

[Home](#)   [Содержание](#)

[jameslindlibrary.org](http://jameslindlibrary.org)

## Объективные тесты лечения в медико-санитарной помощи

За последние полвека медико-санитарная помощь оказала значительное влияние на шансы людей жить дольше и не иметь серьезных проблем со здоровьем. Согласно оценкам, от одной трети до половины увеличения ожидаемой продолжительности жизни и в среднем пять дополнительных лет жизни без хронических проблем здоровья можно отнести на счет оказания медико-санитарной помощи (Bunker et al 1994). Тем не менее, люди могли бы - и все еще могут - получить больше преимуществ от весьма значительных ресурсов, инвестируемых в исследования, предназначенные для улучшения здоровья. Кроме того, некоторые неудачи лечения могли бы быть предотвращены в прошлом, а другие могут быть предотвращены в будущем.

Библиотека Джеймса Линда была создана для улучшения общего понимания объективных тестов лечения в медико-санитарной помощи, а также того, как они эволюционировали во времени.

Широко распространены вводящие в заблуждение утверждения о воздействии тех или иных видов лечения, и поэтому нам необходимо понимать, как делаются обоснованные утверждения о воздействии лечения. Без этих знаний мы рискуем сделать вывод о том, что бесполезные виды лечения являются полезными, а полезные - бесполезными.

Объективные тесты лечения - это такие тесты, которые позволяют предпринимать определенные шаги для получения достоверной информации о воздействии лечения посредством уменьшения влияния [вводящих в заблуждение искажений](#) и [игры случая](#). Игнорирование необходимости в объективных тестах вызывает страдания людей и преждевременную смерть.

Пояснительные описания в Библиотеке Джеймса Линда были составлены для содействия более широкому пониманию того, для чего необходимы тесты лечения и из чего они состоят. Вы можете получить доступ к каждому описанию, щелкнув на подчеркнутые слова ниже или же выбрав их на экране "[Содержание](#)". Если вы хотите загрузить все описания, чтобы распечатать для прочтения не на экране, [щелкните сюда](#).

[Объективные тесты необходимы](#) потому, что имеется много примеров непреднамеренного нанесения вреда людям в результате того, что решения о лечении принимаются без учета достоверных фактических данных.

[Принципы объективных тестов](#) развивались в течение по крайней мере тысячелетия - и продолжают развиваться сегодня.

[Сравнения](#) имеют важное значение для рассмотрения [внутренних неопределенностей](#) относительно воздействия лечения. Объективные сравнения лечения должны избегать [искажений](#), возникающих в результате [различий между сравниваемыми людьми](#), либо [различий в способе оценки результатов лечения](#). Особые проблемы возникают в отношении достоверного выявления [неожиданного воздействия лечения](#).

[Интерпретация неискаженных сравнений](#) не всегда является прямолинейной. Воздействие лечения иногда остается нераспознанным из-за [различий между видами предполагаемого и фактического лечения](#). [Игра случая](#) также может ввести в заблуждение.

Объективные тесты лечения должны учитывать все соответствующие фактические данные. Подготовка систематических анализов всех соответствующих фактических данных требует сведения к минимуму воздействия [погрешностей регистрации](#) и [погрешностей отбора из имеющихся фактических данных](#). Статистическая процедура, называемая [метаанализом](#), может помочь избежать введения в заблуждение в результате [игры случая](#) в систематических анализах.

Для объективных тестов лечения в медико-санитарной помощи необходимы [обновленные систематические анализы](#) всей соответствующей достоверной информации. Однако даже имея обновленные систематические анализы, важно проявлять бдительность в отношении привнесенных искажений и внутренне присущих отклонений. Они могут привести к таким отдельным анализам, которые, предположительно, рассматривают один и тот же вопрос, но приходят к противоположным выводам.

Вкратце, Библиотека Джеймса Линда, содержит следующие описания:

**Почему необходимы объективные тесты**

**Почему важны сравнения**

**Почему при проведении сравнений необходимо учитывать внутренние неопределенности**

**Предотвращение необъективных сравнений**

Различия между сравниваемыми людьми

Различия в способах оценки результатов лечения

**Интерпретация результатов сравнения, лишенных объективности**

Различия между планируемыми и фактически назначены курсом лечения

Учет фактора случайности

**Выявление непредвиденных последствий лечения**

**Систематические анализы всех соответствующих фактических данных**

Решение проблемы субъективного представления имеющихся фактических данных

Предотвращение субъективного отбора информации из имеющейся базы фактических данных

Ограничение фактора случайности с помощью метаанализа

**Обновленные систематические анализы всех соответствующих достоверных фактических данных**

Эти пояснительные описания основаны на значительном объеме иллюстративного материала Библиотеки Джеймса Линда. Это можно оценить, щелкнув на подчеркнутые связи или изображения в описаниях.

Тексты этих описаний можно копировать и использовать для некоммерческих целей при условии указания четкой ссылки на "Библиотеку Джеймса Линда ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org))"

Содержащийся в описаниях материал включен также в работу Эванса, Торнтон и Чалмерса "Тестирование лечения: лучшее лечение для лучшей медицинской помощи" - 100-страничная книга, опубликованная в 2006 г. Британской библиотекой. ISBN 0-7123-4909-X

## TESTING TREATMENTS

### BETTER RESEARCH FOR BETTER HEALTHCARE

How do we know whether a particular drug, therapy or operation really works, and how well? How reliable is the clinical evidence? Are clinical trials truly unbiased? And is current research fully focussed on the real needs of patients? Such timely and pressing questions are raised and resolved in this probing inquiry into modern clinical research, with far-reaching implications for daily medical practice and patient care. What emerges is the surprising truth that clinical research is neither as unbiased, nor as relevant as patients have every right to expect, but that everyone – patients, doctors and researchers – can do much to change current practice and achieve better healthcare.

Aimed at both patients and professionals, *Testing Treatments* builds a lively and thought-provoking argument for better, more reliable, more relevant research, with unbiased or 'fair' trials, and explains how patients can work with doctors to achieve this vital goal.

Expertly and thoroughly researched, but never dry or dull, the fast-moving commentary, spanning the gamut of illness and therapy – from mastectomy to thalidomide – explores a vast range of revealing case-studies, enlivened throughout by entertaining anecdotes and vivid eyewitness accounts drawn from the direct experience of patients, practitioners and researchers.

E, V, I, D, E, N, C, E

The  
British Library

Cover image & design by  
IAIN CHALMERS  
www.theofolk.com

The  
British  
Library

TESTING TREATMENTS

Evans, Thornton & Chalmers

The  
British  
Library



UNCERTAINTY,  
FAIR TESTS,  
BIAS, CHANCE,  
RANDOMISED,

Imogen Evans, Hazel Thornton & Iain Chalmers

with a Foreword by Nick Ross

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Объективные тесты лечения в медико-санитарной помощи. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Next essay:** [Почему необходимы объективные тесты](#)

**Select other essay:** [Почему необходимы объективные тесты](#)

Go

[Home](#)

[Содержание](#)

[Comments](#)

[Home](#)    [Содержание](#)

[jameslindlibrary.org](http://jameslindlibrary.org)

## Почему необходимы объективные тесты

### Попытка принести больше пользы, чем вреда

Почему нам необходимы объективные тесты лечения в медико-санитарной помощи? Не делали ли столетиями врачи " все возможное" для своих пациентов? К сожалению, есть много примеров врачей и других специалистов здравоохранения, наносящих вред своим пациентам из-за того, что решения о лечении принимались не на основе информации, которую сейчас мы считаем достаточно объективным свидетельством воздействия лечения. Бросив взгляд в прошлое, можно сказать, что специалисты здравоохранения в большинстве сфер, если не во всех сферах медико-санитарной помощи непреднамеренно наносили вред своим пациентам, причем иногда в очень крупных масштабах ([щелкните сюда для примеров](#)). Безусловно, сами пациенты иногда наносили вред другим пациентам, когда, основываясь на непроверенных теориях и имея ограниченный личный опыт, советовали другим такое лечение, которое наносило вред. Вопрос состоит не в том, следует ли обвинить этих людей, а в том, можно ли уменьшить вредное воздействие неадекватно испытанных видов лечения. В значительной степени это возможно.

Признание того, что лечение иногда может принести больше вреда, чем пользы, является необходимой предпосылкой для сокращения такого непреднамеренного вреда (Gregory 1772; [Haygarth 1800](#); Fordyce 1802; [Behring 1893](#)). Следовательно, нам необходимо быть более открытыми для признания неопределенностей в отношении воздействия лечения и способствовать тестированию видов лечения, чтобы адекватным образом уменьшить неопределенности. Такие тесты и являются объективными тестами

### Почему теории о воздействии лечения должны тестироваться на практике

Вред людям часто наносился из-за того, что лечение основывалось только на теориях о том, как лечить болезнь, без тестирования того, как эти теории действуют на практике. Например, в течение столетий люди верили в теорию о том, что болезни вызываются "гуморальными дисбалансами", и пациентам пускали кровь, давали слабительные, рвотные, нюхательные средства, будучи уверенными в том, что это положит конец предполагаемым дисбалансам, и все же уже в XVII веке один фламандский врач оказался достаточно смел, чтобы бросить вызов медицинским авторитетам того времени и оценить обоснованность их теорий, предложив объективный тест для их неприятных видов лечения ([Van Helmont 1662](#)).



К началу XIX века британские военные врачи начали говорить о вредном воздействии пускания крови для лечения лихорадочных состояний (Robertson 1804; [Hamilton 1816](#)). Несколько десятилетиями позднее эта практика была также оспорена одним парижским врачом ([Louis 1835](#)). Однако в начале XX столетия ортодоксальные практикующие врачи в Бостоне, США, не использовавшие кровопускание для лечения пневмонии, все еще считались людьми, пренебрегающими своими обязанностями (Silverman 1980).

Действительно, сэр Уильямс Ослер, один из самых влиятельных медицинских авторитетов в мире, который обычно очень осторожно относился к рекомендации непроверенного лечения, рекомендовал своим читателям следующее: "в течение прошлых десятилетий мы действительно пускали мало крови. Пневмония является одной из болезней, при которой своевременное кровопускание может спасти жизнь. Но для получения результата это должно быть сделано достаточно рано. У полнокровного здорового человека с высокой температурой и скачущим пульсом извлечение двадцати - тридцати унций крови в любом случае принесет пользу" (Osler 1892).



Несмотря на то, что необходимость проверять обоснованность теорий на практике была признана некоторыми людьми по крайней мере тысячу лет назад ([Ibn Hindu X-XI век](#)), этот важный принцип все еще слишком часто игнорируется. Например, основываясь на непроверенной теории, Бенжамин Спок, известный американский эксперт по здоровью детей, сообщил читателям в своем бестселлере "Ребенок и уход за ним", что младенцы, спящие на спине, подвергаются опасности задохнуться, если их вырвет. Поэтому д-р Спок рекомендовал миллионам своих читателей поощрять детей к тому, чтобы они спали на животе (Spock 1996). Сегодня мы знаем, что этот совет, теоретически кажущийся рациональным, привел к синдрому внезапной смерти у десятков тысяч детей грудного возраста (Gilbert et al. 2004).



Использование лекарственных средств для предотвращения нарушений сердечного ритма



у людей с инфарктом миокарда дает еще один пример опасности применения теории, не проверенной на практике. Поскольку нарушения сердечного ритма связаны с повышенным риском преждевременной смерти после инфаркта, согласно теории, эти лекарства снижали вероятность такой смерти. Однако одно то, что теория кажется разумной, не означает, что она обязательно является правильной. Через годы после того, как эти лекарства были лицензированы и внедрены в практику, обнаружилось, что они фактически повышают риск внезапной смерти после инфаркта миокарда. Действительно, согласно оценкам, в конце 1980-х годов на пике их использования они, возможно, стали причиной смерти до 70 000 человек ежегодно только в Соединенных Штатах (Moore 1985) - намного больше, чем общее число американцев, погибших во время войны во Вьетнаме.

С другой стороны, неоправданное доверие к теоретическим размышлениям в качестве руководства для практики также привело к тому, что некоторые виды лечения были необоснованно отвергнуты из-за неверия ученых в их действенность. Например, теории, основанные на результатах исследований на животных, иногда правильно предсказывают результаты испытаний лечения у людей, но так происходит не всегда. Основываясь на результатах экспериментов на крысах, некоторые исследователи пришли к убеждению в том, что не следует давать тромболитические лекарства пациентам, у которых сердечный приступ произошел более шести часов назад. Если бы такие пациенты не приняли участие в объективном тестировании этих лекарств, мы никогда не узнали бы, что они могут получить преимущества от такого лечения (Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group 1994).

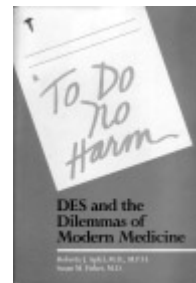


Наблюдения в клинической практике или в лабораторных исследованиях и исследованиях на животных могут свидетельствовать о том, что отдельные виды лечения будут или не будут давать преимущества пациентам; однако, как стало очевидным из этих и многих других примеров, важно использовать объективные тесты, чтобы определить, приносят ли на практике эти виды лечения больше пользы, чем вреда, или наоборот.

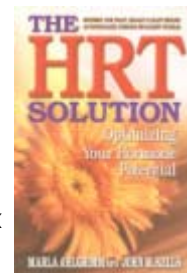
### Почему тесты медицинского лечения должны быть объективными тестами

Невозможность испытать теории в отношении лечения на практике является не единственной предупреждаемой причиной трагедий, связанных с лечением. Они возникают также из-за того, что тесты, используемые для оценки воздействия лечения, были ненадежными и вводящими в заблуждение. Объективные тесты включают шаги, направленные на уменьшение вероятности того, что мы будем введены в заблуждение в результате воздействия [погрешностей](#) и [игры случая](#).

Например, в 1950-е годы теория и плохо контролируемые тесты, дававшие недостоверные фактические данные, свидетельствовали о том, что назначение синтетического полового гормона диэтилстильбэстрола (ДЭС) беременным женщинам, у которых ранее происходили выкидыши и мертворождения, повышало вероятность успешного исхода последующих беременностей. Хотя объективные тесты и свидетельствовали о том, что применение ДЭС было бесполезной теорией и не имело достоверного подтверждения, агрессивный маркетинг привел к тому, что в течение следующего десятилетия ДЭС назначался миллионным беременным женщинам. Последствия были катастрофическими: у некоторых девочек, родившихся у матерей, которым был назначен ДЭС, развился вагинальный рак, у других детей возникли другие проблемы здоровья, в том числе врожденные деформации репродуктивных органов и бесплодие (Arfel and Fisher 1984).



