

ЛЕКЦИЯ

УДК 616:614.25

БАЗИСНЫЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДОЛОГИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В. И. Петров

Кафедра клинической фармакологии ВолеГМУ

В лекции изложены фундаментальные основы доказательной медицины, определена ее роль в реальной врачебной практике. На большом фактическом материале показано, что доказательная медицина не заменяет собой искусство врачевания и клиническое мышление врача, а, наоборот, улучшает качество и эффективность врачебной практики.

Ключевые слова: медицина, основанная на доказательствах; уровни доказательности; градации рекомендаций; клинические рекомендации; мета-анализ; клиническое мышление.

BASIC PRINCIPLES AND METHODOLOGY IN EVIDENCE BASED MEDICINE

V. I. Petrov

The present lecture contains fundamentals of evidence based medicine; it provides a definition of its role in clinical practice. Wide-ranging material demonstrates that evidence based medicine cannot replace the art of healing and clinical thinking, but should serve for improvement of the quality and effectiveness of clinical practice.

Key words: evidence based medicine, levels of evidence, graduation of recommendations, clinical recommendations, meta-analysis, clinical thinking.

Согласно одному из распространенных определений, **доказательная медицина (ДМ)** — это добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного (Sackett D. L., et al., 1996).

Интересно отметить, что потребность в профессиональной медицинской информации возникает у врача до 60 раз в неделю (или дважды на каждых трех пациентов) и может влиять на принятие, как минимум, восьми решений ежедневно.

Реальная клиническая практика всегда испытывает некоторое затруднение в ответе на вопрос: что важнее для принятия клинического решения — рекомендации, составленные по результатам клинических исследований или врачебное мышление и опыт применительно к каждому конкретному пациенту? Ответ на этот вопрос многим критикам концепции ДМ покажется противоречивым (рис. 1).

Однако, как ни парадоксально, именно представленная на рисунке «триада» наиболее полно характеризует современный взгляд на доказательную медицину.

Грамотный клиницист всегда использует и личный клинический опыт, и наиболее современные, доказательные данные медицинской науки одновременно и никогда порознь.

Совершенно очевидно, что ориентация только на данные доказательной медицины, без учета лич-

ного опыта и особенностей конкретного пациента, может стать причиной ошибок в ведении больного. В то же время ориентация сугубо на личный опыт приводит к тому, что пациент перестает получать наиболее современное и эффективное лечение, что также наносит вред его здоровью.



Рис. 1. «Триада» медицины, основанной на доказательствах

Внедрение и грамотное использование принципов доказательной медицины несет в себе ряд вполне объективных преимуществ (рис. 2).



Рис. 2. Преимущества использования доказательной медицины

Согласно современным квалификационным характеристикам, правильно обученный врач обязан, во-первых, уметь отличить доказательную информацию от информации описательной или попросту рекламной. Во-вторых, он должен стремиться использовать в своей повседневной практике только те медицинские вмешательства, которые имеют хорошую доказательную базу.

Решение этих задач невозможно без знания алгоритма поиска качественной медицинской информации, а также навыков ее последующей экстраполяции применительно к конкретной клинической ситуации (рис. 3).



Рис. 3. Этапы поиска и применения научно обоснованной информации (при этом последние два пункта считаются наиболее трудно реализуемыми)

Таким образом, успех этого поиска во многом будет зависеть от способности врача четко формулировать вопрос, ответ на который он стремится найти. Кроме того, выявление наиболее ценных сведений невозможно без наличия доступа к современным источникам медицинской информации, ведущим журналам и электронным базам данных. К счастью, более легкий путь существует. Значительно сократить время

поиска и помочь практикующим врачам быть в курсе наиболее важных тенденций мировой медицины призваны клинические рекомендации, создаваемые профессиональными сообществами.

Клинические руководства (рекомендации) (КР) (Clinical Guidelines) — систематически разрабатываемые положения, помогающие принимать правильные решения относительно врачебной тактики при определенных клинических обстоятельствах.

В 2002 г. методология разработки клинических руководств (КР) определена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), тогда же была образована Международная сеть разработчиков клинических руководств — Guidelines International Network (GIN), в которую вошли 42 организации из 23 стран. Основная цель рекомендаций ясна — повысить качество лечения пациентов. Однако они могут приносить пациентам не только пользу, но и вред. Происходить это может по ряду причин:

- 1) доказательства того, что именно необходимо рекомендовать, часто недостаточны;
- 2) полученные на основании исследований данные могут интерпретироваться неправильно;
- 3) у разработчиков может оказаться недостаточно возможностей и опыта, чтобы проверить все доказательства;
- 4) рекомендации могут быть подвержены влиянию мнений, опыта и состава группы разработчиков.

