

Проект

**Методические рекомендации по оценке
достоверности доказательств и
убедительности рекомендаций**

Оглавление

Оглавление.....	2
Введение	3
Основные термины и определения.....	5
1. Этапы оценки уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций	7
2. Определение критериев поиска и отбора публикаций о клинических исследованиях	8
3. Систематический поиск и отбор публикаций о клинических исследованиях в соответствии с определёнными ранее критериями.....	9
4. Оценка уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций	10
5. Определение уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для диагностических вмешательств	11
5.1 Определение уровня достоверности доказательств для диагностических вмешательств	11
5.2 Определение уровня убедительности рекомендаций для диагностических вмешательств	12
6. Определение уровня достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств.....	15
6.1 Определение уровня достоверности доказательств для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств	15
6.2 Определение уровня убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств	16
7. Конвертация ранее использованных шкал оценки уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций в разработанную единую шкалу	21
8. Сложившаяся клиническая практика (GPP).....	23
9. Интерпретация уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций тезиса-рекомендации	24
9.1 Интерпретация уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для тезисов-рекомендаций о диагностических вмешательствах	24
9.2 Интерпретация уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для тезисов-рекомендаций о лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательствах	26
Список литературы	28
Приложение 1. Алгоритмы определения УДД и УУР	30
Приложение 2. Примеры конвертации существующих шкал оценки УДД и УУР в единые для РФ шкалы, описанные в настоящих методических рекомендациях	34
Приложение 3. Типовая форма протокола присвоения уровня «GPP».....	39

Введение

Главным принципом доказательной медицины является положение о том, что принятие решений о применении тех или иных медицинских технологий должно быть основано на комплексном анализе всех имеющихся научных доказательств их эффективности и безопасности, а не на мнении экспертов и личном клиническом опыте врачей [1-3].

Данный принцип полностью применим к клиническим рекомендациям (КР), которые являются систематически разрабатываемыми документами, целью которых является поддержка принятия решений практикующим врачом и пациентом для обеспечения надлежащей медицинской помощи в конкретной клинической ситуации [4]. В соответствии с частью 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» КР разрабатываются и утверждаются медицинскими профессиональными некоммерческими организациями [5].

КР разрабатываются по отдельным заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний) и содержат основанную на доказанном клиническом опыте информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, последовательности действий медицинского работника, схем диагностики и лечения в зависимости от течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты лечения.

КР являются результатом длительной совместной работы специалистов, утверждаются профессиональными медицинскими обществами и предназначены для медицинских работников и организаторов здравоохранения, которые могут их использовать для подбора оптимальной терапии, разработки критериев качества и управления лечебно-диагностическим процессом, создания типовых таблиц оснащения, непрерывного повышения квалификации врачей, формирования объёмов медицинской помощи в рамках государственных гарантий.

КР должны разрабатываться на основе принципов доказательной медицины [1, 6]. При разработке КР авторы должны отчётливо формулировать степень своей уверенности в достоверности научных доказательств и в обоснованности рекомендаций [1].

Для обозначения степени уверенности в достоверности научных доказательств и в обоснованности КР была создана описанная в настоящих методических рекомендациях система оценок и уровней, получивших названия «уровни достоверности доказательств» (УДД) и «уровни убедительности рекомендаций» (УУР), соответственно. Создание единой системы оценки УДД и УУР в российских КР является необходимым этапом разработки требований к КР

с целью обеспечения унификации КР, а также единообразной трактовки рекомендаций конечными пользователями КР – практикующими врачами.

Для создания единой методологии определения УДД и УУР в российских КР были приняты за основу системы Oxford Center for Evidence-based Medicine (ОСЕВМ) [7] для определения УДД и Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [8] для определения УУР.

Система ОСЕВМ [7] подразумевает оценку УДД для вмешательств, имеющих различные цели (лечение, диагностика и проч.) по разным шкалам, что является оправданным, т.к. для разных типов вмешательств «золотым стандартом» являются исследования различного дизайна (лечение – рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), диагностика – одномоментные исследования с параллельно применяемым референсным методом, независимым от исследуемого метода).

Система GRADE [8] подразумевает единую шкалу для определения УУР для вмешательств, имеющих различные цели, поэтому также предлагается использовать единую шкалу оценки УУР для всех видов медицинских вмешательств.

Целью настоящих методических рекомендаций является формирование единой методологии оценки УДД и УУР при разработке и актуализации клинических рекомендаций.

Настоящие методические рекомендации предназначены для всех заинтересованных сторон, участвующих в разработке КР.

Основные термины и определения

Доказательная медицина – надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента [9, 10].

Исследование серии случаев – изучение серии (группы) пациентов, как правило численностью 10 человек и более, имеющих определённое заболевание/исходы. Контрольная группа в исследовании серии случаев отсутствует [11].

Исследование «случай-контроль» – аналитическое эпидемиологическое исследование лиц с определённой болезнью (или другим признаком исхода) и лиц соответствующей контрольной группы (сравнительной, референтной), у которых болезнь отсутствует. Связь признака и болезни изучается путём сравнения лиц, имеющих интересующий исход и не имеющих интересующий исход, по частоте встречаемости среди них признака или, если признаки количественные, по уровню признака в каждой группе [12].

Исход – любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [12].

Когортное исследование – эпидемиологическое аналитическое исследование, в котором выделяют подгруппы определённой популяции, которые были или могли быть подвержены в прошлом или будущем в той или иной степени воздействию фактора (факторов), предположительно влияющего на развитие того или иного заболевания (или другого исхода). Одной из основных особенностей когортного исследования может являться наблюдение за большим количеством лиц в течение длительного времени [12].

Клиническое исследование – любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины "клиническое испытание" и "клиническое исследование" являются синонимами [13].

Лекарственные препараты – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [14].

Медицинское вмешательство - выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую

направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности [5].

Мета-анализ – статистический анализ, обобщающий результаты нескольких исследований, исследующих одну и ту же проблему (обычно эффективность методов лечения, профилактики, диагностики). Объединение исследований обеспечивает большую выборку для анализа и большую статистическую мощность; используется для повышения уверенности в заключении об эффективности исследуемого метода [15].

Методологическое качество исследования – степень, с которой дизайн исследования, методы его проведения и анализа данных предупреждают возникновение и минимизируют влияние систематических и случайных ошибок, способных привести к искажению истинного размера эффекта и, соответственно, снизить достоверность результатов [6].

Рандомизированное контролируемое испытание (исследование) – клиническое исследование (эксперимент), в котором субъекты распределяются случайным образом (рандомизируются) в группы, обычно называемыми группами (исследуемого) вмешательства и контроля, для того чтобы им проводились либо не проводились экспериментальные профилактические или терапевтические вмешательства [12].

Основной (клинический, «конечный») исход – исходы, имеющие наибольшее значение для пациентов и медицинского персонала, например, смерть, инвалидизация, изменение качества жизни, частота возникновения осложнений и др. [11].

Суррогатный исход – лабораторный показатель, симптом или выявляемый при физикальном или инструментальном исследовании показатель, который заменяет клинически значимый исход, прямо характеризующий самочувствие пациента, его функциональное состояние, выживаемость [16, 17]. Суррогатные исходы не могут считаться эквивалентом клинических, пока не получено прямого доказательства их взаимосвязи (ассоциированности) [11].

Тезис-рекомендация – положение, отражающее порядок и правильность выполнения того или иного медицинского вмешательства, имеющего доказанную эффективность и безопасность.

Уровень достоверности доказательств – степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [6].

Уровень убедительности рекомендаций – степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [6].

Уровень GPP – сложившаяся клиническая практика,

1. Этапы оценки уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций

В соответствии с «Методическими рекомендациями по разработке и актуализации клинических рекомендаций» ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России тезисы-рекомендации в КР должны сопровождаться ссылкой на источник литературы и указанием УДД и УУР данного тезиса-рекомендации в соответствии с едиными шкалами УДД и УУР, описанными в настоящих методических рекомендациях. Подробная информация об основных принципах разработки КР и формирования тезисов-рекомендаций представлена в «Методических рекомендациях по разработке и актуализации клинических рекомендаций» ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России.