Проблемы, вызываемые неадекватными тестами лечения, продолжают возникать. И вновь, с помощью недостоверных данных и агрессивного маркетинга миллионы женщин убедили в необходимости использовать гормонозаместительную терапию (ГЗТ) не только из-за того, что она может уменьшить неприятные симптомы менопаузы, но и в связи с тем, что она, как утверждалось, уменьшает шансы возникновения инфаркта миокарда и инсульта. Результаты проверки этих утверждений с помощью объективных тестов показали, что ГЗТ не только не уменьшает риски инфаркта миокарда и инсульта, но и увеличивает риски этих угрожающих жизни состояний, а также имеет другие нежелательные последствия (McPherson 2004).



Эти примеры необходимости объективных тестов являются лишь несколькими из многих других, которые иллюстрируют, как лечение может принести больше вреда, чем пользы. Необходимы лучшие общие знания об объективных тестах лечения, чтобы все мы, с известной долей скептицизма, более критично могли оценивать утверждения о воздействии лечения. Таким образом, все мы сможем лучше судить о том, какие виды лечения, вероятно, принесут больше пользы, чем вреда.

Принципы объективных тестов лечения эволюционировали на протяжении столетий и их эволюция

продолжается.

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Почему необходимы объективные тесты. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Next essay:** [Почему важны сравнения](#)

**Select other essay:** Почему необходимы объективные тесты

## Ссылки

Apfel RJ, Fisher SM (1984). To do no harm: DES and the dilemmas of modern medicine. New Haven, Ct: Yale University Press.

Behring, Boer, Kossel H (1893). Zur Behandlung diphtheriekranker Menschen mit Diphtherieheils serum. Deutsche Medicinische Wochenschrift 17:389-393.

Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group (1994). Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet 1994;343:311-322.

Fordyce G (1802). A second dissertation on fever. London: J Johnson

Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S (2005). Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. International Journal of Epidemiology 34:874-87.

Gregory J (1772). Lectures on the duties and qualifications of a physician. London: Strahan and Cadell.

Hamilton AL (1816). Dissertatio Medica Inauguralis De Synocho Castrensi (Inaugural medical dissertation on camp fever). Edinburgh: J Ballantyne.

Haygarth J (1800). Of the imagination, as a cause and as a cure of disorders of the body: exemplified by fictitious tractors, and epidemical convulsions. Bath: R. Crutwell.

Ibn Hindu (10th-11th century CE; 4th-5th century AH). Miftah al-tibb wa-minhaj al-tullab [The key to the science of medicine and the students' guide].

Louis PCA (1835). Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires et sur l'action de l'émétique et des vésicatoires dans la pneumonie. Paris: Librairie de l'Académie royale de médecine

McPherson K (2004). Where are we now with hormone replacement therapy? BMJ 328:357-358.

Moore TJ (1995). Deadly Medicine. New York: Simon and Schuster.

Osler W (1892). Principles and Practice of Medicine. London: Appleton, p 530.

Robertson R (1804). Observations on the diseases incident to seamen, 2nd edn. Vol. 1, London: for the author.

Silverman W (1980). In: Chalmers I, McIlwaine G (eds). Perinatal Audit and Surveillance. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1980:110.

Spock B (1966). Baby and Child Care. 165th printing. New York: Pocket Books, pp 163-164.

van Helmont JB (1662). Oriatrike, or physick refined: the common errors therein refuted and the whole are reformed and rectified [translated by J Chandler]. Lodowick-Loyd: London, p 526.

[Home](#)

[Содержание](#)

---

### **Comments**

[Home](#)   [Содержание](#)[jameslindlibrary.org](http://jameslindlibrary.org)

## Почему важны сравнения

### Является ли лечение лучшим средством, чем природные силы и время?

Пациенты и специалисты медико-санитарной помощи надеются, что лечение будет успешным. Эти оптимистические ожидания могут оказать очень положительное воздействие на удовлетворенность каждого человека медико-санитарной помощью, что и отметил английский врач Ричард Эшер в одном из своих очерков для врачей:

"Если вы можете горячо верить в ваше лечение даже несмотря на то, что контролируемые испытания показали его относительную бесполезность, ваши результаты будут гораздо лучшими, ваши пациенты будут чувствовать себя гораздо лучше и ваши доходы также намного улучшатся. Я полагаю, что этим объясняется значительный успех некоторых из менее одаренных, но более доверчивых членов нашей профессии, а также активное неприятие статистики и контролируемых испытаний, которые обычно демонстрируют модные и успешные врачи." (Asher 1972)

Люди часто выздоравливают без какого-либо специального лечения: природные силы и время являются лучшим целителем. Как сказал Оливер Уэнделл Холмс в XIX веке, когда было очень мало полезных видов лечения ([Holmes 1861](#)), "Я твердо убежден в том, что, если бы можно было все используемые в настоящее время лекарства утопить в море, это было бы самым лучшим для человечества - и самым худшим для рыб."

Ход и исход болезни, если ее не лечить, безусловно следует принимать во внимание при испытании лечения: лечение может улучшить или ухудшить исход. Авторы многих произведений столетиями обращали внимание на необходимость скептически относиться к утверждениям о том, что воздействие лечения может улучшить воздействие природных сил. Другими словами, "если вы не будете лечить насморк, он пройдет через неделю; если же вы обратитесь к врачу, он пройдет через семь дней."

### Эффект плацебо

Зная о том, что большинство болезней являются самоизлечивающимися, врачи иногда прописывают нейтральное лечение в надежде на то, что их пациенты извлекут из этого психологическое преимущество - так называемый эффект плацебо. Пациенты, уверенные в том, что лечение поможет устранить симптомы болезни (хотя лечение в действительности не оказывает никакого физического воздействия), вполне могут чувствовать себя лучше.

Значение использования средств плацебо признано врачами много столетий назад ([перечислить соответствующие материалы](#)). Например, Уильям Куллен упомянул об использовании им плацебо еще в 1772 г. ([Cullen 1772](#)), и такие ссылки на плацебо увеличились в XIX столетии ([Cumplings 1805](#); [Ministry of Internal Affairs 1832](#); [Forbes 1846](#)). Остин Флинт, считая, что ортодоксальное лечение лекарственными средствами узурпировало доверие к "природе", давал тринадцати своим пациентам, больным ревматизмом, "индифферентное вещество" в виде сильно разведенного экстракта коры кассии. В результате "благоприятный прогресс случаев заболевания был таким, что это средство в целом могло получить доверие пациентов" (Flint 1863). В клинике Guy's Hospital в Лондоне Уильям Витней Галл пришел к подобным выводам после лечения 21 пациента с ревматизмом "большей частью мятной водой" ([Sutton 1865](#)). В начале XX века Уильям Риверс детально обсудил психологически обусловленные эффекты лечения (Rivers 1908)



### Необходимость сравнений

Так же, как и признанные столетиями целительные силы природы и воздействие плацебо, необходимы сравнения для оценки воздействия лечения, помимо воздействия природных сил и психологически обусловленного воздействия. Иногда сравнения видов лечения делаются людьми мысленно: у них складывается впечатление, что они или другие люди по-разному реагируют на новое лечение по сравнению с предыдущими реакциями на лечение. Например, Амбруаз Паре, французский военный врач, сделал вывод, что лечение боевых ранений кипящим маслом (которое было распространенной практикой) скорее всего наносило вред. Он убедился в этом, когда запасы масла закончились, и его



пациенты стали выздоравливать скорее, чем обычно ([Paré 1575](#)).

В большинстве случаев такие впечатления необходимо подвергать формальной проверке, возможно, первоначально с помощью анализа медицинских записей. Такие впечатления затем могут привести к тщательным сравнениям. Опасность возникает в том случае, когда в качестве руководства для рекомендаций и решений в отношении лечения используются одни лишь впечатления.

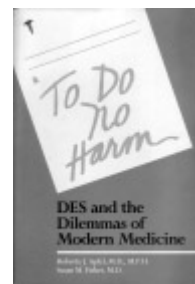
### Сильное и умеренное воздействие лечения

Сравнения лечения на основе впечатлений или относительно ограниченного анализа дают достоверную информацию лишь в тех редких обстоятельствах, когда воздействие лечения является сильным ([щелкните здесь, чтобы получить соответствующие материалы](#)). Примеры включают использование опиума для уменьшения боли ([Tibi 2005](#)), санитарную гигиену для профилактики столбняка (тризма) у новорожденных ([Schleisner 1849](#)), использование хлороформа для анестезии, инсулина при диабете ([Banting et al. 1922](#)), печеночную диету при злокачественной анемии ([Minot and Murphy 1926](#)), инъекции сульфамидных препаратов после родов ([Colebrook and Purdie 1937](#)), стрептомицин при туберкулезном менингите ([MRC 1948](#)), адреналин при угрожающих жизни аллергических реакциях ([McLean-Tooke et al. 2003](#)) и генетически сконструированные лекарственные средства для некоторых форм лейкемии ([Druker et al. 2001](#)). Однако большинство медицинских видов лечения не имеют такого сильного воздействия, и, если не проявлять осторожность, чтобы избежать искаженных сравнений, это может привести к опасным ошибочным выводам относительно лечения.

### Сравнение видов лечения, назначаемых сегодня, с видами лечения, которые назначались в прошлом

Отчасти из-за доверия к искаженным сравнениям с прошлым опытом врачи и сами женщины считали, что диэтилстильбэстрол (ДЭС) уменьшает риск выкидышей и мертворождений. Никогда не было никаких фактических данных, полученных из объективных (неискаженных) тестов, о том, что применение ДЭС может сделать это, и позднее было показано, что он вызывает рак у девочек, родившихся у матерей, которым во время беременности давали это средство. Не следует поощрять лечение, которое не показалось достоверным образом, что оно является полезным.

Сравнение видов лечения, назначаемых сегодня, с теми, которые назначались в прошлом, лишь изредка дает надежную основу для объективного теста ([Behring et al. 1893](#); [Roux et al. 1894](#)), так как соответствующие факторы, помимо самого лечения, со временем изменяются. Например, случаи выкидышей и мертворождений более распространены при первой беременности, чем при последующих. Так, сравнение случаев выкидышей и мертворождений при более поздних беременностях, при которых назначался препарат ДЭС, с исходами первых беременностей, при которых этот препарат не назначался, вероятно, даст значительное искажение для оценки его воздействия. Следовательно, по возможности, сравнения должны включать назначение различных видов лечения более или менее в одно и то же время.



### Сравнение видов лечения в перекрестных тестах среди отдельных пациентов

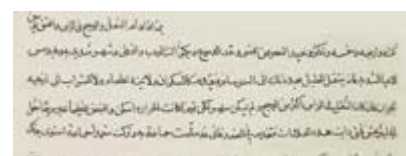
Иногда назначение различных видов лечения в более или менее одно и то же время может включать назначение пациенту различных видов лечения одно за другим - так называемый перекрестный тест ([Martini 1932](#); [щелкните здесь, чтобы перейти к списку соответствующих материалов](#)). Один из ранних примеров перекрестного теста зарегистрирован в 1786 г. д-ром Калемом Пари из города Бас, Англия. Он хотел узнать, стоит ли платить за дорогой импортируемый из Турции ревеня, используемый в качестве слабительного средства для его пациентов, или же имеет смысл использовать ревеня, выращиваемый в Англии. Для этого он "перекрестно" назначил различные виды ревеня каждому отдельному пациенту и затем сравнил симптомы у каждого из них ([Parry 1786](#)). (Никаких преимуществ у дорогостоящего ревеня он не обнаружил!)



Сравнивать лечение у отдельных пациентов имеет смысл, если состояние возвращается после прекращения лечения. Существует много обстоятельств, к которым это неприменимо. Например, обычно таким образом невозможно сравнивать различные хирургические операции или виды лечения, назначаемые для прогрессирующих состояний.

### Сравнение групп пациентов, которым одновременно назначены различные виды лечения

Лечение обычно тестируется путем сравнения групп людей, получающих различные виды лечения. Сравнение двух видов лечения будет необъективным, если относительно хорошо чувствующие себя люди будут получать одно лечение, а относительно больные люди будут получать



другое, поэтому сравниваться должен опыт аналогичных групп людей, получающих различные виды лечения за один и тот же период времени. Аль-Рази признал это еще более чем тысячу лет назад, когда, желая сделать вывод относительно того, как лечить пациентов с симптомами раннего менингита, он дал лечение одной группе и намеренно прекратил лечение другой сравниваемой группы ([al-Razi, 9-й век](#))

Для объективных тестов лечения необходимы сравнения с природными или другими видами лечения. Для объективности такие тесты должны учитывать [внутренне присущие неопределенности](#), избегать [искажений](#) и влияния [игры случая](#) и [должны тщательно интерпретироваться](#).

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Почему важны сравнения. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Next essay:** [Почему при проведении сравнений необходимо учитывать внутренние неопределенности](#)

**Select other essay:** Почему необходимы объективные тесты

## Ссылки

al-Razi (10th century CE; 4th Century AH). Kitab al-Hawi fi al-tibb [The comprehensive book of medicine].

Asher R (1972). Talking sense. London: Pitman Medical.

Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA (1922). Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Canadian Medical Association Journal 12:141-146.

Behring, Boer, Kossel H (1893). Zur Behandlung diphtheriekranker Menschen mit Diphtherieheils serum. Deutsche Medicinische Wochenschrift 17:389-393.

Colebrook L, Purdie AW (1937). Treatment of 106 cases of puerperal fever by sulphanilamide. Lancet 2:1237-1242 & 1291-1294.

Cullen W (1772). Clinical lectures. Edinburgh, February-April, 218-9.

Cummngs R (1805). Medical and Physical Journal, page 6.

Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S, Sawyers CL (2001). Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. New England Journal of Medicine 344:1031-1037.

Flint A (1863). A contribution toward the natural history of articular rheumatism; consisting of a report of thirteen cases treated solely with palliative measures. American Journal of the Medical Sciences 46:17-36.

Forbes J (1846). Homeopathy, allopathy and 'young physyc.' British and Foreign Medical Review 21:225-265.

Holmes OW (1861). Currents and countercurrents in medical science. In: Works, 1861 Vol ix, p 185.

Martini P (1932). Methodenlehre der Therapeutischen Untersuchung. Berlin: Springer.

McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP (2003). Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? BMJ 327:1332-1335.

Medical Research Council (1948). Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. Lancet 1:582-596.

Ministry of Internal Affairs (1823). [Conclusion of the Medical Council regarding homeopathic treatment]. Zhurnal Ministerstva Vnutrennih del, 3:49-63.

Minot GR, Murphy WP (1926). Treatment of pernicious anaemia by a special diet. JAMA 87:470-476.

Paré A (1575). Les oeuvres de M. Ambroise Paré conseiller, et premier chirugien du Roy avec les figures & portraits tant de l'Anatomie que des instruments de Chirurgie, & de plusieurs Monstres. Paris: Gabriel Buon.

Parry CH (1786). Experiments relative to the medical effects of Turkey Rhubarb, and of the English Rhubarbs, No. I and No. II made on patients of the Pauper Charity. Letters and Papers of the Bath Society III: 431-453.

