

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра эпидемиологии и гигиены

**Оценка эффективности и безопасности
лекарственных и профилактических препаратов.
Оценка эффективности диагностических
скрининговых тестов.**

Методическая разработка для студентов

Курс 5
Факультет: «лечебный»
Дисциплина: Эпидемиология

ПЕРМЬ, 2019

1. Тема занятия. Оценка эффективности и безопасности лекарственных и профилактических препаратов. Оценка эффективности диагностических скрининговых тестов.

2. Значение изучения данной темы для последующего обучения в ВУЗе и будущей практической деятельности. Одним из принципов развития здравоохранения на сегодняшний день является использование на практике принципов доказательной медицины. К инструментам доказательной медицины относится эпидемиологический метод исследования, в структуре которого экспериментальные эпидемиологические исследования, включая рандомизированные клинические исследования (РКИ), рассматриваются, как исследования с высоким уровнем доказательности. Для оценки распространенности отдельных инфекционных и неинфекционных заболеваний среди населения активно применяются диагностические (клинические) и скрининговые (предклинические) тесты и врач лечебного профиля должен уметь оценивать применяемые тесты с точки зрения их валидности. В связи с вышесказанным изучение данной темы является чрезвычайно важным для студентов лечебного факультета.

3. Цель занятия. Освоение методологии оценки эффективности и безопасности лекарственных и профилактических препаратов, а также эффективности диагностических и скрининговых тестов и принципов их использования на практике.

3.1. Студент должен знать:

- определение экспериментальных эпидемиологических исследований, их виды и назначение;
- понятие о РКИ, цели, фазы, основные принципы организации и проведения;
- основные показатели, используемые для оценки эффективности и безопасности лекарственных и профилактических препаратов;
- определение понятия и предназначение диагностических тестов;
- основные этапы испытания диагностического теста;
- определения понятий валидности и воспроизводимости теста и критерии этих показателей;
- ошибки, возникающие из-за использования тестов с низкой валидностью;
- определение понятия и предназначение скрининговых тестов;
- критерии выбора тестов, пригодных для использования в скрининговых программах.

3.2. Студент должен уметь:

- оценивать правильность организации и проведения РКИ;
- проводить оценку полученных результатов и выявлять источники ошибок, проведенных РКИ.
- оценивать валидность диагностических тестов;
- рассчитывать чувствительность и специфичность диагностических тестов, ложноположительные и ложноотрицательные результаты, прогностическую ценность положительного результата (ПЦ) и прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦ) теста;
- выбирать диагностические тесты, пригодные для использования в скрининговых программах.

3.3. Студент должен владеть: навыками организации и проведения РКИ, а также способностью к интерпретации результатов, проведенных клинических исследований, пониманию стратегии новых методов и технологий, внедренных в медицинскую науку и практику, а также способностью оценивать валидность и воспроизводимость диагностических и скрининговых тестов.

Перечисленные результаты освоения образовательной программы являются основной для формирования следующих компетенций:

- готовностью к использованию основных физико-химических, математических и иных естественнонаучных понятий и методов при решении профессиональных задач (ОПК-7);
- готовностью к медицинскому применению лекарственных препаратов и иных веществ и их комбинации при решении профессиональных ошибок (ОПК-8)

4. Самоподготовка к занятию

4.1. Цель самоподготовки - получить знания по вопросам, обозначенным в п. 4.4.

4.2. Работа с методической разработкой по теме занятия:

- Уяснить цели занятия и самоподготовки к занятию;
- Повторить базисные разделы смежных дисциплин;
- Изучить вопросы для подготовки к занятию, используя рекомендованную литературу (основную и дополнительную);
- Для контроля самоподготовки выполнить предложенные тестовые задания и ситуационные задачи. Проверить правильность ответов на тесты и ситуационные задачи.

4.3. Базисные разделы для повторения, полученные студентом на смежных дисциплинах:

4.3.1. Микробиология, вирусология, иммунология

Знания: из раздела иммунологии понятие о видах иммунитета, антигенах, антителах

Умения: проводить оценку иммунологических методов исследования

Навыки: оценки различных диагностических и скрининговых тестов.

