

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России)**

Утверждено приказом
ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России

от «29» декабря 2017 г. № 181-од

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ
МЕТА-АНАЛИЗА**

Москва 2017 г.

Авторский коллектив:

Генеральный директор ФГБУ «ЦЭККМП» Омеляновский В.В.
Минздрава России

Советник руководителя ФГБУ «ЦЭККМП» Авксентьева М.В.
Минздрава России

Начальник отдела методологического Сура М.В.
обеспечения проведения комплексной
оценки технологий в здравоохранении
ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России

Заместитель начальника отдела Хачатрян Г.Р.
методологического обеспечения
проведения комплексной оценки
технологий в здравоохранении ФГБУ
«ЦЭККМП» Минздрава России

Главный специалист отдела Федяева В.К.
методологического обеспечения
проведения комплексной оценки
технологий в здравоохранении ФГБУ
«ЦЭККМП» Минздрава России

Содержание

1. Введение	4
2. Основные термины и определения, используемые в данных методических рекомендациях	5
3. Рекомендации по выполнению мета-анализа.....	10
4. Рекомендации по представлению результатов мета-анализа	17
5. Рекомендации по интерпретации результатов мета-анализа	17
Список литературы.....	21
Приложение	23

1. Введение

В качестве правовой нормы в Российской Федерации введено определение **«комплексная оценка лекарственного препарата»**, в рамках которой проводится оценка зарегистрированного лекарственного препарата (ЛП), включающая в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, оценку экономических последствий его применения, изучение дополнительных последствий его применения в целях принятия решений о возможности включения препарата в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [1].

С момента принятия Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 г. «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [2], оценка клинической эффективности и безопасности является одним из основных видов анализа (наряду с клинико-экономическим анализом), результаты которого представляются в Минздрав России в качестве обоснования включения препарата в Перечень ЖНВЛП.

При оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности медицинских технологий выполняется анализ и синтез информации. Одним из способов синтеза доказательств является выполнение систематического обзора доказательств с применением мета-анализа, который объединяет результаты нескольких сходных клинических исследований (КИ) и позволяет получить обобщающую оценку клинического эффекта изучаемой медицинской технологии относительно одной и той же альтернативы (например, плацебо, стандартная терапия или другой ЛП) [3].

Мета-анализ занимает наивысшее положение в иерархии дизайнов исследований в интегральных шкалах оценки сравнительной клинической эффективности ЛП Постановления Правительства РФ № 871 [2], а также согласно Методическим рекомендациям по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ [4].

Систематические обзоры и мета-анализы целесообразно выполнять в случаях, когда существует несколько КИ одинакового дизайна, посвященных оценке клинической эффективности и/или безопасности одной и той же медицинской технологии, в частности ЛП. Результаты этих КИ могут быть однонаправленными (согласованными), но могут и противоречить друг другу (например, в одном исследовании выявлено наличие эффекта изучаемого ЛП, в другом – не выявлено). Кроме того, всегда несколько различается размер выявленного в различных КИ эффекта. В такой ситуации возникает необходимость в

обобщенном заключении, и формулирование такого заключения возможно по результатам выполненного мета-анализа [3].

Целью настоящих методических рекомендаций является формирование единой методологии выполнения мета-анализа, единых рекомендаций по представлению и интерпретации результатов выполненного мета-анализа.

Настоящие методические рекомендации предназначены для всех заинтересованных сторон, в том числе участвующих в процедурах формирования Перечня ЖНВЛП.

2. Основные термины и определения, используемые в данных методических рекомендациях

Анализ времени до наступления события – статистические процедуры для анализа времени между точкой включения участника в исследование и определенным изучаемым исходом [5].

Анализ чувствительности мета-анализа – повторение мета-анализа с изменением различных параметров, влияние которых является случайным или неясным [6].

Бинарные данные – данные, выраженные только двумя допустимыми альтернативными значениями [5].

Безопасность лекарственного средства – характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью [1].

Воронкообразная диаграмма рассеяния – графическое изображение результатов исследований, включенных в мета-анализ, с целью оценки влияния публикационного смещения на результаты мета-анализа [6].

Дизайн исследования – структура исследования, конкретные детали исследуемой популяции, временные рамки, метод и процедуры, включая рассмотрение этических вопросов [7].

Доверительный интервал (ДИ) – интервал значений признака, рассчитанный для какого-либо параметра распределения (например, среднего) по выборке и с определенной вероятностью (например, 95% – для 95% ДИ) включающий истинное значение этого параметра во всей популяции [5].

Исход – любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [7].

Клиническая гетерогенность – вариабельность популяции, в оцениваемых вмешательствах и исходах в исследованиях, включенных в мета-анализ [6].

Клиническое исследование (КИ) – 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 [8].

Комплексная оценка лекарственного препарата – оценка зарегистрированного лекарственного препарата, включающая в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата, оценку экономических последствий его применения, изучение дополнительных последствий применения лекарственного препарата в целях принятия решений о возможности включения лекарственного препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи, или исключения его из указанных перечня, актов и документов [1].

Лекарственные препараты (ЛП) – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [1].

Мета-анализ – статистический анализ, обобщающий результаты нескольких сопоставимых (по характеристикам включенных пациентов, изучаемых вмешательств и др.), 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 доказательности и уверенности в заключении об эффективности исследуемого метода [7].

Методологическая гетерогенность – вариабельность дизайна и методологического качества исследований, включенных в мета-анализ [6].

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 [9].

Модель случайных эффектов – статистическая модель мета-анализа. При выполнении мета-анализа с использованием модели случайного эффекта вводится допущение о том, что величина эффекта вмешательства в различных исследованиях, включенных в мета-анализ,

не является одинаковой, а подчиняется некоторому статистическому распределению. Модель случайного эффекта позволяет учесть недостаток знаний о том, почему реальный или очевидный эффект вмешательства различается между исследованиями случайным образом [6].

Модель фиксированного эффекта – статистическая модель мета-анализа. При расчете доверительного интервала при выполнении мета-анализа с использованием модели фиксированных эффектов вводится допущение о том, что истинный эффект вмешательства является одинаковым (т.е. фиксированным) для всех исследований, включенных в мета-анализ. Такое допущение предполагает, что наблюдаемые различия результатов между исследованиями являются исключительно случайными (т.е. статистически значимая гетерогенность отсутствует) [6].