В связи с этим возникла необходимость создания унифицированной системы оценки качества клинических рекомендаций. Для составления объективного представления о качестве клинических рекомендаций был предложен структурированный международный Опросник по экспертизе и аттестации — AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation), состоящий из шести разделов:

- Раздел 1. Область применения и цель рекомендации.
- Раздел 2. Вовлечение сторон.
- Раздел 3. Тщательность разработки.
- Раздел 4. Ясность изложения и представления рекомендации.
- Раздел 5. Применимость.
- Раздел 6. Редакционная независимость от финансирующей стороны.

Главное свойство клинических рекомендаций высокого методологического качества — связь между каждым утверждением и научными фактами. Каждой рекомендации присваивают определенный уровень доказательности, чтобы можно было отличить более надежные утверждения от менее надежных. Важно понять, что уровень доказательности рекомендации не отражает ее ценность для практики, а лишь подчеркивает надежность лежащих в ее основе научных фактов, то есть вероятность достижения желаемого результата в случае применения рекомендации. Уровень доказательности рекомендации определяется следующими факторами:

1) тип (структура) исследования [чаще всего оптимальной структурой являются рандомизированные клинические исследования (РКИ)];

2) число исследований и общее количество включенных больных (часто нужен мета-анализ);

3) однородность результатов (оптимально, когда все результаты однонаправленные);

4) клиническая значимость эффекта и его вариации (оптимально, когда доверительный интервал узок);

5) применимость (экстраполируемость) результатов исследования к интересующей популяции.

На рис. 4 представлена упрощенная шкала уровней доказательности, разработанная Оксфордским Центром доказательной медицины (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine). А на рис. 5 — соотношение уровней доказательности и градаций рекомендаций.



Рис. 4. Уровни доказательности

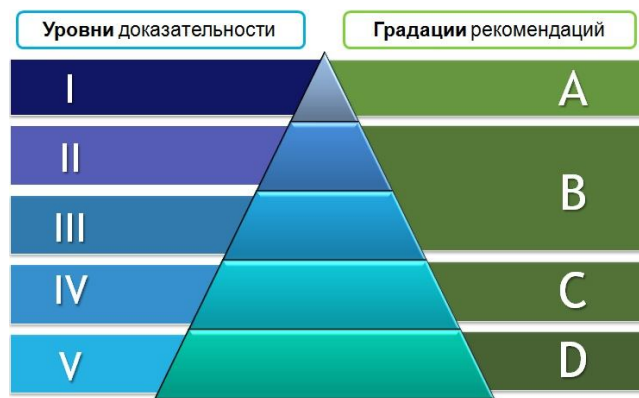


Рис. 5. Соотношение уровней доказательности и градаций рекомендаций (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine)

Определено следующее разделение рекомендаций по градациям доказательности (табл. 1).

В настоящее время не достигнуто согласия между различными разработчиками КР относительно единой универсальной шкалы доказательности. Каждый из существующих подходов имеет свои преимущества и недостатки. В нашей стране получила распространение более расширенная шкала оценки уровня доказательств, разработанная шотландской межколлегияльной сетью разработчиков клинических руководств SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (табл. 2).

Таблица 1

Градация доказательности рекомендаций

Градация	Сила доказательств	Пояснение
A	доказательства убедительны	есть веские доказательства в пользу применения данного метода
B	относительная убедительность доказательств	есть достаточные доказательства в пользу того, чтобы рекомендовать данное вмешательство
C	достаточных доказательств нет	имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств
D	достаточно отрицательных доказательств	имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказ от применения данного метода в определенной ситуации
E	веские отрицательные доказательства	имеются достаточно убедительные доказательства, чтобы полностью исключить данный метод из рекомендаций

