

В.Л. Фейгин
Основы мета-анализа: теория и практика

Источник: Международный журнал медицинской практики 1999г.

Разновидностью научной деятельности можно считать проведение систематических обзоров литературы, в том числе мета-анализа [1]. Оно имеет большое значение для выбора наиболее эффективных лечебно-профилактических и диагностических вмешательств [2, 3]. Методика мета-анализа, появившаяся в конце 80-х годов, сегодня относится к одной из самых популярных и быстро развивающихся методик системной интеграции результатов отдельных научных исследований. Например, до 50% всех используемых в настоящее время в Великобритании методов лечения заболеваний внутренних органов основаны на результатах рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), а также соответствующих мета-анализов [4]. Международная эпидемиологическая ассоциация [5] характеризует мета-анализ как методику "объединения результатов различных исследований,складывающуюся из качественно го компонента (например, использование таких заранее определенных критериев включения в анализ, как полнота данных, отсутствие явных недостатков в организации исследования и т.д.) и количественного компонента (статистическая обработка имеющихся данных)". В известной монографии I. Chalmers и D.G. Altman "Систематические обзоры" мета-анализ определен как "количественный систематический обзор литературы ... или количественный синтез первичных данных с целью получения суммарных статистических показателей" [5].

Для чего нужны мета-анализы?

В настоящее время в мире ежегодно публикуется около 2 000 000 научных медицинских статей, не считая материалов многочисленных национальных и международных конференций, книг и т.д. В этой ситуации очевидна необходимость синтеза информации, представленной в виде обзора литературы по той или иной проблеме. Существующий до настоящего времени описательный подход к синтезу такой информации имеет основной недостаток — отсутствие систематичности, в описательных (несистематических, или качественных) обзорах не используются строго научные методы, которые обычно применяются при изложении данных научных исследований. В результате такие обзоры литературы трудно воспроизводимы и часто отражают лишь субъективное мнение их авторов. Эта проблема нередко усугубляется различными или даже противоречивыми результатами некоторых клинических исследований, а также недостаточным числом больных, участвующих в большинстве выполненных к настоящему времени РКИ, что обуславливает вероятность β -ошибки* в таких исследованиях. Классическим примером расхождения результатов описательного обзора литературы и ее систематического анализа (количественного анализа, или мета-анализа) служит публикация вывода лауреата Нобелевской премии профессора Л. Полинга о снижении заболеваемости простудой в результате применения аскорбиновой кислоты [6]. Этот вывод не был впоследствии подтвержден результатами соответствующего мета-анализа [7]. Во многих монографиях до сих пор содержатся рекомендации по профилактическому применению лидокаина при остром инфаркте миокарда, однако в опубликованном мета-анализе эффективность данного вмешательства не подтвердилась [2]. Рекомендации экспертов по использованию гепарина при остром ишемическом инсульте широко варьируют и порой диаметрально противоположны (одни рекомендуют стандартное использование гепарина, другие — полный отказ от него). В недавно проведенном мета-анализе показано, что положительный эффект гепаринотерапии пока нельзя считать окончательным установленным: хотя в результате данного лечения можно сохранить жизнь 66 из 1000 пролеченных больных с острым ишемическим инсультом, у 36 из этой тысячи возможен летальный исход [8]. В настоящее время отсутствуют данные РКИ об эффективности профилактического применения противосудорожных средств и использования кортикостероидов при субарахноидальном кровоизлиянии, а следовательно, нельзя рекомендовать широкое назначение этих препаратов всем больным с данным заболеванием [9], однако в ряде несистематических обзоров такие рекомендации по-прежнему содержатся [10]. Хотя неэффективность гемодилюции при остром ишемическом

инсульте уже доказана [11, 12], а убедительных доказательств эффективности применения пентоксифиллина [13] и теофиллина [14] не получено, эти препараты продолжают широко использоваться в России. Ярким примером как практической пользы, так и научной эффективности мета-анализа может служить создание специализированных инсультных отделений. Ни в одном из проведенных к настоящему времени 10 небольших РКИ эффективность лечения больных с инсультом в подобных отделениях не была подтверждена, но мета-анализ [15] показал, что в инсультных отделениях отношение шансов смерти или стойкой инвалидности к концу первого года заболевания ниже на 33%.

