

Проблемы применения принципов доказательной медицины в медицинской реабилитации ревматических заболеваний

Сухарева М.Л.¹, Дубинина Т.В.¹, Эрдес Ш.Ф.¹, Агасаров Л.Г.²

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34;
²121099 Москва, ул. Новый Арбат, 32

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Russian Research Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²32, Novyi Arbat St., Moscow 121099

Контакты: Марина Леонидовна Сухарева;
marina-su@mail.ru

Contact:
Marina Sukhareva;
marina-su@mail.ru

Поступила 05.03.15

Проанализированы основные проблемы проведения рандомизированных контролируемых исследований в медицинской реабилитации: отбор пациентов, использование имитационных устройств в качестве плацебо, стандартизация методов, процедура «ослепления». Представлены методологические соображения по повышению качества исследований.

Ключевые слова: медицинская реабилитация; ревматические заболевания; доказательная медицина; рандомизированные контролируемые исследования

Для ссылки: Сухарева МЛ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ, Агасаров ЛГ. Проблемы применения принципов доказательной медицины в медицинской реабилитации ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):564–7.

PROBLEMS IN THE APPLICATION OF PRINCIPLES OF EVIDENCE-BASED MEDICINE TO THE MEDICAL REHABILITATION OF RHEUMATIC DISEASES

Sukhareva M.L.¹, Dubinina T.V.¹, Erdes Sh.F.¹, Agasarov L.G.²

The paper analyzes the main problems associated with randomized controlled studies in medical rehabilitation: patient selection; use of simulation devices as placebo; standardization of methods; blinding procedure. It presents methodological considerations for improving the quality of studies.

Key words: medical rehabilitation; rheumatic diseases; evidence-based medicine; randomized controlled studies.

For reference: Sukhareva ML, Dubinina TV, Erdes ShF, Agasarov LG. Problems in the application of principles of evidence-based medicine to the medical rehabilitation of rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):564–7.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-564-567>

Медицинская реабилитация (МР), или восстановительная медицина, является одним из важных методов, используемых в лечении больных ревматическими заболеваниями (РЗ). Несмотря на то что в большинстве международных и национальных руководств сочетание фармакологических и нефармакологических методов рассматривается как основной принцип ведения больных с различными РЗ [1–3], заслуженного признания среди врачей и научного сообщества МР не получила. Одной из причин, которой можно было бы объяснить сложившуюся ситуацию, является отсутствие высококачественных клинических исследований в этой области медицины [4, 5]. С проблемой применения методологии доказательной медицины в реабилитации сталкиваются не только ревматологи, но и врачи других специальностей. Систематический обзор данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), охватывающий публикации в журналах American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Rehabilitation, Disability and Rehabilitation и Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine с 2000 по 2010 г., показал, что более чем в 50% случаев клинические исследования в МР проводятся без

процедур ослепления и рандомизации [4]. Следует отметить, что в последние годы качество клинических исследований по МР постепенно улучшается, но по-прежнему основные требования CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) не соблюдаются [6]. К сожалению, до сих пор не существует четких общепринятых рекомендаций по проведению РКИ в МР, что создает определенные трудности при планировании, проведении и интерпретации полученных результатов. В связи с этим в последнее время на международном уровне все чаще и активно обсуждаются проблемы проведения клинических исследований в МР [7].

На основании обобщенных данных литературы можно выделить следующие проблемы, возникающие при проведении РКИ в МР [4, 5, 7]:

- отбор пациентов,
- подбор группы контроля,
- использование плацебо,
- стандартизация изучаемого метода,
- процедура ослепления исследования.

1. Проблема отбора пациентов. В отличие от других видов лечения, реабилитация фокусируется на решении одной или нескольких конкретных проблем, возникших в процессе развития болезни. В связи с этим

при отборе пациентов для исследований в МР предлагается сосредоточиться на клинической проблеме, которая может объединять больных (например, гипотрофия мышц, контрактуры суставов), а не на нозологической принадлежности их заболевания. Каждый пациент имеет неповторимый спектр клинических, физических и психологических особенностей, которые могут оказывать влияние на проведение реабилитационных мероприятий, поэтому важно, чтобы критерии отбора были однозначными и логически связанными с предлагаемым методом реабилитации.