Нормальное распределение (гауссово распределение) – симметричное, колоколообразное распределение, у которого среднее, мода и медиана совпадают. Пологость кривой (т.е. вариация данных) может быть различной [5].

Непрерывные данные – количественные данные, принимающие значения на непрерывной шкале значений [5].

Относительный риск (ОР) – отношение риска возникновения события (исхода) в одной группе к риску этого события (исхода) в другой группе. Используется в проспективных и наблюдательных исследованиях, когда группы формируются заранее, а возникновение исследуемого состояния еще не произошло. Риск – вероятность того, что событие или исход наступит [5].

Отношение угроз (ОУ) – отношение величины угрозы в одной группе пациентов к величине угрозы в другой группе пациентов. Принимается постоянным в течение всего периода наблюдения. Как правило, данная мера исхода применяется при анализе времени до наступления события [10].

Отношение шансов (ОШ) – отношение шанса события в одной группе к шансу события в другой группе. Используется в ретроспективных исследованиях «случай-контроль» в качестве оценки относительного риска, когда группы формируются на основе исхода и целью является определение факторов риска. Шанс – отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что оно не произойдет [5].

Отрицательный исход – исход, приводящий к ухудшению здоровья (например, смерть, инвалидизация и т.п.) [11, 12].

Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Перечень ЖНВЛП) – ежегодно утверждаемый Правительством Российской Федерации перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, обеспечивающих приоритетные

потребности здравоохранения в целях профилактики и лечения заболеваний, в том числе преобладающих в структуре заболеваемости в Российской Федерации [1].

Положительный исход – исход, приводящий к улучшению здоровья (например, выживаемость, улучшение функционального состояния и т.д.) [11, 12].

Популяция – группа субъектов, из которых набрана выборка и на которую следует распространять результаты исследования [5]. Популяция – термин, не обязательно применяемый к людям; объектами выборки могут быть учреждения, регистрационные записи или события [7].

Публикационное смещение – систематическая ошибка мета-анализа, связанная с тенденцией к публикации только положительных результатов и/или статистически значимых результатов, в то время как статистически незначимые результаты, неоднозначные данные или результаты исследований, противоречащие ожидаемым, не всегда публикуются редакторами или подаются исследователями для публикации [13, 14].

Рандомизированное контролируемое испытание (РКИ) – эксперимент, в котором субъекты рандомизируются в группы, обычно называемыми группами (исследуемого) вмешательства и контроля, для того чтобы им проводились либо не проводились экспериментальные профилактические или терапевтические вмешательства [7].

Систематический обзор – применение стратегий, которые ограничивают систематическую ошибку при сборе, критической оценке и синтезе исследований по конкретной теме. Систематический обзор может включать количественный синтез результатов отдельных однородных исследований с помощью мета-анализа [7].

Среднее значение – описательная статистика (параметр), являющийся мерой центральной тенденции для приближенно нормального распределения. Если распределение не соответствует закону нормального распределения, то для характеристики центральной тенденции следует использовать медиану [5].

Среднеквадратическое отклонение (СКО) – описательная статистика (параметр), являющаяся мерой рассеяния (мерой вариабельности) для приближенно нормально распределенных данных. Если распределение не соответствует закону нормального распределения, то для характеристики рассеяния следует использовать какой-либо интерперцентильный интервал, например, интерквартильный размах [5].

Стандартная ошибка среднего – мера точности оценки среднего значения в генеральной совокупности на основании данных исследуемой выборки. В отличие от СКО не является характеристикой, описывающей рассеяние наблюдений (мерой вариабельности) [5].

Статистическая гетерогенность – вариабельность размера эффекта оцениваемого вмешательства в разных исследованиях, включенных в мета-анализ. Статистическая

гетерогенность является последствием клинических и/или методологических различий в исследованиях и проявляется в том, что наблюдаемый эффект вмешательства в разных исследованиях, включенных в мета-анализ, отличается друг от друга в большей степени, нежели того можно ожидать в силу только случайных причин [6].

Статистическая значимость – максимально допускаемая исследователем вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы (об отсутствии различия между группами, об отсутствии взаимосвязи признаков и т.п.) статистического теста [5].

«Форест»-диаграмма – графическое изображение результатов мета-анализа в виде диаграммы, состоящей из нескольких горизонтальных отрезков, отображающих точечные значения меры эффекта и их доверительные интервалы, оцененные в каждом отдельном исследовании, включенном в мета-анализ [6].

Эффективность лекарственного препарата – характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности [1].

3. Рекомендации по выполнению мета-анализа

Цель выполнения мета-анализа – более точно оценить изучаемый эффект, а также выявить, изучить и объяснить различия, обусловленные статистической гетерогенностью (неоднородностью) в результатах исследований. Такая цель достигается тем, что при мета-анализе существенно увеличивается число наблюдений (оно становится равным сумме объемов выборок всех объединяемых исследований), что повышает статистическую мощность анализа и точность оценки эффекта лечения [3].

Необходимо отметить, что мета-анализ должен выполняться только в рамках систематического обзора литературы, при этом последний может быть выполнен и без обобщения результатов исследований, включенных в него [6].

Для выполнения мета-анализа рекомендуется использование сертифицированного бесплатного программного обеспечения (ПО), например, ПО Кокрановского сотрудничества Review Manager (RevMan), доступного для скачивания в сети Интернет по ссылке: <http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5/revman-5-download>.

Существуют два подхода к выполнению мета-анализа. Первый из них заключается в статистическом анализе объединенных первичных данных из всех включенных в мета-анализ исследований – однако, такой подход, очевидно, не всегда возможно реализовать т.к. первичные данные пациентов редко бывают доступны исследователям, выполняющим мета-анализ. Второй подход, который является основным, и, соответственно, наиболее распространенным, заключается в обобщении опубликованных результатов КИ, посвященных одной проблеме [3]. Такой мета-анализ выполняется в несколько этапов, важнейшими из которых являются:

1. Выработка критериев включения/исключения оригинальных КИ в мета-анализ;
2. Систематический поиск и отбор оригинальных КИ в соответствии с определенными ранее критериями включения/исключения;
3. Оценка методологического качества каждого из включенных в мета-анализ исследований;
4. Оценка статистической гетерогенности (неоднородности) результатов исследований, включенных в мета-анализ;
5. Проведение собственно мета-анализа: получение обобщенной точечной величины эффекта и ее ДИ;
6. Оценка публикационного смещения результатов мета-анализа;
7. Формирование выводов по результатам выполненного мета-анализа и анализ чувствительности результатов мета-анализа (при необходимости).