* β -ошибка, или ошибка второго рода — ложное утверждение об отсутствии значимого различия между эффективностью сравниваемых методов лечения, когда на самом деле они различаются.

Адрес для корреспонденции: проф. В.Л. Фейгин, Институт терапии СО РАМН, Новосибирский медицинский институт, 630003 Новосибирск, Владимировский спуск, 2а.

Установлено, что постоянно обновляемые мета-анализы* позволяют существенно сократить время между научным открытием и широким внедрением его результатов в практику здравоохранения. Классическим примером огромного практического значения кумулятивного мета-анализа служит опубликованный систематический обзор 33 клинических РКИ внутривенного введения стрептокиназы при остром инфаркте миокарда [3]. Авторы убедительно показали, что с помощью методики кумулятивного мета-анализа еще в 1973 г., т.е. почти за 20 лет до широкого внедрения в практику данного метода лечения, можно было бы выявить его эффективность (снижение летальности) при остром инфаркте миокарда.

К несомненным преимуществам мета-анализа относятся возможность увеличения статистической мощности исследования, а следовательно, точности оценки эффекта анализируемого вмешательства (это позволяет более точно, чем при анализе каждого отдельно взятого небольшого клинического исследования, определить категории больных, для которых применимы полученные результаты), а также относительно невысокая стоимость и оперативность его проведения. Правильно выполненный мета-анализ предполагает использование строго научных принципов (включая проверку какой-либо научной гипотезы, подробное и четкое изложение применявшихся при мета-анализе методов, в том числе статистических, достаточно подробное изложение и обсуждение результатов анализа, а также вытекающих из него выводов) для уменьшения вероятности случайных и систематических ошибок. Подобный подход обеспечивает воспроизводимость и объективность получаемых результатов.

Области возможного применения результатов мета-анализа

Результаты постоянно обновляемых мета-анализов могут иметь широкое применение как в практическом, так и в научном плане. Во-первых, они позволяют врачу получить максимально объективную информацию о результатах исследований в интересующих его областях, включая обобщенную оценку эффективности того или иного метода воздействия (лечебного, диагностического или профилактического). Во-вторых, мета-анализы помогают ученым: а) сформулировать и обосновать исследовательскую гипотезу (существует множество примеров использования результатов мета-анализа для установления не только эффективности того или иного лечебного воздействия, но и причинно-следственных связей между заболеванием и факторами риска, а также для определения обобщенных показателей заболеваемости и смертности, эффективности диагностики); б) обосновать размер планируемого клинического исследования (мета-анализ позволяет получить надежные данные по оценке ожидаемого эффекта того или иного метода лечения с целью его последующей проверки в планируемом исследовании); в) определить важные побочные эффекты изучаемого лечебного препарата, а также установить прогностически значимые факторы развития того или иного исхода заболевания; г) избежать ошибок, допущенных в предыдущих исследованиях (например, при организации планируемого исследования). В-третьих, результаты мета-анализа помогают организаторам здравоохранения и экспертам в выработке рекомендаций и подготовке законодательных актов, касающихся использования определенных диагностических и лечебных методов. В этом отношении примером, достойным подражания, служат регулярно

обновляемые рекомендации Американской ассоциации кардиологов по ведению больных с сосудисто-мозговыми и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

*Иногда их называют кумулятивными мета-анализами. Подробнее см. раздел "Статистическая обработка данных".

Рис. 1. Алгоритм проведения мета-анализа.

