

## Доказательная медицина и Принципы методологии

*Об основных принципах получения достоверных результатов, используемых доказательной медициной, рассказывает статья директора Российского отделения Кокрановского Сотрудничества, д-ра мед. наук, профессора **Василия Викторовича Власова**, доцента кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, канд. мед. наук **Евгения Николаевича Семернина** и руководителя отдела доклинических и клинических исследований лекарственных средств и медицинской техники СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова **Павла Владимировича Мирошенкова**.*

**Медицина, основанная на доказательствах (Evidence-based medicine)**, - это совокупность методологических подходов к проведению клинических исследований, оценке и применению их результатов. В узком смысле «доказательная медицина» - это способ (разновидность) медицинской практики, когда врач применяет в ведении пациента только те методы, полезность которых доказана в доброкачественных исследованиях.

Проблема медицины, основанной на доказательствах, глубже, чем просто сбор, обработка и накопление информации. На самом деле можно говорить об изменении мировоззрения врача, о появлении нового врачебного кодекса, основанного на доказательствах. Однако доказательная медицина не ограничивается анализом результатов рандомизированных клинических исследований. Границы ее применима к любой области медицинской науки, включая общие проблемы организации оптимальной системы здравоохранения

Каковы предпосылки к прогрессивному развитию этого направления в последние 20 лет? Мы являемся свидетелями внедрения в медицину сложных технологий, точных методов диагностики; изменился не только характер информации, но и значительно возрос ее объем. Все это диктует закономерный переход к новому качеству медицинской практики, повышению ее эффективности. При этом имеются в виду как гуманистические аспекты этого направления, так и экономические, основанные на рациональном использовании национальных ресурсов, направленных на сохранение здоровья. При подобном подходе важен баланс между экономикой, целесообразностью и гуманистическим направлением. Методом внедрения научных исследований в практическое здравоохранение является создание клинических руководств и протоколов ведения больных. Применение протоколов позволяет врачу осуществлять выбор терапии не на основании мнений, а на основании доказательств. В настоящее время в России идет разработка более тридцати протоколов ведения больных с самыми социально значимыми заболеваниями. В январе 2000 года Министерством здравоохранения РФ принят и ежегодно обновляется «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», созданный экспертами преимущественно на основе системы доказательств. «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» и «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» являются звеньями одной цепи: первый документ носит регламентирующий характер, второй - рекомендательный.

Наиболее «читаемые» научные публикации представлены в **описательных обзорах**, которые часто отражают позицию автора по конкретной проблеме. В противоположность этому **систематизированные обзоры** представляют собой серьезные научные исследования. На их основе обычно проводится **мета-анализ** - обобщение и статистический анализ результатов отдельных клинических исследований. Систематизированный обзор и мета-анализ, как любое научное исследование, требует четкого планирования. На этом этапе необходимо сформулировать цель анализа, определить критерии отбора научных исследований, методы статистического анализа, методологию поиска информации и т.д.

Информация о контролируемых рандомизированных исследованиях содержится в электронных базах данных,- Medicine, Cochrane Controlled Trials Register и др.

Одним из ключевых моментов таких исследований является их достоверность. Нередко в медицинской литературе сообщается о больших и трудоемких исследованиях, результаты которых при внимательном рассмотрении нельзя считать достоверными. Это связано с недооценкой значения выполнения современных методических требований к научным клиническим исследованиям.

Одним из таких требований является проведение **контролируемых клинических испытаний - ККИ (Controlled Clinical Trials, CCT)**. ККИ являются наиболее *научно обоснованным способом получения достоверных результатов*. При их проведении используются методы контроля, позволяющие получать объективные данные:

сравнительные исследования (Comparative Study);  
рандомизация (Randomization);  
ослепление исследования (Blinding Masking).

Человек с трудом оценивает высоту музыкального тона, но может услышать малую разницу между близкими тонами. Этот психофизиологический пример иллюстрирует фундаментальную проблему, решенную в ККИ, - проблему сравнения, контроля и стандарта для оценки результатов метода. В методологии науки такая классическая организация эксперимента имеет название *метод единственной разницы*. Если создать в двух случаях абсолютно одинаковые условия, то должны наблюдаться одинаковые результаты (в пределах точности измерения и поддержания одинаковых условий). Если изменение условия приводит к изменению результата в одном случае по сравнению с другим, то этот результат можно связывать с измененным условием. Принципиально важно, что такой эксперимент дает основание для оценки связи измененного условия и полученного результата *как причинной связи*.