Далее рассмотрим подробно каждый из этапов выполнения мета-анализа.

На первом этапе необходимо выработать критерии включения и исключения оригинальных исследований в мета-анализ. Данные критерии должны включать в себя информацию о популяции пациентов, сведения об исследуемой медицинской технологии, сведения об альтернативной медицинской технологии (медицинской технологии сравнения), а также сведения об изучаемых исходах.

Информация о популяции пациентов может включать в себя название патологии/клинического состояния, стадию или тип течения заболевания, наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний, пол, возраст и другие важные характеристики изучаемых пациентов.

Сведения об исследуемой медицинской технологии и медицинской технологии сравнения могут включать в себя информацию о международном непатентованном наименовании, торговом наименовании препарата, лекарственной форме (таблетки, капсулы и т.д.), способе введения (перорально, внутривенно, внутримышечно), дозировке (или диапазоне дозровок), специфических условиях применения медицинской технологии (например, ЛП используется только в комбинации с другими ЛП).

Сведения об исходах могут включать информацию о том, является ли искомый изучаемый исход критерием эффективности или безопасности и о том, каким образом оценивается (определяется) исход.

На втором этапе проводится систематический поиск и отбор оригинальных КИ в соответствии с определенными ранее их критериями включения/исключения. Правила выполнения систематического поиска литературы подробно описаны в Методических рекомендациях по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ [4].

Необходимо отметить, что в мета-анализ могут быть включены не только РКИ, но и исследования другого дизайна, например, проспективные сравнительные нерандомизированные КИ [6]. При этом выполнять мета-анализ рекомендуется только на основании результатов РКИ, однако допустимым также является выполнение мета-анализа на основании результатов исследований другого дизайна (например, сравнительных когортных исследований).

В случае наличия существенной вариабельности в характеристиках популяции пациентов, различных аспектах применения сравниваемых медицинских технологий, а также в том, каким образом оценивается (определяется) изучаемый исход в исследованиях, рассматриваемых для включения в мета-анализ, обобщение результатов таких

исследований будет являться неправомерным. При этом очевидно, что при рассмотрении нескольких исследований, изучающих одни и те же медицинские технологии, по одному и тому же исходу, в одной и той же популяции пациентов, будет в той или иной мере присутствовать клиническая гетерогенность [6]. Выполнение мета-анализа будет являться правомерным и не будет приводить к смещению эффекта относительно истинного в том случае, если клиническая гетерогенность включенных в такой мета-анализ исследований, будет рассмотрена и объяснена как с клинической точки зрения, так и в соответствии с принципами доказательной медицины. Например, в случае если медицинская технология сравнения в КИ, рассматриваемых для включения в мета-анализ, применяется в различных дозировках необходимо обосновать, что различие в дозировке не влияет на эффект от применения данной медицинской технологии, что будет являться допущением при выполнении такого мета-анализа. Другим примером может являться различный путь введения, оцениваемого в рамках нескольких разных КИ, рассматриваемых для включения в мета-анализ: в случае, если в одном КИ ЛП применяется подкожно, а в другом КИ – внутримышечно, необходимо обосновать, что различие в пути введения не влияет на эффект от применения данного ЛП, что также будет являться допущением при выполнении мета-анализа.

Все допущения выполняемого мета-анализа должны быть описаны и объяснены исследователями, выполняющими мета-анализ. Следует отметить, что оценка клинической гетерогенности исследований должна проводиться при участии эксперта (или нескольких экспертов), обладающего высшим профильным образованием (медицинским, фармацевтическим, биологическим), а также специалиста в области доказательной медицины.

На третьем этапе проводится оценка методологического качества каждого из включенных в мета-анализ исследований. Методологическое качество исследования необходимо оценивать в зависимости от его дизайна. Методологическое качество РКИ рекомендуется оценивать по методике [15], в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сообщества [16], методологическое качество нерандомизированных исследований рекомендуется оценивать по методике [17], являющейся русскоязычной версией шкалы Ньюкасл-Оттава [18].

На четвертом этапе должна быть выполнена оценка статистической гетерогенности (неоднородности) результатов исследований, включенных в мета-анализ.

От результатов оценки статистической гетерогенности исследований, включенных в мета-анализ, зависит выбор математической модели, по которой будет выполнен мета-анализ [6]. Статистическая гетерогенность оценивается с помощью критерия Хи-квадрат с

нулевой гипотезой о равном эффекте во всех включенных в мета-анализ исследованиях; также рассчитывается индекс гетерогенности I^2 [6].

Пороговым значением критерия Хи-квадрат для оценки статистической значимости рекомендуется принимать 0,10, нежели традиционное значение 0,05 – для повышения статистической мощности (чувствительности) теста [6]. Таким образом [6]:

- $P < 0,10$ – указывает на наличие статистически значимой гетерогенности;
- $P \geq 0,10$ – статистически значимая гетерогенность отсутствует.

Необходимо отметить, что $P \geq 0,10$ не означает, что статистическая гетерогенность полностью отсутствует, в связи с чем необходимо также принимать во внимание результаты оценки, согласно индексу гетерогенности I^2 [6].

Руководство Кокрановского сотрудничества предлагает использовать следующую интерпретацию оценки статистической гетерогенности, согласно индексу I^2 [6]:

- 0-40% – незначительная гетерогенность;
- 30-60% – умеренная гетерогенность;
- 50-90% – значительная гетерогенность;
- 75-100% – высокая гетерогенность.

Мы рекомендуем интерпретировать результаты оценки индекса гетерогенности $I^2 > 40\%$ как наличие статистической гетерогенности.

Таким образом, для обобщения результатов рекомендуется использовать:

- Модель случайных эффектов, если была обнаружена статистически значимая гетерогенность в исследованиях ($P < 0,10$ в тесте Хи-квадрат и $I^2 > 40\%$);
- Модель фиксированного эффекта, при отсутствии статистически значимой гетерогенности ($P \geq 0,10$ в тесте Хи-квадрат и $I^2 \leq 40\%$).