Для оценки УДД и УУР по каждому тезису-рекомендации должен быть выполнен отдельный систематический обзор доказательств эффективности и/или безопасности медицинского вмешательства (далее – систематический обзор доказательств), описанного Рабочей группой в тезисе-рекомендации, и включающий следующие этапы:

1. Определение критериев поиска и отбора публикаций о клинических исследованиях (КИ) эффективности и/или безопасности медицинского вмешательства, описанного в тезисе-рекомендации.
2. Систематический поиск и отбор публикаций о КИ в соответствии с определёнными ранее критериями.
3. Определение УДД и УУР на основании результатов систематического поиска и отбора публикаций о КИ.

Все этапы выполнения систематического обзора заносятся в письменный отчет, оформленный в соответствии с разделом 4 Методических рекомендаций по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России [18].

Следует отметить, что для тезисов-рекомендаций, относящихся к сбору жалоб и анамнеза пациента, физикальному осмотру пациента, а также характеризующих организацию медицинской помощи (организацию медицинского процесса) введено использование понятия «сложившаяся клиническая практика» (англ. good practice point, GPP) в случае, если для данного тезиса-рекомендации отсутствуют доказательства, полученные на основании результатов систематического поиска и отбора КИ. Подробная информация о правилах присвоения тезисам-рекомендациям уровня GPP представлена в разделе 8 настоящих методических рекомендаций.

2. Определение критериев поиска и отбора публикаций о клинических исследованиях

2.1 Критерии поиска и отбора публикаций о КИ определяются в соответствии с клиническими вопросами, на которые отвечает тезис-рекомендация – «что делать?», «кому делать?», «с какой целью?». При формировании критериев поиска и отбора публикаций о КИ необходимо учитывать:

- сведения о популяции пациентов (кому делать?);
- сведения о медицинском вмешательстве, сформулированном в тезисе-рекомендации (что делать?);
- сведения об исходах применения медицинского вмешательства (с какой целью?);
- сведения об альтернативном медицинском вмешательстве (медицинской технологии сравнения) (при необходимости).

2.2 Критериями поиска и отбора публикаций о КИ в части сведений о популяции пациентов являются:

- название заболевания/синдрома/симптома;
- пол;
- возраст;
- стадия или тип течения заболевания;
- наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний;
- другие важные характеристики пациентов, относительно которых сформулирована тезис-рекомендация.

2.3 Критериями поиска и отбора публикаций о КИ в части сведений о медицинском вмешательстве являются:

- наименование медицинского вмешательства;
- другие важные характеристики медицинского вмешательства (например, использование лекарственного препарата (ЛП) только в комбинации с другими ЛП, сведения о лекарственной форме, способе введения, дозировке (или диапазоне дозировок), применении определенного типа медицинских изделий при выполнении хирургического вмешательства и т.д.).

2.4 Критериями поиска и отбора публикаций о КИ в части сведений об исходах, возникающих в результате применения медицинского вмешательства являются:

- критерии эффективности или безопасности изучаемых исходов;
- дополнительная информация, характеризующая исход (например, каким образом оценивается (определяется) исход).

3. Систематический поиск и отбор публикаций о клинических исследованиях в соответствии с определёнными ранее критериями

3.1 Систематический поиск и отбор публикаций о КИ проводится в соответствии с определёнными ранее критериями (см. раздел 2 настоящих методических рекомендаций).

3.2 Систематический поиск и отбор публикаций выполняются в несколько последовательных этапов:

1. Систематический поиск публикаций – выполняется двумя или более членами Рабочей группы по разработке/актуализации КР независимо друг от друга.
2. Отбор публикаций по результатам систематического поиска – выполняется двумя или более членами Рабочей группы по разработке/актуализации КР независимо друг от друга.
3. В случае возникновения разногласий относительно отбора КИ – достижение консенсуса между членами Рабочей группы по разработке/актуализации КР, осуществлявшими систематический поиск и отбор публикаций.

3.3 При выполнении систематического поиска публикаций о КИ должны соблюдаться следующие правила:

- поисковые запросы формируются на основании критериев поиска и отбора КИ;
- систематический поиск выполняется в двух или более электронных библиографических базах данных (например, базе данных PubMed, Кокрановской библиотеке, базе данных EMBASE, отечественной научной электронной библиотеке eLibrary.ru – основном источнике информации по исследованиям ЛПИ и медицинских изделий, зарегистрированных только на территории РФ). В качестве дополнительных источников информации могут использоваться:
 - регистры КИ (например, clinicaltrials.gov (<http://clinicaltrials.gov>) и [clinicaltrialsregister.eu](https://www.clinicaltrialsregister.eu) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>));
 - база данных Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (англ. Food and Drug Administration, FDA) Drugs@FDA;
 - Европейские отчёты по оценке лекарственного препарата (англ. European Public Assessment Report, EPAR) Европейского медицинского агентства (англ. European Medicines Agency, EMA).

3.4 При выполнении систематического отбора публикаций о КИ должны соблюдаться следующие правила:

- критериями отбора публикаций являются определённые ранее критерии поиска и отбора КИ;
- язык публикации не является критерием исключения публикации при выполнении систематического поиска и отбора.

3.5 Результаты систематического поиска и отбора публикаций о КИ заносятся в письменный отчет в соответствии с методическими рекомендациями Методическими рекомендациями по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России [18], в частности, должны быть приведены поисковые запросы для каждой базы данных (с указанием базы данных); общее количество ссылок на публикации, найденных в результате поиска в каждой базе данных; количество ссылок на публикации, рассмотренных для отбора; перечень КИ, отобранных для последующей оценки УДД и УУР; а также перечень исключённых публикаций с указанием причин исключения данных публикаций из систематического обзора.

4. Оценка уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций

4.1 При выполнении актуализации (пересмотра) КР или разработке новых КР оценка УДД и УУР проводится на основании единых шкал, представленных в разделах 5 и 6 настоящих методических рекомендаций (для диагностических вмешательств и лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств, соответственно).

4.2. Конвертация шкал (в том числе зарубежных) оценки УДД и УУР, использованных в предыдущих КР, в единые для РФ шкалы оценки УДД и УУР проводится в соответствии со шкалами, представленными в разделе 7 настоящих методических рекомендаций. После выполнения конвертации при дальнейшей актуализации таких КР для формирования каждого тезиса-рекомендации необходимо использовать единые шкалы, представленные в разделах 5 и 6 настоящих методических рекомендаций.

4.3 Оценка УДД и УУР на основании результатов систематического поиска и отбора публикаций о КИ проводится последовательно в 2 этапа:

- 1) Определение УДД на основании найденных по итогам систематического поиска КИ наиболее высокого дизайна (дизайна КИ, обеспечивающего наиболее достоверные доказательства) в соответствии с едиными для РФ шкалами.
- 2) Определение УУР на основании КИ наиболее высокого дизайна, использованных при оценке УДД, и в соответствии с едиными для РФ шкалами.

4.4 Оценка УДД и УУР для диагностических вмешательств проводится в соответствии с методикой, представленной в разделе 5 настоящих методических рекомендаций.

4.5. Оценка УДД и УУР для лечебных, профилактических вмешательств и реабилитационных мероприятий проводится в соответствии с методикой, описанной в разделе 6 настоящих методических рекомендаций.

4.6 Тезисы-рекомендации могут носить как положительный характер (рекомендовать вмешательство), так и отрицательный характер (не рекомендовать вмешательство). Формулирование тезисов-рекомендаций, носящих отрицательный характер, и их интерпретация осуществляются в соответствии с теми же принципами, что и для положительных рекомендаций.

