

С помощью ЧБНЛ можно расположить эти виды лечения в определенном порядке, что особенно ориентирует при выборе лечения по его эффективности. Однако сводные таблицы ЧБНЛ сами по себе не способствуют принятию решения, поскольку следует учитывать вероятность побочных эффектов, стоимость лечения, особенности больного, его ожидания и предпочтения. Кроме того, важно иметь в виду, что благоприятные исходы могут наблюдаться и без лечения и что частота таких исходов также влияет на ЧБНЛ.

В настоящее время ЧБНЛ как мера определения эффективности лечения и профилактики при его сравнении с другим методом лечения наиболее популярна.

Принцип расчета применим к различным критериям оценки: клиническим исходам, эффективности лечения, побочным эффектам. ЧБНЛ определяет влияние вмешательства на результаты лечения, поэтому его предлагают использовать в качестве *универсального показателя* при различных вмешательствах, приводящих к одинаковому результату при одном и том же заболевании.

#### **4.4. Алгоритм расчета параметров для представления эффекта вмешательства**

*Недостаточно знания, необходимо также применение; недостаточно хотеть, надо и делать.*

И. Гёте

На наш взгляд, необходимо в полной мере использовать возможность оценки эффективности и безопасности медицинских вмешательств с помощью общепринятых методологических подходов в соответствии с принципами доказательной медицины.

Число работ, отвечающих современным требованиям научно обоснованной медицинской практики, растет, но их явно недостаточно и довольно трудно выполнить в хирургической практике, например, в области травматологии и ортопедии. На наш взгляд, это обусловлено тем, что

практически нет простых и конкретных методических рекомендаций для практической реализации современных требований к представлению конечных результатов исследования.

Предполагается, что предлагаемый алгоритм может иметь определенный интерес для решения этой проблемы. Прежде всего необходимо определить истинный клинический исход. *Исход* – клинически значимое явление у пациентов в изучаемой и контрольной группах, это признак, который служит объектом интереса исследователя. При проведении клинических испытаний исходы служат критериями оценки эффективности лечебного или профилактического воздействия.

После выбора и определения истинного клинического исхода необходимо применить алгоритм расчета параметров для представления эффекта вмешательства.

Составляют таблицу, в которой приводятся возможные исходы исследования по изучению эффективности лечебного или профилактического воздействия (табл. 4.1).

Таблица 4.1

**Таблица сопряженности**

Группа	Изучаемый эффект (исход)		
	Есть	Нет	Всего
Изучаемая (I)	A	B	A + B
Контрольная (II)	C	D	C + D

С помощью этой таблицы рассчитывают рекомендованные ключевые показатели:

*ЧИЛ* – частота исходов в группе лечения  $A / (A + B)$ ;

*ЧИК* – частота исходов в контрольной группе  $C / (C + D)$ ;

*ОР (относительный риск)* =  $|ЧИЛ / ЧИК|$ ;

*СОР (снижение относительного риска)* – относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения по сравнению с контрольной группой, рассчитываемое как  $|\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}| / \text{ЧИК}$ ; приводится вместе с 95 % ДИ;

*САР (снижение абсолютного риска)* – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля, рассчитывается как  $|\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}|$ .

*ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного.* Рассчитывается как  $1 / \text{САР}$  и приводится вместе с 95 % ДИ. Низкое значение ЧБНЛ (приближающееся к 1) означает, что благоприятный исход наблюдается почти у каждого больного, получающего лечение.

Чаще всего в исследованиях идет речь о сравнении результатов двух (или более) разных воздействий или результатов воздействия и отсутствия такового (плацебо). Плацебо-контролируемые исследования оправданы в случаях, когда не существует альтернативного способа лечения, эффективность которого не вызывает сомнений. Как правило, пациенты контрольной группы получают стандартное (обычно лучшее, по современным представлениям, так называемый «золотой стандарт»), а пациенты опытной группы – изучаемое лечение.

*Для сравнения результатов лечения рассчитывают такой показатель, как шанс.* Шанс =  $A / B$  или  $C / D$  – отношение вероятности, что событие произойдет, к вероятности, что событие не произойдет (для исследуемой и контрольной групп).