Убеждения в отношении разнообразных методов лечения нередко имеют культурные традиции [8, 9]. Поэтому при разработке РКИ в МР исследователи должны быть осведомлены о потенциальных предубеждениях пациентов, имеющих сильную веру в пользу какого-либо вмешательства.

2. Подбор группы контроля. В МР контрольная группа часто представлена больными, не получающими лечение либо получающими только медикаментозную терапию или альтернативный по отношению к изучаемому методу способ воздействия (например, лечение холодом и теплом). Группа активного лечения и группа сравнения должны быть сопоставимы по клиническим проявлениям болезни. При РЗ нестабильность клинических симптомов и степени функциональных нарушений часто усложняет проведение реабилитационных мероприятий и нередко становится причиной исключения больных из исследования. При хронических заболеваниях эффект от проведенного лечения может быть не столь заметен, как при острых состояниях. Поэтому важно, чтобы исследователь знал об этом и мог обнаружить даже незначительную разницу между группами.

3. Использование плацебо. МР является медицинской специальностью, в которой очень широко используется разнообразная аппаратура. Для оценки эффективности приборов применяют имитационные устройства — *sham devices* [10–12]. Принято, что идеальные имитационные устройства должны иметь не только такой же внешний дизайн, но и вызывать ощущения, подобные реальным устройствам. Однако возникает дилемма: не будут ли вмешательства, осуществляемые с помощью имитационного устройства, являться активными? Например, при имитации иглоукалывания должно возникать ощущение *ци* (распирание, болезненность, чувство удара током после введения иглы), но неясно, будет ли оно вызываться при стимуляции любой точки на теле или только точек акупунктуры [13, 14]. Кроме этого, существует проблема ослепления испытаний с имитационными устройствами вследствие того, что они должны вызывать определенные ощущения у пациента. Достаточно просто ослепление вызывается у легко внушаемых пациентов и пациентов с опытом работы данного устройства, и у этой же категории больных активное вмешательство может давать более выраженный эффект плацебо. Примером может служить широко используемый в МР метод ультразвуковой терапии, эффективность которого остается спорной из-за неубедительности и разноречивости полученных в ходе исследований данных [15]. Таким образом, качество проведения клинических испытаний с использованием имитационных устройств во многом зависит от надежности аппаратуры, используемой для этих целей.

Хорошо известно, что не все виды плацебо одинаковы [16]. Существуют доказательства того, что имитационные устройства и процедуры вызывают более сильный эффект плацебо по сравнению с плацебо-эффектом лекарственных препаратов [17, 18]. Сравнение эффекта имитационного устройства (подобное электропунктуре) и плацебо-таблеток показало, что обманное устройство уменьшает боль значительно больше, чем плацебо-таблетки [19]. Было сделано заключение, что сложные «ритуалы» могут производить более сильные эффекты, чем просто прием таблеток. Кроме того, прилагаемые пациентом усилия для участия в исследовании (например, для прохождения курса лазерной терапии) являются гораздо более мощным средством, чем лекарства. Лечение может быть настоящим или фиктивным, но пациент должен взять на себя обязательство, чтобы добраться до места его проведения. Для этого часто требуется помощь членов семьи или друзей, которые обеспечивают так называемую молчаливую социальную поддержку. В итоге эти факторы (которые рассматриваются как «неспецифические»), по всей вероятности, увеличивают эффект плацебо, тем самым искажая результаты исследования.

В МР есть ситуации, когда имитировать терапию достаточно сложно или невозможно, например занятия лечебной физкультурой (ЛФК), трудотерапия.