5. Определение уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для диагностических вмешательств

5.1 Определение уровня достоверности доказательств для диагностических вмешательств

5.1.1 Определение УДД для диагностических вмешательств проводится последовательно в 3 этапа:

1. Определение дизайна всех КИ, отобранных в результате систематического поиска и отбора публикаций о КИ.
2. Выбор КИ, обеспечивающего наиболее достоверные доказательства (далее – КИ наиболее высокого дизайна), или совокупности исследований такого дизайна, отобранных в результате систематического поиска и отбора публикаций о КИ, в соответствии с иерархией дизайнов КИ (табл. 1).
3. Определение УДД на основании КИ наиболее высокого дизайна или совокупности КИ такого дизайна в соответствии со шкалой оценки УДД для диагностических вмешательств (табл. 1).

Таблица 1. Шкала оценки УДД для диагностических вмешательств

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	систематические обзоры исследований с контролем референсным методом ¹
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом

¹ Общепринятым стандартом КИ диагностических вмешательств является одномоментный дизайн исследования, в котором к каждому включённому пациенту параллельно и в одинаковых условиях применяются исследуемый диагностический метод и референсный метод, являющийся «золотым стандартом» диагностики изучаемого заболевания или состояния, при этом исследуемый и референсный методы должны применяться независимо друг от друга (т.е. исследуемый метод не может быть частью референсного) и должны интерпретироваться исследователем без знания результатов применения другого метода (рекомендуется использовать ослепление) [19].

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Процесс определения УДД для диагностических вмешательств в графическом виде представлен на рис. П1 Приложения.

5.1.2 В случае, если КИ наиболее высокого дизайна является систематический обзор (или несколько систематических обзоров), и при этом найдены КИ, не вошедшие в данный систематический обзор по причине более поздней даты публикации, то:

- необходимо оценить, отличаются ли выводы найденного систематического обзора и КИ, не вошедших в него, по исходам, включенным в критерии систематического поиска и отбора публикаций;
- в случае, если выводы отобранного систематического обзора (или нескольких систематических обзоров) и не включенных в него КИ, оценивающих клиническую эффективность и/или безопасность изучаемого диагностического вмешательства не отличаются, то для определения УДД и последующего определения УУР используется отобранный систематический обзор;
- в случае, если выводы отобранного систематического обзора (или нескольких систематических обзоров) и не включенных в него КИ, оценивающих клиническую эффективность и/или безопасность изучаемого диагностического вмешательства отличаются, то для определения УДД и последующего определения УУР используется совокупность отдельных КИ как включенных в систематический обзор, так и дополнительно найденных.

5.2 Определение уровня убедительности рекомендаций для диагностических вмешательств

5.2.1 Определение УУР для диагностических вмешательств включает следующие этапы:

- 1) Оценка методологического качества КИ, на основании которых оценивался УДД (т.е. для КИ или совокупности КИ наиболее высокого дизайна, отобранных по итогам систематического поиска и отбора публикаций – согласно иерархии дизайнов КИ, представленной в табл. 1).
- 2) В случае, если УДД оценивался на основании более одного КИ проводится оценка согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД (т.е. для совокупности КИ наиболее высокого дизайна, отобранных по итогам

систематического поиска и отбора публикаций – согласно иерархии дизайнов КИ, представленной в табл. 1).

- 3) Определение УУР на основании методологического качества и согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД (табл. 2).

Таблица 2. Шкала определения УУР для диагностических вмешательств

УУР	Расшифровка
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

При оценке УУР для тезиса-рекомендации рекомендуется учитывать размер эффекта диагностического вмешательства, а также оценку «соотношения пользы и вреда» рассматриваемого диагностического вмешательства с указанием на методику, согласно которой оценивалось «соотношение пользы и вреда», указывать, как оценка данных параметров повлияла на оценку УУР.

Алгоритм определения УУР для диагностических вмешательств представлен на рис. П2 Приложения.

5.2.2 При определении УУР для диагностических вмешательств методологическое качество КИ оценивается по опубликованной русскоязычной версии соответствующего вопросника [19], в основе которой лежит методика QUADAS [20].

Методологическое качество исследований диагностических вмешательств можно оценить только для доказательств с УДД 1-3. Доказательства с УДД 3 не получают высокого методологического качества согласно вопроснику по оценке методологического качества одномоментных исследований [19], поэтому тезисам-рекомендациям с УДД 3 может быть присвоен только УУР В или С. Доказательства с УДД 4 не получают высокого или удовлетворительного методологического качества согласно опроснику методологического качества одномоментных исследований [19], поэтому УДД 4 может быть присвоен только УУР С. Доказательства с УДД 5 являются доказательствами самого низкого качества, поэтому они не могут иметь никакой другой УУР, кроме С (табл. 3). Возможные комбинации УДД и УУР для диагностических вмешательств представлены в таблице 3.

5.2.3 В случае, если выбрано более одного КИ наиболее высокого дизайна, при определении УУР оценивается согласованность результатов отдельных исследований, отобранных для оценки УДД и последующей оценки УУР. Результаты КИ считаются

согласованными, если во всех КИ выявлено одинаковое направление эффекта, и как следствие – сделаны однонаправленные выводы, то есть преимущество вмешательства А перед вмешательством В выявлено во всех КИ наиболее высокого дизайна. Если оценивается одно КИ, то критерий согласованности не учитывается.

5.2.4 УУР определяется на основании методологического качества КИ, согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД. Возможные комбинации УДД и УУР для диагностических вмешательств представлены в табл. 3.

Таблица 3. Возможные комбинации УДД и УУР для диагностических вмешательств

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый УУР
1=Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры исследований с контролем референсным методом	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
2=Отдельные исследования с контролем референсным методом	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
3=Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество;	В

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый УУР
методом, не являющимся независимым от исследуемого метода	2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
4=Несравнительные исследования, описание клинического случая		С
5=Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов		С

*Если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается.

6. Определение уровня достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

6.1 Определение уровня достоверности доказательств для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

6.1.1 Определение УДД для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств проводится последовательно в 3 этапа:

- 1) Определение дизайна всех КИ, отобранных в результате систематического поиска и отбора публикаций о КИ.
- 2) Выбор КИ дизайна, обеспечивающего наиболее достоверные доказательства (далее – наиболее высокого дизайна), или совокупности исследований такого дизайна, отобранных в результате систематического поиска и отбора публикаций о КИ, в соответствии с иерархией дизайнов КИ (табл. 4).
- 3) Определение УДД на основании КИ наиболее высокого дизайна или совокупности КИ такого дизайна в соответствии со шкалой оценки УДД для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств (табл. 4).

Таблица 4. Шкала определения УДД для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»

5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов
---	---

Алгоритм определения УДД для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств представлен на рис. ПЗ Приложения.

6.1.2 В случае, если КИ наиболее высокого дизайна является систематический обзор (или несколько систематических обзоров) с применением мета-анализа, и при этом найдены КИ, не вошедшие в данный систематический обзор по причине более поздней даты публикации, необходимо оценить, отличаются ли выводы найденного систематического обзора и КИ, не вошедших в него, по исходам, удовлетворяющим критериям систематического поиска и отбора публикаций:

- в случае, если выводы отобранного систематического обзора исследований любого дизайна с применением мета-анализа (или нескольких таких систематических обзоров) и не включенных в него КИ не отличаются, то для определения УДД и последующего определения УУР используется отобранный систематический обзор исследований с применением мета-анализа;
- в случае, если выводы отобранного систематического обзора исследований любого дизайна с применением мета-анализа (или нескольких таких систематических обзоров) и не включенных в него КИ отличаются, необходимо выполнить повторное обобщение результатов исследований с учетом найденных КИ (т.е. выполнить повторный мета-анализ, в который будут включены КИ, не вошедшие в систематический обзор исследований любого дизайна с применением мета-анализа, опубликованный ранее).

6.1.3 В случае, если исследованием наиболее высокого дизайна является систематический обзор без применения мета-анализа, то для определения УДД используются отдельные исследования, включённые в данный систематический обзор, согласно их дизайну.