В случае, если $P \geq 0,10$ в тесте Хи-квадрат, но индекс гетерогенности $I^2 > 40\%$, при выборе математической модели мета-анализа рекомендуется, в первую очередь, принимать во внимание результаты оценки статистической гетерогенности согласно тесту Хи-квадрат.

На пятом этапе проводится собственно мета-анализ: получение обобщенной точечной величины эффекта и ее ДИ.

Мета-анализ РКИ по исходам, основанным на бинарных данных

Мета-анализ РКИ по исходам, основанным на бинарных данных (например, частота достижения ответа на терапию, частота возникновения нежелательного явления и проч.), выполняется с использованием информации о количестве пациентов с альтернативными значениями оцениваемого исхода в каждой из групп сравнения (n_1 , n_2 и т.д.) и общем количестве пациентов в каждой группе сравнения (N_1 и N_2 и т.д.). В качестве обобщенной

меры исхода используется ОР или ОШ – в зависимости от оцениваемого исхода (критерия эффективности или безопасности на усмотрение исследователя).

В Приложении П1 представлена реализация в RevMan мета-анализа РКИ по исходам, основанным на бинарных данных.

Мета-анализ РКИ по исходам, основанным на непрерывных данных

Мета-анализ РКИ по исходам, основанным на непрерывных данных (например, средняя продолжительность госпитализации, средняя продолжительность симптомов и проч.), выполняется с использованием информации о средних значениях, их СКО в каждой из групп сравнения и общем количестве пациентов в соответствующих группах сравнения, во всех включенных в мета-анализ РКИ. В качестве обобщенной меры исхода используется разность средних (РС) или стандартизованная РС (на усмотрение исследователя).

Следует отметить, что мета-анализ РКИ по исходам, основанным на непрерывных данных, возможен только при условии нормального распределения изучаемого признака в каждой из групп сравнения во всех включенных РКИ, поскольку расчет средних применяется только для признаков с нормальным распределением [5].

В случае, если в публикации о РКИ не приведена информация о СКО для каждого из средних, но доступна информация о стандартной ошибке среднего (m), для выполнения мета-анализа необходимо выполнить дополнительные расчеты СКО:

$$\text{СКО} = m * \sqrt{n} \quad (1)$$

m – стандартная ошибка среднего;

n - количество пациентов в группе, для которой рассчитывается среднее.

В случае, если в тексте публикации о РКИ не доступна информация ни о СКО, ни о стандартной ошибке среднего, выполнение мета-анализа с использованием данного РКИ не будет являться возможным.

Следует также отметить, что в случае, если необходимо выполнить обобщение результатов РКИ, представленных в виде РС (например, РС значений показателя до и после вмешательства в каждой из групп сравнения), выполнение мета-анализа по данному исходу не рекомендуется, поскольку в таком случае также будет вычислена разность между двумя РС, т.е. выполнено двойное вычитание. Данное обстоятельство может привести к ложному выявлению эффекта за счет дополнительных математических действий. В таком случае рекомендуется провести сравнение групп вмешательства в каждом РКИ отдельно на основании ДИ для РС без обобщения результатов в мета-анализе.

В Приложении П2 представлена реализация в RevMan мета-анализа РКИ по исходам, основанным на непрерывных данных.

Мета-анализ РКИ по исходам, основанным на времени до наступления события

В RevMan доступны два подхода к мета-анализу РКИ по исходам, основанным на времени до наступления события:

1) Подход, основанный на анализе логарифмированных по натуральному основанию ОУ и их стандартных ошибок среднего. Данный подход позволяет использовать для обобщения результатов отдельных РКИ как модель фиксированного эффекта, так и модель случайных эффектов;

2) Подход, основанный на анализе наблюдаемых и ожидаемых событий и дисперсии ($\text{Exp}[(O-E)/\text{Var}]$). Данный подход позволяет использовать для обобщения результатов отдельных РКИ только модель фиксированного эффекта.

Оба метода, как правило, требуют дополнительных расчетов. Выбор подхода зависит от того, какие данные были извлечены из КИ [6]. При этом наличие в результатах опубликованных РКИ данных, позволяющих реализовать подход, основанный на анализе логарифмированных по натуральному основанию ОУ и их стандартных ошибок среднего, более распространено, поэтому рассмотрим данный подход подробно.

В случае, если в РКИ были получены результаты логарифмированного ОУ и стандартной ошибки среднего для ОУ в регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (англ. Cox-proportional hazards model), результаты исследования могут быть объединены с использованием общего метода обратной дисперсии (англ. Generic inverse variance).

В случае, если известны только точечные значения ОУ, и частота наступления изучаемого исхода в группах сравнения в РКИ, данные показатели должны быть преобразованы в необходимые показатели на основании следующих формул:

$$\ln(OУ) = \log_e(OУ) \quad (2)$$

$$m_{OУ} = \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \quad (3)$$

$\ln OУ$ и $\log_e OУ$ – натуральный логарифм значения ОУ;

n_1 и n_2 – количество пациентов с наступившим исходом в группах сравнения в рассматриваемом РКИ;

m – стандартная ошибка среднего.

В Приложении ПЗ представлена реализация в RevMan мета-анализа РКИ по исходам, основанным на времени до наступления события.

На шестом этапе проводится оценка публикационного смещения результатов мета-анализа. Публикационное смещение может быть оценено как с помощью графических средств (построение воронкообразной диаграммы рассеяния в RevMan), так и с помощью проверки соответствующих статистических гипотез (например, тест Эггера [19], тест Бегга [20]).

Публикационное смещение необходимо оценивать только при наличии определенного количества исследований, включенных в мета-анализ:

- Если в мета-анализ включено 10 или более исследований – оценка публикационного смещения является обязательной [21];
- Если в мета-анализ включено 5-9 исследований – оценка публикационного смещения является рекомендуемой.

Также следует отметить, что оценка публикационного смещения с помощью воронкообразной диаграммы рассеяния является субъективной и должна интерпретироваться с осторожностью [22, 23]. В случае наличия асимметричности расположения исследований в воронкообразной диаграмме рассеяния потенциальные объяснения присутствующего публикационного смещения должны быть рассмотрены и обсуждены [21].

Примеры построения воронкообразных диаграмм рассеяния в RevMan и их интерпретации представлены Приложении П4.