Установить, насколько целесообразно проведение мета-анализа, и сформулировать его цель

↓

Выработать стратегию поиска относящихся к анализу исследований; определить методы отбора и статистического анализа данных, а также оценки качества публикаций; определить критерии включения оригинальных исследований в мета-анализ

↓

Найти все относящиеся к теме мета-анализа исследования, отвечающие критериям включения

↓

Оценить методологическое качество оригинальных исследований (публикаций) и отобрать их для включения в анализ

↓

Сформировать максимально полную базу данных путем отбора их из включаемых оригинальных исследований

↓

Объединить эти данные для анализа по методам Mantel—Haenszel (для модели постоянных эффектов), DerSimonian и Laird (для модели случайных эффектов) или логистического регрессионного анализа, проводимого с учетом прогностических факторов (например, для анализа данных обсервационных исследований)

↓

С помощью статистических методов учесть сопутствующие факторы, способные повлиять на конечный результат, и провести анализ чувствительности

↓

Описать все возможные ограничения и расхождения в существующей базе данных

↓

Подготовить выводы и рекомендации для врачебной практики и дальнейших научных исследований

↓

Подготовить структурированный реферат

Приводится с изменениями по: "The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining and disseminating systematic reviews of the effects of health care". The Cochrane Collaboration, UK, 1995.

Практические рекомендации по выполнению мета-анализа

До начала проведения мета-анализа чрезвычайно важно определить его цель, критерии включения и исключения из анализа оригинальных исследований, стратегию поиска относящихся к теме анализа публикаций, методику извлечения данных из оригинальных исследований (публикаций), тип статистического анализа (включая при необходимости проведение анализа в отдельных подгруппах) и методы оценки качества выполнения первичных исследований (публикаций). На рис. 1 представлены основные этапы проведения мета-анализа.

Формулирование цели проведения мета-анализа

Цель проведения мета-анализа должна быть совершенно конкретной и оформлена в виде правильно сформулированного клинического вопроса. Это позволяет увеличить достоверность мета-анализа и четко определить группу больных (популяцию), к которым могут быть применены его результаты. Четкое формулирование цели мета-анализа имеет также большое значение для определения стратегии отбора оригинальных исследований и выработки критериев включения соответствующих данных. В большинстве случаев цель мета-анализа эффективности того или иного метода лечения должна ограничиваться ответом на вопрос, приносит ли это лечение больше пользы, чем вреда, по сравнению с другими методами. В зависимости от цели мета-анализ может включать определение суммарного эффекта нескольких препаратов сходного механизма действия (например, препараты второго ряда для лечения миозита, различные антиагреганты, применяемые для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, и т.д.) или эффектов каждого из этих препаратов в отдельности с последующим их сопоставлением.

Поиск и выявление данных, относящихся к теме мета-анализа

Тщательный отбор всех относящихся к теме мета-анализа опубликованных и неопубликованных исследований исключительно важен для его проведения. Вероятность систематической ошибки, связанной с преимущественным опубликованием положительных результатов исследований, должна быть сведена к минимуму. Однако поиск и выявление всех относящихся к теме мета-анализа публикаций занимает очень много времени, поэтому для отдельной группы исследователей тщательный просмотр вручную всех журналов и сборников, которые могут содержать относящиеся к мета-анализу публикации, всегда представляет большие трудности. В отношении РКИ было показано, что поиск литературы в электронных библиографических базах данных не обеспечивает полного выявления всех интересующих исследований [16]. Установлено, что при электронном поиске литературы в сочетании с ручным просмотром всех публикаций можно выявить менее 65% существующих РКИ по интересующей проблеме.

