновения различных болезней, механизмов их развития, разработка и проверка эффективности новых методов профилактики и лечения.
- Медико-биологический эксперимент выполняет следующие основные функции:
 - Выступает средством получения новых научных данных;
 - Является способом выделения общего в серии сходных явлений, обоснования закономерностей, формирования гипотез;
 - Выступает средством проверки гипотез и теорий, критерием их истинности, основой для выдвижения новых гипотез;
 - Является относительным гарантом перед применением новых методов в клинической практике;
 - Основу проведения медико-биологического эксперимента составляет получение максимально точной модели болезни.

Доклинические исследования

- Проводятся на животных с целью изучения специфического действия и безопасности исследуемого средства для здоровья человека, установления закономерностей возникновения различных болезней,

механизмов их развития, разработки и проверки эффективности новых методов профилактики и лечения заболеваний.

Клинические исследования

- Проводятся с письменного информированного согласия человека, либо по договору между ним и организацией здравоохранения при условии предварительного получения положительных результатов доклинических исследований и медико-биологических экспериментов на животных.
- Ученый совет уполномоченного органа в области здравоохранения рассматривает заявку на проведение клинических исследований, к которой должны быть приложены: материалы доклинического исследования и материалы медико-биологического эксперимента, протокол клинического испытания, положительное заключение Центральной комиссии по вопросам этики.
- Должны соответствовать этическим принципам, требованиям Госстандарта GCP и действующему законодательству страны, где проводится данное исследование.
- Проведению клинического исследования предшествует тщательная оценка возможного риска в сравнении с ожидаемой пользой для испытуемого и общества.
- Разрешением на проведение клинического исследования является решение Ученого совета уполномоченного органа в области здравоохранения.
- Клинические исследования должны проводиться в соответствии с протоколом, одобренным комиссией по вопросам этики.
- Клинические исследования должны быть научно обоснованы, четко и подробно описаны в протоколе исследования.

Запрещается проведение клинических исследований на:

- Лицах, не достигших совершеннолетия, за исключением тех случаев, когда исследуемые медицинские технологии предназначены исключительно для лечения детей. При проведении клинических исследований на несовершеннолетних гражданах необходимо письменное согласие их законных представителей;
- Военнослужащих;
- Беременных женщинах, за исключением случаев, если проводятся клинические исследования медицинских технологий, предназначенные для беременных женщин, когда необходимая информация может быть получена только при клинических исследованиях на беременных

женщинах и когда полностью исключен риск нанесения вреда беременной женщине и плоду;

- Лицах, признанных судом недееспособными, за исключением клинических испытаний медицинских технологий, предназначенных для лечения психических расстройств (заболеваний), на больных психическими расстройствами (заболеваниями).
- Лицах отбывающих наказание в местах лишения свободы, и лицах, находящихся под стражей в следственных изоляторах;

2.5 Градации доказательств

С учетом уровня доказательности строятся градации рекомендаций. Научные исследования различаются по убедительности, т.е. доказательства не равны между собой.

Факторы определяющие уровень доказательности рекомендации:

1. Тип (дизайн исследования);
2. Число исследований и количество включенных больных;
3. Гетерогенность результатов;
4. Клиническая значимость эффекта;
5. Применимость результатов исследований к интересующей популяции.

Градация рекомендации:

A - требуется по крайней мере одно рандомизированное контролируемое исследование хорошего качества по конкретной рекомендации (степени 1a, 1b);

Градация рекомендации B – требуется наличие правильно проведенного клинического испытаний, но не рандомизированных контролируемых испытаний. (11a, 11b, 111);

Градация рекомендации C – требуется доказательство основанное на сообщениях экспертного комитета и мнении или клиническом опыте заслуженных авторитетов (степень доказательности IV). Указывает на отсутствие клинических испытаний хорошего качества по данному вопросу.

Уровни доказательств

Данные обычно стратифицированы на шесть разных уровней:

• Уровень IA: данные, полученные из метаанализа нескольких, хорошо проведенных и хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования дают одни из самых сильных клинических доказательств, и если они повторяются, а результаты объединены в метаанализе, то общие результаты считаются еще более сильными.

• Уровень IB: данные, полученные из одного хорошо проведенного и хорошо спланированного рандомизированного контролируемого исследования. Рандомизированное контролируемое исследование, хорошо продуманное и

хорошо проведенное, является золотым стандартом для клинической медицины.

•Уровень IIА: подтверждение по крайней мере одного хорошо разработанного и выполненного нерандомизированного контролируемого исследования. Когда рандомизация не происходит, в исследовании может быть больше предвзятости.

•Уровень IIВ: доказательства составляют по крайней мере одно хорошо разработанное исследование случаев заболевания или когортного исследования. Не все клинические вопросы могут быть эффективно или этически изучены с помощью рандомизированного контролируемого исследования.

•Уровень III: данные по крайней мере из одного не экспериментального исследования. Как правило, доказательство уровня III будет включать в себя серии случаев, а также недостаточно продуманные исследования случаев заболевания или когортные исследования.

•Уровень IV: экспертные заключения от уважаемых властей по этому вопросу на основе их клинического опыта.

Все клинические исследования или научные данные можно отнести к одной из вышеуказанных категорий. Клиницист должен использовать свой профессиональный клинический опыт для экстраполяции научных данных, поскольку он применяется к конкретному пациенту. Большинство клинических исследований имеют конкретные критерии включения и исключения, а также конкретно изученную популяцию. Чаще всего пациент, которого лечит врач, будет иметь одно или несколько существенных отличий от населения в исследовании.

2.6 Клинический аудит

Клинический аудит - это независимый и систематический повторяющийся контроль, связанный с проведением процедур и документов исследования с целью убедиться, что эти процедуры выполняются, анализируются, регистрируются данные и сообщаются в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами спонсора, правилами Качественной Клинической Практики (ICH GCP) и соответствующими требованиями официальных инстанций. Иными словами клинический аудит представляет собой измерение клинического процесса, сравнение полученных параметров с четко определенными стандартами, установленными на основе принципов доказательной медицины.

Аудит осуществляется независимым персоналом, который не связан с выполнением текущего мониторинга и контролем качества клинического исследования.

Цель аудита устанавливается заранее и описывается в стандартных операционных процедурах спонсора. Они включают проведение различных процедур, для того чтобы:

- Гарантировать, что при проведении исследования обеспечивается безопасность и соблюдаются права субъектов исследования;
- Исследователь и персонал исследования были достаточно квалифицированы, т.е. имели соответствующую подготовку для проведения исследования;
- Исследователь и персонал исследования соблюдали протокол и процедуры проведения исследования;
- Исследователь и персонал исследования работали согласно требованиям правил ICH GCP и официальных инстанций;
- Результаты, полученные в ходе клинического исследования были достоверны и пригодны для представления их в официальные инстанции.

Проверяется также и работа мониторов клинических исследований - то, что они выполняют свою работу своевременно и правильно, соблюдая требования ICH GCP, протокола клинического исследования, местного законодательства, спонсора, и соответствующих стандартных операционных процедур.

Одной из задач аудита является подготовка к возможной проверке со стороны официальных инстанций. На основании результатов аудита даются рекомендации по исправлению выявленных замечаний и улучшению качества работы. Также к задачам хорошего аудита можно отнести задачи по обучению исследователей правилам проведения исследования и ведения документации, которые решаются непосредственно в ходе совместной работы.

Виды аудитов

Аудиты клинических исследований можно разделить на несколько больших групп, в зависимости от того, кто инициирует и проводит данный аудит:

- аудит делится на внутренний, внешний, аудит организации (QA- qualification audit), аудитом исследовательского центра (on-site audit).

Внутренний аудит проводится сотрудниками отдела QA фармацевтической компании или CRO, которые сами непосредственно организуют и контролируют проведение данного клинического исследования.

Внешний аудит проводится независимой третьей стороной, т. е. сотрудниками отдела QA другой CRO, которая не принимала больше никакого участия в организации и проведении данного исследования.

Аудит организации (qualification audit) это аудит, который может быть направлен на различные стороны клинического исследования, т. е. может проверяться деятельность сотрудников спонсора или CRO, непосредственно

вовлеченных в процесс организации, проведения и контроля клинического исследования. Такие аудиты обычно проводятся перед началом какого-либо совместного проекта или в случае рассмотрения возможности дальнейшего сотрудничества фармацевтической компании и CRO.

Аудит исследовательского центра (on-site audit) это аудит, при котором предметом аудита может быть и обеспечение гарантии качества деятельности сотрудников исследовательского центра - непосредственного места проведения клинического исследования.

Аудит исследовательского центра может проводиться на различных этапах клинического исследования, как на самых ранних, когда только начинается набор пациентов в исследование, так и после написания клинического отчета, при выявлении сомнительных статистических данных или при необходимости подготовить исследовательский центр к инспекции официальных инстанций.

Аудиты исследовательского центра можно разделить на:

- «плановые»;
- «внеплановые».

В настоящее время хорошо контролируемое исследование всегда будет подвергаться аудиту так как аудит является составной частью системы обеспечения качества исследования. Количество центров, запланированные проверяться аудитом, зависят от стандартных операционных процедур (СОП) спонсора и/или CRO, сложности исследования, бюджета проекта.

Чаще аудиту подвергаются такие исследовательские центры, в которых:

- Было включено большое количество пациентов и эти пациенты были включены быстро.
- Одновременное участие исследователя в нескольких исследованиях, особенно со сходными или почти одинаковыми критериями включения/исключения также может заинтересовать аудиторов, поскольку соблюдение критериев включения/исключения является одним из основных требований ICH GCP.
- Часто регистрируются нарушения правил ICH GCP, отклонения от протокола и процедур исследования, и действующих нормативных требований.
- Ограниченный опыт проведения исследований, значительные изменения в команде исследователей в ходе его проведения привлекают интерес к этим центрам сотрудников отделов гарантии качества.
- Зарегистрировано большое количество серьезных нежелательных явлений по сравнению с другими центрами.

- Исследователь не сообщает вовсе или сообщает о незначительном количестве нежелательных явлений по сравнению с другими исследователями.
- Недостаточное качество первичной медицинской документации, выявленное в ходе мониторинга. Когда монитор выявил недостатки, зафиксировал их в своем отчете и на основании этой информации может быть принято решение о проведении аудита.
- Получен факт сомнительных данных об эффективности исследуемого препарата.
- Есть подозрение на подлог или фальсификацию данных.

При проведении аудита могут быть выявлены различного рода нарушения, такие как:

Обман (falsification) - представление как неправильной информации (например, ложные данные), так и наоборот, несообщение важной информации с целью ввести в заблуждение другого человека или группу людей.

Методы обнаружения ложных данных:

- *Измененные данные* – получение неточных или изменение данных, которые были получены соответствующим образом.

