

Ю.К. Абаев

МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

Белорусский государственный медицинский университет

В статье освещены предпосылки развития доказательной медицины. Охарактеризованы основные принципы доказательной медицины и алгоритм их использования. Представлены варианты оценки эффективности новых методов и средств лечения.

Понятие «доказательная медицина» предложено учеными из университета Мак-Мастера в г. Торонто (Канада) в 1990 г. Доказательная медицина - это технология сбора, анализа, обобщения и интерпретации медицинской информации, позволяющая принимать научно-доказательные решения по профилактике, диагностике, лечению заболеваний и организации здравоохранения [4, 7].

Зарождение доказательной медицины неразрывно связано с развитием научной медицины. В медицине донаучный период продолжался намного дольше, чем в других областях науки. Врачебное мышление в течение длительного времени опиралось на умозрительные представления. Польза от многих методов лечения в эту эпоху была весьма сомнительной. Так, например, использование клизм было популярным со времен Древнего Египта. В XVII в. этот способ лечения был особенно распространен. Клизмы с вином рекомендовали при чахотке, с мочой - при водянке. Имеются данные о том, что клизмы со святой водой использовали с целью изгнания бесов из одержимых монахинь, а в XVIII в. клизмы с табачным дымом рекомендовали для оживления утопленников. Другой пример. Со времен античности вплоть до XIX в. кровопускание, осуществлявшееся различными способами, служило основным методом лечения практически всех заболеваний. Подсчитано, что только в 1800 г. в парижских больницах было выпущено около 85 тыс. литров крови [5,23,36].

Конечно, не все способы лечения, применявшиеся в прошлом, были неэффективными. Например, использование лимона при цинге, впервые описанное в XVI в., вакцинация против оспы, введенная Э. Дженнером (1749 - 1823) в медицинскую практику и др. Однако в любом старом руководстве описываются способы лечения, лишённые с позиции совре-

шея в это время определение уровня продукции соляной кислоты в желудке привело к предположению, что снижение кислотопродукции при помощи антихолинергических препаратов должно дать хороший клинический результат. Однако результаты проведенных контролируемых испытаний продемонстрировали отсутствие заметного лечебного эффекта. [1, 6]. Это и подобные наблюдения убедили здравомыслящих медиков, что научный подход необходим не только в экспериментальных исследованиях, но и в клинической практике [8, 10, 15, 17].

Пробудившийся во второй половине XX в. интерес к количественному методу оценки эффективности различных вмешательств коснулся не только сферы лечения. Было разработано множество новых методов диагностики, многие из которых оказались весьма дороги, а некоторые – небезопасны и связаны с риском развития осложнения у пациентов. История медицины учит, что выбор клинического решения, основанный только на теоретических данных и результатах неконтролируемых экспериментальных исследований, ненадежен. В связи с этим решение врача по возможности должно опираться на результаты контролируемых исследований. Такие исследования, если они хорошо спланированы и проведены на высоком методологическом уровне, сводят к минимуму вероятность возникновения ошибок, характерных для неконтролируемых исследований [2, 9, 26].

Доказательная медицина – это не новая наука. Скорее ее можно рассматривать как новый подход, направление, технологию сбора, анализа, обобщения и интерпретации научной информации [1, 3, 10]. Почему возникла необходимость в доказательной медицине? Во-первых, изменение структуры заболеваемости в сторону роста частоты хронических болезней с длительностью течения в десятки лет привело к потере четких ориентиров, базируясь на которые врач мог бы сказать, что назначенная им терапия приводит к улучшению прогноза для больного. В связи с этим наблюдается все больше зависимость от вторичных источников информации.