Процедура поиска публикаций обычно включает четыре основных этапа:

- 1) систематический поиск в электронной базе данных MEDLINE и других библиографических базах данных, включая EMBASE, Science Citation Index и рефераты диссертаций. Используемые для электронного поиска публикаций термины не должны быть ограничены только ключевыми словами, в них необходимо включать также другие слова и команды для поиска этих терминов как в названии, так и в тексте публикаций;
- 2) просмотр библиографических ссылок во всех статьях и книгах, которые могут содержать указания на интересующие исследователя публикации. Если с участием одной и той же группы больных выполнено несколько исследований, в мета-анализ целесообразно включать наиболее позднюю публикацию;
- 3) контакты с представителями фармацевтических фирм, производящих препараты, эффективность которых оценивается в мета-анализе (особое внимание должно быть уделено получению неопубликованных результатов исследований);

4) личные контакты с экспертами и специалистами, занимающимися близкими к предмету мета-анализа вопросами. Такие контакты помогают не только выявить ранее неизвестные исследования, но и получить необходимые разъяснения по тем или иным исследованиям.

В настоящее время наиболее полным источником информации о всех опубликованных и неопубликованных РКИ во всех областях медицины можно считать базу данных Cochrane Collaboration. К сожалению, пока не существует специализированного регистра наблюдательных исследований.

Отбор исследований для включения в мета-анализ

Одна из проблем мета-анализа состоит в минимизации случайных и систематических ошибок, связанных с отбором исследований для включения в анализ. Особое внимание при этом следует уделять заранее определенным критериям включения и исключения. Для этого в ходе планирования мета-анализа необходимо определить прогностически значимые для того или иного анализируемого исхода заболевания факторы. Например, до сих пор неясен вопрос об оптимальных сроках проведения операции при субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва аневризмы (ранняя или поздняя операция клипирования сосуда). Поскольку исход у таких больных в значительной степени определяется их клиническим состоянием при госпитализации, то очевидно, что в мета-анализ могут быть включены только те исследования, в которых имеются эти сведения. Следует также подчеркнуть, что размеры исследований (количество включенных в них больных) не должны играть ведущую роль в процессе их отбора для включения в мета-анализ. Приводим перечень основных характеристик, используемых при отборе клинических исследований для включения в мета-анализ.

1. Четкие принципы отбора больных (критерии включения и исключения).
2. Место проведения исследования (академический институт, клиника, стационар общего типа, поликлиника, общая популяция и т.д.).
3. Продолжительность исследования (особенно важно для наблюдательных исследований).
4. Основные характеристики больных, включенных в исследование.
5. Диагностические критерии заболевания, являющегося предметом исследования в мета-анализе.
6. Тип, доза, частота использования, путь введения, время начала использования лекарственного препарата (или метода лечения), а также продолжительность лечения.
7. Дополнительное лечение и наличие сопутствующих заболеваний у больных, включенных в исследование.
8. Отклонения от протокола исследования (если таковые имелись).
9. Изучавшиеся клинические исходы и критерии их оценки.
10. Длительность периода наблюдения за больными.
11. Наличие в материалах исследования абсолютных величин, характеризующих число включенных в него больных и клинические исходы.

Характеристики больных

Характеристики больных, а также используемые критерии их включения и исключения из анализа должны быть детально описаны в разделе "Методы". Те оригинальные исследования (публикации), в которых не сообщается об изучаемых клинических исходах у всех больных, не могут быть включены

в мета-анализ. Если же исследований, удовлетворяющих критериям включения, обнаружить не удалось, то мета-анализ проводить нельзя.

Вмешательства

Вмешательство (в частности, лечение), эффективность которого планируется оценить в мета-анализе, должно быть определено до начала проведения анализа и детально описано в разделе "Методы". В анализ могут быть включены только те оригинальные исследования (публикации), в которых использованы сходные типы вмешательств (например, по виду лекарственного препарата, его дозировке, частоте использования, пути введения, началу и продолжительности лечения). Следует также заранее определить и описать вмешательство в группе сравнения, т.е. тот вид лечения, с которым будет сопоставляться эффективность анализируемого в мета-анализе вмешательства.