Например: изменение лабораторных данных.

- *Пропущенные данные* – несообщение данных, которые могут повлиять на результаты исследования.

Например: несообщение серьезных нежелательных явлений.

- *Сфабрикованные данные* – предоставление вымышленной информации или результатов без выполнения реальной работы.

Например: заполнение результатов физикального обследования без выполнения данных обследований.

Нарушения в проведении исследования (misconduct) - это несоответствие стандартам проведения клинического исследования. Бывают:

- умышленные;
- непреднамеренные.

Подлог (fraud) - внесение преднамеренных изменений незначительное количество данных, приводящее к полной фальсификации целого исследования.

Квалифицированный аудитор должен:

- Знать требования официальных инстанций и правила ICH GCP, процедуры спонсора и протокола исследования.

- Иметь достаточные знания об исследуемом препарате и владеть информацией, содержащейся в брошюре исследователя.
- Иметь определенные навыки для оценки состояния работы в исследовательском подразделении и знания по ведению документации исследования.
- Уметь правильно разрабатывать план аудита.
- Уметь выявлять и разрешать проблемы, связанные с проведением исследования.
- Давать правильные советы.
- Аудитор должен быть независим от проведения проверяемого проекта и непредвзят.

Отчет об аудите

Это документ (письменное заключение), основанный на фактах и описывающий замечания и недостатки клинического исследования, выявленные в ходе его оценки на соответствие стандартам ICH GCP.

«Находки» (findings) в ходе аудита в зависимости от степени их важности:

- major findings - значительное несоответствие правилам ICH GCP - требуются срочные меры для их разрешения.

Пример: отсутствие разрешений Этического Комитета на проведение клинического исследования;

- minor findings - незначительные ошибки в организации работы мониторов и исследователей - требуются меры для их разрешения. *Пример: отсутствие даты подписания научной биографии персонала исследовательской команды,*

Советы аудитора (*recommendations*), не требующие каких-либо мер со стороны исследователей, направленные на улучшение качества проведения исследования в будущем.

После проведенного аудита исследовательское подразделение получает сертификат о проведенном аудите.

Сертификат – это документ, который может послужить доказательством, подтверждающим опыт исследовательского центра в проведении клинических исследований. Этот документ очень полезный, так как может сыграть решающую роль при принятии спонсором решения об участии данного центра в новом проекте.

Тестовые вопросы

Рандомизированное контролируемое исследование это:

1. Экспериментальное исследование, в котором участников в случайном порядке относят к той или иной группе (например, лечения или контроля),

в одной из которых будет проведено вмешательство, а в другой – нет, или к группам, в которых будут проведены разные вмешательства, требующие сравнения. Результаты оцениваются путем сравнения исходов в группе лечения и группе контроля.

2. Клиническое испытание, в котором исследователь собирает данные путем простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно.
3. Исследование, в котором проводят сравнения одной и более группы вмешательства с одной и более группой сравнения (control – контрольной) без проведения рандомизации

1) По системе определения доказательности исследований, предложенной шведским агентством по оценке технологий, уровень доказательности А это:

1. Умеренные доказательства – одинаковые результаты в одном качественном РКИ И одном или более РКИ низкого качества ИЛИ одинаковые результаты в нескольких исследованиях низкого качества
2. Ограниченные доказательства – одно РКИ или противоречивые результаты в нескольких исследованиях.
3. Сильные доказательства – одинаковые результаты в нескольких РКИ высокого качества.

2) По системе определения доказательности исследований, предложенной шведским агентством по оценке технологий, уровень доказательности В это:

1. Сильные доказательства – одинаковые результаты в нескольких РКИ высокого качества.
2. Умеренные доказательства – одинаковые результаты в одном качественном РКИ И одном или более РКИ низкого качества ИЛИ одинаковые результаты в нескольких исследованиях низкого качества.
3. Отсутствие доказательств – нет РКИ или иных исследований приемлемого научного качества.

3) Когортное исследование это:

1. Одинаковые субъекты без/с признаками заболевания (измеряемым результатом) оцениваются по критерию воздействия на них потенциальных детерминант.

2. Отбираются субъекты для исследования, измеряются воздействующие факторы, оценивается встречаемость последующих конкретных результатов (исходов).
3. Воздействующий фактор и результат измеряются в одно и то же время.

4) Рандомизированное контролируемое испытание это:

1. Проспективное исследование.
2. Ретроспективное исследование
3. Обсервационное исследование

5) Рандомизация это:

1. Процесс случайного распределения участников эксперимента по группам или порядка предъявления им экспериментальных условий, с помощью генератора случайных чисел, таблицы случайных чисел или стратегии попарного отбора.
2. Квази-случайный метод отбора участников к разным группам. Т.е. когда больных распределяют, например, по дате рождения, дню недели, номеру истории болезни, месяцу года.
3. Процесс случайного распределения участников эксперимента по группам или порядка предъявления им экспериментальных условий, например, по дате рождения, дню недели, номере истории болезни, месяце года.

6) Систематические обзоры — это:

1. Научные исследования с заранее спланированными методами, где объектом изучения служат результаты ряда оригинальных исследований.
2. Научные исследования, в которых выделенную группу людей наблюдают в течение некоторого времени, и сравнивают исходы у тех, кто подвергался и не подвергался действию изучаемого вещества или другого фактора, либо был подвергнут в разной степени.
3. Научные исследования, в которых проводят сравнения одной и более группы вмешательства с одной и более группой сравнения.

7) Мета – анализ – это:

1. Научные исследования с заранее спланированными методами, где объектом изучения служат результаты ряда оригинальных исследований.
2. Научные исследования, в которых выделенную группу людей наблюдают в течение некоторого времени, и сравнивают исходы у тех, кто подвергался и не подвергался действию изучаемого вещества или другого фактора, либо был подвергнут в разной степени.

3. Обзор, в котором при помощи количественного метода оценки обобщены данные нескольких исследований, а итоговый результат представлен в виде одного средневзвешенного показателя.

8) Дизайн клинических исследований означает:

1. Дизайн конкретного клинического исследования зависит от целей преследуемых исследователем
2. План, проект, набросок, конструкция. Способ проведения научного исследования в клинике. (правильный ответ)
3. Организация и проведение исследования на животных и людях.
4. Выбор статистического метода обработки результатов исследования.

9) К какому типу исследований можно отнести профосмотры и медосмотры:

1. Исследование случай-контроль
2. Продольное исследование
3. Поперечное исследование
4. Аналитическое исследование

Глава V

Формулярная система. Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства. Формуляры и фармаконадзор

Рациональное использование лекарственных средств является одной из ключевых задач системы здравоохранения. В условиях ограниченных ресурсов, роста стоимости терапии и необходимости обеспечения безопасности пациентов особое значение приобретают формулярная система, перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, а также система фармаконадзора. Эти элементы образуют единую систему управления лекарственным обеспечением, основанную на принципах доказательной медицины.

Формулярная система: сущность и значение

Формулярная система — это научно и организационно обоснованная система отбора, оценки, использования и мониторинга лекарственных средств, применяемых в системе здравоохранения. В её основе лежит принцип выбора

препаратов с *доказанной эффективностью, безопасностью, качеством и экономической целесообразностью.*

Формулярная система направлена на:

- рационализацию лекарственной терапии;
- снижение риска необоснованного назначения препаратов;
- повышение безопасности лечения;
- оптимизацию затрат здравоохранения.

Формулярная система применяется на различных уровнях: национальном, региональном, ведомственном и уровне отдельных медицинских организаций.

Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства (ЖНВЛС)
Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства — это препараты, которые удовлетворяют приоритетные потребности здравоохранения и необходимы для профилактики, диагностики и лечения социально значимых, распространённых и жизнеугрожающих заболеваний.

Перечни ЖНВЛС формируются на основе:

- бремени заболеваний;
- доказанной клинической эффективности;
- приемлемого профиля безопасности;
- экономической доступности;
- общественного и клинического значения.

Концепция ЖНВЛС тесно связана с *перечнем основных лекарственных средств ВОЗ*, который служит методологической основой для национальных списков.

Назначение препаратов из перечня ЖНВЛС:

- обеспечивает равный доступ пациентов к лечению;
- способствует стандартизации терапии;
- используется как основа для государственных закупок и возмещения стоимости лекарств.

Формуляры: понятие и особенности

Формуляр — это официальный перечень лекарственных средств, рекомендованных для применения в рамках конкретной системы здравоохранения или медицинской организации, с указанием показаний, дозировок, ограничений и особенностей применения.

Основные особенности формуляров:

1. *Основание* на *доказательной* *медицине*
Включение препарата возможно только при наличии доказанной эффективности и безопасности.

2. Стандартизированность

Формуляры согласуются с клиническими протоколами и стандартами лечения.

3. Экономическая

обоснованность

Учитывается соотношение «стоимость–эффективность».

4. Ограничительный

характер

Формуляр не исключает индивидуальный подход, но направляет клиническое мышление.

5. Динамичность

Формуляры регулярно пересматриваются и обновляются.

Виды формуляров:

- национальный;
- региональный;
- госпитальный;
- ведомственный.

Формулярная комиссия играет ключевую роль в разработке и обновлении формуляров, анализируя клинические данные и сигналы безопасности.

Фармаконадзор: понятие и задачи

Фармаконадзор — это система мероприятий, направленных на выявление, оценку, понимание и профилактику нежелательных реакций и других проблем, связанных с применением лекарственных средств.

Фармаконадзор осуществляется на всех этапах жизненного цикла лекарственного средства, включая период после регистрации и широкого клинического применения.

Основные задачи фармаконадзора:

- выявление нежелательных лекарственных реакций;
- обнаружение редких и отсроченных побочных эффектов;
- оценка соотношения польза–риск;
- повышение безопасности фармакотерапии;
- информирование медицинских работников и регуляторов.

Роль медицинских работников в фармаконадзоре

Врачи, фармацевты и медицинские сестры являются ключевыми участниками системы фармаконадзора. Их обязанности включают:

- выявление подозреваемых нежелательных реакций;
- документирование и сообщение о них в уполномоченные органы;
- информирование пациентов о возможных рисках;
- участие в обучении и повышении лекарственной безопасности.

Эффективный фармаконадзор невозможен без активного участия практикующих специалистов.

Взаимосвязь формулярной системы и фармаконадзора

Формулярная система и фармаконадзор тесно взаимосвязаны. Данные фармаконадзора используются:

- для пересмотра формуляров;
- для ограничения или исключения препаратов;
- для обновления клинических рекомендаций;
- для информирования медицинского сообщества.

Таким образом, фармаконадзор обеспечивает *обратную связь*, позволяющую поддерживать формулярную систему в актуальном и безопасном состоянии.