4.3.2. Информатика, медицинская информатика, статистика

Знания: теоретические основы информатики, сбор, хранение, поиск, переработка, преобразование, распространение информации в медицинских и биологических системах, использование информационных компьютерных систем в медицине и здравоохранении.

Умения: пользоваться учебной, научной, научно-популярной литературой, сетью Интернет для профессиональной деятельности.

Навыки: владеть базовыми технологиями преобразования информации: текстовые, табличные редакторы, поиск в сети Интернет.

4.4. Вопросы для изучения при подготовке к занятию

4.4.1. Определение «рандомизированное клиническое исследование», цели, фазы.

4.4.2. Случайные и систематические ошибки.

4.4.3. Основные этапы, особенности и трудности организации РКИ.

4.4.4. Критерии оценки результатов РКИ.

4.4.5. Международные и Российские стандарты организации исследований, принципы надлежащей клинической практики (GCP).

4.4.6. Этические аспекты проведения РКИ.

4.4.7. Определение понятия «диагностический тест».

4.4.8. Определение понятия «скрининговый тест».

4.4.9. Понятие валидности и воспроизводимости теста.

4.4.10. Принципиальная схема организации экспериментального исследования информативности диагностического теста и факторы, влияющие на оценку валидности диагностического теста в эксперименте.

4.4.11. Критерии валидности диагностического теста.

4.4.12. Правила расчета показателей чувствительности и специфичности теста, ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

4.4.13. Критерии выбора тестов, пригодных для скрининга различных заболеваний.

4.5. Тестовые задания для самоконтроля подготовки к занятию с ответами (Приложение №1)

4.6. Ситуационные задачи для самоконтроля подготовки к занятию с ответами (Приложение №2)

4.7. Ситуационные задачи для работы на занятии (Приложение 3)

5. Содержание занятия:

После мотивации изучаемой темы занятия, преподаватель разбирает со студентами понятие «рандомизированное клиническое исследование», как «золотого» стандарта экспериментальных эпидемиологических исследований по оценке потенциальной эффективности лекарственных и профилактических препаратов. Акцентирует внимание студентов на целях, фазах, основных принципах организации и проведения РКИ, возможных случайных и систематических ошибках, которые могут быть допущены при организации и в ходе проведения РКИ, рассматриваются статистические показатели, используемые для оценки результатов РКИ. Разбираются основные документы, регламентирующие проведение РКИ, стандарты и принципы надлежащей клинической практики (GCP), этические аспекты проведения РКИ. Далее разбирается понятие и назначения диагностических тестов и основные этапы испытания диагностического теста, валидность и воспроизводимость теста и основные критерии, определяющие данные показатели (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность).

Затем преподаватель отвечает на вопросы, возникшие у студентов в ходе самоподготовки при выполнении заданий и тестов для самоподготовки (Приложения №1,2).

Далее проводится тестовый контроль исходного уровня знаний студентов по теме занятия с последующей коррекцией ответов (Приложение №4).

Затем под руководством преподавателя студенты в малых группах решают ситуационные задачи 1-5 (Приложение №3)

При решении **ситуационной задачи №1** студенты оценивают правильность организации клинических исследований, дают свои рекомендации по снижению вероятности возникновения систематических ошибок. При разборе задачи преподаватель акцентирует внимание студентов на виды «заслепления» или «маскировки» данных (простое, двойное, тройное) и их влияния на результаты исследования.

Решение **ситуационной задачи №2** связано с оценкой результатов клинического исследования нового препарата для профилактики стенокардии, поиском возможных причин, оказавших влияние на полученные результаты и формулировкой предварительного заключения об эффективности препарата. В ходе разбора решения задачи преподаватель обращает внимание студентов на возможность влияния на результаты исследования низкой комплаентности пациентов (приверженности лечению).

При решении **ситуационной задачи №3** студенты учатся самостоятельно оценивать эффективность лекарственных и профилактических средств путем расчета чувствительности, специфичности и их оценки.