Таблица 2

Шкала доказательности рекомендаций SIGN

Градация рекомендации	Уровень доказательности с указанием методологического качества	Тип исследований
A	I ++	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки
	I +	Мета-анализы, систематические обзоры, РКИ с невысокой вероятностью систематической ошибки
	I -	Мета-анализы, систематические обзоры, РКИ с высокой вероятностью систематической ошибки*
B	II ++	Высококачественный мета-анализ исследований типа «случай-контроль» или когортных исследований. Высококачественные исследования типа «случай-контроль» или когортные исследования с очень низкой вероятностью систематических ошибок
C	II +	Хорошо организованные исследования типа «случай-контроль» или когортные исследования с невысокой вероятностью систематических ошибок
	II -	Исследования типа «случай-контроль» или когортные исследования с высокой вероятностью систематических ошибок
D	III	Неконтролируемые исследования, описание отдельных случаев, либо серии случаев
	IV	Мнение экспертов

* Исследования с высокой вероятностью систематической ошибки вообще не должны рассматриваться в качестве доказательства рекомендации любого уровня.

Оценка возможного вклада конкретного исследования в развитие медицинской науки требует значительно больших усилий, нежели это необходимо согласно приведенной иерархии доказательств. Следует помнить, что невысокий уровень доказательности не всегда является свидетельством ненадежности рекомендации. При ранжировании исследований и оценке их относительного вклада в принятии решений необходимо использовать не только иерархию типов исследований, но и суждения, основанные на здравом смысле.

Систематические обзоры и мета-анализы.

Другим важным помощником врачей являются систематические обзоры и, в частности, наиболее распространенный их тип — мета-анализ.

Систематический обзор — это обобщение данных по одной частной, четко сформулированной проблеме с использованием систематических и точных методов поиска, отбора и критической оценки исследований, относящихся к теме обзора, а также дальнейшим анализом включенных в него сведений.

Систематические обзоры являются одним из наиболее важных инструментов доказательной медицины, позволяя практикующему врачу разобраться в беспрепятственном и нарастающем потоке медицинской информации. Для анализа и обобщения результатов исследований, включенных в обзор, могут как использоваться, так и не использоваться статистические методы.

Арчи Кокран, английский врач-эпидемиолог, впервые предложил широко использовать **мета-анализ** как основу алгоритма поиска и обобщения результатов публикуемых клинических исследований. В 1992 г. организовано **Кокрановское сотрудничество** — международная некоммерческая организация, целью которой является помощь в принятии основанных на достоверной информации клинических решений путем разработки высококачественных систематических обзоров о пользе и риске медицинских вмешательств. Основной продукт работы сотрудничества — **Кокрановская библиотека**, содержащая крупнейшую базу данных систематических обзоров

Мета-анализ — статистический анализ количественных результатов нескольких исследований, посвященных одному и тому же вопросу (количественный систематический обзор).

Результаты мета-анализа могут быть представлены в относительных и абсолютных показателях:

Относительные показатели:

- отношение шансов — ОШ (OR — odds ratio);
- относительный риск — ОР (RR — relative risk);
- снижение относительного риска — СОР (RRR — Relative Risk Reduction).

Абсолютные показатели:

- снижение абсолютного риска — САР (ARR — Absolute Risk Reduction);
- ЧБНЛБИ (NNTB — Number Needed to Treat, Benefit);
- ЧБНЛНИ (NNTN — Number Needed to Treat, Harm).

1. Отношение шансов (ОШ).

Шанс события — это вероятность того, что оно произойдет, в сравнении с вероятностью того, что оно не произойдет. Если принять вероятность события за Р, то шанс того, что событие произойдет равен $P/(1-P)$. Чем ближе значение ОШ к 1, тем меньше различий в эффективности (безопасности) сравниваемых вмешательств.

2. Относительный риск (ОР).

Отношение частоты развития определенного исхода в группах сравнения. При $ОР > 1$ частота развития изучаемого исхода выше в основной группе, чем в контрольной. При $ОР < 1$ — ниже. При низкой частоте развития исхода этот показатель близок к отношению шансов.

3. Снижение относительного риска (СОР).

Снижение Частоты Событий в Исследуемой Группе (ЧСИГ) по сравнению с Частотой Событий в Контрольной Группе (ЧСКГ):

$$СОР = (ЧСКГ - ЧСИГ) / ЧСКГ.$$

4. Снижение абсолютного риска (САР).

Абсолютная арифметическая разность между частотой событий в группах сравнения:

$$САР = ЧСКГ - ЧСИГ.$$

5. ЧБНЛБИ (равнозначно ЧБНЛ).

Число Больных, которых Нужно Лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь Благоприятного Исхода или предотвратить неблагоприятный исход. Показатель всегда предполагает существование группы сравнения (референтной группы), в которой больные получают плацебо либо другое лечение, либо вообще не получают его.