4. Стандартизация изучаемого метода. Хорошо известно, что методика проведения большинства реабилитационных мероприятий во многом зависит от навыков и умений специалиста (например, акупунктура, массаж и т. д.) [20]. В связи с этим проведение одного и того же вида лечения может осуществляться по-разному как для одного пациента, так и для группы в целом. Ярким примером может служить ЛФК. Существуют различные типы упражнений (растяжка, силовые, кардиоупражнения), которые могут применяться по отдельности или в сочетании. Каждый инструктор, «творчески» перерабатывая комплекс упражнений, может кардинально его видоизменить. Поэтому результаты исследований, проводимых разными специалистами, трудно, с одной стороны, контролировать, а с другой — правильно интерпретировать. Стандартизации методик препятствует многообразие параметров физиотерапевтических процедур и режимов воздействия физическими факторами, а также отсутствие понятия эффективной дозы лечения (частота, продолжительность и т. д.) и алгоритмов оценки эффективности реабилитационных мероприятий.

5. Процедура ослепления исследования. Как известно, проведение контролируемых исследований должно быть обеспечено адекватной процедурой ослепления. Однако многие реабилитационные мероприятия невозможно ослепить (например, трудотерапия) [21, 22]. Другой важный вопрос, связанный с адекватной маскировкой, — это субъективность оценки лечения пациентом, которая может усилить эффект плацебо или отрицательно сказаться на результатах активного вмешательства, в том числе с развитием эффекта ноцебо (средство, не обладающее реальным лечебным действием, но вызывающее отрицательную реакцию у пациента) [10, 13]. Успех многих реабилитационных программ зависит от взаимосвязи между пациентом и врачом [22]. Степень их взаимодействия может оказывать существенное влияние

на результаты исследования [23, 24]. Показано, что в исследованиях, где процедура ослепления была проведена неадекватно, эффективность лечения оказывалась выше на 40% и более.

Методологические соображения по проведению рандомизированных клинических исследований в медицинской реабилитации ревматических заболеваний

Комплексные реабилитационные программы лучше изучать отдельными компонентами, в связи с многообразием задач, стоящих перед МР ревматологических больных: купирование болевого синдрома, сохранение и увеличение объема движений в суставах, повышение силы и выносливости мышц, предупреждение возникновения деформаций, улучшение качества жизни пациентов.

Планирование рандомизированных клинических исследований с использованием методов лечебной физкультуры. Одним из основных методов реабилитации в ревматологии является ЛФК. Осуществить имитацию при изучении ЛФК достаточно сложно. Однако при более глубоком понимании биомеханики упражнений можно использовать подход стандартного «обмана» ЛФК, т. е. когда разрабатывается комплекс, состоящий из различных типов упражнений, которые имитируют лечебное воздействие на мышечную ткань, при этом не достигая желаемого результата.

Аппаратные методы физиотерапии. Основными физиотерапевтическими методами реабилитации при РЗ являются криотерапия, ультразвуковая терапия, лазеротерапия и различные виды электростимуляции. Такие методы, как криотерапия и электростимуляция, очень тяжело ослепить без наличия имитационных устройств. В связи с этим необходимо налаживание сотрудничества с разработчиками физиотерапевтической аппаратуры с целью создания надежных имитационных устройств.

Акупунктура. При проведении клинических исследований с использованием акупунктуры при РЗ необходимо учитывать следующие специфические факторы: локальность воздействия и отсутствие общепринятых стандартов проведения данного метода лечения. Поэтому в протоколе исследования должна быть зафиксирована информация обо всех используемых точках акупунктуры, в том числе и фиктивных (плацебо), их точном местоположении, методах воздействия (инвазивный или неинвазивный), применении имитационных устройств или реальных игл для акупунктуры.

Вмешательства с использованием инъекций (фармакопунктура, мезотерапия, пролотерапия и др.). При изучении вмешательств с использованием инъекций необходимо исключать терапевтический эффект лекарственного препарата путем использования в качестве плацебо физиологического раствора и «сухой» иглы.