Во-вторых, лекарственная терапия и диагностика стали большим, многомиллиардным бизнесом. Поэтому фармацевтические фирмы стараются «выжать» из препаратов все, что только можно. Проводится агрессивная рекламная политика, специалисты по маркетингу стремятся представить лекарство в наиболее выгодном свете. В-третьих, увеличение объема научной информации. Ежегодно в медицинскую практику внедряются все новые и новые методы и средства лечения. Они активно изучаются в многочисленных клинических исследованиях, результаты которых зачастую оказываются неоднозначными, а иногда и прямо противоположными. Чтобы использовать полученную информацию на практике, ее необходимо не только тщательно анализировать, но и обобщить.

В-четвертых, нехватка средств. В этой ситуации из большого числа методов и средств лечения необходимо выбрать именно те, которые наиболее эффективны и лучше переносятся больным. При этом следует отметить, что новизна и высокая стоимость нового вмешательства не являются гарантией его более высокой эффективности. В-пятых, пациенты стали значительно более образованными. Медицинский персонал перестал быть единственным источником информации для больного и его семьи. Средства массовой информации оказывают значительное влияние на восприятие пациентами назначаемого лечения. В-шестых – общая гуманизация общества, акцент на самостоятельность и самодостаточность личности. Необходимость получения согласия на лечение предполагает, что врач предлагает пациенту информацию и помогает ему критически оценить ее.

Термин «доказательная медицина» может вызвать неоднозначное отношение врачей, так как вряд ли кто-то сомневается в необходимости подтверждения эффективности и безопасности лекарственных средств и методов лечения. Каждый врач вполне обоснованно полагает, что он в своей практике ориентируется на реальные научные факты. Однако так ли это на самом деле? Например, одним из путей разработки новых лекарственных препаратов является изучение механизмов развития заболевания, которое позволяет определить «мишени» для действия лекарственных веществ. Обычно считается, что лекарство, благоприятно влияющее на то или иное звено патогенеза болезни, эффективно в ее лечении. Однако на практике нередко приходится сталкиваться с иной ситуацией. Например, одним из основных медиаторов бронхоспазма является гистамин, однако антигистаминные средства малоэффективны в лечении бронхиальной астмы [7, 12, 20].

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 обобщению такой информации имеет основной недостаток – отсутствие систематичности. В описательных 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 авторов [3, 13, 25].

Эта проблема нередко усугубляется различными или даже противоречивыми результатами некоторых клинических исследований, а также недостаточным числом больных, участвующих в большинстве выполненных к настоящему времени рандомизированных контролируемых исследований. Классическим примером расхождения результатов описательного обзора литературы и ее систематического анализа (количественного анализа, мета-анализа) служит публикация вывода лауреата Нобелевской премии профессора Л. Полинга о снижении заболеваемости простудой в результате применения аскорбиновой кислоты [33]. Этот вывод не был впоследствии подтвержден результатами мета-анализа [27].

В последние годы отмечается явная тенденция к более широкому использованию проверенных методов лечения, эффективность которых доказана в адекватных клинических исследованиях. Отражением этой тенденции являются попытки стандартизации подходов к лечению распространенных заболеваний. Такие попытки могут вызвать критику у сторонников индивидуализированного лечения. Однако она вряд ли обоснована. Во-первых, рекомендации, как правило, оставляют достаточно широкое поле для маневра. И, во-вторых, что самое главное, подобные рекомендации основываются на реальных фактах и исключают широкое использование неадекватных методов лечения [16, 28, 31, 32].

К сожалению, нередко приходится сталкиваться с противоположной ситуацией. До сих пор популярностью пользуются необоснованные методы лечения, представляющие стереотипы, которые тиражируются в научных статьях и некоторых учебных руководствах [1, 10]. Примерами таких подходов к использованию распространенных лекарственных средств являются:

- применение антимикробных средств (антибиотиков, сульфаниламиды) при острых респираторных вирусных инфекциях;

- использование так называемых гепатопротекторов для лечения больных с циррозом печени;
- применение кокарбоксилазы, рибоксина для лечения сердечной недостаточности;
- парентеральное введение витаминов с целью вспомогательного лечения заболеваний внутренних органов;
- назначение антибиотиков больным «инфекционно-аллергическим» миокардитом;
- применение антигистаминных средств для лечения средней тяжелой астмы;
- назначение ангиопротекторов для лечения диабетической микроангиопатии;
- использование неактивных форм витамина D_3 для лечения остеопороза и др.