Решение **ситуационной задачи №4** позволяет студентам научиться рассчитывать и оценивать основные показатели валидности диагностических тестов.

При решении **ситуационной задачи №5** студенты рассчитывают прогностическую ценность диагностического теста, оценивают полученные результаты и дают рекомендации о необходимости проведения повторного тестирования

Далее студенты обсуждают решение ситуационных задач в малых группах под контролем преподавателя.

В конце занятия преподаватель подводит итоги, если у студентов возникли вопросы по занятию, то отвечает на них и задает домашнее задание на следующее занятие.

6. Длительность занятия: 4 часа

7. Место проведения: аудитория кафедры

8. Оснащение занятия:

8.1.Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям: учеб. пособие/под ред. В.И.Покровского, Н.И. Брико. – 2-е изд., испр. и доп.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.

8.2. Задачи и тесты для самоподготовки (*Приложение №1,2*)

8.3.Ситуационные задачи с вариантами решения (*Приложение №3*).

9. Работа на занятии:

9.1. Организационные вопросы – 5 мин.

9.2. Цель занятия – 5 мин.

9.3. Мотивация – 10 мин.

9.4. Проверка исходного уровня знаний – 15 мин.

9.5. Коррекция исходного уровня знаний – 10 мин.

9.6. Самостоятельная работа под контролем преподавателя для овладения практическими навыками (решение ситуационных задач и обсуждение результатов) –125 мин.

9.7. Подведение итогов занятия, оценка работы студентов – 10 мин.

10. Форма отчетности:

-Тестирование.

-Доклад студента.

-Заключение.

11. Воспитательные аспекты занятия:

В ходе проведения занятия студент должен овладеть культурой мышления, способностью к абстрактному мышлению, анализу, синтезу.

12. Литература:

Обязательная:

1. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям: учеб. пособие/под ред. В.И.Покровского, Н.И. Брико. – 2-е изд., испр. и доп.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С.251-308.

2. В.И. Покровский, Н.И. Брико «Эпидемиология»:учебник.-М.:ГЭОТАР-Медиа,2016.

3. Лекционный материал.

Дополнительная:

1. Эпидемиология: Учебник: Т.1 / Н.И. Брико, Л.П. Зуева, В.И. Покровский, В.П. Сергиев, В.В. Шкарин. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. С 111-115

2. Власов В.В. Эпидемиология: учеб.пос. для вузов/ В.В. Власов.-М.: ГЭОТАР – МЕД,2004.-464 с.

3. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины/ Р. Флетчер С. Флетчер-М.: Медиа Сфера, 3-е изд.,2004.-352с.

4. База данных: консультант студента <http://www.studmedlib.ru/>, РИНЦ elibrary.ru, Medline, PubMed, Clinical Key

Тестовые задания для самоконтроля подготовки к занятию

1. Выберите наиболее подходящий вариант определения понятия «рандомизация» (возможен только один правильный ответ):
 - а) распределение участников исследования с использованием определенных критериев (даты рождения, дня поступления в стационар и т.п.)
 - б) случайное распределение участников исследования по группам
 - в) критерий, позволяющий оценить достаточность выборки для проведения исследования и последующей оценки результатов

2. Вариант идеального плацебо (возможен только один правильный ответ):
 - а) лекарственная форма, лишенная активного компонента, по форме, цвету, вкусу и запаху полностью повторяющая исследуемый препарат, содержащая в своем составе индифферентное вещество (коалин, крахмал или изотонический раствор натрия).
 - б) лекарственная форма, отличающаяся от исследуемого препарата по форме, цвету, вкусу и запаху, содержащая в своем составе индифферентное вещество (коалин, крахмал или изотонический раствор натрия).
 - в) лекарственное средство по составу полностью повторяющее исследуемый препарат

3. Информированное согласие на участие в исследовании должно быть получено (возможно несколько правильных ответов):
 - а) в устной и письменной форме
 - б) до начала проведения любых лечебных и диагностических процедур
 - в) в устной или письменной форме
 - г) может быть получено на любом этапе проведения клинического исследования