Вторым достижением методологии ККИ является стремление исключить влияние внешних незадаанных условий на результат, т.е. осуществить подбор одинаковых (эквивалентных) сравниваемых групп не только по известным данным (например, по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям), но и любым другим признакам, значение которых исследователю может быть неизвестно. Таким методом является *рандомизация*.

Рандомизация настолько важна, что рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) стали вершиной методологии, лучшим стандартом клинических испытаний. Без рандомизации группы могут быть и обычно бывают неоднородными по каким-то признакам. Из-за этих различий результаты нельзя уверенно связывать именно с используемым воздействием. Создание РКИ как метода клинического исследования стало возможным только 50 лет назад, когда были сформированы представления о причинности болезней и разработаны статистические концепции и способы рандомизации.

Несмотря на популярность рандомизации, ее суть нередко понимают неверно и вместо случайного распределения пациентов используют упрощенные способы (по алфавиту имен, датам рождения, дням недели и т.д.) и даже произвольное распределение пациентов в группы. Такая *«псевдорандомизация»* не приводит к ожидаемым результатам. Признанными методами рандомизации являются использование таблиц случайных чисел и более сложных методов. Компьютерная программа генерирует случайную последовательность распределения пациентов по группам, подобную последовательности в таблице. Чтобы уменьшить разницу между очевидно различающимися группами пациентов, включаемых в исследование, используют **метод стратификации (stratification)**, или *стратификационной рандомизации*. Например, если на результат исследования может повлиять один из заданных параметров (возраст, уровень артериального давления, перенесенный инфаркт миокарда и др.) пациентов вначале делят на подгруппы. Рандомизацию проводят так, что случайное распределение препарата происходит в каждой подгруппе.

Третьим «китом» методологии **ККИ** является исключение и/или оценка влияния внутренних условий, то есть субъективного фактора. Любой из участников испытания, невольно или

преднамеренно, может исказить данные и повлиять тем самым на результат исследования. Например, пациент, знающий, что он получает активный препарат, может более целенаправленно искать у себя признаки улучшения и давать «позитивную» интерпретацию настоящим или мнимым изменениям в своем состоянии. Или врач-исследователь, заведомо убежденный в преимуществах одного из сравниваемых видов лечения, может субъективно трактовать те или иные наблюдения. ККИ стали моделью, в которой впервые были четко распределены исследуемые метод лечения (прием, маневр, воздействие) и его контекст. Следствием этого понимания стало применение ослепления и плацебо-контролируемых исследований. Золотым стандартом клинических исследований является проведение рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования.

Клинические исследования могут быть ретроспективными и проспективными. В ретроспективных исследованиях (Retrospective study) оценивают уже прошедшие события (например, по историям болезни). В проспективных исследованиях (Prospective study) вначале составляется план исследования, устанавливается порядок сбора и обработки данных, а затем проводится исследование по этому плану. Понятно, что в полной мере контролируемые исследования являются проспективные исследования. Отношение к анамнестическому (историческому) контролю в настоящее время скептическое. Доказательная медицина не отрицает традиционного стиля медицинской практики, основанного на традиционных представлениях, она только обращает внимание на качество доказательств различных исследований.

В дальнейшем при анализе полученных результатов исследований применяют шкалу оценки доказательств:

**А. Доказательства убедительны:**

есть веские доказательства в пользу применения данного метода

**В: относительная убедительность доказательств:**

есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение.

**С. Достаточных доказательств нет:** имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств.

**Д. Достаточно отрицательных доказательств:** имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного метода в определенной ситуации.

**Е. Веские отрицательные доказательства:** имеются достаточно убедительные доказательства того, чтобы исключить данный метод из рекомендаций.

Одним из принципиальных моментов исследования в области доказательной медицины является оценка эффективности и безопасности метода лечения. Контролируемые рандомизированные клинические испытания имеют определенные ограничения.

Группы больных, которые включаются в исследования, обычно не полностью соответствуют нозологической популяции пациентов. Например, эффективность антигипертензивных средств обычно изучается у пациентов с мягкой или умеренной гипертонической болезнью и, соответственно, остается неустановленной у больных тяжелой вторичной гипертонией. В большинстве исследований критериями исключения являются детский или старческий возраст, беременность, сопутствующая тяжелая соматическая патология. При наличии «жестких» критериев отбора исследуемая нозологическая популяция может существенно сократиться.

