

Слайд 1

WEB- технологии и доказательная медицина Часть 6

Оценка клинической значимости
результатов и возможности их
применения в практической работе

Авторы:

- А.Н.Кирсанов (КБ №5 г.о.Тольятти)
- И.Н. Клочкова (ОАО «Комсофт»)

Цель Вебинара

Привлечение внимания практикующих врачей к проблеме необходимости аналитического отношения к результатам опубликованных исследований при оценке клинической значимости вмешательства и возможности его применения в практической деятельности.

Слайд 3

Задачи Вебинара

- Рассмотрение набора показателей эффективности вмешательства и оценки его клинической значимости
- Обобщение информации о возможности применения вмешательства в конкретной клинической ситуации

На этом вебинаре мы получим необходимые знания для освоения сложной и обширной темы оценки достоверности клинической информации. Поэтому на данном этапе перед нами стоят следующие задачи:

Слайд 4

Самый важный вопрос для практикующего врача

После того, как было определено, что некая публикация заслуживает доверия с точки зрения достоверности результатов исследования (или ряда исследований), необходимо ответить на важный для практикующего врача вопрос:

каков клинически значимый эффект от описанного вмешательства и применимо ли это вмешательство на практике к конкретному пациенту в конкретной клинической ситуации.

Прошлый семинар был посвящен теме определения степени доказательности той или иной публикации, оценке методологического качества исследований, включенных в публикацию: будь то статья, посвященная отдельному оригинальному исследованию или систематический обзор, или мета – анализ, обобщающий результаты ряда исследований по проблеме. Определив, что результаты исследования вполне заслуживают доверия с точки зрения методологического качества их организации, а так же с точки зрения обработки результатов и сделанных на основании исследования выводов, мы – врачи должны задаться вопросом: насколько клинически значимы данные результаты и насколько методы, описанные в исследовании, применимы в практике в отношении к конкретному пациенту.

Слайд 5

Требования, предъявляемые к исследованию

- Ясная цель исследования и важность темы для Вашей практики
- Точное описание критериев выбора пациентов
- Правильно проведенная рандомизация в сравниваемых группах
- Достаточный размер выборки пациентов для оценки результатов
- Описание референтного метода вмешательства (предпочтительнее “золотой стандарт” или один из наиболее применяемых методов)
- Точное указание причин выбытия пациентов из исследования
- “Слепая” оценка при интерпретации полученных результатов
- Регистрация осложнений и побочных эффектов вмешательства
- Оценка конечных исходов (выживаемости, качества жизни)
- Корректная оценка величины эффекта, его статистической и клинической значимости
- Точное описание технологии применения вмешательства

На прошлом семинаре мы разобрали критерии оценки исследования с точки зрения его доказательности. Напомним самые важные из них. (См. слайд)

Слайд 6

Клиническая значимость эффекта

- Под «**клинической значимостью эффекта**» понимается соотношение его выраженности с силой прочих эффектов (в том числе и побочных) в сравнении с другими вмешательствами.
- То есть, при принятии решения о том или ином вмешательстве необходимо оценить соотношение его риска и пользы, и сравнить их с аналогичными показателями других потенциально возможных вмешательств

Слайд 7

Основные показатели для выявления клинического эффекта

Для оценки размера выявленного эффекта, преимуществ испытанного метода диагностики и точности расчетов применяются следующие основные параметры:

1. Относительное снижение частоты неблагоприятных исходов (снижение относительного риска);
2. Абсолютное снижение частоты неблагоприятных исходов (снижение абсолютного риска);
3. Отношение рисков;
4. Число больных, которых нужно лечить в течение определенного времени, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход или достичь благоприятного эффекта у одного больного;
5. Отношение шансов.