6.2 Определение уровня убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

6.2.1 Определение УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств при формировании каждого тезиса-рекомендации проводится с учетом важности исходов и включает следующие этапы:

- 1) Оценка методологического качества КИ, на основании которых оценивался УДД (т.е. для КИ или совокупности КИ наиболее высокого дизайна, отобранных по итогам систематического поиска и отбора публикаций) – согласно иерархии дизайнов КИ, представленной в табл. 5.
- 2) В случае, если УДД оценивался на основании более одного КИ, проводится оценка согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД (т.е. для

совокупности КИ наиболее высокого дизайна, отобранных по итогам систематического поиска и отбора публикаций согласно иерархии дизайнов КИ, представленной в табл. 5).

- 3) Оценка важности исходов применения лечебного, реабилитационного, профилактического вмешательства.
- 4) Определение УУР на основании методологического качества, согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД, и важности исходов (табл. 5).

Таблица 5. Шкала определения УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических, вмешательств

УУР	Расшифровка
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

При оценке УУР для тезиса-рекомендации рекомендуется также учитывать размер эффекта медицинского вмешательства, а также оценку «соотношения пользы и вреда» рассматриваемого медицинского вмешательства с указанием на методику, согласно которой оценивалось «соотношение пользы и вреда», а также указывать, как оценка данных параметров повлияла на оценку УУР.

Процесс определения УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств в графическом виде представлен на рис. П4 Приложения.

6.2.2 Методологическое качество КИ необходимо оценивать в зависимости от их дизайна. Рекомендуемыми русскоязычными вопросниками для оценки методологического качества КИ являются:

- для систематических обзоров с применением мета-анализа – методика [21], являющейся русскоязычной версией опросника AMSTAR [22];
- для РКИ – методика [23], в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сообщества [24];
- для когортных исследований и исследований «случай-контроль» – методики [25], являющиеся русскоязычной версией шкалы Ньюкасл-Оттава [26].

Оценка методологического качества является возможной только для УДД 1-3 (табл. 7). Доказательства с УДД 4 и 5 являются доказательствами самого низкого качества, поэтому они не могут иметь никакой другой УУР, кроме С (табл. 7).

6.3 При определении УУР оценивается согласованность результатов отдельных исследований, отобранных для оценки УДД и последующей оценки УУР. Результаты КИ считаются согласованными, если во всех КИ выявлено одинаковое направление эффекта, и как следствие – сделаны односторонние выводы о преимуществе вмешательства А перед вмешательством В, в случае, если КИ наиболее высокого дизайна более одного. Если оценивается одно КИ, то критерий согласованности не учитывается.

6.4 Исходы, наблюдаемые у пациентов в результате применения медицинского вмешательства, должны быть определены как важные и неважные. К важным исходам относятся все клинические («конечные») исходы и суррогатные исходы, оцененные по валидизированным шкалам и/или суррогатные исходы, для которых доказана связь (ассоциированность²) с клиническими («конечными») исходами по результатам КИ. Перечень важных и неважных исходов представлен в табл. 6.

Таблица 6. Важные и неважные исходы для определения УУР

Вид исхода	Перечень исходов	Комментарий
Важный исход	Смерть, рецидив, ремиссия, качество жизни (QALY и валидизированные опросники, например, EQ-5D), инвалидизация, продолжительность госпитализации, частота нежелательных явлений, частота применения терапии спасения, частота достижения контроля болевого синдрома, частота оперативных вмешательств, частота возникновения осложнений и проч.	Клинические («конечные») исходы
	Показатели валидизированных ³ клинических шкал, которые возможно перевести в бинарные исходы	Например, рецидив по критериям RECIST в онкологии, шкалы в ревматологии (напр., ACR, ASAS и др.), оценка комы по GLASGO, шкала депрессии Бека и Гамильтона и др.

² Связь (ассоциированность) суррогатного исхода с клиническим («конечным») исходом должна быть доказана на основе результатов КИ с помощью использования взвешенной линейной регрессионной модели (англ. weighted linear regression model) и коэффициента детерминации R^2 , который может принимать значения от 0 до 1, где: 0 – отсутствие зависимости/корреляции суррогатного исхода от клинического («конечного») исхода; 1 – полная зависимость/корреляция суррогатного исхода от клинического («конечного») исхода. Рекомендуется интерпретировать значение коэффициент детерминации R^2 от $\geq 0,50$ до $< 0,80$ как приемлемую корреляцию, значение коэффициента детерминации $R^2 \geq 0,80$ как значительную корреляцию суррогатного исхода с клиническим «конечным» исходом.

³ Валидизированные шкалы – шкалы, имеющие многолетний опыт применения, используемые в качестве «золотого стандарта» диагностики и оценки исходов заболевания.

Вид исхода	Перечень исходов	Комментарий
	Показатели невалидизированных клинических шкал, лабораторные показатели, субъективные оценки пациентов (в т.ч. по визуальными аналоговым шкалам), продолжительность симптомов при условии наличия клинических исследований, подтверждающих ассоциированность рассматриваемого исхода с клиническими («конечными») исходами	Примеры: артериальное давление при сердечно-сосудистых заболеваниях, уровень гликированного гемоглобина при сахарном диабете 2 типа, полный морфологический ответ при раке молочной железы и др.
Неважный исход	Показатели невалидизированных клинических шкал, лабораторные показатели, субъективные оценки пациентов (в т.ч. по визуальными аналоговым шкалам), продолжительность симптомов – суррогатные исходы при отсутствии клинических исследований, подтверждающих ассоциированность с клиническими («конечными») исходами	Любые суррогатные исходы, связь (ассоциированность) которых с клиническими («конечными») исходами не доказана или не изучалась

6.5 УУР определяется на основании методологического качества КИ, согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД, и важности исходов, наблюдаемых у пациентов в результате применения лечебного, реабилитационного, профилактического вмешательства. Возможные комбинации УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств (с учетом важности исходов) представлены в табл. 7.

Таблица 7. Комбинации УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств (с учетом важности исходов)

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый УУР
1=Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры РКИ с применением мета-анализа	Одновременное выполнение трех условий: 1. Все рассматриваемые исходы являются важными; 2. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 3. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все рассматриваемые исходы являются важными; 2. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 3. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все рассматриваемые исходы являются неважными; 2. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 3. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый УУР
2=отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа	Одновременное выполнение трех условий: 1. Все рассматриваемые исходы являются важными; 2. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 3. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все рассматриваемые исходы являются важными; 2. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 3. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все рассматриваемые исходы являются неважными; 2. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 3. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
3=Нерандомизированные сравнительные исследования в т.ч. когортные исследования	Одновременное выполнение трех условий: 1. Все рассматриваемые исходы являются важными; 2. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 3. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все рассматриваемые исходы являются важными; 2. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 3. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все рассматриваемые исходы являются неважными; 2. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 3. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
4=Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев		С
5=Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия (доклинические исследования) или мнение экспертов		С

*Если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается.

7. Конвертация ранее использованных шкал оценки уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций в разработанную единую шкалу

7.1 Примеры конвертации существующих шкал оценки УДД и УУР в разработанную единую шкалу представлены в Приложении в табл. П5-П9. Во всех рассмотренных примерах в оригинальных шкалах не учитывается критерий важности/неважности исхода, что приводит к тому, что «прямая конвертация» (без дополнительных временных и трудовых затрат) оригинальных шкал УУР в шкалу, описанную в настоящих методических рекомендациях, не будет являться возможной т.к. для оценки важности исхода фактически необходимо будет провести повторный систематический обзор доказательств.

7.2 Процесс конвертации УДД из ранее использованных шкал для любых медицинских вмешательств не отличается от определения УДД, представленного в настоящих методических рекомендациях (разделы 5 и 6).

7.3 Процесс конвертации УУР из ранее использованных шкал для диагностических вмешательств не отличается от определения УУР для диагностических вмешательств, представленного в настоящих методических рекомендациях (раздел 5).

7.4 При конвертации УУР из ранее использованных шкал для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств важность исходов может не учитываться в случае, если важность исходов не учитывалась в подлежащих конвертации шкалах. В таком случае используется шкала оценки УУР, представленная в настоящем разделе.

В случае, если в подлежащих конвертации шкалах был использован критерий оценки важности исходов для определения УДД и/или УУР, для конвертации используются шкалы, представленные в разделе 6 настоящих методических рекомендаций.

