КАЗНУ ИМ. АЛЬ-ФАРАБИ · ФАКУЛЬТЕТ МЕДИЦИНЫ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Доказательная медицина · Лекция 5

Рандомизированные контролируемые исследования

Методология, оценка качества и представление результатов

Раушанова А.М.
и.о. профессора кафедры ЭБиДМ ФМиЗ КазНУ им. аль-Фараби

Алматы · 2026

О ЗАНЯТИИ

Цель и вопросы занятия

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ

Изучить методологию рандомизированных контролируемых исследований, принципы их планирования и критической оценки, а также способы представления и интерпретации результатов.

РАССМАТРИВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ

1. РКИ как эталон оценки эффективности вмешательства
2. Критерии качества: контроль, критерии отбора, рандомизация, ослепление
3. Варианты контрольной группы
4. Конечные точки и длительность наблюдения
5. Ценность и ограничения РКИ
6. Представление результатов: COP, CAP, ЧБНЛ (NNT), доверительный интервал
7. Разбор примеров

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Что ожидаем по итогам занятия

Знать

- принципы рандомизации и ослепления
- варианты контрольной группы
- формулы COP, CAP и ЧБНЛ

Уметь

- рассчитывать COP, CAP и ЧБНЛ по данным исследования
- интерпретировать доверительный интервал
- оценивать РКИ по критериям качества

Владеть

- навыком критической оценки публикации РКИ с опорой на CONSORT и RoB 2

Результаты занятия — часть итоговых компетенций цикла: сформулировать вопрос, найти и критически оценить доказательства, применить их на практике.

Методика рандомизированных контролируемых исследований.

- Рандомизированное контролируемое испытание (РКИ) в современной медицинской науке является общепризнанным эталоном научного исследования для оценки клинической эффективности

Рандомизированные контролируемые исследования

Критерии оценки лечения

1. Наличие контрольной группы.
2. Ясные критерии отбора (включения и исключения) больных.
3. Включение больных в исследование до рандомизации по группам.

Рандомизированные контролируемые исследования

Критерии оценки лечения

4. Случайный метод распределения больных по группам (рандомизация).
5. “Слепое” лечение.
6. “Слепая” оценка результатов лечения.

Рандомизированные контролируемые исследования

Критерии оценки лечения

7. Информация об осложнениях и побочных эффектах лечения.
8. Информация о числе больных, выбывших в ходе эксперимента.

Рандомизированные контролируемые исследования

Критерии оценки лечения

7. Адекватный статистический анализ, имеются ссылки на использованные статьи, программы и т.д.
8. Информация о размере выявленного эффекта и статистической силе исследования.

Рандомизированные контролируемые исследования

Сравнение конечных результатов должно быть проведено в двух группах пациентов

- **Контрольная группа** (лечение не проводится, проводится стандартное, традиционное лечение, пациенты получают плацебо).
- **Группа активного лечения** (проводится лечение, эффективность которого исследуется).

Группы пациентов должны быть сопоставимы и однородны

- Клинические особенности заболевания и сопутствующая патология.
- Возраст, пол, расовая принадлежность.

Группы пациентов должны быть репрезентативны.

- количество пациентов в каждой группе должно быть достаточным для получения статистически достоверных результатов.

РКИ всегда является проспективным

варианты контроля:

плацебо, отсутствие лечения, другое активное лечение, другая доза того же препарата, “обычное лечение” (usual care), контроль исходного состояния (Baseline measures).

- **Распределение пациентов по группам должно происходить случайным образом (рандомизация)**

При оценке результатов должен быть **исключен** субъективный фактор.

- простое слепое (о принадлежности к определенной группе не знает пациент).
- двойное слепое (о принадлежности к определенной группе не знают пациент и лечащий врач).
- тройное слепое (о принадлежности к определенной группе не знают пациент, лечащий врач, организатор).

Должны быть использованы **объективные** критерии конечных результатов

.

- смертность от данного заболевания
- общая смертность
- частота развития “больших” осложнений
- частота повторных госпитализаций
- оценка качества жизни

Результаты должны быть практически значимы и информативны.

- Это может быть осуществлено только при достаточно длительном наблюдении за пациентами и низким числом отказов пациентов от продолжения участия в исследовании

Ценности:

- рандомизация – самая надежная процедура, позволяющая избежать ошиб-
- ки при формировании групп лечения и контроля;
- – большое число пациентов гарантирует выявление различий в первичных ко-
- нечных точках;
- – большинство случаев, используемых как конечные точки, являются определенными клиническими событиями (смерть, инфаркт миокарда, инсульт).