На седьмом этапе осуществляется формирование выводов по результатам выполненного мета-анализа и анализ чувствительности результатов мета-анализа (при необходимости). Выводы формируются с учетом определенных ранее критериев включения/исключения исследований в мета-анализ. Также выводы необходимо формировать отдельно для каждого исхода, по которому проводилась оценка сравнительной клинической эффективности или безопасности ЛП с помощью мета-анализа. Следует отметить, что методологическая гетерогенность исследований, включенных в мета-анализ, должна быть обсуждена и учтена при формулировании его выводов.

При необходимости проводится анализ чувствительности результатов/выводов мета-анализа. Примером параметров или решений, которые могут быть изменены при проведении анализа чувствительности могут быть [6]:

- Выбор критериев включения/исключения исследований в мета-анализ (например, в зависимости от характеристик популяции, исследуемых вмешательств, исходов; дизайн исследований, включенных в мета-анализ: например, только РКИ, либо РКИ и нерандомизированные сравнительные исследования и т.д.);

- Выбор данных мета-анализа (например, при анализе исходов, основанных на времени до наступления события: каковы были допущения при выполнении цензурирования и т.д.);
- Выбор методов мета-анализа (например, выбор модели фиксированного эффекта или случайных эффектов; выбор ОР или ОШ при мета-анализе исходов, основанных на бинарных данных и т.д.).

4. Рекомендации по представлению результатов мета-анализа

Ниже представлены рекомендации по представлению результатов выполненного мета-анализа:

- 1) Рекомендуется представление результатов мета-анализа в виде точечной оценки эффекта и его 95% ДИ в графическом виде (в виде «форест»-диаграммы) с указанием названий групп сравнения и анализируемого исхода;
- 2) Рекомендуется представление результатов оценки статистической гетерогенности и информации об используемой математической модели мета-анализа;
- 3) Рекомендуется представление результатов оценки публикационного смещения в графическом виде (воронкообразная диаграмма рассеяния) и/или в тексте в виде результатов проверки соответствующих статистических гипотез (см. раздел 3).

Результаты отдельных оригинальных исследований, включенных в мета-анализ, информация о результатах оценки статистической гетерогенности, непосредственно результаты выполненного мета-анализа также могут быть также представлены в текстовом и/или табличном виде в дополнение к «форест»-диаграмме. В случае отсутствия «форест»-диаграммы, данная информация должна быть представлена в табличном и/или текстом виде в обязательном порядке.

5. Рекомендации по интерпретации результатов мета-анализа

При интерпретации результатов мета-анализа рекомендуется учитывать:

- 1) Мэру эффекта, оцениваемую на основании точечной оценки эффекта и его 95% ДИ медицинской технологии по сравнению со сравниваемой альтернативой (т.е. направление эффекта) в зависимости от типа данных и того является ли оцениваемый исход положительным или отрицательным для пациента;
- 2) Адекватность выбранной математической модели мета-анализа (результаты оценки индекса статистической гетерогенности I^2 и проверки гипотезы о наличии статистически значимой гетерогенности с помощью теста Хи-квадрат);

3) Наличие публикационного смещения.

Интерпретация результатов мета-анализа зависит от того является ли изучаемый исход положительным или отрицательным для пациента и выбранной меры эффекта:

- Положительные исходы:
 - Меры эффекта ОР, ОШ: например, частота достижения ремиссии, частота достижения ответа на терапию;
 - Мера эффекта РС: – например, продолжительность ремиссии.
- Отрицательные исходы:
 - Меры эффекта ОР, ОШ: например, частота возникновения нежелательных явлений, частота возникновения рецидивов;
 - Мера эффекта РС: например, продолжительность симптомов, продолжительность госпитализации.

Рекомендуемый алгоритм интерпретации результатов мета-анализа в зависимости от типа анализируемых данных представлен на рис. 1.

Результаты анализа времени до события не подлежат предложенной классификации смысла исходов, поскольку при анализе времени до события изучаются отрицательные для пациента исходы (например, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и проч.), т.е. событиями являются смерть и/или прогрессирование заболевания и проч. Таким образом, интерпретация данных исходов осуществляется следующим образом:

- $OU < 1$ при условии отсутствия в 95% ДИ единицы свидетельствует о том, что изучаемая медицинская технология статистически значимо увеличивает время до наступления события по сравнению с альтернативой (угроза наступления события в группе изучаемой медицинской технологии меньше по сравнению с группой, в которой оценивалась альтернатива), т.е. изучаемая медицинская технология статистически значимо эффективнее в сравнении с альтернативой;
- $OU > 1$ при условии отсутствия в 95% ДИ единицы свидетельствует о том, что альтернативная медицинская технология увеличивает время до наступления события по сравнению с изучаемой медицинской технологией (угроза наступления события в группе изучаемой медицинской технологии больше по сравнению с группой, в которой оценивалась альтернатива), т.е. альтернативная медицинская технология статистически значимо эффективнее изучаемой медицинской технологии;
- Наличие единицы в 95% ДИ свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между сравниваемыми медицинскими технологиями.



Рисунок 1. Алгоритм интерпретации результатов мета-анализа в зависимости от меры исхода и смысла исхода для пациента

Примечание. МТ – медицинская технология

Адекватность выбранной математической модели мета-анализа оценивается по наличию/отсутствию статистически значимой гетерогенности (см. раздел 3). В случае, если модель мета-анализа выбрана верно, интерпретация результатов является корректной. В случае, если модель мета-анализа выбрана неверно, рекомендуется выбрать верную модель и выполнить повторную интерпретацию результатов мета-анализа.

В случае, если публикационное смещение не выявлено, полученный в результате мета-анализа эффект изучаемой медицинской технологии в сравнении с альтернативой является истинным (для рассматриваемой популяции пациентов), а выводы, основанные на результатах такого мета-анализа, являются надежными. В случае, если публикационное смещение выявлено, полученный в результате мета-анализа эффект является смещенным

относительно истинного размера эффекта, а выводы, основанные на результатах данного мета-анализа, не являются надежными.