*Отношение шансов (ОШ).*  $\text{ОШ} (A / B) / (C / D)$  показывает, во сколько раз вероятность неблагоприятного исхода в исследуемой группе выше (или ниже), чем в контрольной. Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют снижению риска (оцениваемое ЛС эффективнее общепринятого стандарта или плацебо), более 1 – его увеличению (оцениваемое ЛС менее эффективно, чем общепринятый стандарт или плацебо). ОШ, равное 1, означает отсутствие эффекта.

При статистическом анализе оценка различий между группами должна быть скорректирована с учетом факторов, потенциально влияющих на исход (прогноз). При любом способе представления данных недостаточно указать на наличие статистически значимого различия по критерию  $p$ , необходимо рассчитать 95 % доверительный интервал (ДИ), в пределах которого может колебаться величина эффекта. ДИ – диапазон колебаний истинных значений в популяции. Величины, полученные в исследованиях на выборке больных, отличаются от истинных величин в популяции вследствие влияния случайности. Так, 95 % ДИ означает, что истинное значение величины с вероятностью в 95 % лежит в пределах рассчитанного интервала. Доверительные интервалы помогают сориентироваться, соответствует ли данный диапазон значений представлениям о клинической значимости эффекта и каких результатов можно ожидать, применив описанную методику на сходной группе больных. Из статистических программ, позволяющих рассчитывать эти показатели, можно использовать стандартные программы Microsoft Excel.

Однако наиболее популярны и удобны Review Manager, EpiInfo (6-я версия). В них используются четырехпольные таблицы, а сами программы позволяют вычислять в автоматическом режиме взвешенные (относительно размера включенного в анализ исследования) величины относительных показателей и их доверительные интервалы.

*Пример расчета.* Считаем целесообразным подробно привести пример оценки эффективности изучаемого (I группа), общепринятого (II группа) и наилучшего лечения «золотого стандарта» (III группа) по сравнению с приемом плацебо (IV группа).

Допустим, основным клиническим признаком, на основании которого оценивается эффективность лечения, выбран параметр «болевого синдром».

После окончания курса лечения в стационаре у пациентов I группы болевой синдром купировался полностью у 22 человек, у 13 больных – стал значительно легче, однако к концу исследования полностью не исчез. Такой результат обозначался как «без изменений». Количество

больных, фармакотерапия у которых имела категорию «без изменений», характеризовало наличие неблагоприятного *изучаемого эффекта*.

Аналогичная трактовка исходов лечения проводилась в группах II, III и IV.

Во II группе болевой синдром купировался у 16 пациентов – улучшение, у 4 больных – без изменений.

В III группе болевой синдром исчез полностью у 20 пациентов (улучшение), у 2 – не изменился.

В IV группе благоприятный исход отмечен только у 8 пациентов, а у 12 больных изменений не наблюдалось.

Формируем таблицы сопряженности, где приводим все возможные исходы лечения. В таблицах 4.2, 4.5 и 4.8 отражены результаты купирования болевого синдрома (в абсолютных цифрах) соответственно при проведении изучаемого, общепринятого и наилучшего («золотой стандарт») лечения в сравнении с приемом плацебо.

Рекомендованные ключевые показатели для оценки эффективности вмешательства представлены в таблицах 4.3, 4.6 и 4.9.

Таблица 4.2

**Количество больных с неблагоприятным исходом  
по окончании курса изучаемого лечения (I)  
и приема плацебо (IV)**

Пациенты, составившие изучаемые группы	Изучаемый эффект (исход), болевой синдром		
	Есть	Нет	Всего
Группа I	13 (A)	22 (B)	35 (A + B)
Группа IV	12 (C)	8 (D)	20 (C + D)
Всего	25	30	55

Таблица 4.3

**Ключевые показатели эффективности вмешательства в группе пациентов (I), получавших изучаемое лечение по сравнению с группой пациентов (IV), получавших плацебо**