Итак, приступим к рассмотрению показателей (см слайд)

Слайд 8

Таблица сопряженности
результатов исследования

Группа	Исследуемый эффект		
	Есть	Нет	Всего
Вмешательства	A	B	A+B
Контрольная	C	D	C+D
Всего	A+C	B+D	A+B+C+D

Обычно в результатах исследований приводятся большинство из названных показателей. Они рассчитываются на основе стандартной “таблицы сопряженности результатов исследования” с помощью ряда формул. В таблице указываются количественные значения статистических результатов исследуемого вмешательства на группе вмешательства и контрольной группе. В первой строке записаны результаты, касающиеся группы, на которую было оказано исследуемое воздействие или объекты которой имели исследуемый фактор риска. Вторая строка содержит результаты группы, с которой будет происходить сравнение эффекта, т.е. «контрольной группы» или группы, где исследуемый фактор риска отсутствовал. О столбцах: в первом столбце записывается, сколько раз интересующее нас событие или явление было зарегистрировано в первой и второй группах, во втором столбце – сколько раз оно отсутствовало.

Таблица позволяет выявить наличие связи между двумя признаками объекта, а также между фактором риска и исследуемым событием. Такие признаки называются дихотомическими, т.е. принимающими только два значения. Это очень важно отметить, поскольку метод нацелен именно на изучение связи между такими признаками.

Вообще говоря, любой показатель, можно преобразовать в дихотомический признак, определив точку разбиения его шкалы на две части, например, артериальное давление в норме и выше нормы, уровень калия в крови до критического значения и после него. Этот нехитрый прием позволяет применять данный метод достаточно широко.

Слайд 9

Пример таблицы сопряженности результатов исследования.

Группа	Неблагоприятный исход		Общее число рандомизированных пациентов
	Наблюдался	Не наблюдался	
Исследуемое вмешательство	42	168	210
Референтный метод	59	152	211
Всего	101	320	421

В качестве примера заполним таблицу результатов анализируемого РКИ, которое выразилось в следующих цифрах:

в исследовании участвовали 421 пациент, при этом по результатам рандомизированного распределения в группы в группе изучаемого вмешательства наблюдалось 210 пациентов, в группе контроля – 211 пациентов.

Неблагоприятный исход вмешательства наблюдался у 42 человек в группе вмешательства и у 59 пациентов в контрольной группе. У остальных пациентов исход признан благоприятным.

Риск развития неблагоприятного исхода

- Определение абсолютного риска служит наиболее простым способом оценки связи между вмешательством и исходом.
- Риск развития неблагоприятного исхода в контрольной группе обычно называют **исходным риском, или частотой развития исхода в контрольной группе**
- Риск развития неблагоприятного исхода в экспериментальной группе – **это частота изучаемого эффекта в группе вмешательства.**

Слайд 11

Величина риска

- Упомянутый выше термин «риск», отражает частоту определенного исхода.
- Под риском понимают вероятность какого-либо события, которая может изменяться от 0 до 1 .
- Вероятность, равная 0, означает, что данное событие никогда не произойдет, а вероятность, равная 1, - что оно происходит всегда.
- Величина риска может так же определяться в процентах (от 0 до 100%)

Слайд 12

Частота изучаемого эффекта в группе вмешательства

Частота изучаемого эффекта в группе вмешательства, ЧИВ (Experimental Event Rate, EER) – это частота события в группе, подвергавшейся воздействию исследуемого фактора (если исследуемым фактором является отсутствие риска, значит – не подвергавшейся этому воздействию). Она рассчитывается как отношение количества объектов в группе, у которых было зарегистрировано событие, к общему числу объектов в этой группе

$$\text{ЧИВ (EER)} = A / (A+B) \\ = 42 / 210 = 0,2 \text{ (или 20\%)}$$

Т.е. в нашем примере вероятность развития неблагоприятного исхода в исследуемой группе равна 0,2 или 20%

Группа	Неблагоприятный исход		
	Наблюдался	Не наблюдался	Общее число рандомизированных пациентов
Исследуемое вмешательство	42 (A)	168 (B)	210 (A+B)
Референтный метод	59 (C)	152 (D)	211 (C+D)
Всего	101 (A+C)	320 (B+D)	18