Список литературы

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об обращении лекарственных средств».
2. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
3. 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.
4. 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>
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica-M., Медисфера, 2006.-312 с.
6. Cochrane handbook [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://handbook.cochrane.org/>
7. Эпидемиологический словарь, 4-е издание. Под редакцией Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. Москва, 2009, 316 стр.
8. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТР 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.
9. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. №4, 2012, стр. 10-24.
10. Реброва О. Ю. Клинические исследования: показатели эффективности медицинских технологий, влияющих на время до изучаемого события. Медицинские технологии. Оценка и выбор. – №. 2, 2012, стр. 10-15.
11. Parrish RG. Measuring population health outcomes. Prev Chronic Dis 2010;7(4):A71. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2010/jul/10_0005.htm
12. World Health Organization. Health Impact Assessment: glossary of terms used [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/hia/about/glos/en/index1.html>

13. Rothstein, H. R., Sutton, A. J. and Borenstein, M. (2005) Publication Bias in Meta-Analysis, in *Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2005. DOI: 10.1002/0470870168.ch1.
14. Field A.P., Gillett R. How to do a meta-analysis. *Br J Math Stat Psychol*. 2010 Nov;63(Pt 3):665-94. doi: 10.1348/000711010X502733. Epub 2010 May 21.
15. 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.
16. *Cochrane handbook*, Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://handbook.cochrane.org/>
17. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследований: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*, 2016, №3, стр. 14-19.
18. 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
19. Egger M., Smith G.D., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-634.
20. Begg C.B., Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50: 1088-1101.
21. Furlan A.D., Malmivaara A., Chou R. et al. 2015 Updated Method Guideline for Systematic Reviews in the Cochrane Back and Neck Group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Nov;40(21):1660-73. doi: 10.1097/BRS.0000000000001061.
22. Borenstein M., Hedges L.V. Higgins J., Rothstein H.R. *Introduction to meta-analysis*. Published Online: 11 March 2009. DOI: 10.1002/9780470743386.
23. Tang J.L., Liu J.L. Misleading funnel plot for detection of bias in meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2000;53:477–84.

Приложение

Приложение П1. Реализация в RevMan мета-анализа РКИ по исходам, основанным на бинарных данных

Представленная ниже пошаговая реализация мета-анализа является достаточной для его выполнения в соответствии с настоящими методическими рекомендациями, однако необходимо отметить наличие более широких функциональных возможностей в ПО RevMan по описанию выполненного систематического обзора и мета-анализа, которые описаны во внутреннем руководстве пользователя данного ПО.

- 1) Добавить ссылки на исследования, которые будут включены в мета-анализ. Во вкладке «Исследования и ссылки» (англ. Studies and references) необходимо перейти на вкладку «Ссылку на исследования» (англ. References to studies) и кликнуть на



иконку – в появившемся диалоговом окне выбрать «Включенные исследования» (англ. Included studies), в следующем¹ диалоговом окне выбрать идентификаторы исследования (англ. Study ID), например, ими могут быть фамилия первого автора публикации об исследовании и год публикации, в следующем диалоговом окне выбрать тип источников данных (опубликованные и/или неопубликованные), в следующем диалоговом окне необходимо указать год исследования, в следующем диалоговом окне опционально указать дополнительные идентификаторы исследования (например, номер исследования в регистре КИ clinicaltrials.gov);

- 2) Добавить информацию о сравниваемых медицинских технологиях. Во вкладке



«Данные и анализ» (англ. Data and analysis) необходимо кликнуть иконку и в появившемся диалоговом окне указать название сравнения;


- 3) Добавить информацию об оцениваемом исходе и методах его анализа. В появившейся вкладке с указанным названием сравнения (см. п. 2) необходимо





кликнуть иконку и в появившемся диалоговом окне выбрать тип данных «Дихотомические» (англ. dichotomous), в следующем диалоговом окне указать название исхода и название групп сравнения, в следующем диалоговом окне необходимо выбрать статистический метод Мантеля-Хэнзеля (англ. Mantel-

¹ Здесь и далее – для появления следующего диалогового окна необходимо кликнуть «Далее» (англ. next)

Haenszel), меру эффекта ОР (англ. risk ratio) или ОР (англ. odds ratio), а также математическую модель мета-анализа (фиксированного эффекта (англ. fixed effects) или случайных эффектов (англ. random effects)), в следующем диалоговом окне необходимо указать в каком виде будут отображаться данные (итоговые и/или промежуточные результаты), значения ДИ для отдельных исследований, включенных в мета-анализ, и для непосредственного результата мета-анализа (общепринятым является выбор 95% ДИ), в следующем диалоговом окне опционально выбрать вид сортировки исследований (например, по году исследования, размеру эффекта, весу исследования и проч.), а также указать названия сравниваемых медицинских технологий, которые будут отображаться на «форест»-диаграмме в зависимости от направленности эффекта;

- 4) Добавить РКИ, результаты которых необходимо объединить в мета-анализ по рассматриваемому исходу, кликнув на иконку  и выбрав необходимые РКИ из списка добавленных в появившемся диалоговом окне (см. п. 1);
- 5) В появившемся окне ввода данных необходимо ввести количество наблюдаемых событий и общее количество пациентов в каждой из групп сравнения для каждого из РКИ в соответствующие поля. Точечные значения ОР или ОШ и 95% ДИ будут рассчитаны автоматически для каждого отдельного РКИ, включенного в мета-анализ, так же, как и непосредственно для результатов выполненного мета-анализа. Следует отметить наличие в RevMan возможности изменения настроек мета-анализа

после получения его результата, к которому можно перейти, кликнув иконку . Для того, чтобы вывести «форест»-диаграмму с результатами выполненного мета-анализа в виде отдельного окна – необходимо кликнуть иконку .

Мета-анализ по бинарному исходу: пример

Для РКИ1:

Дано: $n_1 = 187$, $N_1 = 311$ в группе оцениваемой медицинской технологии.

Дано: $n_2 = 155$, $N_2 = 310$ в группе альтернативной медицинской технологии.

Для РКИ2:

Дано: $n_1 = 109$, $N_1 = 222$ в группе оцениваемой медицинской технологии.

Дано: $n_2 = 97$, $N_2 = 223$ в группе альтернативной медицинской технологии.

Для РКИ3:

Дано: $n_1 = 145$, $N_1 = 256$ в группе оцениваемой медицинской технологии.

Дано: $n_2 = 111$, $N_2 = 255$ в группе альтернативной медицинской технологии.

Пример окна ввода данных и выполненного мета-анализа рассмотренных нами трех РКИ с результатами оценки статистической гетерогенности приведен на рис. П1. Как видно на рис. П1, статистически значимой гетерогенности не выявлено ($P=0,57$, Хи-квадрат и $I^2=0\%$), следовательно, для выполнения мета-анализа необходимо использовать модель фиксированного эффекта.

