

**ЛЕЧЕНИЕ И РИСК: ПРИЧИНЫ НЕДОСТОВЕРНОСТИ
РЕЗУЛЬТАТОВ —
СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ И СЛУЧАЙНЫЕ ОШИБКИ**

План

- Случайная ошибка
- Систематическая ошибка
- Оценка влияния систематической и случайной ошибки
- Методы снижения вероятности возникновения систематической ошибки в исследованиях, посвященных эффективности лечения и риску

Случайная ошибка

- В любом эксперименте возможна случайная ошибка.
- По аналогии с подбрасыванием монеты: даже у идеально сбалансированной монеты орел и решка не всегда выпадают одинаково часто, т.е. результат зависит от случая (орел может выпасть 8, реже - 9 и совсем редко - 10 из 10 раз.). Т.е. результаты будут различаться в связи с влиянием случайных факторов.

Пример

- Данные, полученные в рандомизированном контролируемом испытании (РКИ), свидетельствуют о том, что в группе лечения умирают 10 из 100, а в группе контроля — 20 из 100 больных.

Значит ли это, что проводимая терапия действительно снижает уровень смертности на 50%?

- Возможно, но нельзя быть в этом уверенным, так как достоверно неизвестно, насколько эффективно лечение (если оно вообще эффективно).
- "Почему никогда нельзя быть абсолютно уверенными в размере эффекта лечения, независимо от статистической мощности исследования и того, насколько хорошо оно было спланировано?" Потому что всегда возможна случайная ошибка.

Систематическая ошибка

- Что имеют в виду, когда говорят о достоверности или обоснованности результатов исследования?
- Под *достоверностью* подразумевается степень, в которой результат исследования позволяет правильно ответить на поставленный вопрос или измерить тот или иной показатель.
- Достоверность используется в качестве технического термина, с помощью которого описывают вероятность возникновения *систематической ошибки*.

- В отличие от случайной систематическая ошибка приводит к появлению систематического отклонения от истинного значения в определенную сторону.
- В исследованиях, посвященных оценке эффективности и безопасности лечения, наличие систематической ошибки сопровождается недооценкой или переоценкой его преимуществ или недостатков.

Различия между группами лечения и контроля, влияющие на прогноз

- Систематическая ошибка может быть обусловлена тем, что группы лечения и контроля изначально различались по факторам, влияющим на клинический исход (прогноз): пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, тяжесть заболевания и т.д.

- Например, риск развития инсульта будет выше у больных пожилого возраста, мужчин, при наличии выраженных патологических изменений сосудов (атеросклероз) и артериальной гипертонии.
- Каждая из перечисленных характеристик называется *прогностическим фактором, или фактором, определяющим клинический исход.*

- Если в группе лечения атеросклероз более выраженный, или возраст участников старше, в ней будет выше частота развития неблагоприятных клинических исходов, чем в группе контроля.
- В данном случае возникнет систематическая ошибка, приводящая к занижению эффективности лечения, а полученные результаты будут неистинными (недостоверными).

- Если в контрольную группу будет включено больше мужчин или больных с более высокими средними показателями артериального давления, чем в группу вмешательства, возникнет систематическая ошибка, ведущая к переоценке эффективности лечения.

Эффект плацебо

- Даже в том случае, когда факторы риска в основной и контрольной группах не различаются, эффективность вмешательства может быть оценена неверно.
- Так, больные, уверенные в получении активного лечения, могут ожидать наступления улучшения, и само это ожидание приведет к положительным переменам в их самочувствии и даже функциональном статусе.
- Таким образом, *эффект плацебо может* приводить к завышению реальной эффективности лечения.

Дифференцированный подход к проведению вмешательств (дополнительные методы лечения, влияющие на частоту развития оцениваемого клинического исхода)

- Другой причиной появления систематической ошибки может стать дифференцированный подход (дополнительные вмешательства, отличные от тех, которые изучаются в данном исследовании) в группах лечения и контроля.
- Например, если при проведении испытания нового препарата, снижающего риск развития инсульта, в основную группу будет включено больше больных, которые получают аспирин или клопидогрел, чем в группу контроля, оценка эффективности изучаемого лечения будет завышена, поскольку прием аспирина и клопидогрела снижает риск развития инсульта.
- Однако, если в основной группе большая доля больных будет применять изотонический раствор натрия хлорида в виде глазных капель или антацидные препараты, то это никак не отразится на вероятности появления систематической ошибки.

- Таким образом, результаты исследования могут быть смещены под влиянием систематической ошибки, если в группах сравнения различаются исходные характеристики больных или сопутствующие вмешательства, влияющие на прогноз (т.е. присутствует искажающий фактор).
- Во избежание систематической ошибки группы должны быть сходными (сравнимыми) до начала исследования и оставаться таковыми на всем его протяжении.

Дифференцированный подход к оценке изучаемого клинического исхода

- Причиной систематической ошибки также может стать дифференцированный подход к определению изучаемого клинического исхода.
- Например, решение о том, перенес ли больной преходящее нарушение мозгового кровообращения или микроинсульт, может быть принято в результате совместного обсуждения. Если же в группе контроля данный клинический исход расценивается как инсульт, а в группе лечения — как преходящее нарушение мозгового кровообращения, эффективность терапии будет переоценена.

Выбывание участников из исследования

- Систематическая ошибка может появляться в тех случаях, когда из исследования выбывает большое число больных.
- Если частота оцениваемого неблагоприятного клинического исхода у выбывших больных и остальных участников неодинакова, полученные результаты могут оказаться ошибочными.