7.5 Определение УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических и вмешательств при конвертации в существующую шкалу включает следующие этапы:

- 1) Оценка методологического качества КИ, на основании которых оценивался УДД (т.е. для КИ или совокупности КИ наиболее высокого дизайна, отобранных по итогам систематического поиска и отбора публикаций – согласно иерархии дизайнов КИ, представленной в табл. 4).
- 2) В случае, если УДД оценивался на основании более одного КИ, проводится оценка согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД (т.е. для совокупности КИ наиболее высокого дизайна, отобранных по итогам систематического поиска и отбора публикаций – согласно иерархии дизайнов КИ, представленной в табл. 4).

3) Определение УУР на основании методологического качества и согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД (табл. 8)

Таблица 8. Шкала определения УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств (без учёта важности исходов)

УУР	Расшифровка
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

7.6 При конвертации существующих шкал УУР определяется на основании методологического качества КИ, согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД. Возможные комбинации УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств (без учета важности исходов) представлены в табл. 9.

Таблица 9. Комбинации УДД и УУР для лечебных, профилактических вмешательств и реабилитационных мероприятий (без учёта важности исходов)

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый УУР
1=Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры РКИ с применением мета-анализа	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	С
2=отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество;	В

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый УУР
	2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
3=Нерандомизированные сравнительные исследования в т.ч. когортные исследования	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
4=Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев		С
5=Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия (доклинические исследования) или мнение экспертов		С

*Если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается.

8. Сложившаяся клиническая практика (GPP)

8.1 Уровень «GPP» (сложившаяся клиническая практика) может быть присвоен только по итогам систематического поиска и отбора публикаций о КИ.

8.2 Уровень GPP может быть присвоен только:

- тезисам-рекомендациям, относящимся к сбору жалоб и анамнеза пациента, физикальному осмотру пациента, а также характеризующим организацию медицинской помощи (организацию медицинского процесса), в случае, если следование тезису-рекомендации с уровнем «GPP» не приводит к существенному увеличению затрат за законченный случай оказания медицинской помощи пациенту;
- тезисам-рекомендациям для медицинских вмешательств, для оценки эффективности и/или безопасности которых в силу этических причин (например, экстренная терапия и др.) невозможно выполнение КИ более высокого дизайна, чем несравнительные исследования, описания клинических случаев или серии случаев.

8.3 GPP может быть присвоен тезисам-рекомендациям только в следующих случаях:

- в случае, если для медицинского вмешательства, описанного в тезисе-рекомендации, отсутствуют доказательства эффективности и/или безопасности (по результатам систематического поиска и отбора публикаций о КИ, не найдено ни одного КИ эффективности и/или безопасности медицинского вмешательства, описываемого в тезисе-рекомендации);
- в случае, если по результатам систематического поиска и отбора публикаций о КИ, найдены публикации только о несравнительных исследованиях, описания клинических случаев или серии случаев и выполнение КИ более высокого дизайна невозможно в силу этических причин.

8.4. Тезисам-рекомендациям, относящихся к применению лекарственных препаратов, не может быть присвоен уровень GPP, кроме случаев, описанных в пункте 8.2. В случае отсутствия доказательств эффективности и безопасности лекарственных препаратов рассматриваемому тезису-рекомендации должен быть присвоен УДД и УУР, соответствующий «экспертному мнению» в соответствии со шкалами, представленными в разделе 6 настоящих методических рекомендациях.

8.5 Уровень GPP не может быть включен ни в один из УДД, а также не требует определения УУР (по причине отсутствия доказательной базы).

8.6 В случае, если при пересмотре КР для тезиса-рекомендации, отмеченного как GPP, по итогам систематического поиска будет найдено КИ любого дизайна, данный тезис-рекомендация должен получить соответствующие УДД и УУР в соответствии со шкалами, представленными в настоящих методических рекомендациях (разделы 5 и 6) – за исключением тезисов-рекомендаций, для которых выполнение КИ более высокого дизайна, нежели несравнительные исследования, описание клинических случаев или серии случаев невозможно в силу этических причин.

8.7 Решение о присвоении тезису-рекомендации уровня GPP должно осуществляться на основе консенсуса всех членов РГ по разработке/актуализации КР, результаты достижения консенсуса должны быть запротоколированы в соответствии с Приложением ... настоящих методических рекомендаций.

9. Интерпретация уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций тезиса-рекомендации

9.1 Интерпретация уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для тезисов-рекомендаций о диагностических вмешательствах

9.1.1 Иерархия качества доказательств для диагностических вмешательств представлена в таблице 10. Качество доказательств для диагностических вмешательств изменяется в прямой зависимости от дизайна КИ, согласно иерархии дизайнов КИ, представленной в табл. 1, и его методологического качества: систематический обзор исследований одномоментного дизайна низкого методологического качества (1С) будет предоставлять доказательства более высокого качества, нежели отдельные исследования одномоментного дизайна высокого методологического качества (2А) и т.д.

Таблица 10. Иерархия качества доказательств для диагностических вмешательств

Шкала УДД+УУР	Качество доказательств
1А	
1В	
1С	
2А	
2В	
2С	
3В	
3С	
4С	
5С	

9.1.2 Интерпретация итогового сочетания УДД и УУР проводится в зависимости от качества доказательств для диагностических вмешательств медицинскими работниками, организаторами здравоохранения и пациентами в соответствии с табл. 11.

Таблица 11. Интерпретация качества доказательств для диагностических вмешательств

Качество доказательств	Интерпретация медицинским работником	Качество доказательств	Интерпретация организатором здравоохранения	Качество доказательств	Интерпретация пациентом
GPP	Практически все врачи, обладающие полной информацией о вмешательстве, будут придерживаться рекомендации	GPP	Практически все организаторы здравоохранения будут придерживаться рекомендации при принятии управленческих решений (внедрение, использование, контроль), но с учетом клинко-экономической эффективности вмешательства	GPP	Практически все пациенты, обладающие полной информацией о вмешательстве, будут придерживаться рекомендации
1А		1А		1А	
1В		1В		1В	
1С		1С		1С	
2А		2А		2А	

Качество доказательств	Интерпретация медицинским работником	Качество доказательств	Интерпретация организатором здравоохранения	Качество доказательств	Интерпретация пациентом
2B	противопоказаний, непереносимости, отсутствие доступности) вмешательства с более высоким качеством доказательств	2B		2B	
2C	Врачам следует более тщательно рассмотреть и учесть жизненные ценности и предпочтения пациентов, прежде чем рекомендовать применение вмешательства	2C	Большинство организаторов здравоохранения не будет придерживаться рекомендации при принятии управленческих решений (внедрение, использование, контроль)	2C	Большинство пациентов, обладающих полной информацией о вмешательстве, будут придерживаться рекомендации, но все же значительная часть пациентов сделает альтернативный выбор
3B		3B		3B	
3C		3C		3C	
4C		4C		4C	
5C		5C		5C	

9.2 Интерпретация уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для тезисов-рекомендаций о лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательствах

9.2.1 Иерархия качества доказательств для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств представлена в таблице 12.

Таблица 12. Иерархия качества доказательств для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

Шкала УДД+УУР	Качество доказательств
1A	
1B, 2A	
2B, 3A	
1C, 3B	
2C, 3C	
4C	
5C	Доказательства самого низкого качества

9.1.2 Интерпретация итогового сочетания УДД и УУР проводится в зависимости от качества доказательств для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств медицинскими работниками, организаторами здравоохранения и пациентами в соответствии с табл. 13.