Слайд 13

Частота изучаемого эффекта в контрольной группе

Частота изучаемого эффекта в контрольной группе, ЧИК (Control Event Rate, CER) – это частота события в группе контроля или той группе, с которой проводится сравнение. Она также рассчитывается делением количества объектов с зарегистрированным событием на общее число членов этой группы.

$$\text{ЧИК (CER)} = C / (C+D) \\ = 59 / 211 = 0,28 \text{ (или 28\%)}$$

Т.е. в нашем примере риск развития неблагоприятного исхода в группе контроля равен 0,28 или 28%

Группа	Неблагоприятный исход		
	Наблюдался	Не наблюдался	Общее число рандомизированных пациентов
Изучаемое вмешательство	42 (A)	168 (B)	210 (A+B)
Референтный метод	59 (C)	152 (D)	211 (C+D)
Всего	101 (A+C)	320 (B+D)	421 (A+B+C+D)

Снижение абсолютного риска

- **Величина снижения абсолютного риска, САР (ARR)** – это арифметическая разница между исходным риском в группе контроля и риском наступления неблагоприятного исхода в группе вмешательства, т.е. он позволяет оценить насколько реже неблагоприятный исход наступит при применении исследуемого(нового)вмешательства.

$$\text{САР (ARR)} = \text{ЧИК (СЕР)} - \text{ЧИВ (ЕЕР)}$$

$$= 0,28 - 0,20 = 0,08 \text{ (или 8\%)}$$

- Таким образом, при применении исследуемого метода абсолютный риск развития неблагоприятного исхода ниже на 8 %
- Этот показатель наиболее точно отражает пользу нового метода, иногда этот показатель называют **терапевтической пользой (Therapeutic Benefit)**.

Отношение рисков

- **Относительный риск, ОР (Relativ Risk, RR), или отношение рисков (Risk Ratio)** – этот показатель свидетельствует о силе влияния фактора воздействия (н-р, нового антибиотика) на исследуемый фактор (н-р, ангину).
- Рассчитывается как отношение частоты исходов в экспериментальной группе к частоте исходов в контрольной группе, т.е. во сколько раз изменилась вероятность клинического исхода в группе изучаемого вмешательства.

$$\text{ОР (RR)} = \text{ЧИВ (EER)} / \text{ЧИК (CER)}$$

$$= 20 / 28 = 0,71 \text{ (или 71\%)}$$

- По данным примера в исследуемой группе риск развития неблагоприятного исхода ниже и составляет 71 % от исходного риска в группе контроля

Слайд 16

Снижение относительного риска

Снижение (изменение) относительного риска, COP

(RR Reduction, RRR) - относительное изменение частоты неблагоприятных исходов в экспериментальной группе по сравнению с таковой в контрольной группе.

Можно вычислить двумя способами:

$$\text{COP (RRR)} = \text{CAP (ARR)} / \text{ЧИК (CER)} \\ = 0,08 / 0,28 = 0,29$$

где CAP (ARR) - величина снижения абсолютного риска, ЧИК (CER) – частота изучаемого эффекта в контрольной группе.

$$\text{COP (RRR)} = 1 - \text{OP (RR)} \\ = 1 - 0,71 = 0,29 \text{ (или } 100\% - 71\% = 29\%)$$

где OP (RR) – отношение рисков

Данный пример показывает, что по сравнению с методом, применяемым в группе контроля, применение нового метода снижает риск неблагоприятного исхода на 29%

Слайд 17

Особенность относительных показателей

- Показатель отношения рисков ОР (RR) приводят в публикациях достаточно часто, т.к. он интуитивно понятен и дает информацию о соотношении частоты исходов.
- Однако, при его использовании, как и при использовании показателя снижения относительного риска СОР (RRR) надо помнить, что они информативны **ТОЛЬКО!** в сочетании с абсолютными показателями риска.
- Так, например, снижение относительного риска на 66% (т.е. в 3 раза), может означать снижение абсолютного риска всего лишь с 0,3% до 0,1%, т.е. быть мало клинически значимым в связи с редкостью развития исхода.
- И наоборот, маленькое относительное снижение риска при достаточно большом проценте абсолютного риска делает результат клинически значимым, т.к. абсолютное число клинических исходов может быть достаточно большим.