Принципы медицины, основанной на доказательствах, имеют большое значение и для преподавания. Студенты и молодые врачи, не имеющие опыта лечения, наиболее подвержены влиянию субъективных факторов, поэтому у них достаточно легко формируются ложные представления о подходе к лечению тех или иных болезней. Конечно, нет нужды вводить в программу обучения в медицинских вузах новый предмет, однако именно в вузе следует прививать стремление к критическому анализу научной информации [4, 9, 34].

Существуют различные взгляды на медицину, основанную на доказательствах. Имеется немало критиков этого подхода. Например, в США доказательную медицину часто сравнивают с поваренной книгой, в которой содержатся рецепты лечения болезней. С другой стороны, радикальные сторонники медицины, основанной на доказательствах, доводят до абсолюта значение рандомизированных контролируемых исследований. Конечно, истина находится посередине. Современная медицина становится все более точной наукой, однако все равно никогда ею не станет. Индивидуальный опыт и личность врача всегда имели, и будут иметь большое значение [5, 14, 36].

Возникает вопрос – что может служить доказательством? Ниже перечислены различные варианты исследований эффективности лечения в порядке убывания степени их «доказательности» [1, 4]:

- Рандомизированное двойное слепое контролируемое испытание. «Контролируемое» в широком смысле означает проведение исследования в соответствии с протоколом и под контролем этического комитета и официальных инстанций. В узком смысле такое исследование предполагает наличие контрольной группы пациентов, получающих плацебо или лечение с известной эффективностью и переносимостью. Под рандомизацией понимают процесс случайного распределения больных по группам сравнения, позволяющий добиться эквивалентности по полу, возрасту, сопутствующей терапии и т.д. групп между собой и максимально уменьшить необъективность при получении данных. Двойной слепой метод означает – ни врач, ни больной не знают, какой препарат получит пациент.
- Нерандомизированное испытание с одновременным контролем. Контролируемое исследование без рандомизации – в этом случае группы сравнения могут оказаться не полностью сопоставимыми, что снижает ценность полученных результатов, так как на них могут сказываться различия полового или возрастного состава, наличие сопутствующих заболеваний и др.

· Нерандомизированное испытание с историческим контролем. В качестве такого контроля используют анамнестические данные самих пациентов, участвующих в исследовании или анамнестические данные других пациентов. Отношение к историческому контролю в настоящее время скепти-

ческое, так как в этом случае невозможно избежать субъективности при подборе больных в группах сравнения.

· Исследование типа «случай – контроль». Каждому пациенту подбирают пару, то есть больного, сопоставимого по ряду характеристик. Тем не менее, при формировании групп сравнения предпочтительным считают использование метода рандомизации.

· Перекрестное испытание. При этом одни и те же больные вначале получают одно лечение, а затем – другое. Такое испытание можно проводить только у пациентов со стабильным течением болезни. Нельзя исключить влияние предшествующей терапии.

· Результаты наблюдений. Открытое нерандомизированное исследование без группы сравнения, которое позволяет составить впечатление об эффективности препарата (вмешательства), но не подтверждает его.

· Описание отдельных случаев. При оценке эффективности представляет интерес только на начальном этапе изучения нового метода лечения, однако могут быть источником информации о редких нежелательных явлениях.

До сих пор наиболее широко проводятся открытые, неконтролируемые, нерандомизированные клинические исследования, ценность которых невелика. В такие исследования обычно включают небольшое число больных, которым назначают одинаковое лечение и через короткий срок оценивают частоту достижения эффекта и нежелательных явлений. При анализе полученных данных авторы нередко сравнивают их с результатами других исследований. Подобные сравнения, как правило, некорректны, так как сопоставить эффект можно лишь в сходных группах больных (по возрасту, полу, тяжести заболевания и т.п.) [3, 9, 10].