Значение для доказательной медицины

Формулярная система, перечни ЖНВЛС и фармаконадзор являются практическими инструментами реализации принципов доказательной медицины. Они позволяют:

- переводить научные доказательства в повседневную клиническую практику;
- повышать качество и безопасность лечения;
- обеспечивать устойчивость системы здравоохранения.

Перечень ЖНВЛС по категориям (по ВОЗ)

Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства — это препараты, признанные ВОЗ приоритетными для систем здравоохранения, которые *должны быть доступными и безопасными, иметь доказанную эффективность и приемлемую стоимость.*

1. Анестетики, преоперативные средства и медицинские газы

- Общие ингаляционные анестетики (например, изофлуран)
- Инъекционные анестетики (кетамин, пропофол)
- Медицинский кислород и другие газы для терапии дыхания и анестезии

2. Противоифекционные средства

- Антибактериальные препараты
- Антибиотики широкого и узкого спектра
- Противовирусные, противотуберкулёзные препараты
- Противопаразитарные препараты
- Противогрибковые средства

3. Противоопухолевые и поддерживающие средства

- Препараты химиотерапии
- Иммунотерапия (напр., моноклональные антитела при онкологии)

- Адьювантная поддержка (ангиэметики, стимуляторы крови)
4. *Препараты крови и плазмы*
 - Концентраты факторов свертывания
 - Плазма, эритроцитарные массы
 - Средства для коррекции нарушений гемостаза
 5. *Сердечно-сосудистые препараты*
 - Антигипертензивные средства
 - Нитраты и другие препараты при ИБС
 - Средства для лечения сердечной недостаточности
 - Антитромботические препараты
 6. *Гормоны и эндокринные препараты*
 - Инсулины и препараты для лечения сахарного диабета
 - Глюкокортикоиды
 - Тиреоидные гормоны
 - Антидиабетические пероральные препараты
 7. *Препараты для нервной системы*
 - Анальгетики (напр., морфин)
 - Антиэпилептические средства
 - Седативные/анксиолитические препараты
 - Антипсихотики и антидепрессанты (по показаниям)
 8. *Противовоспалительные и болеутоляющие препараты*
 - НПВС (ибупрофен, диклофенак)
 - Глюкокортикоиды при воспалительных заболеваниях
 9. *Препараты органов дыхания*
 - Ингаляционные бронходилататоры
 - Глюкокортикостероиды для ингаляций
 - Лекарства для лечения инфекций дыхательных путей
 10. *Препараты для желудочно-кишечного тракта*
 - Антидиарейные средства
 - Препараты для лечения язвенной болезни
 - Антациды и гастропротекторы
 11. *Витамины и микроэлементы*
 - Витамин А
 - Железо для профилактики/лечения анемии
 - Фолиевая кислота
 - Йодид калия (при радиационных угрозах)

12. *Препараты для родовспоможения и неотложных состояний*

- Токолитики и родостимуляторы
- Средства для остановки кровотечения
- Препараты для терапии шока и гиповолемии

13. *Противоаллергические средства*

- Антигистаминные препараты
- Адреналин (эпинефрин) при анафилаксии

14. *Средства для лечения инфекций мочевыводящих путей*

- Антибиотики, уросептики

15. *Противотуберкулёзные препараты и ВИЧ/СПИД*

- Антимикобактериальные комбинации
- Противовирусные средства для терапии ВИЧ

Примечания к перечню

Категории приведены обобщённо.

Фактически в списке ВОЗ каждое лекарственное средство включено в конкретную терапевтическую группу с указанием показаний и форм выпуска.

~ Список обновлён в 24-е издание EML (2025 г.) и содержит более 500 препаратов для взрослых и 374 — для детей.

Деление на «основной» и «дополнительный».

ВОЗ разделяет препараты на:

- **Core (основной)** — препараты, подходящие для широкого применения в большинстве систем здравоохранения,
- **Complementary (дополнительный)** — препараты, требующие специализированной диагностики, мониторинга или обучения персонала.

Практическое значение

Такой группировочный подход облегчает:

- составление *национальных перечней ЖНВЛС* на основе местной эпидемиологии,
- планирование *государственных закупок и логистики лекарств*,
- обеспечение *доступности и рационального использования* жизненно необходимых препаратов в системе здравоохранения.

Тестовые Вопросы

- 1. Что такое формулярная система?
 - А. Система маркетинга лекарств
 - В. Перечень лекарств, используемых для производства препаратов
 - С. Научно-организованная система отбора и использования

Лекарственных средств

D. Перечень запрещённых препаратов

- 2. Основной принцип включения препарата в формуляр:
 - A. Низкая стоимость
 - B. Доказанная эффективность и безопасность
 - C. Популярность на рынке
 - D. Доступность за рубежом
- 3. Что обозначает аббревиатура ЖНВЛС?
 - A. Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства
 - B. Журнал научных публикаций лекарственных средств
 - C. Жёстко нормированные виды лекарств
 - D. Журнал наблюдения фармаконадзора
- 4. Основная цель перечня ЖНВЛС:
 - A. Снизить расходы на здравоохранение
 - B. Обеспечить стандартизированное и безопасное лечение
 - C. Повысить продажи лекарств
 - D. Выбрать препараты для маркетинговых исследований
- 5. Кто отвечает за обновление формуляров?
 - A. Маркетинговые компании
 - B. Формулярная комиссия
 - C. Производитель препарата
 - D. Пациентские организации
- 6. Что такое фармаконадзор?
 - A. Контроль за ценой лекарств
 - B. Мониторинг нежелательных лекарственных реакций и безопасности препаратов
 - C. Анализ экономической эффективности препаратов
 - D. Исследование новых фармакологических эффектов
- 7. Основная задача фармаконадзора:
 - A. Разработка новых лекарственных средств
 - B. Выявление и предотвращение нежелательных лекарственных реакций

- C. Контроль за рекламой лекарств
 - D. Производство препаратов
- 8. Какую роль играют медицинские работники в фармаконадзоре?
- A. Только выписывают рецепты
 - B. Выявляют, документируют и сообщают о нежелательных реакциях
 - C. Производят лекарства
 - D. Только участвуют в маркетинговых исследованиях
- 9. Как формулярная система связана с фармаконадзором?
- A. Фармаконадзор используется для исключения или корректировки препаратов в формуляре
 - B. Формуляр исключает необходимость фармаконадзора
 - C. Фармаконадзор контролирует цены формуляра
 - D. Формуляр регулирует рекламу лекарств
- 10. Основная роль формулярной системы и ЖНВЛС в доказательной медицине:
- A. Повышение продаж лекарств
 - B. Стандартизация, безопасность и рациональное использование лекарств
 - C. Снижение числа врачей
 - D. Облегчение маркетинговых исследований

Глава VI

Основные принципы разработки концепции клинических рекомендаций и руководств. Стандарты ведения пациентов. Опросник AGREE

Введение

Клинические рекомендации (Clinical Practice Guidelines, CPG) — это систематически разработанные инструменты для поддержки принятия клинических решений, основанные на доказательствах медицины и обеспечивающие единый стандарт ведения пациентов. Их цель — повысить качество, безопасность и эффективность медицинской помощи, а также стандартизировать процессы лечения.

В современном здравоохранении клинические руководства являются *основой доказательной практики врача*, а стандарты ведения пациентов помогают снизить вариативность подходов и минимизировать ошибки.

1. Основные принципы разработки клинических рекомендаций

1.1. Основание на доказательствах

- Рекомендации должны строиться на *систематических обзорах литературы* и клинических данных.
- Используется классификация уровней доказательности (например, *GRADE*) для оценки силы рекомендаций.

1.2. Прозрачность и воспроизводимость

- Процесс разработки должен быть *открытым и документированным*.
- Обоснование каждой рекомендации должно быть четко указано с указанием источников.

1.3. Многоуровневый экспертный подход

- В разработке участвуют *клинические эксперты, методологи, фармакологи и представители пациентов*.
- Обсуждаются возможные *конфликты интересов*, чтобы избежать предвзятости.

1.4. Практическая применимость

- Рекомендации должны быть *реализуемыми в конкретной клинической практике*, учитывая ресурсы и инфраструктуру здравоохранения.

1.5. Динамичность и актуализация

- Научные данные постоянно обновляются, поэтому *руководства должны пересматриваться регулярно* (обычно каждые 3–5 лет).

2. Стандарты ведения пациентов в клинической практике врача

Стандарты ведения пациентов (Standards of Care) — это формализованные правила оказания медицинской помощи при конкретных заболеваниях или состояниях, которые базируются на клинических рекомендациях.

Основные элементы стандартов:

1. Диагностика

- Чёткие критерии для постановки диагноза.
- Перечень обязательных лабораторных и инструментальных исследований.

2. Тактика лечения

- Рекомендации по фармакотерапии и немедикаментозным методам.
- Алгоритмы принятия решений при различных сценариях течения болезни.

3. *Мониторинг и контроль*
 - Регулярность визитов и обследований.
 - Показатели эффективности и безопасности терапии.
4. *Профилактика осложнений*
 - Стандартизированные меры профилактики и скрининга.
5. *Образование пациентов*
 - Информация о заболевании, лечении и важности соблюдения рекомендаций.

Преимущества стандартов ведения пациентов:

- Снижение клинической вариативности.
- Повышение безопасности и качества терапии.
- Основа для контроля качества медицинской помощи и аккредитации учреждений.

3. *Оценка качества клинических руководств: опросник AGREE*

AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) — это инструмент для систематической оценки качества клинических руководств. Он позволяет оценить *надежность, прозрачность и применимость рекомендаций.*

Основные домены AGREE II:

1. *Область применения*
 - Четкое определение цели и целевой аудитории руководства.
2. *Участие заинтересованных сторон*
 - Включение клиницистов, пациентов и экспертов.
3. *Ригоризм разработки*
 - Использование систематических обзоров литературы и оценка доказательств.
4. *Ясность презентации*
 - Четкая формулировка рекомендаций, логические алгоритмы, таблицы.
5. *Применимость*
 - Учет ресурсов, организационных особенностей, возможных барьеров внедрения.
6. *Независимость от влияния*
 - Минимизация конфликтов интересов и влияние спонсоров.

Использование AGREE II:

- Методическая оценка руководств *до внедрения в клиническую практику.*
- Поддержка разработчиков в улучшении качества документа.
- Основной инструмент для *аккредитации и стандартизации клинических протоколов.*

Заключение

Разработка клинических рекомендаций и стандартов ведения пациентов — это системный процесс, основанный на доказательной медицине, который обеспечивает:

- единый подход к диагностике и лечению,
- безопасность и эффективность терапии,
- стандартизацию медицинской помощи.

Инструмент AGREE II позволяет объективно оценить качество и надежность руководств, обеспечивая внедрение только тех рекомендаций, которые действительно соответствуют современным научным данным.