Очень важно поговорить об особенностях относительных показателей (см слайд)

Слайд 18

Число пациентов, которых необходимо подвергать лечению

- **Число пациентов, которых необходимо подвергать лечению для того, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход, ЧПЛП (Number Needed to Treat, NNT)** - способ оценки относительной эффективности двух методов лечения. Показывает, какое количество пациентов необходимо подвергнуть исследуемому вмешательству в течение определенного времени для предотвращения одного случая изучаемого (в нашем примере – неблагоприятного исхода) исхода.
- Этот показатель является величиной, обратной снижению абсолютного риска:

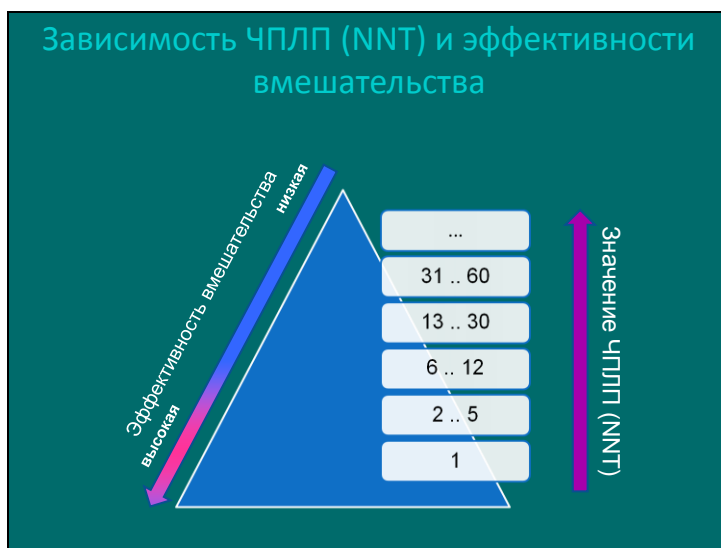
$$\begin{aligned} \text{ЧПЛП (NNT)} &= 1 / \text{CAP (ARR)} \\ &= 1 / 0,08 = 12,5 \text{ (т.е. } \approx 13 \text{ пациентов),} \end{aligned}$$

где CAP (ARR) – снижение абсолютного риска

т.е. каждый 13-й пациент, из тех, что были в контрольной группе и имеют неблагоприятный исход, могли не иметь его при применении нового метода вмешательства

С точки зрения перспективы применения метода лечения удобен показатель ЧПЛП – число пациентов, которых необходимо лечить определенное время, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход. Это самый наглядный показатель, рекомендуемый врачам для использования при объяснении больным сравнительной эффективности вмешательств. При сопоставлении исходов применения двух вмешательств ЧПЛП выражается числом пациентов, которое надо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход, по сравнению с контрольным (старым) методом лечения. Или сколько человек должны соблюдать определенные меры профилактики для предотвращения определенного заболевания. При какой величине ЧПЛП лечение можно считать целесообразным? Этот порог зависит от многих переменных: частоты и опасности осложнений, которые наступят, если не проводить лечение; стоимости лечения этих осложнений; тяжести и частоты осложнений самого лечения; отношения пациентов к данному виду осложнениям. Этот показатель является величиной, обратной снижению абсолютного риска. (См. формулу и пример в слайде).