Клинические исходы

В целом целесообразно определить какой-либо один (обобщенный) исход, который нужно будет анализировать в каждом включенном в анализ исследовании, хотя по возможности следует стараться учитывать все клинически значимые (особенно для больного) исходы. В этом отношении необходимо использовать максимально объективные, стандартные критерии их оценки. Если, например, анализируется эффективность какого-либо метода лечения, то необходимо привести четкое определение того, что подразумевается под термином "благоприятный" и "неблагоприятный" исход, и использовать эти критерии для каждого анализируемого исследования.

Оценка качества клинических исследований

В мета-анализ могут быть включены только исследования с низкой вероятностью методологических недостатков. Для этого качество каждого исследования, которое планируется включить в анализ, должны оценить все авторы мета-анализа. Другой подход заключается в слепой оценке (оценка исследования без знания того, где и кем оно выполнено) методологического качества каждого планируемого к включению в мета-анализ исследования в соответствии с заранее установленной балльной шкалой; при этом включению подлежат только исследования, получившие достаточно высокую оценку.

Хотя разработать единую балльную систему оценки методологического качества исследований различных типов невозможно, существуют некоторые общие ориентиры, которые можно использовать при балльной оценке. Например, исследования, в которых используются однозначно трактуемые (например, летальность) или четко определенные (стандартные) критерии оценки клинических исходов, должны получать более высокие баллы, чем исследования, в которых критерии оценки исходов четко не определены. Больше количество баллов должны также получить исследования, в которых приведены следующие данные: а) критерии включения и исключения больных из исследования; б) детальные характеристики включенных в исследование больных (в том числе данные о важных прогностических факторах); в) сведения о соблюдении протокола исследования (в том числе сведения о полноте наблюдения); г) проведена слепая оценка результатов анализируемого вмешательства и дано подробное описание вида и характера этого вмешательства. В большинстве случаев крупные исследования получают более высокий балл, чем небольшие исследования, поскольку они, как правило, выполняются на более высоком методическом уровне. Баллы за каждый из анализируемых методических аспектов суммируют, затем делят на общий максимально возможный и умножают на 100%. Таким образом, суммарная балльная оценка методологического качества каждого анализируемого исследования может колебаться от 0 до 100%. Авторы любого мета-анализа должны заранее определять минимальное количество баллов, выше которого методологическое качество исследования признается удовлетворительным и достаточным для его включения в мета-анализ. Возможно также использование балльной оценки методологического качества каждого анализируемого исследования при вычислении в процессе мета-анализа средневзвешенного суммарного показателя эффективности того или иного вмешательства.

Сопоставимость включенных в анализ исследований

Исследования, включенные в мета-анализ, должны быть максимально однородными, т.е. вид вмешательства (лечение), популяция (включенные больные) и изучаемые исходы во всех этих исследованиях должны быть сходными. Нельзя объединять исследования, если в них применялось различное лечение, оценивались несопоставимые клинические исходы или существенно различалась структура их проведения (например, данные популяционных исследований нельзя объединять с данными, полученными в стационарных условиях). Во всех оригинальных исследованиях должны быть приведены сведения о факторах, имеющих существенное значение для изучаемого исхода (так называемые прогностические факторы), чтобы авторы мета-анализа имели возможность учесть их при статистической обработке данных. Такая информация также должна быть доступна читателям мета-анализа, чтобы они могли судить о достоверности и применимости его результатов.

Выбор данных из оригинальных исследований

В процессе отбора данных из оригинальных исследований возможно появление систематической ошибки. Чтобы уменьшить ее вероятность, необходимо предусмотреть участие в отборе по крайней мере двух авторов выполняемого мета-анализа. При этом оба независимо друг от друга отбирают интересные данные из каждого включенного в анализ исследования. Затем полученные результаты сопоставляются, в случае расхождений принимается согласованное решение по каждому из них. Для максимально полного и объективного отбора данных следует разработать унифицированную форму и стандартизованный метод отбора. Например, если необходимо разделить общий массив данных на несколько категорий, а в оригинальных исследованиях эти категории выделены недостаточно четко (например, различия в дозировке, частоте и пути введения препаратов, продолжительности лечения или наблюдения за больными), следует выработать единые критерии, позволяющие группировать данные каждого оригинального исследования.