Rivers WHR (1908). The influence of alcohol and other drugs on fatigue. London:Edward Arnold.

Roux E, Martin L, Chaillou A (1894). Trois cent cas de diphthérie traité par le serum antidiphthérique. Annales de l'Institut Pasteur 8:640-661.

Schleisner PA (1849). Island fra et lægevidenskabeligt Synspunkt. København: Boghandler Iversen.

Sutton HG (1865). Cases of rheumatic fever, treated for the most part by mint water. Collected from the clinical books of Dr Gull, with some remarks on the natural history of that disease. Guy's Hospital Report 11:392-428.

Tibi S (2005). The medicinal use of opium in ninth-century Baghdad. Leiden: Brill.

[Home](#)[Содержание](#)

---

### [Comments](#)

Home      Содержание

[jameslindlibrary.org](http://jameslindlibrary.org)

## Почему при проведении сравнений необходимо учитывать внутренние неопределенности

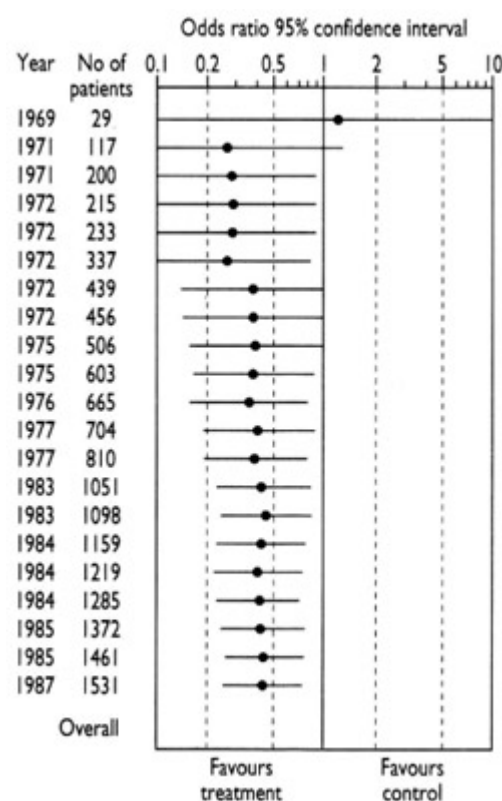
Многочисленные исследования проводятся даже в том случае, когда никаких внутренних неопределенностей нет. Исследователи, которые не осуществляют систематического анализа предшествующих тестов тех или иных курсов лечения до проведения дальнейших исследований, зачастую не признают (или решают для себя проигнорировать этот факт), что неопределенности в отношении последствий данного курса лечения уже были убедительным образом учтены. Это означает, что лицам, участвующим в исследовании, иногда отказывают в лечении, которое могло бы им помочь, или назначают курс лечения, который может им причинить вред.

Диаграмма, приведенная в порядке иллюстрации этого и следующего пунктов, показывает наличие большого объема накопленных данных, полученных в ходе объективных тестов, которые были проведены с целью определить степень снижения риска смерти людей, которые подвергались хирургической операции на кишечнике, в результате назначения антибиотиков (по сравнению с пассивным плацебо) (Lau et al. 1995). Первый такой объективный тест был проведен, по сообщениям, в 1969 году. Результаты небольшого исследования не позволили устранить неопределенность в отношении целесообразности применения антибиотиков в этом случае – горизонтальная линия, изображающая полученные результаты, пересекает вертикальную линию, которая разделяет благоприятные и неблагоприятные последствия приема антибиотиков. В ходе дальнейших тестов в начале 1970-х годов эта неопределенность была должным образом учтена.

Однако по мере накопления фактических данных к середине 1970-х годов выяснилось, что антибиотики приводят к снижению риска смерти после операции (горизонтальная линия четко проходит с той стороны вертикальной линии, которая свидетельствует о благоприятном эффекте лечения). И вместе с тем исследователи продолжают проводить изыскания до конца 1980-х годов. Половине пациентов, которым были назначены препараты плацебо в ходе этих последних исследований, было таким образом отказано в лечении, которое, как было показано, снижает риск смерти после операции.

Как могло такое случиться? Это, вероятно, произошло по той причине, что исследователи продолжали проводить изыскания без систематического анализа существующих данных. Такой стиль поведения весьма широко распространен в научно-исследовательских кругах, отчасти по той причине, что интересы пациентов в системе стимулов в мире исследований – будь то коммерческих или академических – учитываются отнюдь не в первую очередь (Chalmers 2000).

Пациенты и участники исследований могут также испытывать на себе неблагоприятные последствия по той причине, что исследователи не анализируют на систематической основе соответствующие данные, полученные в ходе исследований на животных, до проведения проверочного курса лечения на людях. Нидерландская группа проанализировала результаты лечения свыше 7000 пациентов, которые принимали участие в тестах, имевших целью проверить эффективность действия нового лекарственного средства, блокирующего кальций, на людях, переживших инсульт. Они не смогли получить данные, которые позволили бы им высказаться в пользу более широкого использования этого лекарственного средства на практике (Horn and Limburg 2001). В этой связи они усомнились в качестве и достоверности выводов, сделанных по результатам исследований на животных, которые подтолкнули проведение исследований на пациентах. Последующий анализ результатов исследований, проведенных на животных, обнаружил, что сделанные выводы ничего не говорили о том, что это лекарственное средство будет полезно для людей (Horn et al. 2001).



Самая распространенная причина, по которой при проведении того или иного исследования присущие

ему неопределенности учитываются, заключается в том, что исследователи недостаточно строго подходят к систематическому анализу имеющихся данных по этому вопросу до проведения новых исследований. Вместе с тем иногда эти причины носят более низменный оттенок. Исследователи могут знать о существовании соответствующих данных, однако они, тем не менее, планируют проведение исследований с целью сделать так, чтобы именно их исследования получили положительные результаты, которые позволят обосновать целесообразность конкретных методов лечения. Обычно, но не всегда это делается по коммерческим соображениям (Djulgovic et al. 2000; Sackett and Oxman 2003). Эти исследования преднамеренно строятся таким образом, что проведенные тесты лечения будут необъективными. Это можно сделать путем игнорирования в ходе сравнения какого-либо курса лечения, который, как известно, помогает пациентам (как в примере, приведенном выше), или путем назначения курса лечения с использованием, вопреки установленным нормам, малых доз (с тем чтобы они не могли проявить надлежащий эффект), или с использованием слишком больших доз (с тем чтобы они в большей степени приводили к нежелательным побочным эффектам) (см. комментарий, сделанный в исследовании Mann and Djulgovic). Это может также произойти в результате слишком короткого времени наблюдения за пациентами (что не позволяет дождаться проявления последствий лечения, которое происходит не сразу, а с задержкой) и посредством использования системы измерения результатов ("косвенных показателей"), которые имеют слабую связь с результатами лечения, на которое рассчитывают пациенты, или вообще ее не имеют.

Читатели этого эссе могут удивиться, что комитеты по нормам этики в области исследований, которые были созданы в течение последних десятилетий с целью обеспечить соблюдение этических норм в этой области, слишком мало сделали для того, чтобы так или иначе повлиять на эту порочную практику в сфере исследований. Большинство таких комитетов обманули ожидания людей, которых они должны были защищать, поскольку им не нужны были исследователи и спонсоры, стремящиеся сертифицировать новые тесты, которые анализировали бы на систематической основе существующие данные (Savulescu et al. 1996; Chalmers 2002). Неспособность комитетов по этике в области исследований должным образом защитить пациентов и общественность с помощью этих средств, свидетельствует о важности повышения уровня общей осведомленности о параметрах объективных тестов соответствующих курсов лечения.

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Почему при проведении сравнений необходимо учитывать внутренние неопределенности. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Next essay:** [Предотвращение необъективных сравнений](#)

**Select other essay:** Почему необходимы объективные тесты

## Ссылки

Chalmers I. Current Controlled Trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000;1:3-8.

Available: <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3>

Chalmers I (2002). Lessons for research ethics committees. *Lancet* 359:174.

Djulgovic B, Lacevic M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR, Kuderer NM, Lyman GH (2000). The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 356:635-638.

Horn J, Limburg M (2001). Calcium antagonists for acute ischemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3*, Oxford: Update Software.

Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Luiten PGM, Limburg M (2001). Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischaemia: a systematic review. *Stroke* 32:2433-38.

Lau J, Schmid CH, Chalmers TC (1995). Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary clinical practice. *Journal of Clinical Epidemiology* 48:45-57.

Mann H, Djulgovic B. Why comparisons must address genuine uncertainties. James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

Sackett DL, Oxman AD (2003). HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003;327:1442-1445.

Savulescu J, Chalmers I, Blunt J (1996). Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *BMJ* 313:1390-1393.

[Home](#)

[Содержание](#)

---

### **Comments**

[Home](#)   [Содержание](#)[jameslindlibrary.org](http://jameslindlibrary.org)

## Предотвращение необъективных сравнений

Иногда лечение приводит к драматическим последствиям ([для получения перечня соответствующей информации щелкнуть здесь мышкой](#)). Они могут быть непреднамеренными и относиться к конкретным случаям, например, когда какое-либо лицо проявляет аллергическую реакцию на тот или иной антибиотик. В то же время лечение может оказать и весьма положительное воздействие, например адреналин в случае аллергических реакций, которые могут поставить под угрозу жизнь (McLean-Tookey et al. 2003). Вместе с тем такие ярко выраженные последствия редки. Обычно последствия лечения более скромны, однако все же целесообразно знать, например, что применение аспирина снижает риск инфаркта ([Elwood 2004](#)).

Например, аспирин отнюдь не предотвращает все случаи преждевременной смерти после инфаркта, однако он действительно снижает вероятность наступления смерти приблизительно на 20%, что важно в случае такого распространенного состояния. Для того чтобы надежно обнаружить такие умеренные, но важные последствия, необходимо следить за тем, чтобы предотвратить неэффективные сравнения, которые могут вынудить нас поверить в то, что данный курс лечения полезен, когда на самом деле он бесполезен или вреден, или же бесполезен, когда на самом деле он может помочь.

Под субъективной оценкой тестов лечения понимается проявление тех воздействий или факторов, которые могут подтолкнуть нас сделать такие выводы по поводу последствий лечения, которые систематически отличаются от реальных. Хотя результаты медико-санитарных исследований могут искажаться в результате самых различных видов субъективности (Sackett 1979), мы все же остановимся более подробно на тех систематических видах субъективности в библиотеке Джеймса Линда, которые необходимо свести к минимуму при проведении объективных тестов лечения.

- [субъективность, обусловленная различиями между лицами, которые подвергаются сравнению](#)
- [субъективность, обусловленная различиями в методах оценки результатов лечения;](#)
- [субъективность в отражении имеющихся фактических данных;](#) и
- [субъективность в выборе информации из имеющейся базы данных.](#)

Игнорирование этих видов субъективности (или в отдельных случаях недобросовестное использование их в своих целях) может создать у людей впечатление о том, что какой-либо новый курс лечения более эффективен по сравнению с существующим, когда на самом деле он таковым не является. Это может произойти в том случае, когда выводы делаются на основе:

- исследований, в которых сопоставляется прогресс, наблюдаемый у относительно здоровых людей, которым назначается данный курс лечения, с прогрессом, который наблюдается у людей с относительно слабым здоровьем, которым назначен стандартный курс лечения ([субъективность назначения](#)).
- исследований, в которых оценка результатов лечения может быть искажена в интересах какого-либо нового метода лечения, например путем сопоставления мнений людей, которые знают, что они прошли дорогостоящий курс лечения, с мнением тех, кто может быть разочарован по поводу того, что им продолжают назначать "неинтересный" стандартный курс лечения ([субъективность наблюдателя или измерения](#)).
- только тех исследований, которые показывают новый курс лечения в благоприятном свете, а не на тех, которые позволяют сделать вывод о том, что он может быть вреден, что зачастую не указывается ([субъективность в отчетности](#)).
- субъективной выборки и интерпретации имеющихся данных в порядке аргументации конкретной точки зрения ([субъективность специалиста, осуществляющего анализ](#)).

Обычно необъективные тесты лечения, обусловленные этими видами субъективности, в качестве таковых не признаются. Однако лица, преследующие свои корыстные интересы, пользуются ими, с тем чтобы представить данный курс лечения в качестве более эффективного, чем на самом деле (Sackett and Oxman 2003)

Независимо от того, являются ли эти виды субъективности произвольными или преднамеренными, последствия всегда одни и те же: если тесты лечения необъективны, то некоторые бесполезные или вредные методы лечения могут казаться полезными, в то время как некоторые полезные виды лечения

будут казаться бесполезными или вредными.

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Предотвращение необъективных сравнений. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Next essay:** [Различия между сравниваемыми людьми](#)

**Select other essay:** Почему необходимы объективные тесты

## Ссылки

Elwood P (2004). The first randomised trial of aspirin for heart attack and the advent of systematic overviews of trials. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP (2003). Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 327:1332-1335.

Sackett DL (1979). Bias in analytic research. *Journal of Chronic Diseases* 32:51-63.

Sackett DL, Oxman AD (2003). HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003;327:1442-1445.

[Home](#)[Содержание](#)

## [Comments](#)

[Home](#)   [Содержание](#)[jameslindlibrary.org](http://jameslindlibrary.org)

## Почему при проведении сравнений необходимо учитывать внутренние неопределенности:

### Различия между сравниваемыми людьми

#### Сравнение различных курсов лечения, назначаемых группам лиц

Сравнение лечения обычно предполагает сопоставление опыта группы лиц, которым были назначены различные курсы лечения. Для того чтобы эти сопоставления были объективными, состав групп должен быть одинаковым – в результате похожее сопоставляется с похожим. Если те, кому назначается один курс лечения, в любом случае обнаруживают бóльшую восприимчивости к тому, что они будут чувствовать себя хорошо (или плохо) по сравнению с теми, кому назначается альтернативный курс лечения, то эта ошибка в назначении не дает возможности утверждать, что полученные результаты отражают скорее разницу в последствиях лечения, нежели воздействие естественных факторов и прошедшего времени.

Хирургу Уильяму Чеселдену, который жил в XVIII веке, была известна проблема "непохожих групп", когда хирурги сопоставляли показатели смертности после проведенных ими операций по удалению камней из мочевого пузыря. Чеселден отмечал, что в этом случае важно было принимать во внимание возраст людей, которые оперировались различными хирургами. Он обратил внимание на тот факт, что показатели смертности варьировались в зависимости от возраста пациентов ([Cheselden 1740](#)) – вероятность смерти пациентов более старшего возраста была выше по сравнению с пациентами младшего возраста. Это означало, что для сопоставления частотности случаев смерти в группах пациентов, которые подвергались различным видам операций, необходимо было принимать во внимание разницу в возрасте пациентов, которые входили в состав сравниваемых групп.