Слайд 19



Очень низкое ЧПЛП (NNT) означает, что благоприятный исход наблюдается почти у каждого пациента в экспериментальной группе, и лишь у небольшой части из группы сравнения. Хотя значение ЧПЛП, близкое к 1, теоретически возможны, практически они почти никогда не встречаются. Низкие значения ЧПЛП встречаются, например, в клинических испытаниях. В испытаниях, сравнивающих эффективность антибиотиков и плацебо при инфекции *Helicobacter pylori*. ЧПЛП, равное 2 или 3, указывает на высокую эффективность лечения.

Испытания, в результате которых достигается значение ЧПЛП порядка 30-40 или выше, показывают, что различия между группой вмешательства и контрольной группой выражены слабо.

Слайд 20

Отношение шансов

- Для сравнения результатов лечения может быть рассчитан показатель шанс - отношение вероятности, что событие произойдет, к вероятности, что событие не произойдет (для исследуемой группы и контрольной групп).
- **Отношение шансов, ОШ (Odds Ratio, OR)** показывает, во сколько раз вероятность неблагоприятного исхода в исследуемой группе выше (или ниже), чем в контрольной.

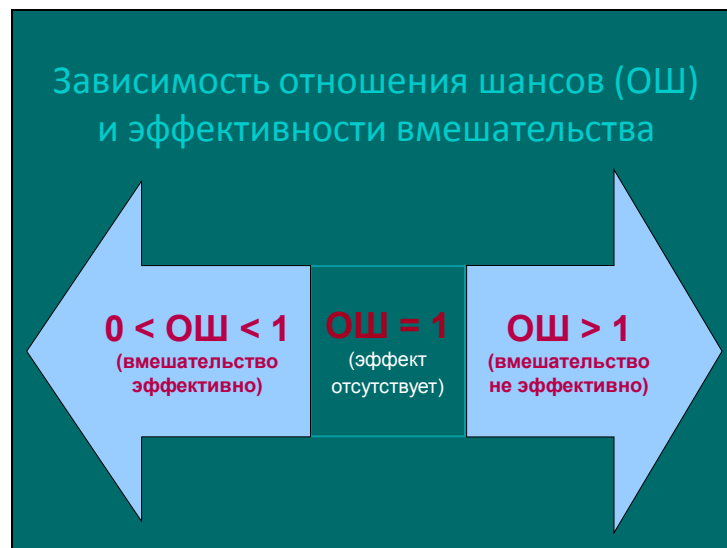
$$\text{ОШ (OR)} = (A/B) / (C/D)$$

$$= (42/168) / (59/152) = 0,25 / 0,39 = 0,64$$

Итак, в данном исследовании установлено, что вероятность

Группа	Неблагоприятный исход		
	Наблюдался	Не наблюдался	Общее число рандомизированных пациентов
Исследуемое вмешательство	42 (A)	168 (B)	210 (A+B)
Референтный метод	59 (C)	152 (D)	211 (C+D)
Всего	101 (A+C)	320 (B+D)	421 (A+B+C+D)

Слайд 21



Как интерпретировать полученные значения отношения шансов?. ОШ от 0 до 1 соответствуют снижению риска (оцениваемое вмешательство эффективнее референтного метода), значение ОШ более 1 - увеличению риска (оцениваемое вмешательство менее эффективно, чем общепринятый стандарт, плацебо или иной метод сравнения). ОШ, равное 1, означает отсутствие эффекта.

Длительность наблюдения

- Какой бы способ представления размера эффекта вмешательства мы ни выбрали, следует иметь в виду, что таблица сопряженности отражает результаты, полученные в определенный момент времени.
- Таким образом, оценивая показатели ОР, САР, СОР, ОШ и ЧБНЛ, необходимо указывать длительность наблюдения.
- Результат будет недостоверным, если продолжительность наблюдения недостаточна (тогда клинический исход не успевает развиваться) или, напротив, чрезмерна, т.к. за это время вмешиваются другие факторы и возможные другие исходы, влияющие на результаты

Доверительный интервал (ДИ)

- **Доверительный интервал , ДИ (Confidence Interval, CI)** - диапазон, в пределах которого может лежать истинное значение показателя в популяции, из которой сформирована выборка исследования
- Обычно используют 95% ДИ, который означает, что в 95% случаев истинная величина показателя находится в приводимом диапазоне значений.
- Величина доверительного интервала указывается при опубликовании результатов РКИ. Чем ниже размер выборки, тем меньше должно быть значение доверительного интервала.