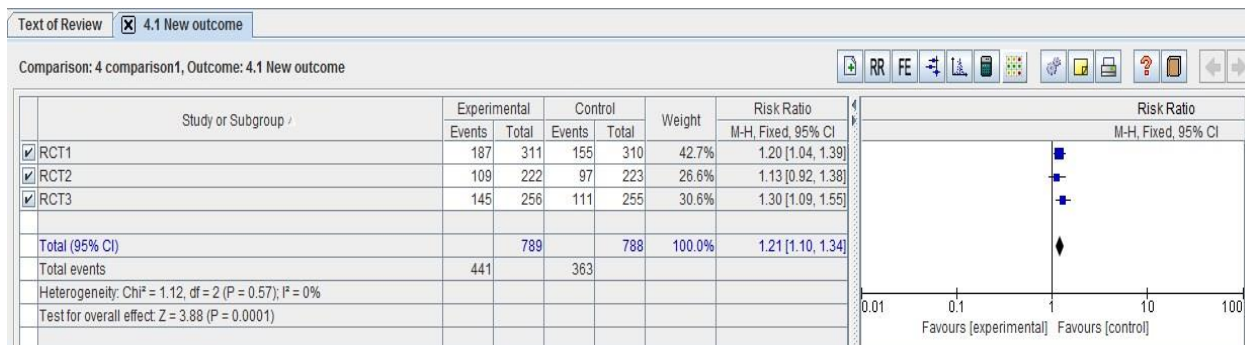



Рисунок П1. Пример выполненного мета-анализа трех РКИ (мера эффекта ОР)

Приложение П2. Реализация в RevMan мета-анализа РКИ по исходам, основанным на непрерывных данных

- 1) См. Приложение П1;
- 2) См. Приложение П1;
- 3) См. Приложение П1, за исключением: в появившейся вкладке с указанным названием сравнения (см. п. 2) необходимо кликнуть иконку  и в появившемся диалоговом окне выбрать тип данных «Непрерывные» (англ. Continuous), в следующем диалоговом окне необходимо выбрать меру эффекта разность средних (англ. Mean difference) или стандартизованную разность средних (англ. Standard mean difference).
- 4) См. Приложение П1;
- 5) В появившемся окне ввода данных необходимо ввести средние, СКО и общее количество пациентов для каждой из групп сравнения для каждого РКИ в соответствующие поля. Точечное значение РС, их 95% ДИ для отдельных РКИ, а также результаты выполненного мета-анализа в виде обобщенной РС и ее 95% ДИ будут рассчитаны автоматически.

Мета-анализ по исходу «среднее значение показателя»: пример

Пример выполнения дополнительных расчетов для выполнения мета-анализа для меры исхода среднее значение показателя:

Для РКИ1:

Дано: $n_1=48$ $M_1=2,95$, $m_1=0,24$ в группе оцениваемой медицинской технологии.

Применив формулу (1), получаем: $СКО_1=1,66$.

Дано: $n_2=44$, $M_2=4,07$, $m_2=0,28$ в группе альтернативной медицинской технологии.

Применив формулу (1), получаем $СКО_2=1,86$.

Для РКИ2:

Дано: $n_1=30$, $M_1=1,54$, $m_1=0,13$ в группе оцениваемой медицинской технологии.

Применив формулу (1), получаем: $СКО_1=0,71$.

Дано: $n_2=30$, $M_2=3,35$, $m_2=0,21$ в группе альтернативной медицинской технологии.

Применив формулу (1), получаем: $СКО_2=1,15$.

Пример окна ввода данных и выполненного мета-анализа рассмотренных нами двух РКИ с результатами оценки статистической гетерогенности приведен на рис. П2. Как видно на рис. П2, выявлена статистически значимая гетерогенность ($P=0,04$, Хи-квадрат и $I^2=75\%$), следовательно, для выполнения мета-анализа необходимо использовать модель случайных эффектов.

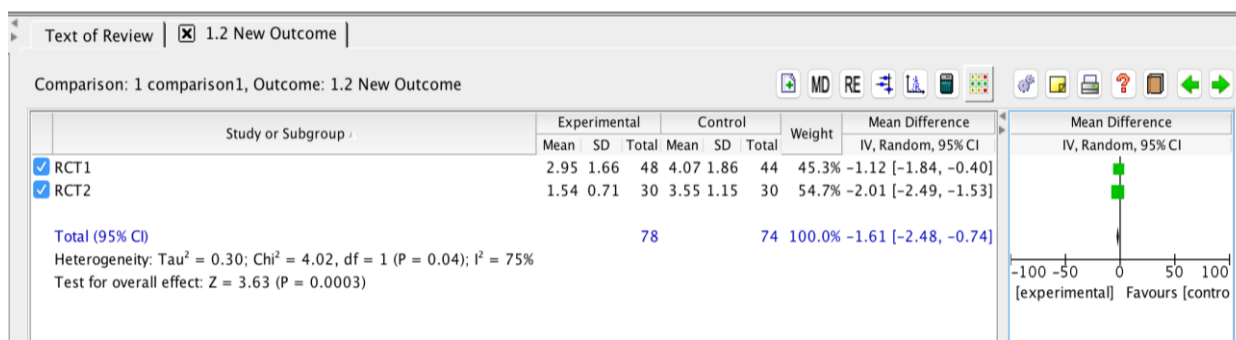



Рисунок П2. Пример выполненного мета-анализа двух РКИ (мера эффекта РС)

Приложение П3. Реализация в Revman мета-анализа РКИ по исходам, основанным на времени до наступления события

- 1) См. Приложение П1;
- 2) См. Приложение П1;
- 3) См. Приложение П1, за исключением: в появившейся вкладке с указанным названием сравнения (см. п. 2) необходимо кликнуть иконку  и в появившемся диалоговом окне выбрать тип данных «общая обратная дисперсия» (англ. Generic inverse variance), в следующем диалоговом окне необходимо выбрать меру эффекта ОУ (англ. hazard ratio);
- 4) См. Приложение П1;
- 5) В появившемся окне ввода данных необходимо ввести логарифмированные ОУ и их стандартные ошибки среднего в соответствующие поля. Точечное значение ОУ и его

95% ДИ будут рассчитаны автоматически для каждого отдельного РКИ, включенного в мета-анализ, так же, как и непосредственно для результатов выполненного мета-анализа.