Показатели	Формула расчета	Значение	Доверительный интервал
<b>ЧИЛ</b> (частота исходов в группе лечения)	$A / (A + B) =$	0,37	
<b>ЧИК</b> (частота исходов в группе контроля)	$C / (C + D) =$	0,60	
<b>СОР</b> (снижение относительного риска)	$ ЧИЛ - ЧИК  / ЧИК =$	0,38	0,10–0,65
<b>САР</b> (снижение абсолютного риска)	$ ЧИЛ - ЧИК  =$	0,23	0,04–0,47
<b>ЧБНЛ</b>	$1 / САР =$	4	2–23
<b>ОШ</b> (отношение шансов)	$(A / B) / (C / D) =$	0,39	0,13–1,22

Таблица 4.4

**Показатели оценки результатов изучаемого (I) лечения по отношению к приему плацебо (IV)**

Группы сравнения	Показатели							
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР, % 95 % ДИ	САР, % 95 % ДИ	ЧБНЛ, 95 % ДИ	ОШ 95 % ДИ	$\chi^2$	p
I и IV	37	60	38 10–65	23 4–47	4 2–23	0,39 0,13–1,22	2,68	0,1

Как видно из приведенных в таблицах 4.3 и 4.4 результатов исследований, у больных, получавших изучаемое лечение по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо, неблагоприятный исход (болевой синдром) наблюдался реже: 37 и 60 % соответственно. Снижение абсолютного риска равно 23 % ( $p > 0,05$ ) при доверительном интервале 4–47 %. Это означает, что число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) изучаемыми лекарственными средствами для предотвращения неблагоприятного исхода у одного больного, равно 4 (ДИ 2–23 %). Снижение относительного риска составило 38 % при ДИ 10 – 65 %.

Отношение шансов равно 0,39 при колебании ДИ от 0,13 до 1,22. Обращают на себя внимание большие границы ДИ, что, по-видимому, и обуславливает отсутствие статистической значимости.

Эффект вмешательства в абсолютных цифрах во II группе при проведении общепринятой фармакотерапии представлен в таблице 4.5.

Таблица 4.5

**Количество больных по окончании курса лечения  
при проведении общепринятой терапии (II)  
по сравнению с плацебо (IV)**

Пациенты, составившие изучаемые группы	Изучаемый эффект (исход), болевой синдром		
	Есть	Нет	Всего
Группа II	4 (A)	16 (B)	20 (A + B)
Группа IV	12 (C)	8 (D)	20 (C + D)
Всего	16	24	40

Согласно этим данным рассчитаны ключевые показатели эффективности вмешательства в группе пациентов, получавших общепринятую фармакотерапию (II), по сравнению с группой пациентов (IV), получавших плацебо (табл. 4.6 и 4.7).

Результаты, приведенные в таблицах 4.6 и 4.7, характеризуют довольно низкую частоту неблагоприятных исходов на фоне общеприня-

той фармакотерапии по сравнению с плацебо, соответственно 20 и 60 %. Снижение абсолютного риска составляет 40 % ( $p < 0,05$ ), что означает следующее: число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (болевого синдром), равно 3 при ДИ от 2 до 10. Иными словами, при проведении общепринятой фармакотерапии практически у каждого четвертого больного отмечается положительный эффект по сравнению с плацебо. Снижение относительного риска – 67 % при колебании доверительного интервала от 21 до 87 %. Отношение шансов составляет 0,17 при ДИ 0,04–0,69.

Таблица 4.6

**Ключевые показатели эффективности вмешательства в группе пациентов, получавших общепринятое лечение (II), по сравнению с группой пациентов (IV), получавших плацебо**

Показатели	Формула расчета	Значение	Доверительный интервал
<b>ЧИЛ</b> (частота исходов в группе лечения)	$A / (A + B) =$	0,20	
<b>ЧИК</b> (частота исходов в группе контроля)	$C / (C + D) =$	0,60	
<b>СОР</b> (снижение относительного риска)	$ ЧИЛ - ЧИК  / ЧИК =$	0,67	0,21–0,87
<b>САР</b> (снижение абсолютного риска)	$ ЧИЛ - ЧИК  =$	0,40	0,10–0,64
<b>ЧБНЛ</b>	$1 / САР =$	3	2–10
<b>ОШ</b> (отношение шансов)	$(A / B) / (C / D) =$	0,17	0,04–0,69