Следует учитывать гетерогенность, присущую любому из патологических состояний, поэтому результаты клинических исследований обычно имеют невысокую статистическую достоверность. Поэтому, если в отношении лечебного метода существует подобная неопределенность, любые его эффекты на смертность или основные тяжелые исходы заболевания, скорее всего, будут практически неопределенными или только умеренными по своей выраженности. Очевидно, что доказать достоверность таких терапевтических эффектов можно только тогда, когда любые ошибки при их оценке будут намного меньше, чем заслуживающий внимание эффект.

Единственным способом уменьшить такие случайные ошибки является увеличение количества исследований, проведение крупномасштабных международных исследований, с последующим проведением мета-анализа. Данные, полученные в крупном международном исследовании, имеют большую практическую значимость и в силу того, что они применимы к более широкому региону. При этом следует учитывать, что даже почти полное сведение на нет случайных ошибок не может гарантировать достоверность оценки при допущении системных ошибок. Риск такой ошибки особенно велик, если прогноз пациентов, исключенных из одной группы, отличается от прогноза пациентов, выбывших из другой группы. Результаты такого исследования рекомендуется анализировать по группам на количестве больных из числа рандомизированных в исследовании - intention-to-treat analysis (ИТТ). При оценке частоты некоторых очень специфических и редких побочных эффектов более предпочтительным может быть их анализ только у тех пациентов, кто действительно получал лечение без учета выбывших досрочно по разным причинам - compliers - only analysis (СО). Таким образом, до проведения клинического исследования должен быть составлен план статистического анализа (Statistical Analysis Plan) - документ, который содержит подробное описание принципиальных подходов к анализу результатов и детальное описание методов выполнения статистического анализа первичных (основных) и вторичных (дополнительных) переменных, а также других данных. Проспективные исследования ограничены во времени, и поэтому редко встречающиеся явления можно оценить только ретроспективно. Проводя проспективные исследования, мы невольно и сознательно создаем ситуацию эксперимента, что в определенной мере искусственно. Наблюдение за пациентом в реальной жизни всегда намного богаче, при этом можно выявить новые неожиданные явления. Обычная клиническая практика наблюдения за пациентом всегда включает ретроспективный анализ в комплексе с проспективным наблюдением. Тем не менее, существует неизбежное противоречие между доказательными выводами относительно эффективности лечения при различных типах течения заболевания, которых ждут от испытаний врачи и пациенты, и ненадежными данными, которые могут быть получены в результате анализа исходов в отдельных подгруппах. Несмотря на то, что критический подход к результатам исследований диктует необходимость ориентироваться на ясные и измеримые эффекты, нельзя пренебрегать тем, как пациент сам оценивает изменение своего качества жизни под влиянием лечения. Таким образом, клиническое наблюдение проверяется контролируемым исследованием, а эксперимент - клинической практикой. Для отечественных врачей планирование и проведение исследований по правилам качественной клинической практики ICH-GCP с рядом больших организационных и финансовых трудностей. Однако принципиальное возражение вызывают исследования, в которых вообще пренебрегают основными требованиями качественной клинической практики. Главное в критическом подходе - использовать на практике только сведения, полученные в ходе правильным образом организованных клинических исследований. Сегодня существуют различные взгляды на медицину, основанную на доказательствах. Имеется достаточно много критиков этого подхода. Например, в США доказательную медицину часто сравнивают с поваренной книгой, в которой содержатся рецепты лечения больных. С другой стороны, радикальные сторонники медицины, основанной на доказательствах, доводят до абсолюта значение рандомизированных контролируемых исследований. Конечно, истина находится посередине. Современная медицина приближается к точным наукам, однако все равно никогда ей не станет, поэтому индивидуальный опыт и личность врача всегда имели и будут иметь важное значение. Клиницист, не использующий результаты контролируемых рандомизированных клинических исследований, подобен капитану, плавающему без компаса и карты. Вместе с тем врач, слепо следующий стандартам и не имеющий собственного клинического опыта, не учитывающий индивидуальные особенности пациента, похож на человека, путешествующего по карте. Клиническое исследование, выполненное без соблюдения требований ICH-GCP, не является доказательным, научно обоснованным для оценки *эффективности и безопасности*, а отражает лишь субъективное отношение автора к рассматриваемому явлению, чаще всего с учетом уже известных данных авторитетных научных исследований. Золотым стандартом является клиническое исследование, выполненное в соответствии с правилами ICH-GCP. Наконец, как оказалось, качество клинического исследования тесно связано с соблюдением этических норм, т.е. клиническая наука и практика должны быть нравственны.