Метод сопоставления опыта и результатов лечения пациентов, которым приходилось назначать различные курсы лечения в прошлом, используется и сегодня в качестве одного из средств оценки последствий лечения. Проблема в данном случае заключается в выяснении того, были ли сопоставимые группы достаточно похожими до прохождения данного курса лечения. Это можно проиллюстрировать, попытавшись оценить воздействие гормонозаместительной терапии (ГЗТ) путем сопоставления истории болезни женщин, которые воспользовались ГЗТ, с историями болезни других женщин, которые ее не использовали. Как показал последующий анализ тестов ГЗТ, попытка оценить воздействие лечения задним числом таким методом может зачастую приводить к опасным ошибкам (McPherson 2004).

В редких случаях можно быть полностью уверенным в том, что группы для сравнения, формируемые из лиц, которым в прошлом назначалось одно лечение, сопоставимы по всем аспектам, применимым в данном случае, с людьми, которые не так давно прошли альтернативный курс лечения. Это справедливо и в том случае, даже если есть определенная информация о пациентах, которые проходили различные курсы лечения (например, их возраст или прошлая история болезни). Другой информации, которая может иметь большое значение (например, вероятность внезапного выздоровления), может просто не быть.

Лучший подход заключается в планировании соответствующих методов лечения до начала лечения. Например, прежде чем начинать сравнение шести курсов лечения цинги на борту корабля ВМС Великобритании "Солсбери" в 1747 г., Джеймс Линд все сделал для того, чтобы отобрать тех пациентов, которые находились на одинаковой стадии этой зачастую смертельной болезни. Он также убедился в том, что у них был одинаковый рацион и режим питания и одинаковые условия размещения. Это как раз были те факторы, помимо фактора лечения, которые, возможно, повлияли на вероятность их выздоровления ([Lind 1753](#)). Для того чтобы убедиться, что группы, используемые для сравнения лечения, состоят из похожих лиц, необходимо провести такую же работу.



#### Объективное формирование групп, используемых для сравнения лечения, методом чередования или случайной выборки

Хотя Линд принял меры с целью обеспечить схожесть моряков в составе шести групп, использованных

для сравнения, он, тем не менее, не указал, каким образом он определил моряков, которые подвергались одному из шести методов лечения. Для того чтобы убедиться в том, что группы, используемые для сравнения методов лечения, составлены таким образом, что они похожи во всех аспектах, известных и неизвестных, которые применимы в данном случае, существует только один способ. Он состоит в использовании определенной формы случайного процесса формирования групп, используемых для сравнения методов лечения, что позволяет избежать субъективного выбора различных видов лечения до начала лечения.

Приблизительно через сто лет после Линда военный врач Грейм Балфур показал, как это можно сделать в ходе проверки профилактического действия белладонны на скарлатину у детей. В военном приюте для сирот, который находился в его ведении, он использовал метод чередования – "в целях предотвращения искажения выборки" – для определения того, какие мальчики будут принимать белладонну и какие не будут ([Balfour 1854](#)). Чередование является одним из нескольких лишенных субъективности методов формирования похожих групп, используемых для сравнения лечения, до проведения работы по такому сравнению. В течение первой половины XX века было много примеров формирования групп, используемых для сравнения методов лечения, методом чередования или ротации (например, [Hamilton 1816](#); [MCR 1944](#)), или по жребию ([Colebrook 1929](#)) – например, с помощью игральной кости ([Doull et al. 1931](#)), цветных бусин ([Theobald 1937](#)) или произвольно выбранных чисел ([Bell 1941](#); [MRC 1948](#); [MRC 1950](#); [MRC 1951](#)). Это "произвольное распределение" является единственным, но исключительно важным свойством категории объективных тестов, именуемых "произвольными". Произвольное распределение (в противовес бессистемному) означает, что вероятность наступления какого-либо события известна, однако результаты в любом конкретном случае прогнозированию не поддаются. Так, например, если для произвольной выборки использовать монету, то вероятность того, что выпадет орел, составляет 50%, однако узнать результат конкретной жеребьевки предсказать невозможно.



Как показано в настоящем эссе (щелкнуть [здесь](#) мышкой), бросание или вытягивание жребия – это освященный веками способ принятия объективных решений. Эти методы позволяют обеспечить формирование групп, используемых для сопоставления, таким образом, чтобы в их состав входили различные типы людей. Известные и измеримые факторы, которые имеют значение в каждом случае, например возраст, можно проверить. Однако неизмеримые факторы, которые могут воздействовать на выздоровление после болезни, например рацион и режим питания, работа или тревога, могут, как ожидается, подвинуть средний результат в ту или иную сторону. Если вы хотите увидеть, каким образом метод произвольного распределения позволяет формировать похожие группы людей, [щелкните здесь мышкой для показа](#).

По мере накопления опыта, связанного с использованием методов чередования и произвольного распределения для лишения субъективности формирования групп пациентов в целях сравнения различных курсов лечения, получал все более широкое распространение, стало выясняться, что в целях исключения фактора субъективности при формировании групп, используемых для сравнения лечения, необходимо строго соблюдать схему распределения ([MRC 1934](#)). Риск субъективного распределения можно устранить, если схему назначения курса лечения не доводить до сведения тех, кто принимает решения по поводу участия в сопоставлении курсов лечения, – иными словами, предотвратить возможность подтасовки фактов и таким образом внести ошибку в результаты сопоставления ([MRC 1944](#); [MRC 1948](#); [MRC 1950](#); [MRC 1951](#)).



### **Недопущение субъективного исключения лиц из состава групп, используемых для сравнения курсов лечения**

При решении задач формирования групп, используемых для сравнения курсов лечения, таким образом, что это обеспечивает сравнение похожих вещей, важно предотвратить привнесение элемента субъективности в результате выборочного исключения пациентов из групп, используемых для сравнения. По возможности, схожесть групп необходимо сохранить с целью обеспечить сохранение всех людей, включенных в группы, используемые для сравнения курсов лечения, и включить их в основной анализ результатов испытания – так называемый анализ "преднамеренного лечения" ([Bell 1941](#)).

Если это не будет сделано, то это может привести к необъективным тестам лечения. Возьмем, например, два различных способа лечения людей, страдающих приступами головокружения по причине частичной закупорки кровеносных сосудов, питающих головной мозг. Лечение этого состояния может иметь важное значение, поскольку люди, которые страдают приступами головокружения по этой причине, подвергаются повышенному риску инсульта, который может их сделать инвалидами или даже привести к смерти. Один из методов лечения приступов головокружения заключается в приеме аспирина, который


останавливает процесс дальнейшей закупорки; второй метод включает хирургическую операцию с целью удалить место закупорки в кровеносном сосуде

Объективное сопоставление этих двух подходов к лечению приступов головокружения предполагает создание двух групп людей с помощью лишнего субъективности метода отбора (например, методом произвольной выборки). Сопоставление в этом случае следует начинать путем сравнения двух групп пациентов, которые похожи друг на друга, и продолжить сравнение соответствующих показателей частотности последующих инсультов. Однако если частотность инсультов в группе людей, которые подвергались хирургической операции, была зарегистрирована только в случае пациентов, которые смогли успешно перенести прямые последствия операции, то в этом случае будет не учтен тот важный факт, что инсульт и смерть может быть вызвана самой операцией. Это приведет к необъективному сопоставлению двух курсов лечения, что создаст субъективную и неоправданно оптимистичную картину, подтверждающую положительные последствия операции. В этом случае сравниваются вещи, которые не похожи друг на друга.

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Различия между сравниваемыми людьми. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Show JLL records:** illustrating [control of allocation bias](#) and [crossover test](#)

**Next essay:** [Различия в способах оценки результатов лечения](#)

**Select other essay:** Почему необходимы объективные тесты 

## References

Balfour TG (1854). Quoted in West C. Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood. London, Longman, Brown, Green and Longmans, p 600.

Bell JA (1941). Pertussis prophylaxis with two doses of alum-precipitated vaccine. Public Health Reports 56:1535-1546.

Cheselden W (1740). The anatomy of the human body. 5th edition. London: William Bowyer.

Colebrook D (1929). Irradiation and health. Medical Research Council Special Report Series No.131.

Doull JA, Hardy M, Clark JH, Herman NB (1931). The effect of irradiation with ultra-violet light on the frequency of attacks of upper respiratory disease (common colds). American Journal of Hygiene 13:460-77.

Hamilton AL (1816). Dissertatio Medica Inauguralis De Synocho Castrensi (Inaugural medical dissertation on camp fever). Edinburgh: J Ballantyne.

Lind J (1753). A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edinburgh: Printed by Sands, Murray and Cochran for A Kincaid and A Donaldson.

McPherson K (2004). Where are we now with hormone replacement therapy? BMJ 328:357-358.

Medical Research Council Therapeutic Trials Committee (1934). The serum treatment of lobar pneumonia. BMJ 1:241-245.

Medical Research Council (1944). Clinical trial of patulin in the common cold. Lancet 2:373-5.

Medical Research Council (1948). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. BMJ 2:769-782.

Medical Research Council (1950). Clinical trials of antihistaminic drugs in the prevention and treatment of the common cold. BMJ 2:425-431.

Medical Research Council (1951). The prevention of whooping-cough by vaccination. *BMJ* 1:1463-1471

Parry CH (1786). Experiments relative to the medical effects of Turkey Rhubarb, and of the English Rhubarbs, No. I and No. II made on patients of the Pauper Charity. *Letters and Papers of the Bath Society* III:407-422.

Silverman WA, Chalmers I. Casting and drawing lots. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

Theobald GW (1937). Effect of calcium and vitamin A and D on incidence of pregnancy toxæmia. *Lancet* 2:1397-1399.

[Home](#)

[Содержание](#)

---

### **Comments**

Home    Содержание

[jameslindlibrary.org](http://jameslindlibrary.org)

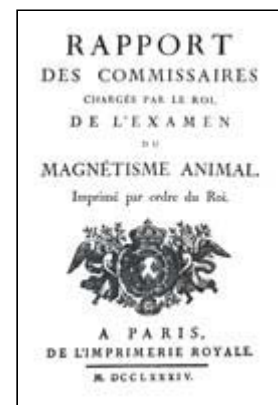
## Почему при проведении сравнений необходимо учитывать внутренние неопределенности:

### Различия в способах оценки результатов лечения

#### Использование "слепого" метода в целях снижения степени субъективности при оценке результатов лечения

В случае некоторых результатов, которые используются для оценки лечения, - например выживание - субъективная оценка весьма маловероятна, поскольку возможность различия во мнениях очень мала. Этот метод использовался в некоторых тестах хирургических операций в XVIII веке, когда единственным мерилем успеха или неудачи в лечении являлся факт выживания ([Faure 1759](#)). Вместе с тем в большинстве других случаев оценка результатов лечения либо всегда дает повод для субъективности (как в случае симптомов, обнаруживаемых пациентом), либо может предполагать вероятность субъективности. Субъективность, которая является причиной такого неправильного восприятия, называется субъективностью наблюдателя. Она порождает конкретную проблему, когда люди считают, что они уже "знают" последствия того или иного лечения, или когда у них есть конкретные причины отдать предпочтение одному из сравниваемых видов лечения. Когда для снижения субъективности оценки результатов лечения при их сопоставлении никакие меры не принимаются, то оценка последствий лечения, как правило, завышается (Schulz et al. 1995). Чем больше элемент субъективности в оценке результатов, тем больше необходимость сокращения ошибок наблюдателя с целью обеспечения объективных тестов лечения.

В этих общераспространенных обстоятельствах одним из необходимых элементов обеспечения объективных тестов является использование "слепого" метода в отношении как пациентов, так и врачей. Самая первая "слепая" (скрытая) оценка лечения была проведена, судя по всему, следственной комиссией, назначенной в 1784 г. Людовиком XVI, для расследования утверждений Антона Месмера по поводу проявлений "животного магнетизма" ([Commission Royale 1784](#)). Комиссия должна была установить, обусловлены ли предполагаемые последствия этого нового метода лечения какой-то "реальной" силой или "умственным воображением". Людям с завязанными глазами говорили, что они либо подвергались, либо не подвергались воздействию магнетизма, хотя на самом деле время от времени делалось все наоборот. Люди, которые участвовали в исследовании, чувствовали воздействие "животного магнетизма" только в том случае, когда им говорили, что они подвергаются его воздействию, но в противном случае они его не ощущали (Kaptchuk 1998; Schulz et al. 2002).



#### Использование плацебо для достижения эффекта "слепого" метода

Спустя несколько лет после проведения тестов на воздействие животного магнетизма Джон Хейгарт провел эксперимент с использованием эффективного устройства (плацебо) для достижения эффекта "слепого" метода ([Haygarth 1800](#)). Рисунок, который приведен для иллюстрации этого пункта, показывает врача, который исцеляет здорового клиента с помощью устройства, которое запатентовал и продавал Элиша Перкинс. Перкинс утверждал, что его "[вытяжные устройства](#)" - небольшие металлические прутки - позволяли излечивать целый ряд недугов с помощью "электрофизической силы". В памфлете под названием *О воображении - причине и способе лечения нарушений функций организма: на примере фиктивных вытяжных устройств* Джон Хейгарт сообщил, каким образом он проверял утверждение Перкинса с помощью объективного теста. С помощью нескольких пациентов, которые не знали о деталях его проверки, он использовал перекрестное исследование для сравнения запатентованных металлических вытяжных устройств (которые, как предполагалось, должны работать посредством воздействия "электрофизической силой") с деревянными "вытяжными устройствами", которые выглядели таким же образом ("вытяжные устройства-плацебо"). Он не смог обнаружить какого бы то ни было благотворного воздействия металлических вытяжных устройств ([Haygarth 1800](#)).



Объективный тест, проведенный Джоном Хейгартом, на "вытяжных устройствах" Перкинса, - один из ранних примеров использования плацебо для достижения эффекта "слепого метода" в целях снижения

Объективный тест, проведенный Джоном Хейгартом, на "вытяжных устройствах" Перкинса, - один из ранних примеров использования плацебо для достижения эффекта "слепого метода" в целях снижения

степени субъективности в оценке результатов лечения. Плацебо было использовано в качестве одного из исследовательских средств в ходе полемики вокруг гомеопатии - еще одной важной формы нетрадиционного лечения, получившего распространение в XIX веке. Гомеопаты зачастую использовали "слепой" методы оценки и использование плацебо в ходе их "доказательств", которые заключались в проверке воздействия их целебных свойств на здоровых добровольцах ([Löhner 1835](#); [Kaptchuk 1998](#)). Один из наиболее сложных тестов с использованием плацебо был проведен в медицинской академии Милуоки в 1979-1880 годах. Проверка проводилась с помощью "двойного слепого метода": как пациенты, так и лица, проводившие эксперимент, не были поставлены в известность о том, какой курс лечения проводился с использованием истинного гомеопатического средства, а какое с помощью кусочка сахара ([Storke et al. 1880](#)).