4. Выберите наиболее подходящий вариант определения понятия «скрининговый тест» (возможен только один правильный ответ):
 - а) тест, предназначенный для объективной оценки состояния здоровья лиц (условно здоровых) и выявления преморбидных состояний
 - б) тест, помогающий установить клинический диагноз пациентам, обратившимся к врачу за медицинской помощью
 - в) наиболее точный тест для диагностики заболевания и перечня существующих

5. Под чувствительностью теста понимается (возможен только один правильный ответ):
 - а) способность теста определять отсутствие заболевания у пациента
 - б) способность теста определять наличие данного заболевания у пациента
 - в) показывает вероятность того, что при положительном результате теста пациент на данный момент болен
 - г) показывает вероятность того, что при отрицательном результате теста пациент на данный момент здоров

6. Под прогностической ценностью положительного результата теста понимается (возможен только один правильный ответ):
 - а) способность теста определять отсутствие заболевания у пациента
 - б) способность теста определять наличие данного заболевания у пациента
 - в) показывает вероятность того, что при положительном результате теста пациент на данный момент болен
 - г) показывает вероятность того, что при отрицательном результате теста пациент на данный момент здоров

Ответы на тестовые задания для самоподготовки:

1-б; 2-а; 3-а,б; 4-а; 5-б; 6-в.

Приложение 2

Задания для самоподготовки к занятию

Задание 1.

При проведении клинического испытания двух лекарственных препаратов пациентов делили на группы различными способами. В первом случае по номеру карты (четные номера-основная группа, нечетные-контрольная), во втором случае по дню недели поступления в стационар (основная группа-понедельник, среда, пятница, воскресенье; контрольная группа - вторник, четверг, суббота).

1. Оцените правильность организации клинического исследования.
2. Дайте рекомендации по проведению рандомизации.

Задание 2.

Для оценки валидности теста А предназначенного для выявления заболевания Б, было проведено экспериментальное исследование среди пациентов стационара. В ходе исследования тест был применен у 200 человек с подозрением на заболевание Б и у 300 человек с отсутствием признаков данной патологии. Было получено 175 положительных результатов в первой группе и 15- во второй.

1. Представьте результаты оценки теста А в виде таблицы «2x2» и рассчитайте его чувствительность и специфичность.

Варианты решения заданий для самоподготовки:

Задание №1

- 1) Исследования в обоих случаях организованы неправильно.
- 2) Вместо рандомизации была использована псевдорандомизация, т.к. организатор исследования знал о распределении участников по группам:
 - в первом случае - по четности номеров амбулаторных карт;
 - во втором случае по дню недели поступления в стационар.
- 3) Для проведения рандомизации участников исследования по группам можно порекомендовать использовать метод подбрасывания монеты, метод конвертов, генератор случайных чисел и т.п.

Задание №2

1. Чувствительность теста А: $175/200 \cdot 100 = 88\%$. Специфичность этого теста: $(300-15)/300 \cdot 100 = 95\%$
2. Для правильной интерпретации полученных результатов следует выяснить, как формировали выборку для оценки валидности теста. Вероятность положительных результатов теста может возрастать в период разгара заболевания. Требуется уточнения вопрос о привлечении пациентов стационара для оценки чувствительности теста А, при положительном ответе на данный вопрос чувствительность в 88% можно расценить как переоценка данного показателя. В то же время, если оценку теста проводят с привлечением пациентов стационара, не имеющих исследуемого заболевания, его специфичность может быть занижена по сравнению с ситуацией, когда для исследования привлекаются здоровые люди, не имеющие данного заболевания, но у которых могут быть другие заболевания со сходными клиническими проявлениями. Следует также оценить доверительные интервалы для показателей чувствительности и специфичности.

Ситуационные задачи для выполнения на занятии**Ситуационная задача №1**

Оцените правильность организации исследований, укажите как данная ситуация могла повлиять на полученные результаты.