По сути дела, открытые, контролируемые исследования позволяют лишь составить определенное впечатление об эффективности и переносимости препарата, которое может оказаться далеким от действительности. Иногда в качестве критериев эффективности лечения используются различные лабораторные показатели, например, оценивается влияние «иммунокорректора» на субпопуляции лимфоцитов и делается вывод о его эффективности в терапии того или иного заболевания, хотя динамика подобных показателей далеко не всегда имеет какое-либо клиническое значение. Использование «суррогатных» критериев эффективности допустимо только в тех случаях, когда их информативность доказана в адекватных клинических исследованиях [10].

В доказательной медицине много внимания уделяется истинным и суррогатным характеристикам исходов. Под суррогатными понимают те физиологические или биохимические показатели, которые являются факторами риска развития истинных исходов. Так, ни один пациент не может жаловаться на наличие у него повышенного уровня холестерина, поскольку само по себе это состояние бессимптомно. Однако повышенный уровень холестерина является фактором риска смерти от ишемической болезни сердца. Поэтому исследование, которое изучает эффективность гиполипидемической терапии, измеряя снижение уровня холестерина, использует суррогатные характеристики исхода. Такие исследования не дают врачу интересующей его информации, которую можно было бы использовать для лечения пациента, поскольку суррогатные исходы могут и не коррелировать с истинными [1, 25].

И, наконец, самое главное – открытые, неконтролируемые исследования не позволяют оценить влияние терапии на выживаемость, риск развития осложнений и т.п., то есть на те эффекты, которые имеют наибольшее значение для больного. На практике врачи часто судят об отда-

тельно невысокая стоимость и оперативность его проведения. Однако необходимо помнить, что результаты мета-анализа, как и любого научного исследования, не являются непогрешимыми [7, 12, 35].

Качество мета-анализа зависит от качества изучавшихся клинических исследований. Если в мета-анализ включено несколько небольших исследований с переменными результатами, то результат такого анализа также может оказаться малоинформативным. Кроме того, мета-анализ позволяет получить ответ лишь на один четко сформулированный вопрос – например, влияет ли вмешательство на выживаемость больных.

4. Полученные результаты применяются на практике и/или распространяются (публикуются). Концепции доказательной медицины распространяются по 3 основным направлениям:

4.1. Разработка клинических рекомендаций – научно-доказательных систематически разработанных документов, описывающих действия специалистов-медиков в определенной клинической ситуации. При принятии клинического решения специалисты должны опираться на эти рекомендации с учетом индивидуальных особенностей больного. Составителями рекомендаций выступают профессиональные врачебные ассоциации или правительственные организации, образующие экспертные группы. При внедрении в практику клинические рекомендации могут обеспечить, помимо прочего, колоссальный экономический эффект, прежде всего за счет отказа от дорогостоящих малоинформативных диагностических методов и дорогих лекарственных средств, не обладающих доказательной клинической ценностью [1, 8, 26].

4.2. Формирование базы данных систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований. Данное направление развивается в рамках Кокрановского сообщества (Cochrane Collaboration). Это международное сообщество ученых, выявляющих, систематизирующих и обобщающих результаты всех когда-либо опубликованных рандомизированных контролируемых исследований. С помощью мета-анализа ученые суммируют данные, полученные в ходе различных исследований по одной проблеме [12].

В результате такого синтеза информации удается объективно на основе статистических выкладок, оценить степень полезности различных лечебных, диагностических и профилактических вмешательств. Кокрановская электронная библиотека находится на компакт-диске и сайте в Интернете [38], доступна русская версия. Систематические обзоры публикуются в Ежегодном справочнике Clinical Evidence, русский перевод которого – «Доказательная медицина. Ежегодный справочник» (перевод пятого английского выпуска) – вышел впервые в 2002 г. Также на русском языке в Интернете представлены электронные ресурсы доказательной медицины издательства «Медиасфера» [39].