Лишь гораздо позже скептическое отношение среди основных медицинских кругов явилось причиной признания того, что для оценки достоверности своих собственных утверждений необходимо использовать оценку с помощью "слепого" метода и плацебо. Под воздействием, главным образом, фармакологов немецкие исследователи начали постепенно применять "скрытые" оценки. Например, в 1918 г. Адольф Бингель сообщил, что при сопоставлении двух различных курсов лечения дифтерии он стремился быть "как можно более объективным" ([Bingel 1918](#)). Он оценивал, может ли он или его коллеги угадать какие пациенты подвергались какому методу лечения: "Я не мог полагаться только на свое собственное суждение, поэтому я попросил высказать свое мнение помощников врачей в отделении дифтерии, ничего не сказав им о характере сыворотки, используемой для теста. Таким образом, их мнение было лишено какой-либо субъективности. Я стремился проверить мои наблюдения независимыми лицами и горячо рекомендовал использовать в этих целях "слепой" метод ([Bingel 1918](#)). Фактически между двумя методами лечения не было обнаружено никакой разницы. Эта строгая традиция использования "слепого" метода оценки, получившая развитие в Германии, была кодифицирована Полем Мартини - специалистом по клинической фармакологии ([Martini 1932](#)).



"Слепой" метод оценки в современных англоговорящих странах стал использоваться фармакологами, которые подверглись влиянию указанной выше немецкой традиции, а также движением традиционных "знахарей", которые использовали "скрытый" метод оценки ([Kaptchuk 1998](#)). К 1930-м годам они стали инициаторами использования плацебо в клинических экспериментах. Например, два из объективных тестов, которые ранее были проведены научно-исследовательским советом Соединенного Королевства в области медицины, касались лечения обычной простуды. Полученные ими результаты было бы весьма трудно интерпретировать, если бы не использовался "двойной слепой" метод, который предполагал, что ни пациенты, ни врачи не знали, какие пациенты принимали новое лекарство, а какие - плацебо ([MRC 1944](#); [MRC 1950](#)). Как представляется, исключительно важное влияние в Соединенных Штатах оказал Харри Гоулд, который энергично пропагандировал важность использования "слепого" метода оценки ([материалы Конференции по методам лечения, 1954 г.](#)).

### **Использование "слепого" метода наблюдателями в случае невозможности использования "слепого" метода среди пациентов и клиницистов**

Иногда использовать "слепой" метод среди пациентов и врачей для оценки идентичности методов лечения просто невозможно, например в случае сопоставления лечения методом хирургического вмешательства с медикаментозным лечением или без проведения лечения. Однако даже в этих обстоятельствах можно принять меры по снижению субъективности оценки результатов того или иного лечения. Для этого можно привлечь независимых наблюдателей, которые не знают, какое лечение было назначено тому или иному пациенту. Например, в начале 1940-х годов был проведен тест в целях сравнения пациентов с легочным туберкулезом, которым было назначено стандартное лечение - постельный режим, с другими пациентами, которым, помимо этого, были назначены уколы стрептомицина. По мнению исследователей, было бы неэтичным делать инъекции с использованием неактивных плацебо пациентам, которым был назначен постельный режим, только лишь для использования "слепого" метода в отношении пациентов и врачей, которые их лечили ([MRC 1948](#)), однако в целях снижения субъективности оценки полученных результатов они приняли альтернативные меры предосторожности. Хотя риск субъективности оценки основного результата (выживания) был незначительный, тем не менее, субъективность могла проявиться в оценке рентгеноскопии грудной клетки. В этой связи рентгеновские снимки просматривались врачами, которые не знали, оценивали ли они результат лечения пациента, которому вводили стрептомицин, или пациента, которому был назначен только постельный режим.

Таким образом, в настоящее время "скрытая" оценка вместе с методом произвольной выборки и, по возможности, с использованием плацебо стало одним из важнейших методологических компонентов объективных тестов лечения.

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Различия в способах оценки результатов лечения. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Show JLL records:** illustrating [control of observer bias](#)

**Next essay:** [Интерпретация результатов сравнения, лишенных объективности](#)

**Select other essay:** Почему необходимы объективные тесты

## Ссылки

Bingel A (1918). Über Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichem Pferdeserum. Deutsches Archiv für Klinische Medizin 125:284-332.

Commission Royale (1784). Rapport des commissaires chargés par le roi du magnetisme animal. Paris: Imprimerie royale.

Conference on Therapy (1954). How to evaluate a new drug. American Journal of Medicine 17:722-727.

Faure (1759). Recueil des pieces qui ont concouru pour le prix de L'Académie Royale de Chirurgie. Vol 8. Paris, P.Al Le Prieur.

Haygarth J (1800). Of the imagination, as a cause and as a cure of disorders of the body: exemplified by fictitious tractors, and epidemical convulsions. Bath: R. Crutwell.

Kaptchuk TJ (1998). Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. Bulletin of the History of Medicine 72:389-433.

Löhner G (1835), on behalf of a Society of truth-loving men. Die Homoöopathischen Kochsalzversuche zu Nürnberg [The homeopathic salt trials in Nuremberg].

Martini P (1932). Methodenlehre der Therapeutischen Untersuchung. Berlin:Springer.

Medical Research Council (1944). Clinical trial of patulin in the common cold. Lancet 2:373-375.

Medical Research Council (1948). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. BMJ 2:769-782.

Medical Research Council (1950). Clinical trials of antihistaminic drugs in the prevention and treatment of the common cold. BMJ 2:425-431.

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG (1995). Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 273:408-412.

Schulz KF, Chalmers I, Altman D (2002). The landscape and lexicon of blinding. Annals of Internal Medicine 136:254-259.

Storke EF, Martin R, Rosenkrans EM, Ford J, Schloemilch A, McDermott GC, Carlson OW (1880). Final report of the Milwaukee test of the thirtieth dilution. Homeopathic Times: A Monthly Journal of Medicine, Surgery and the Collateral Sciences 7:280-281.

[Home](#)

[Содержание](#)

[Home](#)   [Содержание](#)[jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)

## Интерпретация результатов сравнения, лишенных объективности

Объективное сопоставление различных методов лечения - это такое сопоставление, которое лишено субъективности. Оно предполагает принятие мер с целью сведения к минимуму субъективности, обусловленной различиями между пациентами, которые сравниваются, и субъективности, обусловленной различиями в способе оценки результатов лечения.

Однако даже в случае исключения этого вида субъективности интерпретация результатов сопоставлений, лишенных такой субъективности, зачастую не так проста. Например, были ли приняты во внимание любые различия между методами лечения, которые предполагалось использовать, и методами лечения, которые были фактически использованы, и была ли учтена игра случая?

Иногда какое-либо новое исследование дает очень убедительные факты, свидетельствующие о воздействии того или иного метода лечения. Например, в одном весьма известном исследовании, которое показало, что таблетка аспирина может существенно снизить риск смерти среди людей, у которых был инфаркт, участвовали десятки тысяч людей (ISIS-2 1988). Вместе с тем весьма редко бывает, когда такие очевидные результаты дают одно единственное исследование, поэтому при анализе протоколов большинства исследований важно задавать себе вопрос о том, были ли включены эти новые данные в систематический анализ всех других данных, имеющих отношение к данному случаю. Если так то были ли приняты меры в ходе этого процесса обобщения с целью свести до минимума воздействие субъективности имеющихся зарегистрированных данных и субъективный отбор информации из этих имеющихся данных? Была ли изучена возможность снижения фактора случайности с использованием метаанализа?

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Интерпретация результатов сравнения, лишенных объективности. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Next essay:** [Различия между планируемыми и фактически назначены курсом лечения](#)

**Select other essay:**

## Ссылка

ISIS-2 Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group (1988). Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 2: 349 60.

[Home](#)   [Содержание](#)

## [Comments](#)

[Home](#)   [Содержание](#)[jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)

## Интерпретация результатов сравнения, лишенных объективности:

### Различия между планируемыми и фактически назначены курсом лечения

Объективные тесты медицинских курсов лечения необходимо тщательно планировать. Документы, в которых излагаются эти планы, называются протоколами, которые, в частности, содержат подробную информацию о курсах лечения, которые будут сравниваться. Вместе с тем, как бы хорошо ни были разработаны эти планы, они не всегда работают точно так, как планировалось. Курс лечения, который практически был назначен пациентам в ходе тестов, может отличаться от курса лечения, который предполагалось им прописать. При интерпретации результатов сравнения курсов лечения этот отход от плана необходимо принимать во внимание.

Одна из причин, по которой в систему объективных тестов медицинского лечения были введены плацебо, как раз и заключалась в том, чтобы ограничить отход от запланированного лечения (Kaptschuk 1998). Однако все может пойти совершенно по-другому даже в случае проверок, которые проводятся с использованием плацебо. Во время второй мировой войны людям, которые страдали от простуды, давали раствор лекарства под названием "патулин" и сравнивали их с другими людьми, которым давали только жидкость с растворенным лекарством (MRC 1944). Анализ полученных результатов не позволил обнаружить какого-либо благотворного воздействия этого лекарства, однако впоследствии была высказана догадка, что жидкость, которая использовалась для растворения лекарства, возможно, нейтрализовала его действие. Иными словами, в сравнении двух курсов лечения с использованием, возможно, инактивированных лекарственных средств, участвовало свыше 1000 пациентов! К счастью, тесты подтвердили, что патулин, использованный в ходе проверки, представлял собой активное вещество, хотя его воздействие на простуду обнаружить не удалось (Chalmers and Clarke 2004)!


Пройденный курс лечения может отличаться от запланированного по целому ряду причин. Например, врачи могут решить, что лечение, которое было назначено некоторым из их пациентов в ходе официального сравнения курсов лечения, им проходить не следует; пациенты могут отказаться от лекарственных средств, которые им назначены, или не принимать их так, как это планировалось; назначенные дозы лекарственных средств могут отличаться от доз, которые были запланированы; или одного из лекарственных средств может не оказаться в наличии.

Например, когда возникли различия в результатах воздействия кажущихся идентичными курсов лечения лейкемии у британских и американских детей, расследование показало, что худшие результаты среди британских детей отражали нежелание британских клиницистов продолжать химиотерапию после того, как стали развиваться опасные токсические последствия этого метода лечения (Medical Research Council Working Party on Leukaemia in Children, 1986)

По этим причинам при интерпретации результатов объективных тестов необходимо учитывать возможность того, что пройденный курс лечения отличался от запланированного. Если между запланированным лечением и лечением, проведенным на практике, есть расхождения, то в этом случае для интерпретации полученных данных важно рассмотреть последствия этих расхождений.

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Различия между планируемыми и фактически назначены курсом лечения. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Next essay:** [Учет фактора случайности](#)

**Select other essay:** Почему необходимы объективные тесты 

## Ссылки

Chalmers I, Clarke M (2004). The 1944 Patulin Trial: the first properly controlled multicentre trial conducted

under the aegis of the British Medical Research Council. *International Journal of Epidemiology* 32:253-260.

Kaptchuk TJ (1998). Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bulletin of the History of Medicine* 72:389-433.

Medical Research Council (1944). Clinical trial of patulin in the common cold. *Lancet* 2:373-375.

Medical Research Council Working Party on Leukaemia in Children (1986). Improvement in treatment for children with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1:408-11.

[Home](#)

[Содержание](#)

---

### **Comments**

[Home](#)   [Содержание](#)[jameslindlibrary.org](http://jameslindlibrary.org)

## Интерпретация результатов сравнения, лишенных объективности:

### Учет фактора случайности

Когда сравниваются два курса лечения, любые различия в полученных результатах могут быть обусловлены игрой случая. Например, возьмем сравнение нового курса лечения со стандартным курсом лечения, в ходе которого состояние здоровья улучшилось у 4 человек, которые прошли первый курс лечения, и у 6 человек, которые прошли второй курс лечения. Совершенно очевидно, что было бы неправильно делать достоверный вывод о том, что новый курс лечения хуже, чем стандартный курс: эти результаты могут лишь просто отражать игру случая. Если сравнение повторить, то соотношение числа пациентов, здоровье которых улучшилось, может оказаться обратным (6 против 4), оказаться одинаковым (5 против 5) или измениться каким либо иным образом.

Однако если в случае нового курса лечения состояние здоровья улучшилось у 40 человек, а в случае стандартного курса лечения у 60 человек, то объяснить эту разницу игрой случая уже вряд ли можно. Если же в случае нового курса лечения состояние здоровья улучшилось у 400 человек, а в результате стандартного лечения у 600, то в этом случае с большой долей вероятности можно утверждать, что новый курс лечения хуже стандартного. Таким образом, для того чтобы ограничить возможность неправильной интерпретации в результате воздействия фактора случайности в ходе сравнения различных курсов лечения, необходимо привлечь к проведению объективных испытаний достаточно большое число людей, обнаруживающих соответствующие последствия для здоровья, которые, как предполагается, должны проявиться в результате лечения, такие как улучшение или ухудшение.

В некоторых обстоятельствах для получения надежных оценок последствий лечения необходимо участие очень большого числа людей - тысяч, а иногда и нескольких десятков тысяч человек. Большое число участников необходимо, например, в том случае, если результаты лечения, представляющие интерес в данном случае, проявляются редко - например, инфаркты и инсульты среди женщин среднего возраста в целом с хорошим состоянием здоровья, которые пользуются гармонозаместительной терапией (ГЗТ). Большое число участников также требуется в том случае, если необходимо достоверно обнаружить умеренные, но важные последствия лечения, - например, сокращение на 20% риска преждевременной смерти людей, переживших инфаркт.

Для того чтобы оценить роль, которую может сыграть случай в результатах объективных тестов, исследователи используют "тесты, имеющие статистическую значимость". Когда статистики и иные лица говорят о "существенных различиях" между теми или иными методами лечения, они обычно подразумевают статистическую значимость. Статистически значимые различия между теми или иными методами лечения не обязательно имеют какую-либо практическую важность. Вместе с тем, тесты, имеющие статистическую значимость, важны по той причине, что они помогают нам избежать ошибочных заключений по поводу существования реальных различий в лечении, когда на самом деле их нет, что иногда квалифицируется в качестве ошибок типа I.

Важно также учитывать достаточно большое число результатов лечения и для того, чтобы избежать гораздо более распространенной опасности - заключения о том, что между данными методами лечения нет никаких различий, хотя на самом деле они есть. Эти ошибки иногда квалифицируются в качестве ошибок типа II. Томасу Грейму Балфуру эта опасность была известна, когда он интерпретировал результаты проведенного им теста, подтверждающего, что белладонна может предотвратить развитие скарлатины у детей-сирот, которых он лечил ([Balfour 1854](#)). Двое из 76 мальчиков, которым была назначена белладонна, заболели скарлатиной, и в то же время ею заболели и двое из 75 мальчиков, которые не принимали этого лекарства. Балфур отметил, что "это число слишком мало и не позволяет сделать заключение о том, что белладонна обладает профилактическим действием". Если бы скарлатиной заболело большее число мальчиков, то Балфур, возможно, смог бы сделать более достоверное заключение о возможном эффекте белладонны. Вместо этого, он просто отметил, что 4 случая скарлатины среди 151 мальчика - это слишком малое число, которое не позволяет сделать достоверное заключение.