1. В клиническом испытании нового препарата для снижения уровня триглицеридов в крови приняли участие 300 пациентов центра сердечно-сосудистой хирургии, которых разделили на 2 группы: первая-получали исследуемый препарат, вторая-плацебо. Участники исследования знали свою принадлежность к группе.
2. В клиническом исследовании нового антибактериального препарата у пациентов с пневмонией результат оценивался по изменению рентгенологической картины. Врач, проводивший исследование знал о принадлежности пациентов к контрольной или основной группе, поэтому он без особого труда находил изменения на рентгенограмме у пациентов принимавших исследуемый препарат.
3. Было проведено рандомизированное клиническое исследование реактогенности, безопасности и иммуногенности новой гриппозной инактивированной вакцины «Совидон» в сравнении с субъединичной вакциной против гриппа «Гриппол» при иммунизации взрослых старше 60 лет. Статистик, проводивший статистическую обработку результатов исследования, знал о принадлежности участников к группам наблюдения и сравнения и он также по совместительству работал в фармацевтической компании, заказавшей данное исследование.

Ситуационная задача №2

В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании нового гиполепидемического препарата для профилактики стенокардии приняли участие 5000 пациентов мужского пола. Исследуемый препарат был назначен 2400 участникам и 2600 было назначено плацебо. В результате 3 летнего наблюдения за пациентами обеих групп частота встречаемости приступов стенокардии в группе пациентов, получавших исследуемый препарат, достоверно не отличалась от лиц, получавших плацебо (20,0 на 1000 пациентов в опытно группе против 20,9 на 1000 пациентов - в контрольной), что позволило сделать предположительный вывод о неэффективности препарата.

При проведении расследования возможных причин сложившейся ситуации было установлено, что часть пациентов из опытной группы не принимали лекарственный препарат. После исключения из расчета пациентов, не принимавших исследуемый препарат, результаты подтвердили его эффективность в предупреждении приступов стенокардии. Частота встречаемости стенокардии в опытной группе составила 11,0 на 1000 против 26,0 на 1000 пациентов в группе контроля ($p < 0,05$).

Задание:

1. Оцените полученные результаты.
2. Укажите причины, повлиявшие на результаты.
3. Сделайте предварительный вывод об эффективности препарата.

Ситуационная задача №3

Для изучения распространенности заболевания А среди населения используют большое число диагностических тестов. Для оценки валидности теста, произвольно названного тест Б и предложенного для изучения распространенности заболевания А. было проведено экспериментальное исследование. Валидность теста Б оценивали по результатам применения у 150 больных и 850 людей, у которых эта патология отсутствовала. Было получено 125 положительных результатов в первой группе и 30-во второй.

Представьте результаты оценки теста Б в виде таблицы «2x2» и рассчитайте его чувствительность и специфичность.

Ситуационная задача №4

Результаты применения полимеразной цепной реакции (чувствительностью 97%, специфичностью 97%) для выявления *Chlamydia trachomatis* в группах пациентов с низкой и высокой распространенностью хламидийной инфекции представлены в таблице:

Таблица

Результаты применения полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления *Chlamydia trachomatis* в двух группах пациентов

Результаты теста ПЦР	Пациенты кожно-венерологической клиники (КВК) (распространенность 30%)			Пациенты «общей практики» (распространенность 3%)		
	Хламидийная инфекция			Хламидийная инфекция		
	есть	нет	всего	есть	нет	всего
Положительный	291	21	312	29	29	58
Отрицательный	9	679	688	1	941	942
Всего	300	700	1000	30	970	1000

- 1) Рассчитайте ожидаемые значения ПЦ+ и ПЦ- теста при обследовании пациентов КВК и пациентов общей практики.
- 2) Выскажите суждение о том, как следует интерпретировать положительные и отрицательные результаты обследования пациентов кожно-венерологической клиники и пациентов «общей практики».

Методическая разработка подготовлена доцентом кафедры эпидемиологии и гигиены

А.В. Полушкиной