Тестовые вопросы

1. Основная цель клинических рекомендаций (CPG):

- A. Повышение маркетингового спроса на препараты
- B. Поддержка принятия клинических решений на основе доказательств
- C. Сокращение числа врачей в системе здравоохранения
- D. Обеспечение только экономической эффективности лечения

2. Какой принцип является ключевым при разработке CPG?

- A. Основание на экспертном мнении без анализа литературы
- B. Основание на доказательствах медицины и систематических обзорах
- C. Основывание на популярности препаратов на рынке
- D. Соккрытие информации о методах разработки

3. Что включает стандарт ведения пациентов?

- A. Только рекомендации по фармакотерапии
- B. Диагностику, лечение, мониторинг, профилактику осложнений и образование пациентов
- C. Только алгоритмы действий для хирургических вмешательств
- D. Только список рекомендуемых лабораторных тестов

4. Что такое AGREE II?

- A. Метод оценки стоимости медицинской помощи
- B. Инструмент для оценки качества и надежности клинических рекомендаций
- C. Международный стандарт фармаконадзора
- D. Перечень обязательных препаратов для госпиталя

5. Какой домен AGREE II оценивает прозрачность разработки руководства?

- A. Область применения
- B. Ригоризм разработки
- C. Ясность презентации
- D. Применимость

6. Почему важно включать пациентов и экспертов в разработку CPG?
- A. Для соблюдения законодательства
 - B. Для снижения стоимости лечения
 - C. Для учета интересов всех заинтересованных сторон и повышения доверия к руководству
 - D. Для ускорения публикации документа
7. Что обеспечивает систематический пересмотр клинических рекомендаций каждые 3–5 лет?
- A. Снижение затрат на здравоохранение
 - B. Актуальность и соответствие современным данным
 - C. Увеличение числа публикаций
 - D. Стандартизацию медицинской документации
8. Какой принцип лежит в основе стандартов ведения пациентов?
- A. Все пациенты должны получать одинаковую терапию независимо от состояния
 - B. Индивидуализация терапии на основе клинических рекомендаций и доказательств
 - C. Применение только новых лекарств
 - D. Назначение лечения без учета доказательной базы
9. Основная задача AGREE II в клинической практике:
- A. Определять стоимость препаратов
 - B. Оценивать качество и надежность руководств для безопасного внедрения
 - C. Разрабатывать новые клинические рекомендации
 - D. Обучать пациентов
10. Как клинические рекомендации влияют на качество медицинской помощи?
- A. Увеличивают количество врачебных ошибок
 - B. Обеспечивают стандартизацию и повышают безопасность пациентов
 - C. Снижают эффективность лечения
 - D. Заменяют необходимость клинического мышления врача

Глава VII

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

1. Основные понятия

Нежелательная лекарственная реакция (НЛР) — это любое вредное и непреднамеренное действие лекарственного средства, возникающее при его применении в дозах, предназначенных для профилактики, диагностики или лечения заболевания.

НЛР представляет собой важный аспект безопасности фармакотерапии и является одной из ключевых проблем фармаконадзора.

Важные характеристики НЛР:

1. **Вредность** — проявляется ухудшением состояния пациента, органной или системной дисфункцией.
2. **Непреднамеренность** — реакция не была целью назначения препарата.
3. **Связь с лекарственным средством** — существует причинно-следственная связь, подтверждаемая клиническими данными.

Примеры НЛР: аллергические реакции на антибиотики, гепатотоксичность при приеме противовирусных препаратов, гипогликемия при инсулинотерапии.

2. Классификация НЛР (ВОЗ)

ВОЗ (World Health Organization, 2002) выделяет классификацию нежелательных лекарственных реакций по разным критериям:

2.1. По механизму возникновения

1. **Тип А — дозозависимые (предсказуемые)**
 - Связаны с фармакологическим действием препарата.
 - Прогнозируемы и чаще обратимы при снижении дозы.
 - Пример: гипогликемия при передозировке инсулина.
2. **Тип В — дозозависимые (непредсказуемые)**
 - Связаны с индивидуальной чувствительностью организма.
 - Часто не поддаются прогнозированию.
 - Пример: анафилаксия на пенициллин.

2.2. По степени тяжести

- **Лёгкие** — не требуют изменения терапии, минимальный дискомфорт.
- **Средние** — требуют вмешательства, изменение дозы или терапии.
- **Тяжёлые** — опасны для жизни, вызывают госпитализацию, инвалидность или смерть.

2.3. По времени возникновения

- **Острые** — проявляются в течение первых часов или дней применения препарата.
- **Подострые** — возникают через несколько дней или недель.
- **Поздние (отсроченные)** — могут проявиться через месяцы или годы после начала терапии.

2.4. По органной локализации

- Гепатотоксические
- Нейротоксические
- Кардиотоксические
- Гематологические

- Аллергические

2.5. Другие классификации

- Идиосинкразические реакции — редкие индивидуальные реакции.
- Кумулятивные реакции — проявляются при накоплении препарата.
- Тератогенные реакции — приводят к повреждению плода при беременности.

3. Основные принципы работы с НЛР

1. Выявление

- Врач и фармацевт должны регистрировать любые подозрения на НЛР.

2. Оценка причинно-следственной связи

- Используются шкалы оценки вероятности (например, шкала Naranjo).

3. Сообщение в систему фармаконадзора

- Обязательная регистрация и передача информации в национальные и международные базы данных.

4. Коррекция терапии

- При необходимости отмена препарата или смена схемы лечения.

4. Значение для клинической практики

- Своевременное выявление НЛР повышает безопасность лечения.
- Позволяет адаптировать формуляры и стандарты ведения пациентов.
- Служит основой прогнозирования и предотвращения нежелательных эффектов в будущем.

Нежелательное лекарственное событие (НЛС) и оценка причинно-следственной связи «НЛР – ЛС»

1. Основные понятия

Нежелательное лекарственное событие (НЛС, Adverse Drug Event, ADE) — это любое неблагоприятное клиническое событие, которое возникает у пациента при применении лекарственного средства, независимо от того, связано оно с самим препаратом или нет.

В отличие от НЛР (Adverse Drug Reaction, ADR), которое предполагает доказанную или вероятную причинно-следственную связь с лекарственным средством, НЛС охватывает все неблагоприятные исходы, включая ошибки дозирования, взаимодействия препаратов, нарушения применения и аллергические реакции.

Ключевые моменты:

- НЛС — более широкий термин, включающий непреднамеренные события и ошибки применения.
- НЛР — подкатегория НЛС, где есть причинно-следственная связь с лекарством.
- Оценка причинности необходима для фармаконадзора и безопасности пациентов.

2. Определение причинно-следственной связи «НЛР – ЛС»

Причинно-следственная связь — это вероятность того, что конкретный препарат вызвал конкретную нежелательную реакцию у пациента.

Основные подходы к оценке:

1. Клинические наблюдения и временные связи
 - Реакция возникает после начала применения препарата и исчезает после его отмены.
2. Исключение альтернативных причин
 - Другие заболевания, лекарства или факторы не объясняют НЛР.
3. Систематические шкалы и алгоритмы
 - Для стандартизированной оценки степени вероятности используют шкалы *Naranjo* и *Karch-Lasagna*.

3. Алгоритм Naranjo

Алгоритм Naranjo (1981) — наиболее часто используемый метод количественной оценки причинно-следственной связи между НЛР и лекарством.

Основные характеристики:

- Используется опросник из 10 вопросов, на каждый из которых даются ответы «Да», «Нет», «Неизвестно».
- Вопросы охватывают:
 - Временную связь между приемом ЛС и реакцией
 - Улучшение после отмены (dechallenge)
 - Повторное появление реакции после повторного применения (rechallenge)
 - Наличие альтернативных причин
 - Литературные данные о побочных эффектах препарата

Интерпретация баллов:

Баллы Вероятность причинно-следственной связи

- ≥ 9 Достоверная (Definite)
- 5–8 Вероятная (Probable)
- 1–4 Возможная (Possible)

0 Маловероятная (Doubtful)

Преимущества: простота, стандартизованность.

Ограничения: не учитывает тяжесть НЛР, требует клинической экспертизы.

4. Алгоритм Karch-Lasagna

Алгоритм Karch-Lasagna (1975) — качественный метод оценки причинности НЛР.

Основные принципы:

1. Временная связь
 - НЛР появляется после начала терапии препаратом.
2. Отмена препарата (dechallenge)
 - Улучшение состояния после прекращения приема.
3. Повторное введение препарата (rechallenge)
 - Усиление реакции при повторном приеме.
4. Исключение других факторов
 - НЛР нельзя объяснить другими болезнями, лекарствами или внешними факторами.

Классификация по Karch:

- ◆ Достоверная (Definite) — четкая причинная связь, реакция воспроизводима.
- ◆ Вероятная (Probable) — сильная связь, но без повторного введения.
- ◆ Возможная (Possible) — связь возможна, но не исключены другие причины.
- ◆ Сомнительная (Doubtful) — связь маловероятна.

Преимущества: учитывает клиническую экспертизу, легко применим в стационаре.

Ограничения: субъективность, отсутствие количественной оценки.

5. Практическое значение

1. Фармаконадзор: стандартизированная оценка позволяет фиксировать и анализировать НЛР, формировать национальные базы данных.
2. Клиническая практика: помогает врачу правильно интерпретировать нежелательные события и принимать решение о коррекции терапии.
3. Научные исследования: алгоритмы позволяют объективно сравнивать данные о побочных эффектах лекарств.
- 4.

Схематическая разница между НЛС и НЛР

Параметр	НЛС	НЛР
Определение	Любое неблагоприятное событие, связанное с ЛС	Неблагоприятная реакция, связанная с ЛС причинно
Включает	Ошибки дозирования, взаимодействия, аллергии	Только события с доказанной или вероятной причинностью
Применение	Фармаконадзор, мониторинг безопасности	Фармаконадзор, клинические рекомендации

Тестовые вопросы

1. Что такое нежелательное лекарственное событие (НЛС)?
 - A. Любое неблагоприятное клиническое событие при применении лекарства, независимо от связи с ним
 - B. Любая аллергическая реакция на лекарство
 - C. Только передозировка лекарственного средства
 - D. Непреднамеренное использование лекарства вне медицинской системы
2. Чем отличается НЛР от НЛС?
 - A. НЛР — это предсказуемая реакция, НЛС — нет
 - B. НЛР предполагает наличие причинно-следственной связи с лекарственным средством, НЛС — любое неблагоприятное событие
 - C. НЛС всегда тяжелое, НЛР — легкое
 - D. НЛР возникает только при ошибке врача
3. Основной принцип оценки причинно-следственной связи «НЛР – ЛС»:
 - A. Анализ стоимости препарата
 - B. Временная связь, исключение альтернативных причин, улучшение после отмены препарата
 - C. Только клинический опыт врача
 - D. Использование препарата у пациентов с одинаковыми симптомами
4. Алгоритм Naranjo включает:
 - A. 5 вопросов о стоимости и доступности препарата
 - B. 10 вопросов с вариантами «Да», «Нет», «Неизвестно», оценивающих вероятность связи НЛР с ЛС
 - C. Только проверку реакции после отмены препарата
 - D. Систему начисления баллов за тяжесть НЛР
5. Как интерпретируется результат по шкале Naranjo ≥ 9 баллов?
 - A. Возможная связь
 - B. Маловероятная связь
 - C. Вероятная связь
 - D. Достоверная связь
6. Алгоритм Karch-Lasagna оценивает причинность НЛР по:
 - A. Временной связи, отмене препарата, повторному введению, исключению других факторов
 - B. Стоимости препарата и популярности
 - C. Количеству пациентов с одинаковой реакцией
 - D. Только данным литературы

7. Какая категория по Karch-Lasagna соответствует четкой причинной связи и воспроизводимой реакции?