Таблица 13. Интерпретация качества доказательств для лечебных, профилактических, хирургических вмешательств и реабилитационных мероприятий

Качество доказательств	Интерпретация медицинским работником	Качество доказательств	Интерпретация организатором здравоохранения	Качество доказательств	Интерпретация пациентом
GPP	Практически все врачи, обладающие полной информацией о вмешательстве, будут придерживаться рекомендации	GPP	Практически все организаторы здравоохранения будут придерживаться рекомендации при принятии управленческих решений (внедрение, использование, контроль), но с учетом клинико-экономической эффективности вмешательства	GPP	Практически все пациенты, обладающие полной информацией о вмешательстве, будут придерживаться рекомендации
1A		1A		1A	
1B, 2A		1B, 2A		1B, 2A	
2B, 3A		2B, 3A		2B, 3A	
1C, 3B	Придерживаться рекомендации будет большинство врачей, обладающих полной информацией о вмешательстве, в случае отсутствия и невозможности выполнения (наличия противопоказаний, непереносимости, отсутствия доступности) вмешательств с более высоким качеством доказательств	1C, 3B	Большинство организаторов здравоохранения не будет придерживаться рекомендации при принятии управленческих решений (внедрение, использование, контроль)	1C, 3B	Большинство пациентов, обладающих полной информацией о вмешательстве, будут придерживаться рекомендации, но все же значительная часть пациентов делает альтернативный выбор
2C, 3C	Врачам следует более тщательно рассмотреть и учесть жизненные ценности и предпочтения пациентов, прежде чем рекомендовать им применение вмешательства	2C, 3C		2C, 3C	
4C		4C		4C	
5C		5C		5C	

Список литературы

1. SIGN 50: A guideline developer's handbook Quick reference guide November 2015 [Электронный источник]. Режим доступа: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
2. Antman E, Lau J, Kupelnick B. et al. A comparison of results of meta-analyses of randomized controlled trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. JAMA 1992;268:240-8.
3. Mulrow C. Rationale for systematic reviews. BMJ 1994;309:597-9.
4. Field M.J., Lohr K.N. (Eds). Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program, Institute of Medicine, Washington, DC: National Academy Press, 1990.
5. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
6. Андреева Н. С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. et al. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – №. 4. – С. 10-24.
7. OCEBM Levels of Evidence [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.cebm.net/ocbml-levels-of-evidence/>
8. Guyatt G. et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011 Apr; 64 (4): 383-94.
9. Howick J.H. The Philosophy of Evidence-based Medicine. Wiley. p. 15. ISBN 978-1-4443-4266-6.
10. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996, January; 312 (7023): 71–72.
11. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М. МедиаСфера, 1998, 352 стр.
12. Эпидемиологический словарь, 4-е издание. Под редакцией Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. Москва, 2009, 316 стр.
13. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТР 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.
14. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств».
15. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica-M., Медисфера, 2006.-312 с.
16. Schlessman J.J. Case-Control Studies; Design, Conduct, Analysis. New York: Oxford University Press, 1982.

17. Temple R.J. A regulatory authority's opinion about surrogate endpoints. In: Nimmo W.S., Tucker G.T., eds. *Clinical Measurement in Drug Evaluation*. New York: J Wiley; 1995.
18. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. et al. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России [Электронный источник]. Режим доступа: <http://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-E%60B-23.12.2016.pdf>
19. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Оценка риска систематических ошибок в одномоментных исследованиях диагностических тестов: русскоязычная версия вопросника QUADAS. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* – 2017. – №. 1. – С. 11-14. (URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_28991387_31475198.pdf)
20. Reitsma J.B., Rutjes A.W.S., Whiting P. et al. Chapter 9: Assessing methodological quality. In: Deeks J.J., Bossuyt P.M., Gatsonis C. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.0*. The Cochrane Collaboration, 2009 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://srdta.cochrane.org>
21. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Мета-анализы и оценка их методологического качества. Русскоязычная версия вопросника AMSTAR. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* №1, 2016 стр. 10-16 (URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_25793430_24358804.pdf)
22. Shea B.J., Grimshaw J.M., Wells G.A. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15;7:10.
23. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2015 – 1 (19), стр. 9-17. (URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_23695212_57545754.pdf)
24. *Cochrane handbook*, Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://handbook.cochrane.org/>
25. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. *Медицинские технологии. Оценка и выбор,* 2016, №3, стр. 14-19. (URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_26710963_27517373.pdf)
26. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Приложение 1. Алгоритмы определения УДД и УУР