Таблица 4.7

**Показатели оценки результатов общепринятого (II)  
лечения по отношению к приему плацебо (IV)**

Группы сравнения	Показатели							
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР, %, 95 % ДИ	САР, %, 95 % ДИ	ЧБНЛ 95 % ДИ	ОШ 95 % ДИ	$\chi^2$	p
II и IV	20	60	67 21–87	40 10–64	3 2–10	0,17 0,04–0,69	6,66	0,01

Эффект вмешательства в абсолютных цифрах в III группе при проведении наилучшего лечения («золотой стандарт») представлен в таблице 4.8. Согласно этим данным рассчитаны ключевые показатели эффективности вмешательства по сравнению с группой пациентов (IV), получавших плацебо (табл. 4.9 и 4.10) .

Таблица 4.8

**Количество больных с неблагоприятным исходом  
при проведении наилучшего лечения («золотой стандарт») (III),  
по сравнению с плацебо (IV)**

Пациенты составившие изучаемые группы	Исследуемый эффект (исход), болевой синдром		
	Есть	Нет	Всего
Группа III	2(A)	20 (B)	22 (A + B)
Группа IV	12 (C)	8 (D)	20 (C + D)
Всего	14	28	42

Таблица 4.9

**Ключевые показатели эффективности вмешательства  
в группе пациентов, получавших наилучшее лечение  
(«золотой стандарт») (III) по сравнению с группой  
пациентов (IV), получавших плацебо**

Показатели	Формула расчета	Значение	Доверительный интервал
<b>ЧИЛ</b> (частота исходов в группе лечения)	$A / (A + B) =$	0,09	
<b>ЧИК</b> (частота исходов в группе контроля)	$C / (C + D) =$	0,60	
<b>СОР</b> (снижение относительного риска)	$ ЧИЛ - ЧИК  / ЧИК =$	0,85	0,50–0,96
<b>САР</b> (снижение абсолютного риска)	$ ЧИЛ - ЧИК  =$	0,51	0,24–0,72
<b>ЧБНЛ</b>	$1 / САР =$	2	1–4
<b>ОШ</b> (отношение шансов)	$(A / B) / (C / D) =$	0,07	0,01–0,37

Результаты, приведенные в таблицах 4.9 и 4.10, характеризуют значительное снижение неблагоприятных исходов на фоне наилучшего лечения по сравнению с приемом плацебо ( $p < 0,001$ ), соответственно 9 % и 60 %.

Снижение абсолютного риска – 51 % означает, что число больных, которых необходимо лечить в течение месяца, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (болевой синдром), равно 2 при ДИ от 1 до 4. То есть у каждого третьего больного при проведении наилучшего лечения («золотой стандарт») отмечается положительный эффект по сравнению с плацебо. Снижение относительного риска – 85 % при колебании доверительного интервала от 50 до 96. Отношение шансов – 0,07 при ДИ 0,01–0,37.

Обнаружив по сравнению с плацебо положительный эффект как при проведении изучаемой фармакотерапии, так и общепринятого лечения и особенно наилучшего лечения («золотой стандарт») обычно ставят перед собой задачу оценить их сравнительную эффективность, то есть клинические исходы в одной группе по сравнению с другой. Результаты сравнения приведены в таблице 4.10.

Таблица 4.10

**Показатели оценки результатов изучаемого (I),  
общепринятого (II) и наилучшего лечения («золотой стандарт») (III)  
по отношению к приему плацебо (IV)**

Группы сравне- ния	Показатели							
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР, %, 95 % ДИ	САР, %, 95 % ДИ	ЧБНЛ 95 % ДИ	ОШ 95 % ДИ	$\chi^2$	p
I и IV	37	60	38 10–65	23 4–47	4 2–23	0,39 0,13– 1,22	2,68	0,1
II и IV	20	60	67 21–87	40 10–64	3 2–10	0,17 0,04– 0,69	6,66	0,01
III и IV	9	60	85 50–96	51 24–72	2 1–4	0,07 0,01– 0,37	12,22	<0,001

Как свидетельствуют результаты, приведенные в таблице 4.11, снижение абсолютного риска при изучаемой фармакотерапии равно 23 % ( $p > 0,05$ ) при доверительном интервале от 4 до 47 %, при проведении общепринятой фармакотерапии аналогичный показатель почти в 2 раза выше: 40 % ( $p < 0,05$ ) при доверительном интервале от 10 до 54 %.