- A. Вероятная
- B. Достоверная
- C. Возможная
- D. Сомнительная

8. Что из перечисленного является примером НЛС, но не НЛР?

- A. Анафилаксия на пенициллин
- B. Гипогликемия после инсулина
- C. Побочная реакция на комбинацию лекарств
- D. Ошибка дозирования, вызвавшая интоксикацию

9. Что учитывается при оценке вероятности причинно-следственной связи по обоим алгоритмам?

- A. Временная связь, улучшение после отмены, исключение альтернативных причин
- B. Только стоимость терапии
- C. Только тяжесть симптомов
- D. Длительность госпитализации

10. Основное значение алгоритмов Naranjo и Karch для клинической практики:

- A. Оценка экономической эффективности препарата
- B. Стандартизированная оценка причинности НЛР и безопасность фармакотерапии
- C. Выбор маркетинговой стратегии фармкомпаний
- D. Разработка новых лекарственных средств

Извещение о неблагоприятной побочной реакции или неэффективности лекарственного средства

1. Понятие и значение

Извещение о неблагоприятной побочной реакции (НПР) или неэффективности лекарственного средства (ЛС) — это официальный документ, с помощью которого медицинские работники, фармацевты или производители лекарств информируют национальные органы здравоохранения и системы фармаконадзора о случаях НЛР или сниженной эффективности препарата.

Основные цели извещения:

1. Обеспечение безопасности пациентов через своевременное выявление НЛР.

2. Мониторинг эффективности лекарственных средств в реальной клинической практике.
 3. Сбор данных для фармаконадзора и корректировки формуляров, клинических рекомендаций и протоколов.
 4. Предотвращение повторных случаев НЛР путем анализа причин и информирования медицинского сообщества.
2. Когда подается извещение

Извещение подается при:

- появлении неожиданной или тяжелой нежелательной реакции;
 - реакции, которая не указана в инструкции к препарату;
 - возникновении неэффективности препарата, подтвержденной клиническими данными;
 - подозрении на дозозависимые или идиосинкразические реакции;
 - повторных случаях побочного эффекта при одном и том же препарате.
3. Кто обязан подавать извещение

- Врачи и медицинские сестры — при наблюдении побочной реакции у пациента.
 - Фармацевты — при поступлении информации от пациента или аптеки.
 - Производители лекарств — обязаны сообщать о всех зарегистрированных НЛР и жалобах на эффективность в сроки, установленные законодательством.
 - Пациенты и их законные представители — в некоторых странах допускается самостоятельное сообщение о реакции.
4. Содержание извещения

Структура извещения о НЛР или неэффективности ЛС обычно включает:

1. Информация о пациенте
 - Возраст, пол, вес, сопутствующие заболевания.
 - Индивидуальные факторы риска (аллергии, беременность, сопутствующие лекарства).
2. Информация о препарате
 - Наименование ЛС (торговое и международное непатентованное).
 - Дозировка, способ введения, длительность терапии.
3. Описание НЛР или неэффективности
 - Симптомы и степень тяжести.
 - Временная связь с применением препарата.
 - Меры, предпринятые для коррекции (отмена препарата, симптоматическая терапия).

4. Оценка причинно-следственной связи
 - По алгоритмам Naranjo, Karch-Lasagna или экспертной оценке.
5. Дополнительная информация
 - Лабораторные и инструментальные данные.
 - Фотографии или медицинские заключения (при необходимости).
 - Любые ранее известные побочные эффекты для данного препарата.
5. Порядок подачи извещения
 1. Заполнение формы — бумажной или электронной (в зависимости от страны).
 2. Направление в уполномоченный орган:
 - Национальные центры фармаконадзора (например, Минздрав КР, FDA в США, EMA в ЕС).
 - В некоторых странах — напрямую в производителя.
 3. Регистрация и присвоение идентификатора — извещение фиксируется в базе данных.
 4. Анализ и обработка данных — специалисты фармаконадзора оценивают серьезность и причинность.
 5. Обратная связь — при необходимости медицинскому учреждению или врачу направляется информация о дальнейших действиях.
6. Значение для клинической практики
 - Позволяет своевременно выявлять риски терапии и снижать частоту осложнений.
 - Улучшает качество ведения пациентов за счет корректировки клинических протоколов и формуляров.
 - Создает научную базу для исследований безопасности и эффективности лекарств.
 - Способствует осведомленности врачей и пациентов о возможных побочных эффектах и ограничениях применения препаратов.
7. Примеры современных форм и систем
 - MedWatch (США) — система FDA для извещений о НЛР и неэффективности ЛС.
 - EudraVigilance (ЕС) — база данных для побочных эффектов лекарств.
 - VigiBase (ВОЗ) — глобальная база фармаконадзора.
 - Национальные формы в КР — Министерство здравоохранения Кыргызской Республики предоставляет стандартные формы для сообщения НЛР и случаев неэффективности.

Тестовые вопросы

1. Что такое извещение о нежелательной реакции или неэффективности ЛС?
 - A. Документ о назначении нового препарата
 - B. Официальная информация о НЛР или сниженной эффективности лекарства, направляемая в органы фармаконадзора
 - C. Рекламная информация от производителя
 - D. Справка о стоимости препарата
2. Когда следует подавать извещение о НЛР или неэффективности ЛС?
 - A. Только при возникновении аллергии
 - B. При появлении любой тяжелой, неожиданной реакции или подтвержденной неэффективности препарата
 - C. Только при превышении дозировки
 - D. При первых симптомах болезни
3. Кто может подавать извещение о НЛР или неэффективности?
 - A. Только производитель препарата
 - B. Врач, фармацевт, пациент или производитель
 - C. Только пациент
 - D. Только клинический фармаколог
4. Какие данные обязательно включаются в извещение?
 - A. Сведения о пациенте, препарате, описании реакции, оценка причинности, дополнительные данные
 - B. Только название лекарства
 - C. Только симптомы пациента
 - D. Только данные о стоимости и производителе
5. Что из перечисленного не является причиной подачи извещения?
 - A. Побочная реакция, не описанная в инструкции
 - B. Подозрение на снижение эффективности препарата
 - C. Случай, полностью соответствующий инструкции и ожидаемый
 - D. Тяжелое осложнение при применении лекарства
6. Какая система используется для глобального фармаконадзора и регистрации НЛР?
 - A. MedWatch (США), EudraVigilance (ЕС), VigiBase (ВОЗ)
 - B. PubMed
 - C. Google Scholar
 - D. ClinicalTrials.gov
7. Основная цель подачи извещения о НЛР:
 - A. Сбор статистики для фармаконадзора и повышение безопасности пациентов
 - B. Продвижение препарата на рынке

- C. Снижение стоимости терапии
 - D. Реклама медицинских услуг
8. Что оценивается при подготовке извещения?
- A. Временная связь между применением ЛС и реакцией, тяжесть НЛР, альтернативные причины
 - B. Только стоимость препарата
 - C. Только популярность препарата
 - D. Только возраст пациента
9. Какая информация в извещении помогает определить причинно-следственную связь?
- A. Временная последовательность приема препарата и появления реакции, результат отмены и повторного применения, альтернативные факторы
 - B. Только данные о стоимости и производителе
 - C. Только жалобы пациента
 - D. Только продолжительность болезни
10. Практическое значение подачи извещений о НЛР и неэффективности ЛС:
- A. Повышение безопасности и эффективности терапии, корректировка формуляров и клинических протоколов
 - B. Увеличение числа пациентов
 - C. Упрощение назначения новых лекарств
 - D. Снижение нагрузки на фармацевтов

Глава VIII

Актуальные вопросы в кардиологии с позиции доказательной медицины

1. Пересмотр стратегии антитромбоцитарной терапии

Одно из обсуждаемых направлений — оптимизация антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС и после острых коронарных синдромов. Недавние крупные анализы показали, что клопидогрел может быть эффективнее аспирина для вторичной профилактики сердечных событий при сопоставимом риске кровотечений, что вызывает вопросы по обновлению рекомендаций и тактики назначения препаратов у стабильных пациентов.

Практический вопрос: когда предпочтительнее использовать клопидогрел вместо аспирина (или в комбинации), с учётом индивидуального риска кровотечений?

2. Новые терапевтические подходы при сердечной недостаточности

Исследования последних лет расширяют спектр медикаментозной терапии при сердечной недостаточности. Особое внимание заслуживают GLP-1 агонисты

(семаглутин, тизепатид), которые демонстрируют значительное снижение риска госпитализации и смерти у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса, особенно при сочетании ожирения и сахарного диабета.

Клинический вопрос: можно ли использовать эти препараты как часть стандартной терапии ХСН вне диабетического статуса и при каком профиле пациента это оправдано?

3. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и новые риск-маркеры

Профилактика остаётся краеугольным камнем кардиологии. Последние обзоры подчеркивают:

- Lp(a) и хроническое воспаление — потенциальные терапевтические мишени;
- Дебаты вокруг оптимальных целей LDL-C и apolipoprotein B продолжаются;
- Ренальная денервация подтверждает свою роль у резистентной гипертензии.

Практический вопрос: какие новые биомаркеры стоит внедрять в рутинную практику и как применять данные о воспалении для модификации терапии?

4. Интеграция цифровых и искусственных интеллект-технологий в кардиологию

Технологии ИИ активно входят в клиническую практику:

- анализ сигналов ЭКГ с помощью алгоритмов ИИ для раннего выявления структурных патологий сердца;
- цифровые «умные» стетоскопы и ИИ-инструменты для диагностики аритмий, сердечной недостаточности и клапанных заболеваний.

Клинический вызов: верификация и стандарты внедрения ИИ-инструментов в повседневную практику — от первичного скрининга до принятия терапевтических решений.