При проведении мета-анализа данных, полученных в ходе наблюдательных исследований, очень важно решить вопрос о том, какие характеристики больных следует учитывать при проведении мета-анализа. Этот выбор определяется задачами планируемого мета-анализа и зависит от того, какие из характеристик больных можно рассматривать в качестве сопутствующих факторов, которые всегда влияют на конечный результат клинического исхода, а какие — как факторы, которые могут влиять на величину эффекта того или иного воздействия на исследуемый клинический исход в определенных подгруппах больных. Из каждого включенного в мета-анализ исследования необходимо отобрать как можно больше подобных характеристик.

Статистическая обработка данных

При проведении мета-анализа можно пользоваться разнообразными статистическими методами, в каждом случае их выбор определяется характером отобранных для анализа данных. В этом отношении понимание принципов проведения мета-анализа более важно, чем знание деталей конкретных статистических методов анализа.

Величину влияния какого-либо вмешательства на изучаемый исход можно рассчитать с помощью различных статистических методов, включая метод Mantel—Haenszel и регрессионный анализ. Результаты мета-анализа желательно представлять в разных показателях: как в относительных (например, отношение шансов — ОШ; относительный риск — ОР; снижение относительного риска — СОР и т.д.), так и в абсолютных (снижение абсолютного риска — САР; число больных, которых нужно лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного эффекта или предотвратить определенный неблагоприятный исход у одного больного — ЧБНЛ и т.д.). Приводим пример расчетов, иллюстрирующий данное положение.

В одном из наших недавних мета-анализов по оценке эффективности применения антагонистов кальция (нимодипин, никардипин и АТ877) при субарахноидальном кровоизлиянии [17] было показано, что частота неблагоприятных исходов в контрольной группе составляла примерно 29%, а в

группе вмешательства — примерно 24%. САР развития неблагоприятного исхода равно: 29% - 24% = 5%. Таким образом, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного, нужно пролечить антагонистами кальция 20 больных (ЧБНЛ=20). Ниже приведен пример использования так называемой четырехпольной таблицы, или таблицы сопряженности, для упрощенного расчета ОШ и ОР неблагоприятного исхода заболевания при лечении больных антагонистами кальция (рис. 2).

Группа	Число больных		
	с неблагоприятным исходом	без неблагоприятного исхода	всего
Основная	293 (a)	910 (b)	1203
Контрольная	374 (c)	894 (d)	1268
Итого	667	1804	2471

$ОШ = (a/b)/(c/d) = (ad)/(bc) = (293*894)/(910*374) = 0,77$; т.е. снижение ОШ составило 0,23, или 23%,

$ОР = (a/(a+b))/(c/(c+d)) = (293/1203)/(374/1268) = 0,83$; т.е. снижение ОР составило 0,17, или 17%, где ОШ — отношение шансов; ОР — относительный риск.

Рис. 2. Расчет эффективности использования антагонистов кальция при субарахноидальном кровоизлиянии на основании четырехпольной таблицы.

В настоящее время из статистических программ, позволяющих рассчитывать эти показатели, наиболее популярны Review Manager (Cochrane Collaboration), EpiInfo (6-я версия) и др. В них используются четырехпольные таблицы, а сами программы позволяют вычислять в автоматическом режиме взвешенные (относительно размера включенного в анализ исследования) величины относительных показателей и их доверительные интервалы. Следует отметить, что при проведении статистического анализа предпочтительней пользоваться показателями ОР и СОР, которые более соответствуют клиническому мышлению врача, чем показатель ОШ (на практике ОШ часто ошибочно интерпретируется как ОР, кроме того, при расчете ОШ часто завышена абсолютная величина эффекта того или иного вмешательства — см. выше пример расчета этих показателей). Кроме того, все относительные показатели (например, ОР) следует приводить вместе с доверительным интервалом (обычно это 95% доверительный интервал).