Один из подходов, который ограничивает возможность неправильной интерпретации результатов в результате действия фактора случайности, предполагает проведение оценки диапазона различий данных методов лечения, в пределах которого должны, по идее, находиться реальные различия ([Gavarret 1840](#);

Huth 2006). Эти оценки диапазона известны под названием "доверительные интервалы". Как показано в первом пункте этого эссе, повторение сравнения разных видов лечения позволит, скорее всего сделать различные оценки дифференцированного воздействия данных видов лечения на его результаты, особенно в том случае, если эти оценки основаны на небольшом числе результатов. Это различие как раз и учитывается в доверительных интервалах. Доверительные интервалы содержат в себе больше информации, нежели простые тесты на статистическую значимость, и таким образом более эффективны в снижении вероятности того, что мы будем введены в заблуждение по воле случая.

Статистические тесты и доверительные интервалы - независимо от того, используем ли мы их для анализа отдельных исследований или для [метаанализа](#) ряда отдельных, но похожих исследований, - помогают нам учитывать фактор случайности и не допустить заключения о том, что определенные последствия и различия между соответствующими курсами лечения существуют, когда на самом деле их нет, и, напротив, не существуют, когда на самом деле они есть.

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Учет фактора случайности. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Show JLL records:** illustrating [taking account of the play of chance](#)

**Next essay:** [Выявление непредвиденных последствий лечения](#)

**Select other essay:** Почему необходимы объективные тесты

## Ссылки

Balfour TG (1854). Quoted in West C. Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood. London, Longman, Brown, Green and Longmans, p 600.

Gavarret LDJ (1840). Principes généraux de statistique médicale: ou développement des règles qui doivent présider à son emploi. Paris: Bechet jeune & Labé.

Huth EJ (2006). Jules Gavarret's *Principes Généraux de Statistique Médicale*: a pioneering text on the statistical analysis of the results of treatments.

[Home](#)

[Содержание](#)

## [Comments](#)

[Home](#)   [Содержание](#)[jameslindlibrary.org](http://jameslindlibrary.org)

## Выявление непредвиденных последствий лечения

Рассчитывать на проявление непредвиденных последствий лечения можно только в том случае, когда новые методы лечения получают более широкое распространение. Первоначальные тесты - например, те, которые требуются для получения лицензии на новое лекарственное средство, - охватывают, максимум, несколько сот или несколько тысяч человек, которые подвергаются лечению в течение нескольких месяцев. На этом этапе можно обнаружить лишь относительно частые непредвиденные последствия, которые проявляются после непродолжительного периода времени.

Редкие последствия лечения или те, которые проявляются с задержкой, могут быть обнаружены лишь по прошествии достаточно длительного времени, в течение которого проводятся тесты данного лечения, или после более масштабного распространения этого метода лечения. Кроме того, новые методы лечения зачастую используются на людях, которые могут существенным образом отличаться от тех людей, которые участвовали в первоначальных тестах. Они могут быть старше или моложе, иного пола, более или менее больны, жить в различных условиях или страдать от иных проблем со здоровьем в дополнение к тому состоянию, на которое рассчитано данное лечение. Эти различия могут явиться причиной изменения последствий лечения и возникновения новых, непредвиденных последствий (см. специальный номер "Британского медицинского журнала" за 3 июля 2004 г. ([BMJ 3 July 2004](#))).



Обнаружение и проверка непредвиденных последствий, будь то [пагубных](#) или [благоприятных](#), обычно проводятся методами, которые в какой-то мере отличаются от методов, используемых для оценки предполагаемых последствий новых методов лечения. Иногда подозрение на непредвиденные последствия лечения могут на начальном этапе возникнуть у специалистов-медиков или пациентов. Определение того, какие из этих первоначальных предчувствий реально отражают последствия данных методов лечения, представляет собой одну из проблем, с которой могут ознакомиться читатели предыдущих эссе в этой серии, а именно - исключение возможности заблуждения в результате [субъективной оценки](#) и [игры случая](#).

Если какое-либо непредвиденное последствие данного метода лечения весьма выражено и возникает после прохождения данного курса лечения весьма часто, то его могут непроизвольно заметить специалисты-медики или пациенты. Например, практически никто никогда не слышал о младенцах, родившихся без конечностей, но когда в 1960-х годах произошло внезапное увеличение их числа, это, естественно, вызвало тревогу. Все матери, родившие таких младенцев, пользовались новым поступившим в продажу лекарственным средством от тошноты - [талидомидом](#), которое назначалось на начальной стадии беременности, поэтому причина заключалась, скорее всего, именно в нем, и провести нужно было лишь некоторую дополнительную оценку. Аналогичным образом зачастую обнаруживаются и непредвиденные благоприятные последствия, например когда было выявлено, что лекарство против психоза также приводит к снижению холестерина (Goodwin 1991).

Когда обнаруживается такая явная взаимосвязь, она зачастую, как правило, подтверждается в качестве реального непредвиденного последствия лечения ([Venning 1982](#)). Однако во многих случаях предчувствия по поводу непредвиденных последствий лечения возникают исходя из гораздо менее убедительных фактов. Таким образом, как и в случае тестов, имеющих целью обнаружить предполагаемые последствия лечения, проведение тестов в целях подтверждения или отрицания подозреваемых непредвиденных последствий, которые выражены не столь явно, означает, что [субъективные сравнения в данном случае следует исключить](#).

Исследования с целью проверки того, являются ли подозреваемые непредвиденные последствия лечения реальными, должны проводиться с соблюдением принципа сравнения "похожего с похожим". Идеальным методом решения этой задачи является назначение лечения на основе произвольной выборки. Вместе с тем, в весьма редких случаях подозреваемые последствия лечения можно проверить путем проведения дополнительного анализа или дальнейшего контроля лиц, которые были включены в произвольную выборку до прохождения предписанного лечения (Hemminki and McPherson 1997). Таким образом, задача состоит в том, чтобы сформировать группы для проведения непредвзятого сравнения, каким-либо иным образом, зачастую с использованием информации, собираемой обычно в ходе оказания

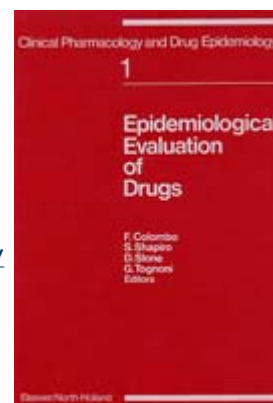
медицинской помощи.

Тот факт, что данные подозреваемые последствия в момент принятия решения по поводу проведения данного лечения не предвиделись, фактически помогает в проведении этих исследований. Это именно так по той причине, что в тот момент, когда отбирались лица для проведения данного лечения, учесть риск возникновения подозреваемого состояния было бы невозможно: непредвиденные последствия обычно представляют собой состояние или болезнь, которые отличаются от состояния или болезни, по поводу которых было назначено это лечение (Vandenbroucke 2004a).

Например, когда для лечения симптомов менопаузы вводилась в практику гормонозаместительная терапия (ГЗТ), вряд ли можно было предположить, что при этом будет учитываться риск развития у женщин риска венозного тромбоза, поскольку большинство врачей и женщин считали, что к данной терапии это не имеет никакого отношения. Поэтому не было никакой причины предполагать, что женщины, которым была назначена ГЗТ, отличались в части риска развития венозного тромбоза от тех женщин, которые не принимали этого лекарства. Таким образом, была создана база для проведения объективных исследований, которые показали, что ГЗТ повышает риск венозного тромбоза

Когда подозреваемое непредвиденное последствие относится к лечению какой-либо распространенной проблемы со здоровьем (например, инфаркта), однако проявляется не очень часто в случае применения нового курса лечения (или нейтрализуется им не полностью), то для обнаружения такого непредвиденного последствия необходимо проводить крупномасштабный надзор за лицами, которые подвергались такому лечению. Например, хотя некоторые люди полагали, что [аспирин](#) может ограничить инфаркт, и начали проводить объективные проверки этой теории среди пациентов в конце 1960-х годов ([Elwood et al. 1974](#)), большинство людей все же скорее всего думали, что эта теория весьма маловероятна. Реальный прорыв произошел тогда, когда было проведено крупномасштабное исследование в целях обнаружения непредвиденных неблагоприятных последствий лекарственных средств: исследователи заметили, что люди, которые поступали в больницу с инфарктом, судя по всему, в меньшей степени принимали в последнее время аспирин, нежели похожие с виду пациенты ([Boston Collaborative Drug Surveillance Group 1974](#)). Эти выводы совпадали с выводами объективного теста, в ходе которого лица, выбранные на произвольной основе, получали или не получали аспирин после инфаркта. В Британском медицинском журнале было опубликовано рядом два доклада по этому вопросу (BMJ 1974).

Базовые правила обнаружения и исследования непредвиденных последствий лечений были впервые четко изложены в конце 1970-х годов ([Jick 1977](#); [Colombo et al. 1977](#)). Они были разработаны на основе коллективного опыта исследования непредвиденных последствий, которые накапливались после бедствия, обусловленного [талидомидом](#). Требования к проведению одного важного вида исследования - исследование возможных неблагоприятных последствий лечения методом "случай-контроль" - были изложены в документе, подготовленном на основе экспериментов, проведенных исследователями в Бостоне и Оксфорде ([Jick and Vessey 1978](#)). Несмотря на многие эффективные виды лечения, введенные в практику с того времени, этот аспект объективных тестов лечения остается таким же сложным и важным сегодня, каким он был и в то время (Vandenbroucke 2004b; Vandenbroucke 2006; Papanikolaou et al. 2006).



Как подчеркивалось в предыдущих эссе в этой серии, важно признать тот факт, что отдельные сообщения, подтверждающие или отрицающие обоснованность подозрений по поводу проявления непредвиденных последствий лечения, могут приводить к ошибочным выводам. Как и в случае всех других объективных тестов лечения, возможные непредвиденные последствия лечения должны исследоваться с помощью [систематических анализов](#) всех соответствующих данных, например тех, которые подтверждают взаимосвязь между ГЗТ и болезнью сердца, инсультом и раком груди (Hemminki and McPherson 1997; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 1997).

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Выявление непредвиденных последствий лечения. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Show JLL records:** illustrating [identification of unanticipated effects](#)

**Next essay:** [Систематические анализы всех соответствующих фактических данных](#)

**Select other**

**essay:**

Почему необходимы объективные тесты

**Ссылки**

Boston Collaborative Drug Surveillance Group (1974). Regular aspirin intake and acute myocardial infarction. *BMJ* 1:440-443.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 350:1047-1059 .

Colombo F, Shapiro S, Slone D, Tognoni G, eds (1977). *Epidemiological Evaluation of Drugs*. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1977.

Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML, Sweetnam PM, Williams G, Welsby E, Hughes SJ, Renton R (1974). A randomised controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *BMJ* 1:436-440.

Goodwin JS (1991). The empirical basis for the discovery of new therapies. *Perspectives in Biology and Medicine* 35:20-36.

Hemminki E, McPherson K (1997). Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ*;315:149-153.

Jick H (1977). The discovery of drug-induced illness. *New England Journal of Medicine* 296:481-485.

Jick H, Vessey M (1978). Case-control studies in the evaluation of drug-induced illness. *American Journal of Epidemiology* 107:1-7.

Papanikolaou PN, Christidi GD, Ioannidis JPA (2006). Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies. *CMAJ* 174:635-641.

Vandenbroucke JP (2004a). When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet* 363:1728-1731.

Vandenbroucke JP (2004b). Benefits and harms of drug treatments. *BMJ* 329:2-3.

Vandenbroucke JP (2006). What is the best evidence for determining harms of medical treatment? *CMAJ* 174:645-646.

Venning GR (1982). Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 284:249-254.

[Home](#)[Содержание](#)**Comments**

[Home](#)    [Содержание](#)

[jameslindlibrary.org](http://jameslindlibrary.org)

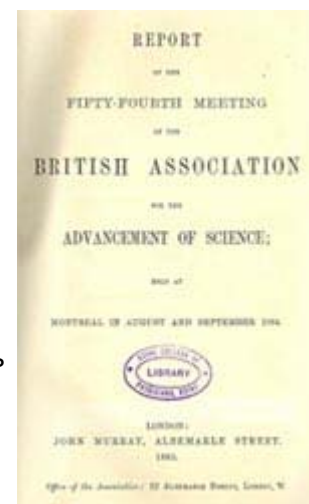
## Систематические анализы всех соответствующих фактических данных

Один из первопроходцев двадцатого века в деле проведения объективных тестов лечения [Остин Бредфорд Хилл](#) отметил, что читатели докладов о результатах исследований хотят получить ответы на четыре вопроса: "По какой причине вы стали это делать?", "Что вы сделали?", "Что вы нашли?" и "Что это все значит?" (Hill 1965). Качество ответа на последний вопрос Хилла особенно важно, поскольку это именно тот элемент доклада о результатах исследования, который может больше всего повлиять на фактические варианты выбора и решения по поводу проведения лечения.

Только в очень редких случаях достаточно надежные данные, которые дают убедительный ответ на вопрос "Что это значит?", можно получить в ходе одного единственного объективного теста лечения. Объективный тест лечения - это, как правило, один из целой серии тестов, которые имеют целью найти ответ на один и тот же вопрос. Для того чтобы получить надежный ответ на вопрос "Что это значит?", важно интерпретировать данные, полученные в ходе какого-то конкретного объективного теста, на основе тщательной оценки всех данных, полученных в ходе объективных тестов, в которых рассматривался один и тот же вопрос.

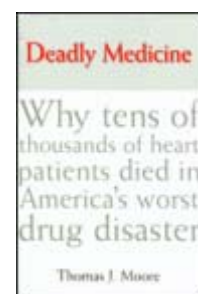
Президент Британской ассоциации по научному прогрессу сказал более ста лет назад о необходимости соблюдения этого принципа следующее:

"Если, как иногда некоторые предполагают, наука - это ни что иное, как кропотливое накопление фактов, то в скором времени ее развитие остановилось бы, и в таком случае она бы рухнула под тяжестью своего собственного веса ... Поэтому здесь должны бок о бок идти два процесса: сбор нового материала и осмысление и усвоение старого ... Работа, которая заслуживает самой высокой оценки, но которая, боюсь, не всегда ее получает, - это та работа, в которой есть место и открытиям, и разъяснениям и в которой не только ведется поиск новых фактов, но и указывается их связь с установленными ранее." ([Rayleigh 1885](#))



Наверное, именно по той причине, что применение этого принципа на практике до сих пор получает небольшое признание в научных кругах, очень немногие доклады, составленные по итогам объективных тестов лечения, содержат анализ полученных результатов на основе систематической оценки всех других соответствующих данных (Clarke et al. 2002). В результате этого читателям, как правило, трудно получить надежный ответ на вопрос "Что это значит?" из докладов о новых испытаниях.