В 1996 г. опубликован важнейший международный документ – CONSORT, описывающий правила подготовки публикаций результатов рандомизированных контролируемых исследований [18]. Эти правила приняты в качестве стандарта научных публикаций ведущими международными медицинскими журналами и профессиональными организациями медицинских редакторов. Они переведены на все основные мировые языки, в том числе русский, и доступны в сети Интернет [11]. Статьи попадают в Кокрановскую базу данных только при условии, что они заявлены в тексте как рандомизированные и/или контролируемые. Невысокое качество публикаций в СНГ приводит к тому, что их результаты редко учитываются при проведении систематических обзоров и мета-анализов. Например, при проведении Кокра-

новских систематических обзоров (2001 г.) было рассмотрено 68 российских публикаций. Из них только 7 (9%) были расценены как достаточно качественные для включения в обзоры [3].

4.3. Издание специализированных обучающих и справочных бумажных и электронных журналов, руководств, книг и Интернет-ресурсов. Первым таким изданием стал журнал «ASP Journal Club» Американской коллегии врачей (1991). С 1996 г. стало выходить дочернее издание – журнал «Evidence Based Medicine». В середине 90-гг. прошлого столетия в России начал издаваться «Международный журнал медицинской практики», который стал первым, обстоятельным источником информации по доказательной медицине на русском языке. Наиболее детальное и строгое руководство по доказательной медицине в мире – это «Кокрановское руководство по подготовке систематических обзоров».

Сторонников доказательной медицины иногда обвиняют в том, что они отдают первенство «количеству», а не «качеству», игнорируя индивидуальные особенности пациента и опыт врача. Ответить подобные упреки было бы ошибочно. Следует подчеркнуть, что ни одно контролируемое клиническое исследование или мета-анализ не могут научить врача как ему лечить конкретного пациента. Дело врача определить подходят ли результаты, полученные в том или ином контролируемом исследовании, к клинической ситуации, с которой он столкнулся. При этом если врач сочтет, что больной не относится к «среднему пациенту», и откажется от использования данных контролируемого исследования, необходимо четко обосновать свое решение.

Литература

1. Аляутдин, Р.Н., Романов, Б.К., Чубарев, В.Н. Доказательная медицина (evidence-based medicine) и опыт ее преподавания на фармацевтическом факультете ГОУ ВПО Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова // Рос. мед. журн. – 2006. – № 2. – С.5 – 9.
2. Асплунд, Ш. Использование принципов научно-доказательной медицины в клинической практике // Рос. семейный врач. – 2000. – № 3. – С.57 – 58.
3. Бащинский, С.Е. Качество Российских научных публикаций, посвященных лечебным и профилактическим вмешательствам // Межд. журн. мед. практики. – 2005. – № 1. – С.32 – 36.
4. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину, или как использовать биомедицинскую литературу для совершенствования своей практики и исследований. – М.: Медиа Сфера, 2001.
5. Вульф, Х.Р. История развития клинического мышления // Межд. журн. мед. практики. – 2005. – № 1. – С.12 – 20.
6. Гиляревский, С.Р. Разрыв между доказанным и недоказанным в медицине: решенные и нерешенные проблемы лечения хронической сердечной недостаточности // Межд. журн. мед. практики. – 2000. – № 4. – С.38 – 41.
7. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины: Учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
8. Данс, А.Л., Данс, Л.Ф. Потребность в доказательной медицине и возможность ее внедрения в развивающихся странах // Межд. журн. мед. практики. – 2001. – № 2. – С.24 – 25.
9. Левандовский, А.Б. Доказательная медицина молодому ученому // Межд. журн. мед. практики. – 2006. – № 2. – С.23 – 24.
10. Плавинский, С.Л. Почему мы начинаем говорить о научно-доказательной медицине? // Рос. семейный врач. – 2000. – № 3. – С.59 – 65.
11. Правила подготовки рукописей, содержащих отчет о проведении рандомизированных контролируемых испытаний – требование CONSORT. <http://www.mediasphera.ru/recom/consort.htm>
12. Фейгин, В.Л. Основы мета-анализа: теория и практика // Межд. журн. мед. практики. – 1999. – № 7. – С.7 – 13.
13. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 2004.
14. Чазов, Е.И. Очерки диагностики. – М.: Медицина, 1988.
15. Altman, D.G., Dore, C.J. Randomisation and baseline comparisons in clinical trials // Lancet. – 1990. – Vol. 335. – P.149 – 153.
16. Altman, D.G., Schulz, K.F., Moher, D. et al. for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of parallel group randomized trials // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 134. – P.657 – 662.