Применяемые методы статистической обработки данных необходимо детально описать, чтобы можно было воспроизвести данный мета-анализ или выполнить иной. При выполнении кумулятивного мета-анализа исследования добавляют по одному в определенном порядке (например, в соответствии с датой публикации или методологическим качеством исследования), суммируя результаты при добавлении каждого нового исследования. Проведение мета-анализа, основанного на первичных данных о каждом включенном в оригинальное исследование больном, возможно только в том случае, если эти данные доступны. Хотя затраты средств и времени на проведение подобного мета-анализа приближаются к таковым при оригинальном клиническом исследовании, он имеет очевидные преимущества перед мета-анализом обобщенных данных оригинальных публикаций. К этим преимуществам относятся: 1) меньшая вероятность ошибок, связанных с возможной неточностью совокупных данных оригинальных исследований (проверка и коррекция первичных данных); 2) возможность определения времени до развития того или клинического исхода в зависимости от проводимого лечения; 3) возможность проведения более детального анализа данных, включая анализ в подгруппах.

Проведение теста на статистическую гетерогенность (хи-квадрат) включенных в анализ исследований необходимо дополнять анализом их клинической гетерогенности, позволяющим изучить влияние клинических различий на результаты мета-анализа (особенно при анализе небольшого числа оригинальных исследований). При обнаружении существенных различий между анализируемыми исследованиями выводы мета-анализа следует интерпретировать крайне осторожно.

Анализ чувствительности

Для проверки степени надежности выводов мета-анализа необходимо дополнительно проводить анализ чувствительности. В зависимости от конкретной ситуации его можно проводить на основе нескольких различных методов, например: а) включение и исключение из мета-анализа исследований, выполненных на низком методологическом уровне; б) изменение параметров данных, отбираемых из каждого анализируемого исследования, например, если в каких-либо исследованиях сообщается о клинических исходах в первые 2 нед заболевания, а в других исследованиях — о клинических исходах в первые 3—4 нед заболевания, то допустимо сравнение клинических исходов не только для каждого из этих периодов наблюдения, но и для суммарного периода наблюдения длительностью до 4 нед; в) исключение из мета-анализа наиболее крупных исследований. Если величина эффекта того или иного анализируемого вмешательства при анализе чувствительности существенно не изменяется, то имеются основания полагать, что выводы первичного мета-анализа достаточно обоснованы. Все ограничения статистической интеграции данных при проведении мета-анализа (например, ограничения в поиске соответствующих исследований, невозможность получить какие-либо данные, заметные различия в характере анализируемого вмешательства и определении исходов между включенными в анализ исследованиями и т.д.) следует обсудить и отразить при публикации его результатов.

Заключение и рекомендации

Мета-анализ — сравнительно новый научный метод обобщения количественных данных однородных исследований для получения суммарных статистических показателей. Его целесообразно применять при проведении систематического обзора литературы для интегральной оценки эффективности того или иного метода лечения, профилактики и диагностики, а также для получения суммарных показателей заболеваемости, смертности и факторов риска развития того или иного заболевания. Однако необходимо помнить, что неправильно проведенный мета-анализ может привести к ошибочным результатам. Ниже перечислены основные разделы мета-анализа и конкретные вопросы, на которые необходимо всегда обращать внимание как при его проведении, так и при оценке уже опубликованных мета-анализов.