При проведении наилучшего лечения («золотой стандарт») по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо, болевой синдром наблюдался реже: 9 и 60 % соответственно. Снижение абсолютного риска равно 51 % при доверительном интервале 24–72 %. Это означает, что число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) наилучшим методом, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход, равно 2 (ДИ 1–4). Снижение относительного риска составило 85 % при ДИ 50–96.

При анализе показателей таблицы следует учитывать следующее обстоятельство: показатели снижения относительного риска количественно отражают результаты вмешательства в относительных величинах, но не дают полной информации о размере влияния в абсолютном выражении. И наоборот, абсолютный риск меньше отражает относительную эффективность, но показывает, будет ли эффект вмешательства клинически значимым. Величина, обратная снижению абсолютного риска для этого же лечения, — ЧБНЛ. Как видно из результатов, представленных в таблице 4.11, показатель ЧБНЛ при проведении наилучшего лечения («золотой стандарт») меньше, чем при проведении отдельных изучаемого и общепринятого лечения, и равен 2 при ДИ от 1 до 4. Следовательно, и по данному показателю эффективность наилучшего лечения («золотой стандарт») превышает изучаемое и общепринятое.

При статистической обработке материалов частота исхода в двух группах может сравниваться и по отношению шансов. Шанс исхода в выборке рассчитывается как число развившихся исходов по отношению к числу неразвившихся. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что при проведении изучаемого лечения число неблагоприятных исходов (болевой синдром) по отношению к числу благоприятных (купирование болевого синдрома) больше, чем при проведении общепринятого и особенно наилучшего лечения. Отношение шансов по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо, при проведении изучаемого, общепринятого и наилучшего лечения («золотой стандарт»), соответственно составляет: 0,39 (ДИ 0,13–1,22), 0,17 (ДИ 0,04–0,69) и 0,07 (0,01–0,37). Итак, результаты, приведенные в таблице 4.11 гипотетического примера, свидетельствуют о неустановленной эффективности по сравнению с плацебо изучаемой фармакотерапии ( $p > 0,05$ ), эффективности общепринятого ( $p < 0,05$ ) и высокой эффективности наилучшего лечения («зо-

лотой стандарт») ( $p < 0,001$ ). Методология представления результатов оценки эффективности вмешательств, основанная на принципах доказательной медицины, в полной мере может быть распространена не только на лекарственные средства, но и на многие другие медицинские вмешательства [16–19].

#### **4.5. Особенности и неоднозначность выбора исходов в травматологии и ортопедии.**

##### **Сложность и возможность некорректной количественной оценки эффектов вмешательств**

Большинство клинических научных исследований в травматологии и ортопедии связаны с оценкой эффективности известных и вновь предлагаемых методов лечения, т. е. прямо или косвенно связаны с анализом этих исходов. Особенностью такого анализа является тот факт, что существует объективная реальность неоднозначности выбора конкретных клинических исходов, сложность и возможность некорректной количественной оценки эффектов вмешательств. Совершенно справедливо в своей замечательной работе [20] «Стандартизованные исследования в травматологии и ортопедии» С. П. Миронов, Э. Р. Маттис, В. В. Троценко, обсуждая оценки исходов, утверждают, что, прежде всего, желательно разобраться в правомерности понятий «исход» и «оценка».

Авторы обращают внимание на то, что по своему смыслу слово «исход» означает нечто завершенное, окончательное, стабильное. Однако стабилизация состояния травматолого-ортопедического больного наступает далеко не всегда. Встречаются пациенты, состояние которых не стабилизируется в течение весьма длительного времени после проведения консервативного или оперативного лечения, а иногда и пожизненно (например, артроз после внутрисуставного перелома, остеомиелит после открытого перелома, нарастающий спондилолистез). Следует согласиться, что термин «исход» безусловно имеет право на применение, но смысл его в травматологии и ортопедии означает понятие, характеризующее не бесспорный «конечный» результат некой патологии и ее лечения, а состояние пациента в тот или иной конкретный момент до или после ле-