☆ **Обзоры и лекции**

17. Antman, E.M., Lau, J., Kupelnick, B. et al. A comparison of results of meta-analysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatment for myocardial infarction //JAMA. – 1992. – Vol. 268. – P.240 – 248.
18. Begg, C., Cho, M., Eastwood S. et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement //JAMA. – 1996. – Vol. 276. – P.637 – 639.
19. Chalmers, I., Altman, D.G. Systematic reviews. London: BMJ Publishing Group. – 1995. – Vol. 1.
20. Ellis, J., Mulligan, I., Sacket, D.L. Inpatient general medicine is evidence based //Lancet. – 1995. – Vol. 346. – P.407 – 410.
21. Fenger, C.E. Om den numeriske Methode //Ugeskrift for Laeger. – 1839. – N 1. – P.305 – 315.
22. Gavarret, J. Principes generaux de statistique midicale. – Paris, 1840.
23. Gotfredsen, E. Medicinens Historie. – Copenhagen: Busck, 1950.
24. Hrybjartsson, A., Guitzsche, P.C., Gluud, C. Fibiger s trial of serum treatment of diphtheria //Brit. Med. J. – 1998. – Vol. 317. – P.1243 – 1245.
25. Jadad, A.R., Cook, D.J., Jones et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane review with articles published in paper-based journals //JAMA. – 1998. – Vol. 280. – P.278 – 280.
26. Jadad, A. Randomised Controlled Trials. – London, 1998. – P.45 – 60.
27. Kleijnen, J., 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. – Vol. 14. – P.316 – 320.
28. Lau, J., Antman, E.M., Jimenez-Silva J. et al. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction //N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P.248 – 254.
29. Louis, P.C.A. Recherches sur les effets de la saignee dans quelques maladies inflammatoires. – Paris, 1835.
30. Medical Research Council. Scstreptomocyn treatment of pulmonary tuberculosis //Brit. Med. J. – 1948. – Vol. 2. – P.769 – 782.
31. Moher, D., Pham, B., Jones, A. et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reperted in meta-analyses? //Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P.751 – 756.
32. Moher, D., Cook, D.J., Eastwood, S. et al. for the Quorum group. Improving the quality of reports of analyses of randomized controlled trials: the Quorum statement //Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P.1896 – 1900.
33. Paling, L. How to live longer and feel better. – New York: Freeman, 1986.
34. Sackett, D.L., Richardson, W.S., Rosenberg, W., Haynes, R.B. How to Teach Evidence-Based Medicine. – 2nd ed. – New York: Churchill Livingstone, 2000.
35. Stroup, D., Berlin, J., Morton, S. et al. Meta-analys of observation studies in epidemiology. A proposal for reporting //JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P.2008 – 2012.
36. Wulff, H.R., Guitzsche, P.C. Rational Diagnosis and Treatment. 2nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2000.
37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
38. <http://www.cochrane.org>
39. <http://www.mediasphera.ru>