Мета-анализ по исходу «время до наступления события»: пример

Пример выполнения дополнительных расчетов для выполнения мета-анализа по исходу время до наступления события:

Для РКИ1:

Дано: $n_1=135$, $n_2=136$, $OУ=1,10$;

Применив формулы (2) и (3), получаем: $\ln(OУ)=0,095$ $m_{OУ}=0,1215$

Для РКИ2:

Дано: $n_1=252$, $n_2=311$, $OУ=0,81$;

Применив формулы (2) и (3), получаем: $\ln(OУ)=-0,210$ $m_{OУ}=0,0849$

В окне ввода данных $\ln(OУ)$ вводится в ячейку $\log[\text{Hazard Ratio}]$, $m_{OУ}$ – в ячейку SE (англ. Standard error) в строки, соответствующие РКИ.

Пример окна ввода данных и выполненного мета-анализа рассмотренных нами в двух РКИ с оценкой статистической гетерогенности приведен на рис. ПЗ. Как видно на рис. ПЗ, выявлена статистически значимая гетерогенность ($P=0,04$, Хи-квадрат и $I^2=76\%$), следовательно, для выполнения мета-анализа необходимо использовать модель случайных эффектов.

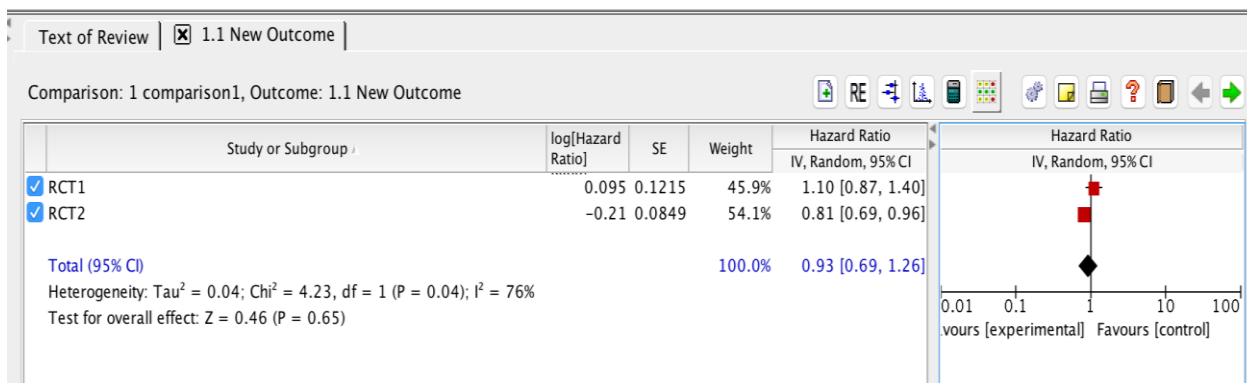



Рисунок ПЗ. Пример мета-анализа двух РКИ (мера эффекта ОУ)

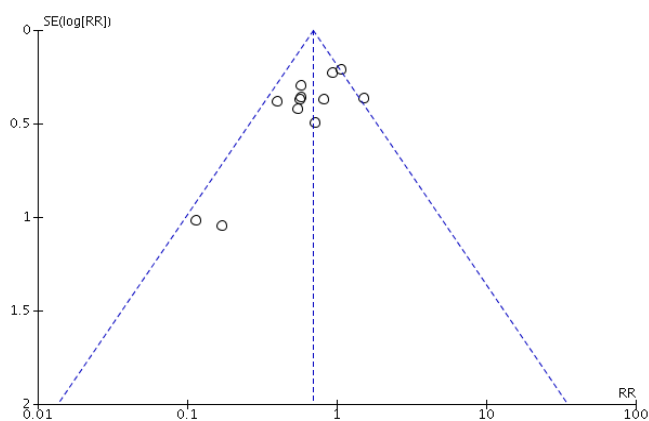
Приложение П4. Примеры построения воронкообразных диаграмм рассеяния в RevMan и их интерпретации

После получения результатов выполненного мета-анализа (см. п.5 Приложения П1) в RevMan существует возможность вывести воронкообразную диаграмму рассеяния в виде отдельного окна – для этого необходимо кликнуть иконку .

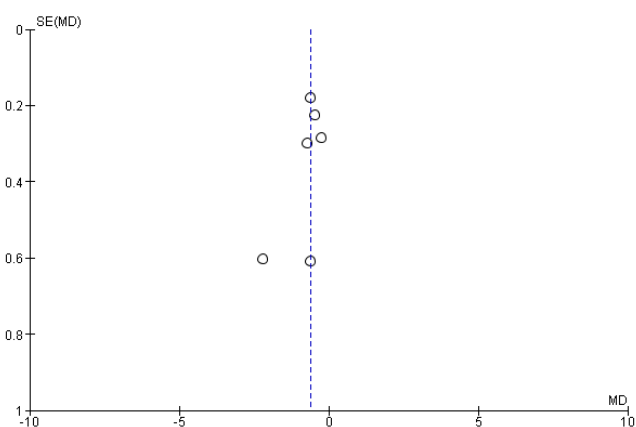
Примеры воронкообразных графиков, которые возможно построить в RevMan, представлены на рис. П4.

Как видно на рис. П4А, наблюдается асимметричность относительно оси центральной тенденции в области больших значений оси ординат, что свидетельствует о публикационном смещении среди результатов РКИ, включающих небольшое количество пациентов. При этом результаты крупных РКИ (маленькие значения по оси ординат) распределены симметрично относительно оси центральной тенденции, что свидетельствует об отсутствии публикационного смещения среди таких РКИ. В связи с этим невозможно однозначно судить о наличии публикационного смещения в рассматриваемом примере. Для обоснованного заключения о наличии публикационного смещения в данном случае требуется проверка соответствующих статистических гипотез.

На рис. П4Б наблюдаемая асимметричность относительно оси центральной тенденции в области больших значений оси ординат свидетельствует о наличии публикационного смещения: публикации только результатов, демонстрирующих преимущества исследуемой медицинской технологии в сравнении с альтернативой.



А



Б

Рисунок П4. Примеры построения воронкообразной диаграммы рассеяния в RevMan

Рисунок П4А – воронкообразный график для бинарного исхода, мера эффекта – ОР;
Рисунок П4Б – воронкообразный график для непрерывного исхода, мера эффекта – РС.