Ограничения:

- – отбор пациентов с четко определенными показаниями и противопоказаниями. Чаще всего отбираются больные с высоким риском, так как это позволяет сравнительно быстро получить статистически достоверные результаты. Поэтому экстраполяция на пациентов с другим уровнем риска является сомнительной;

Ограничения:

- лечебные программы в исследованиях часто отличаются от таковых в реальной клинической практике;
- приверженность (комплайнс) к лечению, вследствие более высокой мотивации больных в исследованиях, выше, чем в клинической практике;
- контролируемые рандомизированные исследования продолжаются 4-5 лет, в то время как ожидаемая продолжительность жизни больного, например, гипертонией среднего возраста, составляет 20-30 лет. Поэтому, побочные
- эффекты, которые не проявились в период клинического исследования, могут появиться позднее, аналогичная ситуация может наблюдаться и в отношении благоприятных эффектов лечения.

Представление данных рандомизированных исследований.

- Существует 3 основных параметра для представления эффекта вмешательства:

— относительное снижение частоты неблагоприятных исходов;

— абсолютное снижение частоты неблагоприятных исходов;

— число больных, которых нужно лечить в течение определенного времени, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход.

Снижение относительного риска (COP).

- Это описание эффективности вмешательства
- Определение - относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения по сравнению с контрольной группой.
- Формула: COP = [ЧИЛ - ЧИК]/ ЧИК

ЧИЛ: частота исходов в группе лечения

ЧИК: частота исходов в группе контроля

Снижение абсолютного риска (CAP)

- Это объективное представление о реальном эффекте вмешательства
- Определение - абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов в группах лечения и контроля.
- Формула: CAP = [ЧИЛ - ЧИК]

ЧБНЛ (NNT).

- Это число больных которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного
- Формула: ЧБНЛ = 1/ САР

  САР - снижение абсолютного риска

СИНОНИМЫ

- СОР = ПОР=ПОП

СОР - снижение относительного риска

ПОР - повышение относительного риска

ПОП - повышение относительной пользы

- САР=ПАР=ПАП

САР - снижение абсолютного риска

ПАР - повышение абсолютного риска

ПАП - повышение абсолютной пользы

ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ (ДИ)

- Это - диапазон колебаний истинных значений в популяции.
- Величина ДИ характеризует степень доказательности данных, в то время как значение указывает на вероятность отклонения нулевой гипотезы.
- 95% ДИ означает, что истинное значение величины с вероятностью в 95% лежит в пределах рассчитанного интервала.

1	2	3	4	5	6
Исходы (через 19 мес)	Карведилол	Плацебо	COF	CAF	ЧБНЛ
	ЧИЛ	ЧИК	(95% ДИ)	|ЧИЛ - ЧИК|	(ДИ)
Смерть или госпитализация	50%	63%	21% (от 6 до 34%)	14%	8 (от 4 до 27)
Госпитализация	48%	58%	18% (от 1 до 32%)	10%	10 (от 5 до 130)

Примеры

- В качестве примера приводим результаты трех рандомизированных испытаний, посвященных лечению сахарного диабета. В каждом из них по отдельности было показано, что проводимая в течение нескольких лет интенсивная инсулинотерапия уменьшает число больных с прогрессирующей ретинопатией с 38 до 13% , повышает число больных с удовлетворительным уровнем гемоглобина A1c с 30 до 60% и повышает число больных, перенесших хотя бы один эпизод гипогликемии с 23 до 57%.

COP (снижение относительного риска) диабетической ретинопатии

|ЧИЛ – ЧИК| / ЧИК = |13% – 38%| / 38% = 0,66, или 66%.

CAP (снижение абсолютного риска) диабетической ретинопатии.

- |ЧИЛ – ЧИК | = |13% – 38%| = 25%.

ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить) диабетической ретинопатии.

1/CAP = 1/25% = 4

ПОП (повышение относительной пользы) гемоглобина А1 при сахарном диабете

ЧИЛ – ЧИК| / ЧИК = |60% – 30%| / 30% = 1, или 100%.

ПАП (повышение абсолютной пользы) гемоглобина А1 при сахарном диабете

|ЧИЛ – ЧИК| = |60% – 30%| = 30%.

ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить) гемоглобина А1 при сахарном диабете

1/ПАП = 1/30% = 3.