Раздел	Вопрос
Введение	Является ли цель исследования достаточно специфичной и как четко она определена?
Методы	Является ли тактика поиска соответствующих публикаций всеобъемлющей и как четко она описана?
	Имеется ли исчерпывающее описание критериев включения и исключения исследований из анализа и достаточно ли они обоснованы?
	Дана ли оценка методологического качества оригинальных исследований?
	Является ли метод выбора данных из оригинальных исследований оптимальным и достаточно ли детально он описан?
	Является ли метод статистической обработки данных оптимальным и достаточно ли детально он описан?
Результаты	Приведено ли общее число включенных в анализ исследований и больных?
	Оптимально ли проведено суммирование данных из оригинальных исследований?
	Приведены ли доверительные интервалы показателей эффективности изучаемого вмешательства?
	Исследованы и описаны ли ограничения проведенного анализа и возможные несоответствия данных оригинальных исследований?
	Была ли необходимость в проведении и проведена ли стандартизация данных с учетом факторов, способных повлиять на конечный результат?
	Каким образом решена проблема возможно неполного сбора первичных данных?
	Был ли проведен анализ чувствительности и был ли он достаточно оптимальным?

Обсуждение результатов	Вытекают ли приведенные заключения из представленных в мета-анализе данных?
	Анализируются ли ограничения проведенного мета-анализа?
	Приведены ли рекомендации для практики и научных исследований?
Литература	Перечислены ли все включенные в мета-анализ исследования?

Литература

1. *Chalmers I., and Altman D.G.* Systematic reviews. London: BMJ Publishing Group; 1995:1.
2. *Antman E.M., Lau J., Kupelnick B., Mosteller F., and Chalmers I.* A comparison of results of meta-analysis of randomised control trials and recommendations of clinical experts. Treatment for myocardial infarction. *JAMA* 1992;268:240—8.
3. *Lau J., Antman E.M., Jimenez-Silva J., Kupelnick B., Mosteller F., and Chalmers I.* Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:248—54.
4. *Ellis J., Mulligan I., and Sacket D.L.* Inpatient general medicine is evidence based. *Lancet* 1995;346:407—10.
5. *Last J.M.* A dictionary of epidemiology. New York: Oxford University Press; 1988:81.
6. *Paling L.* How to live longer and feel better. New York: Freeman; 1986.
7. *Kleijnen J., and Knipschild P.* The comprehensiveness of Medline and Embase computer searches. Searches for controlled trials of homoeopathy, ascorbic acid for common cold and ginkgo biloba for cerebral insufficiency and intermittent claudication. *Pharm Wekbl (Sci)* 1992;14:316—20.
8. *Sandercock P.A.G., van den Belt A.G.M., Lindley R.I., and Slattery J.* Antithrombotic therapy in acute ischaemic stroke: an overview of the completed randomised trials. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993;56:17—25.
9. *Vermeulen M., and Rinkel G.J.E.* Management of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psych* 1994;57:768—9.
10. *Kopitnik T.A., and Samson D.S.* Management of subarachnoid haemorrhage. [Review]. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993;56:947—59.
11. *Asplund K.* Randomized clinical trials of hemodilution in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand Suppl* 1989;127:22—30.
12. *Asplund K., Israelsson K., and Schampi I.* Haemodilution in acute ischaemic stroke. (Cochrane review). In: The Cochrane Library. Oxford, Update Software; 1998 Issue 2:Updated quarterly.
13. *Bath P.M.W., Bath F.J., and Asplund K.* Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline in acute ischaemic stroke. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford, Update Software; 1998 Issue 2:Updated quarterly.
14. *Mohiuddin A.A., Bath F.J., and Bath P.M.W.* Theophylline, aminophylline, caffeine and analogues, in acute ischaemic stroke. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford, Updated Software; 1998 Issue 2:Updated quarterly.
15. Langhorne P. on behalf of the Stroke Unit Trialists' Collaboration Specialist stroke unit care improves survival and outcomes: a statistical overview. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:258

16. *Dickersin K., Hewitt P., Mutch L., Chalmers I., and Chalmers T.C.* Perusing the literature: comparison of MEDLINE searching with a perinatal trials database. *Controlled Clinical Trials* 1985; 6: 306 — 17.

17. *Feigin V.L., Rinkel G.J., Algra A., Vermeulen M., and van Gijn J.* Calcium antagonists in patients with subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Neurology* 1998;50:876—83.