ЧБНЛ для определенного вмешательства **является величиной, обратной САР при этом вмешательстве**. Простота расчета позволяет использовать ЧБНЛ в качестве основного цифрового показателя эффективности (или потенциального вреда) анализируемого вмешательства.

6. ЧБНЛНИ.

Число Больных, которых Нужно Лечить определенным методом в течение определенного времени для выявления дополнительного Неблагоприятного Исхода. Знание этого показателя позволяет более полно оценить степень риска вмешательства у конкретного пациента. Особую важность этот показатель приобретает при оценке целесообразности профилактического вмешательства.

Графическое представление результатов мета-анализа — блобграмма.

На рис. 6 приведен пример мета-анализа [Afifalo J., et al. // Heart. — 2007. — Vol. 93. — P. 914—921, с изменениями], рассматривающего побочные эффекты **со стороны печени** при интенсивной терапии статинами по сравнению со стандартной схемой назначения у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, и пациентов со стабильной стенокардией. В качестве регистрируемого события было принято трехкратное (и более) повышение активности печеночных трансаминаз.

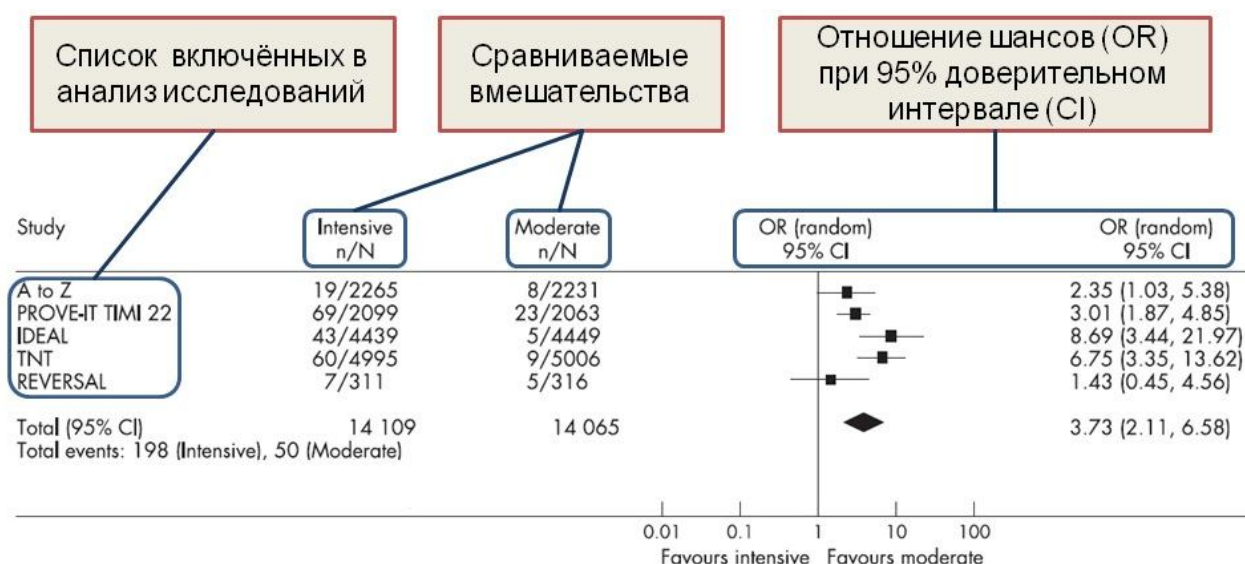


Рис. 6 Пример построения блотограммы

Результаты, полученные в каждом из исследований, показаны на блотограмме (рис. 6) в виде квадратов. От каждого квадрата отходит горизонтальная линия, показывающая доверительный интервал (в данном случае он равен 95 %) для зафиксированного в этом исследовании исхода.

Вертикальная линия по центру рисунка — **линия «отсутствия различий»**, которая в данном случае соответствует отношению шансов 1,0 (рис. 7).