Оценка влияния систематической и случайной ошибки

- При изучении принципов доказательной медицины можно столкнуться с непониманием концепций и путаницей в терминологии. На вопрос, что делает результаты исследования достоверными, студенты часто отвечают: "Большие размеры выборки". Однако маленькая выборка не способствует появлению систематической ошибки (и потому не снижает достоверность полученных данных), но повышает риск возникновения случайной ошибки.

- Можно снизить влияние случайной ошибки и повысить достоверность результатов отдельных РКИ, обобщив их результаты, т.е. провести мета-анализ.

систематической ошибки в исследованиях, посвященных эффективности лечения и риску

- Т.о., систематические ошибки возникают вследствие того, что группы лечения и контроля исходно различаются по тем или иным прогностическим факторам либо данные различия появляются в ходе исследования.
- Каким образом можно уменьшить вероятность возникновения систематической ошибки?

Методы снижения вероятности возникновения систематической ошибки в исследованиях, посвященных оценке эффективности лечения и риска

Причина систематической ошибки	Методы снижения вероятности возникновения систематической ошибки в исследованиях, посвященных эффективности лечения	Методы снижения вероятности возникновения систематической ошибки в исследованиях, посвященных вредным воздействиям или побочным эффектам
<i>Исходные различия</i>		
Различие прогностических факторов в основной и контрольной группах	Рандомизация	Коррекция с учетом различий по прогностическим факторам при статистической обработке данных

<p>Причина систематической ошибки</p>	<p>Методы снижения вероятности возникновения систематической ошибки в исследованиях, посвященных эффективности лечения</p>	<p>Методы снижения вероятности возникновения систематической ошибки в исследованиях, посвященных вредным воздействиям или побочным эффектам</p>
----------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Различия, возникающие в процессе исследования

<p>Эффект плацебо</p>	<p>Применение слепого метода в отношении больных</p>	<p>Выбор оцениваемых клинических исходов, в меньшей степени подверженных влиянию эффекта плацебо (например, смерть)</p>
<p>Сопутствующее вмешательство</p>	<p>Применение слепого метода в отношении врачей</p>	<p>Регистрация различий в проводимой терапии и внесение соответствующих поправок при проведении статистического анализа</p>

<p>Причина систематической ошибки</p>	<p>Методы снижения вероятности возникновения систематической ошибки в исследованиях, посвященных эффективности лечения</p>	<p>Методы снижения вероятности возникновения систематической ошибки в исследованиях, посвященных вредным воздействиям или побочным эффектам</p>
----------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Различия, возникающие в процессе исследования

<p>Систематическая ошибка вследствие дифференцированного подхода к оценке клинических исходов</p>	<p>Применение слепого метода в отношении исследователей, оценивающих клинические исходы</p>	<p>Выбор оцениваемых клинических исходов, в меньшей степени зависящих от мнения исследователей (например, смерть)</p>
<p>Выбывание больных из исследования</p>	<p>Наблюдение всех больных до конца исследования</p>	<p>Наблюдение всех больных до конца исследования</p>

- В исследованиях эффективности новых методов лечения часто удается с успехом применять перечисленные методы.
- При этом можно снизить вероятность включения в группы вмешательства и плацебо больных с различным влиянием прогностических факторов с помощью рандомизации.
- Эффект плацебо уменьшается, если внешний вид активного препарата и плацебо будет одинаковым.
- Использование слепого метода по отношению к врачам, назначающим активное лечение или его имитацию, способно устранить возможность избирательного применения сопутствующих вмешательств, а по отношению к исследователям, оценивающим клинические исходы — значительно уменьшить вероятность возникновения систематической ошибки вследствие дифференцированного подхода к оценке клинических исходов.

- Как правило, в исследованиях, посвященных вредным воздействиям или осложнениям лечения, методы для снижения вероятности возникновения систематической ошибки реже достигают своей цели, чем при оценке эффективности вмешательств.
- Исследователям приходится сравнивать данные о больных, подвергнутых изучаемому воздействию или вмешательству по их собственному выбору либо под действием обстоятельств. При этом повлиять на возможные различия по клиническим исходам можно только путем внесения при статистическом анализе соответствующих поправок на разное влияние прогностических факторов, использование слепого метода невозможно, и чтобы снизить влияние эффекта плацебо и вероятность появления систематической ошибки, связанной с различным определением клинических исходов, необходимо выбирать те из них (например, смерть), которые менее подвержены влиянию указанных факторов.

- Описанные выше правила применимы не всегда. В некоторых случаях исследователи находят затруднительным, а то и невозможным, рандомизированно включать больных в группы лечения и контроля, предпочитая проводить наблюдательные исследования.
- Независимо от того, рассматриваются вопросы эффективности или безопасности вмешательств, достоверность результатов РКИ почти всегда выше достоверности наблюдательных исследований.

Для самостоятельной работы.

В результате применения препаратов, содержащих витамин Е, снижается ли смертность от ишемической болезни сердца?

1. Knekt P., Reunanen A., Jarvinen R., Seppanen R., Heliovaara M., Aromaa A.

Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1180—1189.

2. Yusuf S., Dagenais G., Pogue J., Bosch J., Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:154-160.

Для самостоятельной работы.

Проведение заместительной гормональной терапии в постменопаузе снижает риск смерти от ИБС?

3. Stampfer M.J., Colditi G.A. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991 ;20:47—63.
4. Hulley S., Grady D., Bush T., et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605—613.