5. Междисциплинарный подход: кардио-метаболический пациент

Актуальные программы и симпозиумы подчёркивают необходимость комплексного подхода к пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и коморбидными состояниями (диабет, ожирение, СКД).

Практический вопрос: как объединить рекомендации по ССЗ, диабету и почечной патологии у одного пациента для оптимизации исходов?

6. Расширение понимания роли сопутствующих состояний

Современные консенсусы отмечают вклад психического здоровья (депрессия, тревожность) в сердечно-сосудистую патологию и прогноз, что требует интеграции психокардиологических подходов в стандарт ведения пациентов.

Клиническая задача: интегрированная оценка и управление психическим состоянием при ССЗ для улучшения качества жизни и исходов.

7. Острые состояния и интервенции

Существенные данные продолжают поступать по стратегиям управления острыми коронарными синдромами, инсультами, острым сердечным удушьем и осложнениями после интервенций; обновляются рекомендации ACC/AHA/ESC по этим вопросам с учётом новых клинических доказательств.

8. Уточнение подходов к диагностике ИБС

Классические методы диагностики, такие как ЭКГ и нагрузки, остаются стандартом, однако возрастают вопросы о роли масштабного скрининга бессимптомных пациентов и выборе подходящих методов визуализации в зависимости от риска.

9. Профилактика на базе образа жизни и питания

Новые доказательства подтверждают значимость нутригеномики, питания и физической активности для первичной и вторичной профилактики ССЗ, включая влияние диетических компонентов (например, калий-богатые продукты) на снижение риска сердечно-сосудистых событий.

Выводы для практикующего врача

Современная кардиология активно развивается в направлении:

- трансляции новых доказательств в клинические рекомендации,
- прецизионной медицины с использованием ИИ и геномных данных,
- расширения профилактических стратегий,
- интеграции сопутствующих заболеваний и психического здоровья.

Тестовые вопросы

1. Какое антитромбоцитарное средство часто рассматривается как альтернатива аспирину у пациентов с ИБС по последним данным?

- A. Варфарин
- B. Клопидогрел
- C. Метопролол
- D. Аторвастатин

2. Какие препараты нового класса демонстрируют снижение риска госпитализации и смерти при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса?

- A. Сульфаниламиды
- B. GLP-1 агонисты (семаглутид, тизепатид)

- C. Ингибиторы АПФ
 - D. Нитраты
3. Какой биомаркер активно обсуждается для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных процессов?
- A. HbA1c
 - B. Lp(a)
 - C. ТТГ
 - D. Креатинин
4. Что является ключевым вызовом при интеграции ИИ в кардиологию?
- A. Снижение стоимости терапии
 - B. Верификация и стандартизация алгоритмов для клинической практики
 - C. Реклама новых устройств
 - D. Исключение лабораторных исследований
5. Какой подход считается приоритетным у кардио-метаболических пациентов с коморбидными состояниями (диабет, ожирение, СКД)?
- A. Лечение только основного заболевания
 - B. Интегрированный, междисциплинарный подход
 - C. Использование исключительно хирургических методов
 - D. Полная отмена всех препаратов
6. Какая роль психического здоровья при ССЗ подтверждена современными исследованиями?
- A. Никакой
 - B. Влияние на прогноз и исходы, требует интеграции психокардиологических подходов
 - C. Только на стоимость лечения
 - D. Исключительно на частоту госпитализаций
7. Какая стратегия обсуждается для первичной профилактики ИБС у бессимптомных пациентов?
- A. Масштабный скрининг с использованием ЭКГ и визуализационных методов поиндивидуальному риску
 - B. Только медикаментозное лечение
 - C. Исключительно физическая активность
 - D. Использование антибиотиков
8. Какой подход доказательной медицины подчеркивается для оценки эффективности нутригеномики и питания при ССЗ?
- A. Одиночные наблюдательные исследования
 - B. Рандомизированные контролируемые исследования и систематические обзоры

- C. Мнение экспертов
 - D. Исторические данные без анализа
9. Какую роль играют новые цели LDL-C и ApoB в современных кардиологических рекомендациях?
- A. Минимизируют необходимость контроля АД
 - B. Обеспечивают персонализированную стратегию снижения риска ССЗ
 - C. Только для пациентов с ХСН
 - D. Исключительно для хирургических пациентов
10. Основной вывод по современным стратегиям ведения пациентов с ССЗ?
- A. Использовать только медикаментозное лечение
 - B. Интеграция доказательной медицины, ИИ, профилактики, коморбидностей и психического здоровья для оптимизации исходов
 - C. Ориентироваться исключительно на новые препараты
 - D. Увеличение частоты госпитализаций для мониторинга

Актуальные вопросы пульмонологии с позиции доказательной медицины
 Пульмонология — динамично развивающаяся отрасль медицины, охватывающая диагностику, лечение и профилактику заболеваний органов дыхания. Научно-клинические исследования последних лет изменили представления о многих респираторных патологиях, улучшили стандарты ведения пациентов и предложили новые терапевтические стратегии, основанные на доказательствах.

1. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

1.1. Персонализированный подход и новые терапии

ХОБЛ остаётся одной из ведущих причин смертности во всём мире, требующей комплексного подхода к диагностике и терапии. Новые исследования в области терапии предполагают, что у пациентов с высокой эозинофильной воспалительной активностью могут быть эффективны биологические препараты, такие как *dupilumab* — моноклональное антитело, недавно одобренное для лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ у определенных пациентов и демонстрирующее снижение частоты обострений и улучшение функции легких.

1.2. Роль сопутствующих препаратов

Исследования также изучают влияние классических препаратов для других состояний (например, GLP-1 агонистов, применяемых при диабете и ожирении) на исходы пациентов с ХОБЛ, что может отражать межсистемные эффекты воспаления и метаболизма.

1.3. Диагностика и мониторинг

Современное доказательное руководство подчёркивает важность регулярной спирометрии для объективной оценки обструкции дыхательных путей и мониторинга прогрессирования заболевания, а также активное использование цифровых и ИИ-инструментов для прогнозирования обострений.

2. Бронхиальная астма: новые биологические подходы

2.1. Таргетная биотерапия

Тяжелая бронхиальная астма (БА) — это клинически значимое заболевание с высокой нагрузкой на пациентов, которые остаются неконтролируемыми на стандартной терапии. Новые доказательные данные подтверждают эффективность *tezepelumab*, который позволяет уменьшить или вовсе отменить длительный приём системных кортикостероидов у пациентов с тяжелой БА, существенно улучшая контроль заболевания, качество жизни и функцию лёгких.

2.2. Индивидуализация терапии

Доказательная медицина требует тщательной стратификации пациентов по фенотипам астмы (аллергическая, эозинофильная, позднего начала и др.) для подбора оптимального лечения, учитывая уровни воспалительных маркёров, ответ на предыдущую терапию и сопутствующие заболевания.

3. Интерстициальные заболевания лёгких (ИБЛ)

ИБЛ, включая идиопатический лёгочный фиброз, остаются одним из наиболее сложных разделов пульмонологии. Новые клинические рекомендации подчёркивают необходимость ранней диагностики, мультидисциплинарного подхода и применения антифибротических препаратов, что подтверждается результатами рандомизированных исследований и мета-анализов.

4. Дыхательная недостаточность

Доказательная медицина предлагает современные стратегии вентиляционной поддержки, основанные на результатах клинических испытаний неинвазивной вентиляции, оптимизации оксигенации и определении показаний для ИВЛ в зависимости от степени дыхательной недостаточности, тяжести болезни и сопутствующих состояний.

5. Инфекции нижних дыхательных путей

5.1. Антибактериальная терапия

Рациональная антибактериальная терапия остаётся краеугольным камнем лечения внебольничных и госпитальных пневмоний. Современные рекомендации подчёркивают важность выбора антибиотиков на основе локальных эпидемиологических данных и чувствительности микроорганизмов для предотвращения устойчивости.

5.2. Респираторные вирусные инфекции

Опыт пандемии COVID-19 радикально расширил понимание вирусного повреждения лёгких, особенностей воспаления и оптимальных подходов к ведению пациентов с вирусной пневмонией, что включено в многие последние учебные программы и клинические рекомендации.

6. Диагностика ранних и предклинических стадий

Понятие *Pre-COPD* (до официальной диагностики ХОБЛ) и других предболезненных состояний набирает признание экспертов. Это понятие связано с выявлением ранних структурных и функциональных изменений, что может способствовать более раннему вмешательству и предотвращению прогрессирования заболевания.

7. Технологии и инновации в диагностике и управлении

7.1. Искусственный интеллект и цифровые технологии

ИИ-алгоритмы активно исследуются для классификации степени тяжести ХОБЛ, прогнозирования обострений и анализа дыхательных паттернов, что расширяет возможности персонализированной медицины в пульмонологии.

7.2. Новые методы визуализации и мониторинга

Компьютерная томография лёгких, функции тяжёлых дыхательных тестов и другие инструменты подтверждают свою роль в дифференциальной диагностике и оценке динамики заболевания.

8. Профилактика и общественное здоровье

Современные доказательные данные подчеркивают необходимость:

- активной борьбы с табакокурением как ключевого фактора риска хронических заболеваний лёгких;
- иммунизации против гриппа и пневмококковых инфекций у лиц старше 65 лет;
- программ по повышению приверженности терапии у пациентов с хроническими заболеваниями дыхательной системы.

Заключение

Пульмонология сегодня — это междисциплинарная область, в которой *доказательная медицина объединяет клинические данные, инновационные технологии и индивидуальный подход к пациенту*. Современные вопросы включают новые биологические терапии ХОБЛ и БА, раннюю диагностику, применение ИИ, оптимизацию антибиотикотерапии и внедрение персонализированных стратегий лечения. Эти подходы основаны на передовых исследованиях и ежедневной клинической практике.

Тестовые вопросы

1. Какой препарат биологической терапии доказал эффективность при тяжелой бронхиальной астме для снижения необходимости системных кортикостероидов?

- A. Ипратропий
- B. Tezepelumab
- C. Аторвастатин
- D. Варфарин

2. У пациентов с ХОБЛ и высокой эозинофильной активностью рекомендуется рассматривать:

- A. Биологические препараты (например, Dupilumab)
- B. Только ингаляционные бронхолитики
- C. Исключительно антибиотики
- D. Диуретики

3. Какие современные подходы используются для раннего выявления предклинической стадии ХОБЛ?

- A. Анализ привычек питания
- B. Pre-COPD — оценка ранних структурных и функциональных изменений дыхательных путей
- C. Исключительно спирометрия
- D. Тест на уровень гемоглобина

4. Какой подход к антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии соответствует принципам доказательной медицины?

- A. Выбор на основе локальной эпидемиологии и чувствительности микроорганизмов
- B. Применение широкого спектра у всех пациентов
- C. Только амоксициллин у всех пациентов
- D. Антибиотики не используются

5. Новые данные свидетельствуют о влиянии каких препаратов на исходы пациентов с ХОБЛ при коморбидном ожирении или диабете?