ПОР (повышение относительного риска) симптомов гипогликемии

ЧИЛ – ЧИК| / ЧИК = |57% – 23%| / 23% = 34% / 23% = 1,48 или 148%.

ПАР (повышение абсолютного риска) симптомов гипогликемии.

|ЧИЛ – ЧИК| = |57% – 23%| = 34%.

ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить) симптомов сахарного диабета.

- или ИПВ (индекс потенциального вреда) 1/ПАР = 1/34% = 3

Обоснование использования стационарозамещающих форм помощи для лиц старшего возраста

Evidence for substitution of inappropriate hospitalizations with home and day-care for the elderly

- **Старение населения**
- **социальные и экономические последствия**
- высокая потребность в медицинской и социальной помощи
- преобладание больничного сектора в здравоохранении
- кризис системы первичной медицинской помощи

Место исследования - Курская область
Setting - Kursk oblast

- 23-25% - пенсионеров среди городского населения

pensioners in urban areas

- 30-35% - пенсионеров среди сельского населения

pensioners in rural areas

Необоснованные госпитализации –

20-50% (Пономарева Г.А., Злобин А.Н.)

7-43% (DeCoster C., Peterson S.)

6-78% - среди пожилых (McDonagh M.)

Необоснованные койко-дни –

20%- среди пожилых (McDonagh M.)

Inappropriate hospital admissions –

20-50% (Ponomaryova G.A., Zlobin A.N.)

7-43% (DeCoster C., Peterson S.)

6-78% - among the elderly (McDonagh M.)

Inappropriate bed-days –

20% - among the elderly (McDonagh M.)

Цель исследования –

- оценить масштаб проблемы необоснованной госпитализации в терапевтические отделения лиц старшего возраста и выявить оптимальные формы организации помощи исследуемому контингенту

Изучаемые популяции
Studied populations

- 1. участковые врачи городских и центральных районных поликлиник
  primary care doctors
  2.врачи стационаров терапевтического профиля городских и центральных районных больниц
  hospital physicians
  3.лица старшей возрастной группы (60 лет и старше) с хронической терапевтической патологией
  patients aged 60 + with chronic internal diseases

Результаты исследования
Results of the research

- Разработаны рекомендации по оптимизации организации медицинской помощи лицам старшего возраста
- Введен мониторинг обоснованности госпитализаций и проведенных койко-дней в городских и районных больницах области
- Recommendations for Regional Public health departments on effective organization of medical care for the aged
- Monitoring of appropriateness regarding to hospital admissions and days of stay in hospital

Количественный анализ
Quantitative analysis

- **Более точный и достоверный метод**
- **Использует критерии, обуславливающие каждый день пребывания в стационаре**
- **Авторы:**

  Gertman, Restuccia
- **More precise and reliable method**
- **Applies criteria for every day of stay in hospital**

Приемлемые альтернативы стационару
Suitable alternatives of hospital care

- Стационар на дому / Home care -
  пациенты из общетерапевтических, пульмонологических, эндокринологических, гастроэнтерологических отделений
  patients from internal medicine, pulmonological, endocrinological, gastroentherological departments

- Дневной стационар / Day care - для гастроэнтерологических, эндокринологических, кардиологических, пульмонологических больных
  patients from gastroentherological, endocrinological, cardiological, pulmonological departments

- Учреждения ухода / Institutional care - для пульмонологических и кардиологических больных
  Patients from cardiological, pulmonological departments

ИТОГИ

Ключевые выводы

01 Рандомизация уравновешивает группы по известным и неизвестным факторам.

02 Сокрытие распределения и ослепление защищают от систематических ошибок.

03 Анализ «по намерению лечить» (ITT) сохраняет преимущества рандомизации.

04 Абсолютные показатели (CAP, ЧБНЛ) информативнее относительных для принятия решений.

05 Строгие критерии отбора ограничивают обобщаемость: оценивайте внешнюю валидность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы для обсуждения материала

1. Почему распределение по дням поступления или номеру истории болезни не является рандомизацией?
2. Чем сокрытие распределения отличается от ослепления?
3. Когда применение плацебо неэтично и что используют вместо него?
4. Препарат снизил риск исхода с 10% до 8%. Рассчитайте COP, CAP и ЧБНЛ. Какой показатель вы назовёте пациенту?
5. Почему результаты РКИ не всегда воспроизводятся в реальной клинической практике?
6. Что такое анализ «по намерению лечить» и почему он важен?
7. Как суррогатные конечные точки (например, HbA1c) могут ввести в заблуждение?