Как указывалось в одном из предыдущих разъяснительных эссе, проведение новых тестов медицинского лечения без проведения вначале систематического анализа того, что можно извлечь из уже проведенных исследований, опасно, расточительно и неэтично (см. "[Причины, по которым при проведении сравнений необходимо учитывать присущие им неопределенности](#)"). Обнародование результатов новых исследований, не давая при этом толкования новых фактов в свете систематической оценки других соответствующих данных, также таит в себе опасность, поскольку это является причиной задержки с выявлением как полезных, так и вредных видов лечения (Antman et al. 1992). Например, в период с 1960-х по начало 1990-х годов было проведено более 50 объективных тестов лекарственных средств, которые предназначались для снижения аритмии сердца у людей, переживших инфаркт, прежде чем было установлено, что эти лекарственные средства убивают людей. Если бы в каждом докладе результаты новых тестов оценивались на основе всех соответствующих данных, то тогда летальные последствия этих лекарственных средств можно было бы установить десятилетиями ранее и, тем самым, избежать многих ненужных случаев преждевременной смерти.



В наш век электронных изданий должна существовать возможность устранить эти недостатки, которые обнаруживаются в большинстве докладов о новых исследованиях (Chalmers and Altman 1999; Smith and Chalmers 2001). Однако вместо того, чтобы строить свои выводы по поводу того или иного вида лечения на основе одного или нескольких индивидуальных исследований, специалисты, пользующиеся научно-исследовательскими данными, все чаще и чаще стремятся найти надежную информацию посредством

проведения [современного, систематического анализа](#) всех соответствующих и надежных данных, поскольку именно они - и это получает все большее признание - обеспечивают наилучшую основу для выработки заключений по поводу последствий тех или иных видов медицинского лечения.

Насколько важно предпринять шаги с целью избежать заблуждений в результате [субъективных оценок](#) и [игры случая](#) в деле планирования, проведения, анализа и интерпретации отдельных объективных испытаний лечения, настолько же важно предпринять аналогичные шаги в деле планирования, проведения, анализа и интерпретации результатов систематических анализов. Это предполагает:

- уточнение вопроса, который необходимо решить с помощью систематического анализа;
- определение критериев приемлемости исследований, подлежащих включению в анализ;
- определение (всех) потенциально приемлемых исследований;
- применение критериев приемлемости таким образом, чтобы ограничить элемент необъективности;
- отбор как можно большей доли соответствующей информации из выбранных исследований;
- анализ этой информации, если это целесообразно и возможно, с использованием метаанализа и различных способов анализа;
- подготовка соответствующего системного доклада.

Одно из проявлений большего признания исключительной важности систематических анализов для оценки последствий лечения находит отражение в быстром развитии методов повышения надежности самих анализов. В первом издании книги под названием Systematic Reviews ("Систематические анализы") было менее 100 страниц ([Chalmers and Altman 1995](#)): всего лишь шесть лет спустя во втором издании было около 500 страниц и содержалось изложение быстро развивающихся методов увеличения объема информации, получаемой в ходе исследований (Egger et al. 2001).

В настоящее время методы, используемые в целях подготовки систематических анализов, в том числе методы, необходимые для определения непредвиденных последствий лечения (Glasziou et al. 2004), и в целях включения результатов исследований, которые проводятся для описания и анализа опыта людей, назначающих и проходящих лечение, получают существенное развитие (Thomas 2004). Соответствующие материалы будут включаться в библиотеку Джеймса Линда по мере их появления.

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Систематические анализы всех соответствующих фактических данных. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Show JLL records:** illustrating [systematic review](#)

**Next essay:** [Решение проблемы субъективного представления имеющихся фактических данных](#)

**Select other essay:** Почему необходимы объективные тесты

## Ссылки

Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC (1992). A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. JAMA 268:240-48.

Chalmers I, Altman DG (1995). Systematic Reviews. London: BMJ Publications.

Chalmers I, Altman DG (1999). How can medical journals help prevent poor medical research? Some opportunities presented by electronic publishing. Lancet 353:490-493.

Egger M, Davey Smith G, Altman D (2001). Systematic Reviews in Health Care: meta-analysis in context. 2nd Edition of Systematic Reviews. London: BMJ Books.

Glasziou P, Vandenbroucke J, Chalmers I (2004). Assessing the quality of research BMJ 328:39-41.

Hill AB (1965). Cited in 'The reasons for writing'. BMJ 4:870.

Rayleigh (1885). Address by the Rt. Hon. Lord Rayleigh. In: Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884, London: John

Murray.

Smith R, Chalmers I (2001). Britain's gift: a 'Medline' of synthesized evidence. *BMJ* 323:1437-1438.

Thomas J, Harden A, Oakley A, Oliver S, Sutcliffe K, Rees R, Brunton G, Kavanagh J (2004). Integrating qualitative research with trials in systematic reviews *BMJ* 328:1010-1012.

[Home](#)

[Содержание](#)

---

### **Comments**

[Home](#)   [Содержание](#)[jameslindlibrary.org](http://jameslindlibrary.org)

## Систематические анализы всех соответствующих фактических данных:

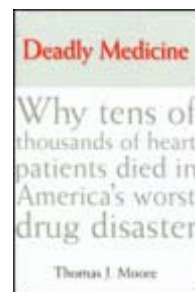
### Решение проблемы субъективного представления имеющихся фактических данных

[Предотвращение субъективных сравнений](#) предполагает необходимость определения и учета всех соответствующих надежных данных в ходе систематических анализов. Во многих отношениях это сложная задача, особенно по той причине, что некоторые нужные данные не публикуются в силу предвзятых решений по поводу того, какие результаты исследований следует представлять и использовать для публикации. Вероятность публикации исследований, которые дали "разочаровывающие" или "негативные" результаты, меньшая по сравнению с другими исследованиями. Это зачастую называют "субъективностью публикации" или "субъективностью отчетности".

Эта субъективность отчетности признается в течение многих веков (Dickersin 2004a). Так, например, в 1792 г. Джеймс Ферриар подчеркивал важность регистрации как неудачных, так и успешных случаев лечения (Ferriar 1792). Этот принцип подчеркивался и в редакторской статье, опубликованной в Бостонском медицинском и хирургическом журнале около сотни лет назад ([Editorial 1909](#)).

В настоящее время существует множество фактов, подтверждающих, что субъективная отчетность представляет собой большую проблему. Есть также данные, свидетельствующие о том, что субъективную отчетность следует отнести главным образом на счет исследователей, которые не составляют или не представляют доклады об исследованиях для публикаций, а не на счет редакторов журналов, которые по субъективным причинам отказывают в публикации представленных докладов (Dickersin 2004b). Исследования, проведенные в последнее время, выявили и еще одну проблему: если предполагаемые последствия для здоровья по некоторым изучаемым аспектам идут вразрез с заключениями исследователей, то эти данные иногда также не сообщаются (Chan et al. 2004).

Например, если бы были доведены до сведения результаты всех исследований воздействия лекарственных средств на снижение аритмии у пациентов, переживших инфаркт, то можно было бы предотвратить смерть десятков тысяч людей, которые принимали эти лекарственные средства. В 1993 г. д-р Коули и его коллеги сообщили о том, как одно неопубликованное исследование, проведенное 13 годами ранее, могло "дать заблаговременный сигнал о надвигающейся угрозе". Из 49 пациентов, которым было назначено лекарственное средство от аритмии (лоркаинид), девять умерли, в то время как из такого же числа пациентов, которым было назначено плацебо, умер лишь один. "Когда мы проводили наше исследование в 1980 г.", – сообщили они, – "мы полагали, что этот повышенный показатель смертности был обусловлен игрой случая... Разработка лоркаинида была остановлена по коммерческим причинам, и поэтому это исследование так и не было опубликовано; сейчас мы видим в этом хороший пример субъективности публикации" (Cowley et al. 1993).



Субъективная отчетность, как правило, является причиной заключений, в соответствии с которыми данный курс медицинского лечения более полезен, чем он является таковым на самом деле. В этой связи они могут приводить к излишним страданиям и смерти и к напрасной трате ресурсов на неэффективное или опасное лечение (Chalmers 2004). Люди, которые откликаются на просьбы исследователей принять участие в тестах соответствующих методов лечения, предполагают, что их участие приведет к углублению знаний. Это означает, что договор, заключенный между исследователями и участниками исследования, нарушается самими исследователями, которые не публикуют результаты полученных ими данных.

Субъективное замалчивание данных исследований – с научной точки зрения неправомерно и неэтично (Chalmers 1990). Особую проблему представляет собой селективная отчетность о результатах исследований, финансируемых фармацевтической промышленностью (Melander et al. 2003), хотя эта проблема не ограничивается лишь теми, кто преследует коммерческие и корпоративные интересы. Комитеты по этике в области исследований, специалисты по медицинской этике и лица, финансирующие исследования, пока что еще делают недостаточно для того, чтобы защитить пациентов и общественность от неблагоприятных последствий субъективной отчетности (Savulescu et al. 1996). Объективные тесты лечения – в особенности те виды лечения, в которых есть элемент коммерческого интереса, – будут оставаться необъективными до тех пор, пока правительства и другие стороны, которые должны

защищать интересы общественности, будут попустительствовать этой форме неправомерного поведения в области исследований.

Всемирная организация здравоохранения предлагает решения по урегулированию проблемы субъективности научных исследований и публикаций (или распространения информации), которая не поддается определению. Во-первых, она устанавливает стандарты регистрации и обмена данными о регистрации проверок. Во-вторых, она предлагает регистрировать доклады об исследованиях в базах данных, которые соответствуют вышеупомянутым стандартам, до начала набора пациентов для проведения исследований. И наконец, она предлагает открыть портал общего пользования ([www.who.int/ictcp](http://www.who.int/ictcp)), в котором будут собраны данные всех регистров, что позволит заинтересованным лицам ознакомиться с докладами о предстоящих, текущих и завершенных исследованиях.

Мы все должны поддержать эту инициативу, выдвинутую Всемирной организацией здравоохранения в целях снижения степени субъективности отчетности, предусмотрев обязательную регистрацию всех объективных тестов лечения в самом начале и обязательную публикацию полученных результатов.

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Решение проблемы субъективного представления имеющихся фактических данных. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Show JLL records:** illustrating [reporting bias](#)

**Other material:** view [Monty Python's take](#) on reporting bias - YouTube video

**Next essay:** [Предотвращение субъективного отбора информации из имеющейся базы фактических данных](#)

**Select other essay:** Почему необходимы объективные тесты

## Ссылки

Chalmers I (1990). Under-reporting research is scientific misconduct. *JAMA* 263:1405-1408.

Chalmers I (2004). In the dark: drug companies should be forced to publish all the results of clinical trials. *New Scientist* 181:19.

Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr M, Gøtzsche PC, Altman DG (2004). Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: Comparison of protocols to publications. *JAMA* 291:2457-2465.

Cowley AJ, Skene A, Stainer, Hampton JR (1993). The effect of lorcinide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 40:161-166.

Dickersin K (2004a). Publication bias: recognising the problem, understanding its origins and scope, and preventing harm. In: Rothstein H, Sutton A, Borenstein M, eds. *Handbook of publication bias*. New York: Wiley

Dickersin K (2004b). How important is publication bias? A synthesis of available data. *AIDS Educ Prev* 1997;9 (1 Suppl):15-21.

Editorial (1909). The reporting of unsuccessful cases. *Boston Medical and Surgical Journal* 161:263-264.

Ferriar J (1792). *Medical histories and reflexions*. Vol 1. London: Cadell and Davies, 1792.

Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B (2003). Evidence b(i)ased medicine - selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 326:1171-3.

Savulescu J, Chalmers I, Blunt J (1996). Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *BMJ* 313:1390-1393.

**Comments**

[Home](#)   [Содержание](#)[jameslindlibrary.org](http://jameslindlibrary.org)

## Систематические анализы всех соответствующих фактических данных:

### Предотвращение субъективного отбора информации из имеющейся базы фактических данных

Субъективные подходы могут привести к искажению результатов тестов медицинского лечения и к ошибочным заключениям. Они могут также привести к искажению результатов анализа данных. Планы систематических анализов должны излагаться в протоколах, например тех, которые публикуются организацией "[Кохран Коллаборейшн](#)" и в которых четко указываются меры, которые необходимо принять в целях снижения степени субъективности.

Они должны включать четкое указание:

- вопроса по поводу лечения, который будет рассматриваться в ходе анализа;
- критериев приемлемости того или иного исследования для включения в публикацию;
- стратегий, которые будут использоваться для поиска потенциально приемлемых исследований; и
- шагов, которые необходимо будет предпринять в целях снижения степени субъективности при отборе исследований и данных для включения в анализ (Berlin 1997).

Различные систематические анализы, в которых рассматривается, на первый взгляд, один и тот же вопрос по поводу последствий соответствующих медицинских курсов лечения, весьма часто приводят к различным заключениям. Зачастую это вызвано тем, что рассматриваемые вопросы несколько отличаются друг от друга. Иногда это отражает различие в материалах и методах, используемых теми, кто проводит этот анализ, поэтому в таких обстоятельствах важно определить, какой из анализов обеспечивает наибольшую вероятность максимально эффективного снижения степени субъективности распределения выборки.

Имеет также смысл изучить возможность наличия у тех, кто проводит анализ, иных интересов, которые могут воздействовать на проведение или интерпретацию результатов данного анализа. Например, лица, связанные с изготовителями масла энотеры, проанализировали воздействие этого лекарства на экзему (Morse et al. 1989). Они пришли к гораздо более оптимистическому выводу по поводу ценности этого лекарства по сравнению с анализом, проведенным лицами, у которых не было никаких коммерческих интересов и которые включили в свой анализ результаты неопубликованных исследований (Williams 2003).

Субъективный отбор имеющихся данных для включения в анализ может быть обусловлен не только коммерческими интересами. У всех у нас есть предубеждения, которые могут привести к субъективному отбору данных, и от этого не застрахован никто: ни исследователи, ни специалисты-медики, ни пациенты, ни другие лица, которые оценивают воздействие тех или иных видов лечения. В этом плане, как признается, важное значение имеет фактор коллизии интересов, для учета которых принимаются соответствующие меры.

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Предотвращение субъективного отбора информации из имеющейся базы фактических данных. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Show JLL records:** illustrating [reporting bias](#)

**Other material:** view [Monty Python's take](#) on reporting bias - YouTube video

**Next essay:** [Ограничение фактора случайности с помощью метаанализа](#)

**Select other essay:** Почему необходимы объективные тесты

## Ссылки

Berlin JA (1997). Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? University of Pennsylvania Meta-analysis Blinding Study Group. *Lancet* 350:185-186.