- A. Сульфаниламиды
- B. GLP-1 агонисты (семаглутид, тизепатид)
- C. Нитраты
- D. Варфарин

6. Современные рекомендации по мониторингу ХОБЛ включают:

- A. Регулярную спирометрию и использование цифровых инструментов для прогнозирования обострений
- B. Только оценку симптомов

- C. Исключительно анализ крови
- D. Ежегодный рентген грудной клетки
- 7. Какую роль играет стратификация пациентов с астмой по фенотипам?
 - A. Определяет необходимость хирургического вмешательства
 - B. Позволяет подбирать оптимальное лечение на основе воспалительных маркеров и ответа на терапию
 - C. Только для прогнозирования смертности
 - D. Исключительно для эпидемиологических исследований
- 8. Какие современные технологии активно внедряются в пульмонологию для прогнозирования обострений ХОБЛ?
 - A. Искусственный интеллект и алгоритмы цифровой диагностики
 - B. Тесты на биохимию
 - C. Классическая аускультация
 - D. Электрокардиография
- 9. Основной подход при ведении пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких (ИБЛ) по доказательной медицине:
 - A. Симптоматическая терапия без антифибротических препаратов
 - B. Ранняя диагностика, мультидисциплинарная оценка, применение антифибротиков
 - C. Только физиотерапия
 - D. Исключительно хирургическое лечение
- 10. Основное значение доказательной медицины в современной пульмонологии:
 - A. Разработка новых маркетинговых стратегий
 - B. Персонализированный подход, интеграция клинических данных и новых технологий, повышение качества и безопасности лечения
 - C. Увеличение частоты лабораторных исследований
 - D. Исключительно выбор между ингаляторами

Глава IX

ФАРМАКОЭКОНОМИКА В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. Понятие и значение фармакоэкономики

Фармакоэкономика является междисциплинарной областью знаний, находящейся на стыке клинической фармакологии, экономики здравоохранения и доказательной медицины. Она изучает экономическую эффективность лекарственной терапии, сопоставляя затраты на лечение с достигнутыми клиническими и социальными результатами.

Актуальность фармакоэкономики обусловлена ограниченностью ресурсов здравоохранения, постоянным ростом стоимости медицинской помощи и

появлением новых, зачастую дорогостоящих лекарственных средств. В этих условиях задача врача и организатора здравоохранения заключается не только в выборе эффективного препарата, но и в обосновании рационального использования финансовых ресурсов без снижения качества лечения.

2. Цели и задачи фармакоэкономического анализа

Основной целью фармакоэкономики является обоснование оптимального выбора лекарственной терапии, обеспечивающей наилучшее соотношение между затратами и получаемыми результатами.

К основным задачам фармакоэкономики относятся:

- сравнение альтернативных схем лечения с точки зрения затрат и эффективности;
- оценка экономических последствий внедрения новых лекарственных средств;
- обоснование включения препаратов в формуляры и перечни жизненно необходимых лекарственных средств;
- повышение эффективности распределения ресурсов системы здравоохранения.

3. Виды затрат в фармакоэкономике

При проведении фармакоэкономического анализа учитываются различные виды затрат.

3.1. Прямые медицинские затраты

Включают стоимость лекарственных средств, диагностических процедур, госпитализации, лабораторных и инструментальных исследований, медицинских вмешательств.

3.2. Прямые немедицинские затраты

Связаны с транспортом пациента, уходом за больным, дополнительными социальными расходами.

3.3. Косвенные затраты

Отражают потери, связанные с временной или стойкой утратой трудоспособности, снижением производительности труда, преждевременной смертностью.

3.4. Нематериальные затраты

Включают снижение качества жизни пациента, болевые ощущения, психологический дискомфорт. Эти затраты сложны для количественной оценки, но имеют важное клиническое значение

4 Основные методы фармакоэкономического анализа

4.1. Анализ «затраты–эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis, CEA)

Наиболее широко используемый метод, при котором сравниваются затраты и клинический эффект, выраженный в естественных единицах (снижение артериального давления, предотвращённые осложнения, продлённые годы жизни).

4.2. Анализ «затраты–полезность» (*Cost-Utility Analysis, CUA*)

Эффект выражается с учетом качества жизни, чаще всего в показателях QALY (quality-adjusted life years — годы жизни с поправкой на качество).

4.3. Анализ «затраты–выгода» (*Cost-Benefit Analysis, CBA*)

И затраты, и результаты выражаются в денежном эквиваленте, что позволяет оценить экономическую целесообразность вмешательства.

4.4. Анализ минимизации затрат (*Cost-Minimization Analysis, CMA*)

Применяется в случаях, когда клиническая эффективность альтернативных методов лечения доказано одинакова, и выбор осуществляется на основании минимальных затрат.

5. Фармакоэкономика и доказательная медицина

Фармакоэкономика неразрывно связана с принципами доказательной медицины. Экономические расчёты должны базироваться исключительно на данных клинических исследований высокого уровня доказанности, таких как рандомизированные контролируемые исследования, систематические обзоры и метаанализы.

Применение фармакоэкономических подходов без учета клинической эффективности и безопасности лекарственных средств противоречит принципам рациональной фармакотерапии.

6. Роль фармакоэкономики в формулярной системе

Фармакоэкономический анализ является одним из ключевых инструментов при:

- формировании национальных и региональных формуляров;
- разработке клинических протоколов и стандартов лечения;
- принятии решений о возмещении стоимости лекарственных средств.

Включение препарата в формуляр возможно только при наличии доказанной эффективности, безопасности и экономической целесообразности его применения.

7. Значение фармакоэкономики для практического врача

Для врача фармакоэкономика имеет прикладное значение, поскольку позволяет:

- выбирать оптимальную терапию с учетом доступности и стоимости лечения;
- повышать приверженность пациентов к лечению;
- снижать риск неоправданных расходов и полипрагмазии;

- участвовать в формировании рациональной лекарственной политики медицинской организации

Фармакоэкономика является важным компонентом современной медицинской практики и медицинского образования. Ее внедрение способствует повышению качества медицинской помощи, рациональному использованию ресурсов здравоохранения и принятию клинических решений, основанных на принципах доказательной медицины.

Основные методы фармакоэкономического анализа (сводная таблица)

Метод анализа	Сравниваемые параметры	Единицы измерения эффекта	Область применения
Затраты–эффективность (CEA)	Затраты и клинический эффект	Естественные показатели (мм рт. ст., случаи, годы жизни)	Выбор между альтернативными методами лечения
Затраты–полезность (CUA)	Затраты и качество жизни	QALY	Хронические заболевания, длительная терапия
Затраты–выгода (CBA)	Затраты и выгоды	Денежный эквивалент	Оценка целесообразности программ здравоохранения
Минимизация затрат (CMA)	Только затраты	Не применяется	При доказанном равенстве эффективности

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ, ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Абсолютная частота - это частота, которая показывает какая часть от всех наблюдаемых людей имеет этот признак.

Аналитическая статистика применяется для того, чтобы показать, как эффект одного лечения отличается от другого, для сопоставления лечебных эффектов применения этих средств. В аналитическом исследовании исследование движется от гипотезы к построению выборочного исследования для ее проверки и к получению выводов, которые можно отнести ко всей популяции с определенной вероятностью.

Анализ чувствительности – метод, используемый в мета-анализе, фармакоэкономике и анализе принятия решений для оценки влияния различных параметров на конечный результат.

Болезненность - р
вновь возникших,
календарном году.

Выборка - произ
совокупности, хар
совокупности в цело

Группа риска -
возникновения заб
профилактических м

Достоверность - ха
измерения соответст
определяется тем, в
отношении данной вы

Доверительный инт
оценить, в каких пред
популяции; диапазон

Естественное движен
численность населени
- абсолютная величин

определенный промежу
Заболеваемость - сово
год.

Рождаемость - демо
количество рождений
способность популяции

счет появления новых о
Распространенность- р

Исследование «до - по
описывает течение заб
изучаемому вмешатель

улучшение, наблюдаемо
предположение может о
уязвимым.

Истинноотрицательный
диагностического теста
заболевания.

Отношение правдоподобия – это отношение вероятности получить положительный результат диагностического теста у больных к вероятности получить положительный результат у здоровых лиц.

Плацебо – препарат, который может быть в виде таблеток, капсул, раствора, содержащий фармакологически неактивные компоненты. Его эффективность может объясняться лишь психологическим фактором, а не объективным эффектом. По виду, цвету, запаху и другим внешним признакам плацебо не должно отличаться от изучаемого препарата.

Препарат сравнения (Comparator Drug). Препарату сравнения относится плацебо или активное вещество, эффективность и безопасность которого заранее известны.

Пригодность (Validity) – соответствие теста своему назначению. Однозначный критерий пригодности отсутствует, поскольку её можно определить по разному.

Первичная заболеваемость (инцидент) – число новых событий в популяции в фиксированное время.

Популяция – совокупность индивидуумов, из которой отбирается выборка, и на которую могут быть распространены все результаты, полученные для этой выборки. Популяция может представлять собой все население или же состоять из пациентов, госпитализированных в определенную клинику, или из пациентов с определенным заболеванием.

Посещаемость - это все первичные и повторные обращения за медицинской помощью.

Пропорция - отношение двух величин из которых находящиеся в числителе входит в знаменатель.

Прогностическая ценность (predictive value) - вероятность наличия заболевания при известном результате диагностического теста.

Протокол – документ, регламентирующий испытание, включая обоснование, цели, статистический анализ, методологию, условия проведения, и др.

Плацебо – лекарственная форма, неотличимая от исследуемого препарата по внешнему виду, цвету, вкусу и запаху, но не оказывающая специфического действия.

Профилактика заболеваний медицинская – система реализуемых через систему здравоохранения мер, направленная на предупреждение, снижение риска развития отклонений в состоянии здоровья и заболеваний, предотвращение или замедление их прогрессирования, уменьшение их неблагоприятных последствий.

Профилактика первичная – вмешательства, направленные на предупреждение возникновения болезни, обычно за счет устранения ее причин.

Профилактика вторичная – это вмешательства, направленные на то, чтобы замедлить или остановить развитие заболевания у больных.

Профилактика третичная – мероприятия, направленные на предотвращение ухудшения течения или осложнений заболевания после того, как болезнь проявилась.

Размер выборки – это количество больных, которых необходимо включить в исследование, для исключения случайности в качестве объяснения полученного результата.

Размер эффекта – сводный показатель эффективности вмешательства, в котором отражены непрерывные (например, рост, масса тела или сумма баллов по шкале выраженности симптомов), а не дихотомические данные (например, наступление смерти, развитие инфаркта миокарда).