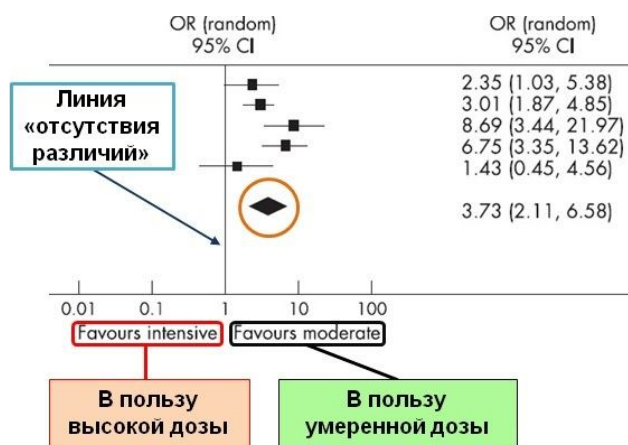


Рис. 7. Пример блотограммы

Если горизонтальная линия (доверительный интервал) результатов исследования **не пересекает** линию «отсутствия различий», то существует 95%-я вероятность того, что **различия** между сравниваемыми группами **действительно существуют**. Если же доверительный интервал результата **пересекает** вертикальную линию, это означает, что: 1) либо **нет достоверных различий** между изучаемыми вмешательствами; 2) либо размер выборки недостаточен для определения истинного результата.

Ромб отображает обобщенный результат всех анализируемых исследований. Ширина ромба отображает до-

верительный интервал для обобщенного результата. Поскольку ромб не пересекает линию «отсутствия различий», результат можно считать статистически значимым, то есть назначение высоких доз статинов достоверно сопровождается повышенным риском развития побочных эффектов со стороны печени по сравнению с умеренными дозами.

Важно помнить, что в результате применения любого статистического метода мы получаем не истину в последней инстанции, а всего лишь оценку вероятности того или иного предположения! Целью мета-анализа является не только оценка эффективности/безопасности изучаемого вмешательства, но также выявление, изучение и объяснение неоднородности (гетерогенности) в результатах исследований и подгруппах пациентов. Для этого обязательным является проведение теста на статистическую гетерогенность χ^2 (хи-квадрат). Значение χ^2 много большее, чем число испытаний в мета-анализе, свидетельствует о том, что испытания отличаются друг от друга. При обнаружении существенных различий между исследованиями выводы мета-анализа можно поставить под сомнение.

Результаты мета-анализа имеют важное научное и практическое значение:

- являются источником объективной информации о современных методах диагностики, профилактики и лечения;
- служат основой при разработке формулярной систем, стандартов диагностики и лечения, научно-обоснованных рекомендаций;
- стимулируют проведение конкретных клинических исследований, так как формируют научную гипотезу и позволяют более точно определить объем планируемой выборки пациентов.

Представление об эффективности препаратов может изменяться по мере появления дополнительных данных после завершения крупных рандомизированных контролируемых испытаний. Появляются новые данные и меняются результаты систематических обзоров.

Поэтому в практической работе чрезвычайно важно использовать наиболее свежие из них. Систематические обзоры могут предоставлять объективную информацию, позволяющую пациенту и врачу прогнозировать эффективность и возможные последствия от конкретного вмешательства **еще до начала лечения**. При экстраполяции данных систематических обзоров врач прежде всего должен оценить степень его соответствия той группе пациентов, для которой выявлен положительный эффект вмешательства. Несомненно, что личный опыт врача и существующие стандарты лечения должны быть учтены при принятии окончательного решения.

Итак, **доказательная медицина** — это:

1) прикладная методология, возникшая в результате стремительного прогресса медицинской науки, нарастания объема знаний и информационного взрыва;

2) органичный синтез индивидуального опыта практикующего врача с результатами лучших научных исследований по оценке эффективности медицинских вмешательств.

При этом доказательная медицина не заменяет собой искусство врачевания и клиническое мышление врача, а, наоборот, улучшает качество и эффективность врачебной практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bertram G. Katzung*. Basic and Clinical Pharmacology, 11th edition, McGraw-Hill Medical, 2009
2. *Dipiro J., et al.* Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, McGraw-Hill Medical, 7th edition, 2008.
3. *Donald A., Greenhaigh T. A.* Hands-on Guide to Evidence Based Health Care: Practice and Implementation.- Oxford: Blackwell Science, 2000
4. *Fauci A. S., Braunwald E., et al.* Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition, McGraw-Hill Medical, 2008.
5. *Sackett D. L., Richardson W. S., Rosenberg W., Haynes R. B.* Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. Edinburgh etc.: Churchill Livingstone, 1997.
6. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 18th edition, 2006.

Контактная информация

Петров Владимир Иванович – заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, академик РАМН, д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, ректор ВолгГМУ, e-mail: post@volgmed.ru