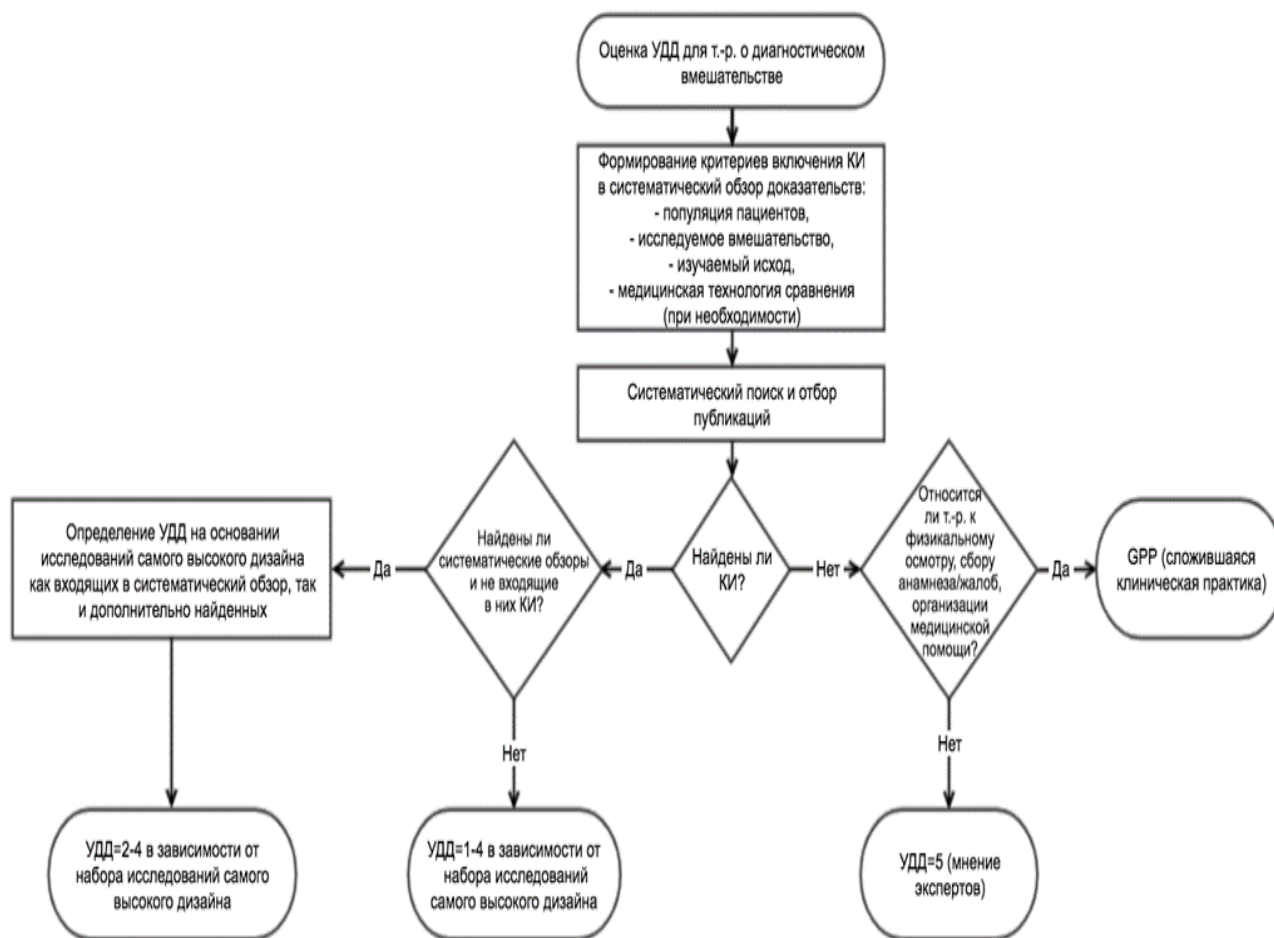


Рисунок П1. Алгоритм определения УДД для диагностических вмешательств

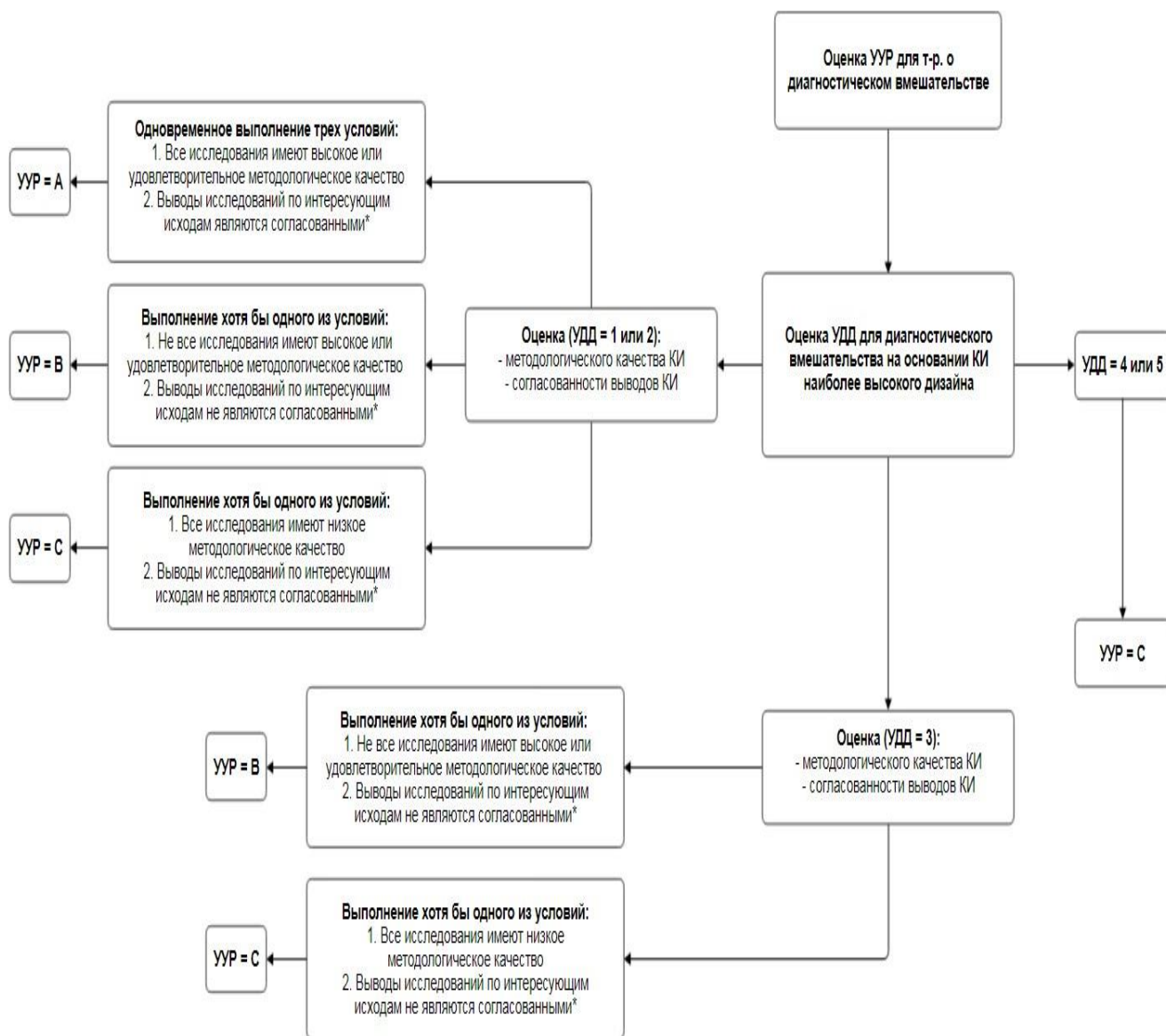


Рисунок П2. Процесс определения УУР для диагностических вмешательств

*Если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается.

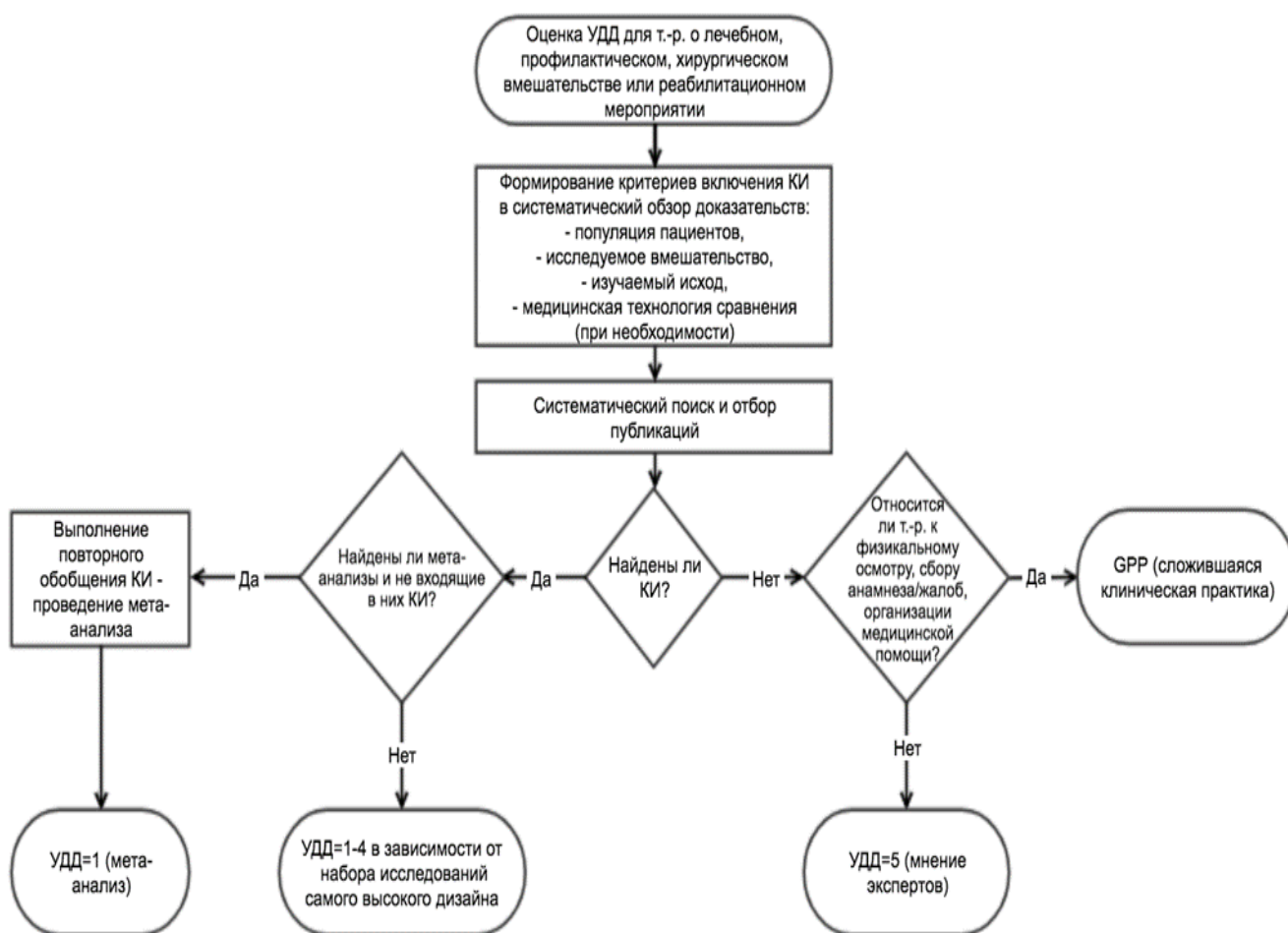


Рисунок ПЗ. Процесс определения УДД для лечебных, профилактических, хирургических вмешательств и реабилитационных мероприятий