Все рассмотренные нами в примере показатели имели так называемые «точечные значения», т.е. точно рассчитанные величины на основании приведенных результатов исследования. Эти значения рассчитаны на основании наблюдений за ограниченной выборкой. Такая точечная оценка почти точна, но истинное значение в большей или меньшей степени отличается от нее и установить его на основании ограниченной выборки, с вмешательством возможных случайных и системных ошибок невозможно. Поэтому исследователи часто сообщают о диапазоне, в котором, вероятнее всего, находится истинное значение для популяции. Этот диапазон называют доверительным интервалом (ДИ). Обычно используется произвольно выбранный ДИ - 95%, который указывает на то, что в 95% случаев истинная величина показателя будет находиться в приводимом диапазоне значений. Она редко приближается к границам этого диапазона, а за его пределы выходит только в 5% случаев.

Вывод о степени доказательности и применимости

- Подытожим: вывод о степени доказательности и применимости рекомендуемого вмешательства или диагностического теста можно сделать с учетом степени достоверности результатов и на основании анализа размеров эффекта, обнаруженного в исследовании.
- Одна из наиболее часто применяемых классификаций вмешательств по степени доказательности совмещает несколько критериев, учитывающих :
 - Размер или степень эффекта (пользы и вреда) вмешательства;
 - Правильность структуры (дизайна) исследования;
 - Точность оценки эффекта (оцениваемая доверительным интервалом).

Слайд 25

Классификация вмешательств в зависимости от их доказательности

Доказательность вмешательства	Степень доказательности вмешательства
Эффективность доказана	Эффективность убедительно доказана в ходе РКИ и ожидаемый вред мал по сравнению с пользой
Эффективность предполагается	Эффективность доказана менее убедительно и ожидаемый вред мал по сравнению с пользой
Преимущества и недостатки сопоставимы	Соотношение пользы и вреда необходимо взвесить с учетом конкретной ситуации
Эффективность не установлена	Доказательств недостаточно, либо они не вполне надежны
Эффективность маловероятна	Доказательства отсутствия эффекта мало убедительны
Неэффективность или вред доказаны	Убедительно доказана неэффективность или вред

Переход к практике

Использование на практике даже доказательной информации без корректной оценки ее релевантности (соответствия клинической ситуации) может приводить к нежелательным последствиям для пациента.

Слайд 27

Оценка возможности применения вмешательства на практике

- До того, как применить новую технологию в конкретном клиническом случае, врач должен:
 - Убедиться в том, что метод хорошо описан и его можно воспроизвести
 - Оценить, насколько предлагаемые средства доступны (хотя бы в финансовом отношении)
 - Уяснить биологические и клинические основания проведенного исследования
 - Понять, соответствуют ли пациенты, включенные в исследование, реальным пациентам собственной клинической практики.
 - Принять во внимание переносимость, побочные эффекты, возможные последствия отмены лечения, предпочтения больного
 - Оценить риск развития неблагоприятного исхода в отсутствие вмешательства

главная цель ДМ — улучшение медицинской помощи — не может быть достигнута только путем улучшения наших знаний о ДМ, необходимо также изменение нашего отношения и поведения. Четкое и ясное разграничение двух понятий: мнение и доказательство – нельзя подменять понятие доказательство, понятием – мнение (отдельно взятого ученого, группы авторов, кафедры и т.д.). При обучении навыкам критической оценки и принципам ДМ наша цель - перемещение учебного процесса из аудиторий в больничные палаты.

ДМ — не предмет академического интереса. Наша цель — объединение наиболее достоверных научных данных с искусством врача.

Слайд 28