Рандомизация – процедура, обеспечивающая случайное распределение больных в экспериментальную и контрольную группы.

Распространенность – это частота некоторого состояния в группе. Рассчитывается: отношение числа лиц, у которых на момент обследования наблюдается или болезнь или исход, к числу всех лиц в группе.

Смертность – статистический показатель, оценивающий количество смертей. Характеризуется показателем смертности, равным числу смертей на 1 000 населения за 1 год.

Скрининг – массовое обследование лиц, не считающих себя больными, для выявления скрыто протекающих заболеваний или других состояний.

Специфичность диагностического теста – при отсутствии болезни вероятность отрицательного результата диагностического теста.

Слепой метод – это процедура, обеспечивающая отсутствие информации о том, к какой группе – основной или контрольной – отнесен каждый испытуемый.

При простом слепом методе информация отсутствует только у пациента. При двойном слепом – у пациента и исследователя.

При тройном слепом – у пациента, исследователя и лиц, проводящих статистическую обработку результатов исследования. Применяется для устранения систематической ошибки в клинических исследованиях.

Точность теста – доля правильных результатов теста в общем количестве полученных результатов.

Частота новых случаев – это отношение числа лиц, у которых в течение определенного времени развилось изучаемое состояние, ко всем обследованным в группе, где исходно этого состояния никто не имел.

Чувствительность диагностического теста – вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни.

Шансы – отношения частоты наступления события к частоте не наступления события.

Фактор – это признак, который изучает возможные причины заболевания. Признаком может быть особенность субъекта, его поведение, особенности окружающей среды.

Фармакодинамика – раздел фармакологии, изучающий, каким образом лекарственное средство – в отдельности и в сочетании с другими лекарственными средствами – действует на организм человека.

Фармакокинетика – раздел фармакологии, изучающий судьбу лекарств в организме: распределение, всасывание, биотрансформацию и выведение. Фармакодинамика препарата оценивается по его эффективности, переносимости, безопасности.

Физическое развитие – динамический процесс роста, т.е. увеличение длины и массы тела, развитие органов и систем организма и так далее и биологического созревания ребёнка в определённом периоде детства.

Экспериментальная группа – это группа, подвергающаяся вмешательству в ходе исследования. Иначе называется группой лечения, основной группой или группой вмешательства.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick H, Lis J, Malik F, Reed S, Rutten F, Sculpher M, Severens J. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Practices Task Force report. *Value in Health* 2009; 12:409–418.
2. Cook D.J., Sackett D.L., Spitzer W.O. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *J Clin Epidemiol* 1998;48: 167–71.
3. Jenicek M. How do we see medicine, health and disease? A basic set of rules and fundamental paradigms. In *Foundations of Evidence-Based Medicine*. The Parthenon Publishing Group, Inc., New York, 2005, pp. 3-13.
4. Guyatt GH. Evidence-based medicine. *ACP J Club*. 1991;114: A16.
5. Feinstein AR. Scientific standards in epidemiologic studies of the menace of daily life. *Science*. 1988;242:1257–1263.
6. Sackett DL. Clinical epidemiology. *Am J Epidemiol*. 1969;89:125–128.
7. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992; 268:2420–2425.

8. A. Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services. London: Royal Society of Medicine Press; 1999. pp. 1–92.
9. Wiffen PJ. Evidence-based pain management and palliative care in issue two for 2006 of The Cochrane Library. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2006; 20:109-111).
10. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B. Systematic reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. // *Ann Intern Med* – 1997 – Vol. 126 – P. 376 – 380.
11. Milne R., Hicks N. Evidence-based purchasing. *Evidence-Based Medicine* 1996; 1: 101-2.
12. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it is not. *BMJ* 1996; 312:71–72.
13. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem solving. *BMJ*. 1995; 310:1122–1126.
14. You S. Perspective and future of evidence-based medicine. *Stroke Vasc Neurol*. 2016 Dec;1(4):161-164.
15. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995;123:A12–A13.
16. Chawla, D. & Sodhi, N. (2011) "Research Methodology: Concepts and Cases" Vikas Publishing House PVT Ltd
17. Бубнова М. Г., Бутина Е.К. и др. Основы доказательной медицины, учебное пособие. Москва.2010 2. Башинский С.Е. Разработка клинических практических руководств с позиции доказательной медицины. «Медиа Сфера». Москва. 2004.С 20.
18. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet*. 2017 Jul 22;390(10092):415–423.
19. Kumar, R. (2008) "Research Methodology" APH Publishing Corporation.
20. Brazzi L., Bertolini G., Minelli C. Meta-analysis versus randomised controlled trials in intensive care medicine// *Intens. Care Med.* – 2000 – Vol. 26. – P. 239-241.
21. Epstein A.E., Bigger J.T., Wyse B.J. et al. Preliminary report: Effect of encainid and flecainid on mortality in a randomized suppression after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.*– 1989.– Vol. 321.– P. 406-412.
22. Graf J., Doig G.S., Cook D.J., Vincent J.-L., Sibbald W.J. Randomizes, controlled clinical trials in sepsis: Has methodological quality improved over time? // *Crit. Care Med.*– 2002.–Vol. 30, No 2.– P. 461-472.
23. Healy D.P. New and emerging therapies for sepsis // *Ann. Pharmacother.*– 2002.– Vol. 36, No 4.– P. 648-654.
24. Kanji S., Devlin J.W., Piekos K.A., Racine E. Recombinant human activated protein C, drotrecogin alfa (activated): A novel therapy for severe sepsis // *Pharmacotherapy.*–2001.– Vol. 21, No 11.– P. 1389-1402.
25. Ступаков И.Н., Самородская И.В. Рандомизированные исследования – проблемы и перспективы // *Бюлл. НИССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.*– 2001.– Том 2, № 5.– С. 12-15.
26. О.Ю. Реброва "Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA"

27. Дж. Флейс "Статистические методы изучения таблиц, долей и пропорций", перевод с английского И.Л. Легостаева, А.М. Никифорова.
28. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. User's guide to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1995;274:1800-1804.
29. Оксфордский центр доказательной медицины. Уровни доказательности (Май 2001). Разработали Боб Филипс, Крис Бол, Дейв Сакетт, Доуг Баденюх, Шарон Штраус, Брайен Хайнес, Мартин Давес в ноябре 1998.
30. Kang H. How to understand and conduct evidence-based medicine. Korean J Anesthesiol. 2016 Oct;69(5):435-445.
31. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. Lancet. 2017 Jul 22;390(10092):415-423.
32. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1), Current Step 4 version dated 10 June 1996 URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf
33. Bidwell S, Jensen MF. Etext on Health Technology Assessment (HTA) Information Resources [Internet] Bethesda: U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services; 2003. Jun 14, [cited 2016 Jul 5]. Chapter 3: Using a Search Protocol to Identify Sources of Information: the COSI Model. Available from.
34. Lohr, KN, Field MJ. A provisional instrument for assessing clinical practice guidelines. In: Field MJ, Lohr, KN (eds). Guidelines for clinical practice. From development to use. Washington D. C. National Academy Press, 1992.
35. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining and promoting the accessibility of systematic reviews of the effects of health care interventions, 2001.
36. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining and promoting the accessibility of systematic reviews of the effects of health care interventions, 2001.
37. Доказательная медицина. Ежегодный справочник / Пер. с англ.-М.: Медиа Сфера, 2002.-1400 с.
38. Nuovo, J.; Melnikow J., Chang D. (2002-06-05). «Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials.». JAMA 287 (21): 2813-4. DOI:10.1001/jama.287.21.2813. PMID 12038920.
39. Hutton JL (2010). «Misleading Statistics: The Problems Surrounding Number Needed to Treat and Number Needed to Harm». Pharm Med 24 (3): 145-149.

Ключ правильных ответов**История ДМ**

№ вопроса	Правильный ответ
1	С
2	С
3	А
4	В
5	В
6	В
7	С
8	А
9	В
10	В

Ключ правильных ответов**Правила доказательств**

№ вопроса	Правильный ответ
1	В
2	С
3	С
4	В
5	С
6	С
7	А
8	С
9	А
10	С

Исследования и клинические исследования

№ вопроса	Правильный ответ
1	В
2	С
3	D
4	С
5	С
6	С
7	С
8	С
9	С
10	С

Ключ правильных ответов
Формулярная система.

№ вопроса	Правильный ответ
1	С
2	В
3	А
4	В
5	В
6	В
7	В
8	В
9	А
10	В

Ключ правильных ответов**Agree стандарты введения клинических протоколов**

№ вопроса	Правильный ответ
1	В
2	В
3	В
4	В
5	В
6	С
7	В
8	В
9	В
10	В

Ключ правильных ответов**НЛР**

№ вопроса	Правильный ответ
1	А
2	В
3	В
4	В
5	D
6	А
7	В
8	D
9	А
10	В

Содержание

1. Введение.....	3
Глава I	
1. Базисные принципы и методология доказательной медицины.....	5
2. История доказательной медицины.....	6
3. Тестовые вопросы.....	7
Глава II	
Источники информации.....	12
1. База данных.....	12
2. Стратегия поиска информации и инструменты поиска.....	15
3. Официальные сайты и ресурсы клинических протоколов в КР.....	18
4. Тестовые вопросы.....	22
Глава III	
Клинические и доклинические исследования.....	24
1. Понятие о клинических исследованиях.....	27
2. Фазы клинических исследований.....	27
4. Этика клинических исследований.....	29
5. Тестовые вопросы.....	29
Глава IV	
Типы эпидемиологических исследований.....	31
Дизайн клинических исследований.....	31
Виды эпидемиологических исследований.....	37
Систематический обзор.....	48
Правила проведения доклинических исследований, медико-эпидемиологических экспериментов и клинических исследований.....	53
Градации доказательств.....	55
Клинический аудит.....	56
Тестовые вопросы.....	60
Глава V	
Формулярная система.....	63
Фармаконадзор.....	65
Перечень ЖВЛС.....	66
Тестовые вопросы.....	68
Глава VI	
Основные принципы разработки концепции клинических рекомендаций и руководств.....	70
Стандарты введения пациентов.....	71
Опросник Agree.....	72
Тестовые вопросы.....	73

Глава VII	
Нежелательные лекарственные реакции	74
Классификация НЛР	75
Определение причинно-наследственной связи НЛР	76
Тестовые вопросы	79
Глава VIII	
Актуальные вопросы в кардиологии и пульмонологии	84
Тестовые вопросы	86
Глава IX	
Фармакоэкономика	92
Виды затрат	93
Основные методы фармакоэкономического анализа	95
ПЕРЕЧЕНЬ ОСНОВНЫХ ТЕРМИНОВ, ПОНЯТИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЙ	
.....	95
Библиографический список	100
Ключи к ответам	103
Содержание	104