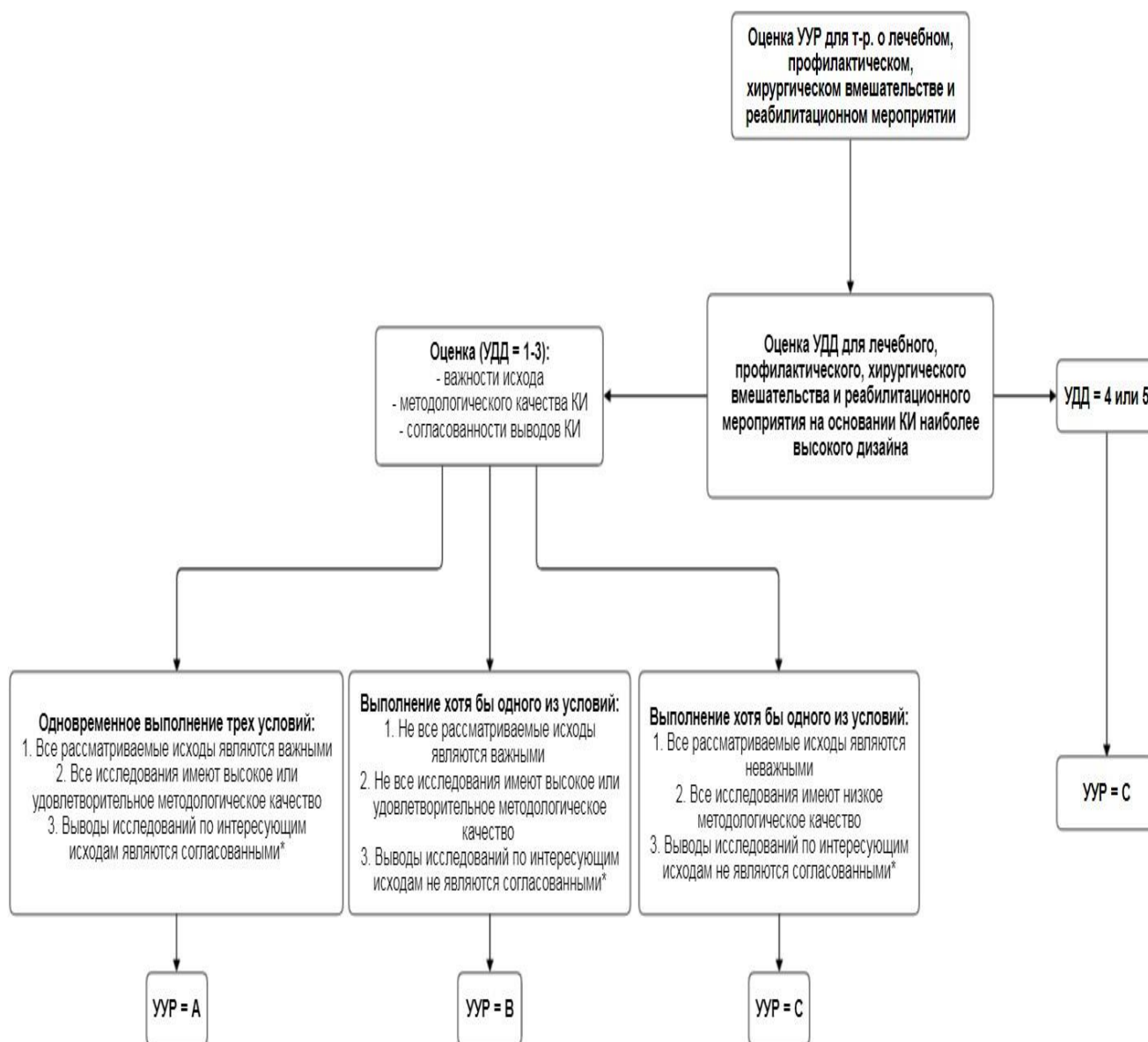


Рисунок П4. Процесс определения УУР для лечебных, профилактических, хирургических вмешательств и реабилитационных мероприятий

*Если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается.

**Приложение 2. Примеры конвертации существующих шкал оценки
УДД и УУР в единые для РФ шкалы, описанные в настоящих
методических рекомендациях**

Пример 1**Таблица П5. Конвертация УДД: пример 1**

Уровень достоверности – источник	Тип данных – источник	Шкала УДД
1a	Мета анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)	1
1b	Хотя бы одно РКИ	1 или 2
2a	Хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации	3
2b	Хотя бы одно хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование	3
3	Хорошо выполненные не экспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль»	4
4	Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета	5

Таблица П6. Конвертация УУР: пример 1

Уровень убедительности - источник	Основание рекомендации - источник	Шкала УУР
А	Основана на клинических исследованиях хорошего качества, по своей тематике непосредственно применимых к данной специфической рекомендации, включающих по меньшей мере одно РКИ	А или В – в зависимости от методологического качества и согласованности
В	Основана на результатах клинических исследований хорошего дизайна, но без рандомизации	А или В – зависит от методологического качества и согласованности
С	Составлена при отсутствии клинических исследований хорошего качества, непосредственно применимых к данной рекомендации	С

Пример 2**Таблица П7. Конвертация УДД: пример 2**

Уровни доказательств - источник	Описание - источник	Шкала УДД
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском	1 или 2 – в зависимости от

	систематических ошибок	дизайна
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок	1 или 2 – в зависимости от дизайна
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок	1 или 2 – в зависимости от дизайна
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи	3
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи	3
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи	3
3	Неаналитические исследования (пример: описания случаев, серий случаев)	4
4	Мнение экспертов	5

Таблица П8. Конвертация УУР: пример 2

Сила - источник	Описание - источник	Шкала УУР
А	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов Или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов	А⁴
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+	А или В

⁴ Здесь и далее по шкале УУР: авторами КР согласно шкале, должен был оцениваться риск систематических ошибок. Если принять допущение о том, что он был оценен верно, конвертация УУР возможна.

C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оценённые как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оценённых как 2++	A или B
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оценённых как 2+	B или C

Пример 3

Таблица П9. Конвертация УДД/УУР: пример 3

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций	Шкала УДД и УУР
1A Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчётливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надёжные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений	УДД: 1 или 2 (если «неопровержимые доказательства» = РКИ и МА) УУР: A (если не учитываются затраты)
1B Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчётливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев	УДД: 1 или 2 (если «веские основания» = РКИ и МА) УУР: B (если не учитываются затраты)

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций	Шкала УДД и УУР
		соотношения пользы и риска и могут изменить ее.		
1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределённая.	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества	УДД: 2-4 УУР: С – если обсервационные исследования являются нерандомизированными сравнительными исследованиями); в случае РКИ, выполненных с существенными недостатками (т.е. низкого методологического качества); если обсервационные исследования являются несравнительными исследованиями; если представлено описание бессистемного клинического опыта (описание клинического случая) (если не учитываются затраты)
2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надёжные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтверждённые другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.	УДД: 1 или 2 (если неопровержимые данные» = РКИ и МА) УУР: В (если не учитываются затраты)
2В Слабая рекомендация, основанная на	Польза сопоставима с рисками и осложнениями,	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в	УДД: 2-5 УУР: В (если не учитываются затраты)

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций	Шкала УДД и УУР
доказательствах умеренного качества	однако в этой оценке есть неопределённость.	существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.	определённых ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.	
2C Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.	УДД: 2-4 УУР: C – если наблюдательные исследования являются нерандомизированными сравнительными исследованиями); в случае РКИ, выполненных с существенными недостатками (т.е. низкого методологического качества); если наблюдательные исследования являются несравнительными исследованиями; если представлено описание бессистемного клинического опыта (описание клинического случая) (если не учитываются затраты)

Приложение 3. Типовая форма протокола присвоения уровня «GPP»

Протокол присвоения уровня «GPP» тезис рекомендации

№

дата

1. Результаты систематического поиска и отбора публикаций о КИ:

2. Обоснование необходимости присвоения тезис-рекомендации уровня «GPP»:

2. Консенсус по присвоению рекомендации уровня «GPP» достигнут при участии:

№ п/п	ФИО	Должность	Место работы	Дополнительная информация

Заключение: тезису-рекомендации _____
присвоен уровень GPP.