Morse PF, Horrobin DF, Manku MS, Stewart JC, Allen R, Littlewood S, Wright S, Burton J, Gould DJ, Holt PJ, et al (1989). Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response. *British Journal of Dermatology* 121:75-90.

Sackett DL, Oxman AD (2003). HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions *BMJ* 327:1442-1445.

Williams HC (2003). Evening primrose oil for atopic dermatitis. *BMJ* 327:1358-1359.

[Home](#)

[Содержание](#)

---

## Comments

[Home](#)    [Содержание](#)

[jameslindlibrary.org](http://jameslindlibrary.org)

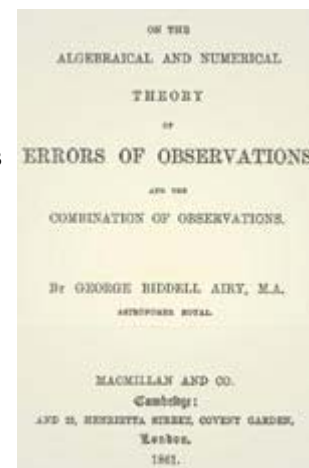
## Систематические анализы всех соответствующих фактических данных:

### Ограничение фактора случайности с помощью метаанализа

Для проведения объективных тестов тех или иных медицинских методов лечения необходимо проводить систематический анализ всех соответствующих и надежных данных. Во избежание неправильных заключений по поводу воздействия тех или иных видов лечения лица, которые готовят систематические анализы, должны предпринимать меры с целью исключить различные виды предубеждения, например путем учета всех соответствующих данных и отказа от субъективного отбора информации из имеющихся данных.

Хотя для сведения к минимуму элемента субъективности в анализах можно принять соответствующие меры предосторожности, все же ошибочные заключения по поводу последствий тех или иных видов лечения могут быть также обусловлены и игрой случая. Обсуждение отдельных, но одинаковых исследований поодиночке в ходе систематического анализа также может привести к неясной картине в силу той же игры случая. Если это возможно и уместно, то эту проблему можно частично решить путем объединения данных, полученных в ходе всех соответствующих исследований, с использованием статистической процедуры, известной под названием "метаанализ".

Большинство статистических методов, которые используются сегодня в метаанализе, вытекают из работы немецкого математика Карла Гаусса и французского математика Пьера-Симона Лапласа, выполненной ими в первой половине девятнадцатого века. Одной из областей, в которых их методы нашли практическое применение, являлась астрономия: измерение в целом ряде случаев координат звезд зачастую приводило к небольшому различию в оценках. В этой связи нужны были методы, позволяющие объединить эти оценки таким образом, чтобы получить усредненный результат на основе этих объединенных данных. В 1861 г. королевский астроном Великобритании Джордж Эари опубликовал "учебник" для астрономов ([Airy 1861](#)), в котором он изложил методы, используемые в процессе количественного обобщения. Приблизительно через сто лет американский ученый в области социологии Джин Гласс назвал этот процесс "метаанализом" ([Glass 1976](#)).



Один из первых медицинских примеров метаанализа был опубликован в Британском медицинском журнале в 1904 г. Карлом Пирсоном ([Pearson 1904](#); O'Rourke 2006), которому правительство поручило проанализировать данные о воздействии соответствующей вакцины на лечение тифа. Хотя методы метаанализа разрабатывались на протяжении целых 70 лет, более широкое применение они начали приобретать лишь после 1970-х годов, сначала социологами ([Glass 1976](#)), а затем исследователями в области медицины ([Stjernswärd J 1974](#); [Stjernswärd et al. 1976](#); [Cochran et al. 1977](#); [Chalmers et al. 1977](#); [Chalmers 1979](#); [Editorial 1980](#)).

Метаанализ можно проиллюстрировать с помощью логотипа организации "[Кохран Коллаборейшн](#)". Этот логотип иллюстрирует метаанализ данных, полученных в ходе семи объективных тестов. Каждая горизонтальная линия представляет собой результат одного теста (чем короче линия, тем надежнее результат), а ромб – их совокупные результаты. Вертикальная линия указывает положение, вокруг которого будут группироваться горизонтальные линии в том случае, если два метода лечения, сравниваемые в ходе проверок, имеют похожие последствия; если горизонтальная линия пересекает вертикальную линию, то это означает, что данный конкретный тест обнаруживает нечеткое "статистически значимое" различие между отдельными видами лечения. Когда отдельные горизонтальные линии пересекают вертикальную линию, означающую "отсутствие различий", это означает, что лечение может привести либо к повышению, либо к снижению детской смертности. Вместе с тем эти горизонтальные линии, рассматриваемые в своей совокупности, в основном проходят с благоприятной (левой) стороны линии, означающей "отсутствие различий". Ромб представляет собой совокупные результаты этих тестов, рассчитанные с использованием статистического приема метаанализа. Четкое расположение ромба с левой стороны от линии, означающей "отсутствие различий", указывает на то, что данный вид лечения является эффективным.



Эта диаграмма показывает результаты систематического анализа объективных тестов краткого и недорогого курса лечения с помощью стероидных гормонов, назначенных женщинам, которые обнаруживают признаки преждевременных родов. Сообщение о первом из этих тестов появилось в 1972 году. Данная диаграмма отражает сводку данных, которые могли бы быть получены в том случае, если бы анализ результатов имеющихся тестов был проведен на систематической основе десятью годами ранее – в 1981 г.: она однозначно указывает на то, что стероидные гормоны снижают риск смерти детей от осложнений, связанных с преждевременными родами. К 1991 г. появились сообщения о проведении еще семи проверок, в результате чего графическое изображение логотипа получило еще большее смысловое наполнение.

До 1989 г. результаты систематического анализа этих проверок ни разу не публиковались (Crowley 1989), поэтому большинство акушеров-гинекологов, акушеров и беременных женщин не знали о том, что это лечение было столь эффективным. Но, тем не менее, некоторые из тестов не позволили обнаружить "статистически значимую" пользу, и, возможно, именно поэтому внимание было обращено на эти тесты. Поскольку до этого систематические анализы не проводились, десятки тысяч преждевременнорожденных младенцев страдали и преждевременно умирали, а ресурсы, выделяемые на ненужные исследования, тратились впустую. Это лишь один из многих примеров "человеческих" издержек, которые обусловлены неспособностью оценивать воздействие тех или иных видов лечения с помощью [систематических и современных обзоров](#) объективных тестов с использованием метаанализа для снижения вероятности ошибочных заключений в результате [игры случая](#).

К концу XX века многие специалисты признали, что метаанализ является важным элементом объективных тестов соответствующих методов лечения и что он помогает избежать неправильных заключений по поводу того, что те или иные виды лечения не оказывают ни благотворного, ни вредного воздействия, когда на самом деле это воздействие проявляется.

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Ограничение фактора случайности с помощью метаанализа. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Show JLL records:** illustrating [meta-analysis](#)

**Next essay:** [Обновленные систематические анализы всех соответствующих достоверных фактических данных](#)

**Select other essay:** Почему необходимы объективные тесты

## Ссылки

Airy GB (1861). On the algebraical and numerical theory of errors of observations and the combination of observations. London: Macmillan.

Chalmers I (1979). Randomized controlled trials of fetal monitoring 1973-1977. In: Thalhammer O, Baumgarten K, Pollak A, eds. Perinatal Medicine. Stuttgart: Georg Thieme, 260-265.

Chalmers TC, Matta RJ, Smith H, Kunzler A-M. (1977). Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction. New England Journal of Medicine 297:1091-1096.

Crowley P (1989). Promoting pulmonary maturity. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford: Oxford University Press, pp 746-762.

Editorial (1980). Aspirin after myocardial infarction. Lancet 1:1172-3.

Glass GV (1976). Primary, secondary and meta-analysis of research. Educational Researcher 10, 3-8.

O'Rourke K (2006). An historical perspective on meta-analysis: dealing quantitatively with varying study results. *The James Lind Library*.

Pearson K (1904). Report on certain enteric fever inoculation statistics. BMJ 3:1243-1246.

Stjernswärd J (1974). Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer.

Lancet 2:1285-1286.

Stjernswärd J, Muenz LR, von Essen CF (1976). Postoperative radiotherapy and breast cancer. Lancet 1:749.

[Home](#)

[Содержание](#)

---

### **Comments**

[Home](#)    [Содержание](#)

[jameslindlibrary.org](http://jameslindlibrary.org)

## Обновленные систематические анализы всех соответствующих достоверных фактических данных

### Объективные тесты лечения в медико-санитарной помощи

Результаты индивидуальных объективных тестов медицинского лечения лишь изредка систематически помещаются в контекст других подобных исследований с помощью методов уменьшения [искажений](#) и влияния [игры случая](#). Такое отсутствие систематического анализа исследований воздействия лечения привело к страданиям, которых в значительной мере можно было избежать. [Объективные тесты лечения в медико-санитарной помощи](#) включают также объективную подготовку систематических анализов всех соответствующих и надежных научных исследований видов лечения, которые подвергаются оценке.

Примеры этого процесса можно найти в истории более чем 200 лет назад. В 1753 г., например, в своем анализе значительного числа докладов о профилактике и лечении цинги Джеймс Линд отметил:

"Поскольку нелегко проследить, откуда берутся предрассудки, ... становится совершенно необходимым всесторонне и беспристрастно взглянуть на то, что до сегодняшнего дня было опубликовано о цинге...Разумеется, прежде чем пролить свет на этот предмет, необходимо удалить значительный объем "мусора". ([Lind 1753](#))



Все шире признается, что систематический анализ всех соответствующих исследований, рассматривающих вопросы, связанные с воздействием лечения, дает самую надежную основу для выводов о воздействии лечения. Иногда систематические анализы показывают, что достоверных фактических данных нет, и это является одной из их самых важных функций. Аналогично этому, систематический анализ может иногда подтвердить, что достоверные фактические данные ограничены всего лишь одним исследованием, и в данном случае также важно четко представить эту ситуацию.

Осознание того, что систематические анализы необходимы для предоставления объективных тестов лечения, нашло отражение в быстром увеличении числа докладов о систематических анализах, публикуемых в бумажной и электронной форме ([DARE](#); [The Cochrane Collaboration](#)). Они используются для (i) [информирования клинической практики](#), например посредством публикации клинических данных в БМЖ и [Сети межуниверситетских руководящих принципов Шотландии](#); (ii) оценки того, какие виды лечения являются экономически эффективными, например оценки, проводимой [Национальным институтом здоровья и клинического передового опыта](#); и (iii) удовлетворения потребностей пациентов в надежной информации о воздействии лечения, например посредством [Онлайновой информации о здоровье](#) и [Национальной библиотеки по вопросам здоровья](#).

### Незаконченные дела

Эти и другие подобные явления показывают, что значение систематических анализов признано всеми теми, кто пытается улучшить доступ к фактическим данным, необходимым для обоснования выбора при оказании медико-санитарной помощи. Однако предстоит пройти еще долгий путь: согласно оценке, для охвата существующих фактических данных нынешнюю продукцию Cochrane Collaboration, составляющую несколько тысяч систематических анализов, необходимо будет увеличить до цифры, превышающей 10 000 (Mallet and Clarke 2002), и затем постоянно обновлять по мере появления новых фактов. Действительно, в одной журнальной статье автор предлагает объявить мораторий на все новые исследования до тех пор, пока мы не усвоим все то, о чем нам говорят существующие фактические данные (Bausell1993).

Те, кто отвечают за расходование средств на исследования, должны обеспечить предоставление ресурсов для усвоения всех существующих фактических данных и выделение средств на новые исследования только если систематический анализ существующих фактических данных показывает необходимость в дополнительных исследованиях, которые должны быть построены таким образом, чтобы учитывать опыт предыдущих исследований. Для того чтобы авторы журнальных статей лучше обслуживали своих читателей, им необходимо взять за руководство журнал "Ланцет" и обеспечить, чтобы в докладах о новых исследованиях было четко указано, какой вклад новые фактические данные вносят в обновление систематического анализа всех соответствующих фактических данных (Young and Horton 2005).

Увеличение наличия обновленных систематических анализов улучшает качество информации о воздействии лечения, но выводы систематического анализа не следует воспринимать некритически. Различные анализы, предположительно рассматривающие один и тот же вопрос, касающийся видов лечения, иногда приходят к различным выводам. Их авторы - люди, и нам необходимо понимать, что они могут выбирать, анализировать и представлять фактические данные таким образом, который подкрепляет их предрассудки и отвечает их интересам. Продолжающаяся эволюция надежных методов подготовки и проведения систематических анализов поможет решить эту проблему, но не следует ожидать, что она ее отменит.

Хотя рост числа систематических анализов и увеличивает наличие первичных объективных тестов лечения в медико-санитарной помощи, эти анализы часто выявляют также плохое качество и несоответствие многих исследований о воздействии лечения. Комментируя "скандально плохие медицинские исследования", один автор редакционных статей отметил, что нам необходимо меньше исследований, лучшие и оправданные исследования (Altman 1994). Вряд ли это будет достигнуто без большего понимания общественностью обоснования и характеристик объективных тестов лечения, а также без большего влияния и большего участия общественности во всех этапах объективных тестов лечения. Содействие такой повестке дня зависит от тех неопределенностей в отношении воздействия лечения, с которыми столкнутся новые альянсы пациентов и клиницистов (Chalmers 2004; [www.duets.nhs.uk](http://www.duets.nhs.uk); [James Lind Alliance](http://JamesLindAlliance.org)).

Хорошее обслуживание населения и специалистов здравоохранения обеспечивается в тех случаях, когда они имеют более легкий доступ к обновленным, систематическим анализам всех соответствующих, достоверных фактических данных о важных неопределенностях, связанных с воздействием лечения, а также к информации о ведущихся исследованиях этих неопределенностей (Smith and Chalmers 2001).

**Cite as:** Editorial commentary (2007). Обновленные систематические анализы всех соответствующих достоверных фактических данных. The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

**Select  
other  
essay:**

Почему необходимы объективные тесты

Go

## Ссылки

Altman (1994). The scandal of poor medical research. *BMJ* 308:283-284.

Bausell BB (1993). After the meta-analytic revolution. *Evaluation and the Health Professions* 16:3-12.

Bunker JP, Frazier HS, Mosteller F (1994). Improving health: measuring effects of medical care. *Milbank Quarterly* 72:225-258.

Chalmers I (2004). Well informed uncertainties about the effects of treatments: how should clinicians and patients respond? *BMJ* 328:475-476.

Lind J (1753). A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edinburgh: Printed by Sands, Murray and Cochran for A Kincaid and A Donaldson.

Mallett S, Clarke M (2002). The typical Cochrane Review. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 18:820-823.

Smith R, Chalmers I (2001). Britain's gift: a 'Medline' of synthesized evidence. *BMJ* 323:1437-1438.

Young C, Horton R (2005). Putting clinical trials into context. *Lancet* 366:107-8.

[Home](#)

[Содержание](#)