Таким образом, в настоящее время назрела острая необходимость в разработке методологии проведения клинических исследований по МР ревматологических больных, которая позволит обеспечить ее стандартизацию. Внедрение единой методологии исследований, основанных на принципах доказательной медицины, облегчит принятие врачебных решений и будет способствовать внедрению эффективных медицинских технологий в клиническую практику.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:137–62. doi: 10.1016/j.joca.2007.12.013
2. Vliet Vlieland TP, van den Ende CH. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Cur Opin Rheumatol*. 2001;23(3):259–64. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834540fb
3. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896–904. doi:10.1136/ard.2011.151027
4. Villamar MF, Contreras VS, Kuntz RE, Fregni F. The reporting of blinding in physical medicine and rehabilitation randomized controlled trials: a systematic review. *J Rehabil Med*. 2013;45(1):6–13. doi: 10.2340/16501977-1071
5. Mayo NE, Goldberg MS. When is a case-control study not a case-control study? *J Rehabil Med*. 2009;41(4):209–16. doi: 10.2340/16501977-0343
6. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:869. doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj
7. Fregni F, Imamura M, Chien HF, et al. Challenges and recommendations for placebo controls in randomized trials in physical and rehabilitation medicine: a report of the international placebo symposium working group. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89:160–172. doi: 10.1097/PHM.0b013e328181bc0bbd
8. Witt CM, Aichin M, Cherkin D, et al. Effectiveness guidance document (EGD) for Chinese medicine trials: a consensus document. *Trials*. 2014 May 13;15:169. doi: 10.1186/1745-6215-15-169
9. MacPherson H, White A, Cummings M, et al. Standards for reporting interventions in controlled trials of acupuncture: The STRICTA recommendations. *STAndards for Reporting Interventions in Controlled Trials of Acupuncture*. *Acupunct Med*. 2002;20(1):22–5. doi: 10.1136/aim.20.1.22
10. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*. 2006;122:197–209. doi: 10.1016/j.pain.2006.02.023
11. Kaptchuk TJ, Stason WB, Davis RB. Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ*. 2006;332: 391–7. doi: 10.1136/bmj.38726.603310.55
12. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:845–50. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.003
13. Gerdesmeyer L, Frey C, Vester J, et al. Radial extracorporeal shock wave therapy is safe and effective in the treatment of chronic recalcitrant plantar fasciitis: results of a confirmatory randomized placebo-controlled multicenter study. *Am J Sports Med*. 2008;36:2100–09. doi: 10.1177/0363546508324176

14. Witt CM, Aickin M, Baca T, et al. Effectiveness guidance document (EGD) for acupuncture research — a consensus document for conducting trials. *Trials*. 2014;15:169. doi: 10.1186/1745-6215-15-169
15. Brosseau L, Casimiro L, Robinson V, et al. Therapeutic ultrasound for treating patellofemoral pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003375. doi: 10.1002/14651858.cd003375
16. Vickers AJ, de Craen AJ. Why use placebos in clinical trials? A narrative review of the methodological literature. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:157–61. doi: 10.1016/S0895-4356(99)00139-0
17. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, et al. Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol*. 2000;53:786–92. doi: 10.1016/S0895-4356(00)00206-7
18. Kaptchuk TJ. The placebo effect in alternative medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med*. 2002;136:817–25. doi: 10.7326/0003-4819-136-11-200206040-00011
19. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:311–7. doi: 10.1001/archpsyc.57.4.311
20. Langevin HM, Wayne PM, MacPherson H, et al. Paradoxes in acupuncture research: strategies for moving forward. *Evidence-Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:Article ID 180805, 11 p. doi: 10.1155/2011/180805
21. Spadaro A, De Luca T, Massimiani MP, et al. Occupational therapy in ankylosing spondylitis: Short-term prospective study in patients treated with anti-TNF-alpha drugs. *Joint Bone Spine*. 2008;75(1):29–33. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.07.006
22. Berezne A, Seror R, Morell-Dubois S, et al. Impact of systemic sclerosis on occupational and professional activity with attention to patients with digital ulcers. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):277–85. doi: 10.1002/acr.20342
23. Targino RA, Imamura M, Kaziyama HH, et al. A randomized controlled trial of acupuncture added to usual treatment for fibromyalgia. *J Rehabil Med*. 2008;40: 582–8. doi: 10.2340/16501977-0216
24. Дубинина ТВ, Подряднова МВ, Красненко СО, Эрдес ШФ. Лечебная физкультура при анкилозирующем спондилите: рекомендации и реальность. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):187–91 [Dubinina TV, Podryadnova MV, Krasnenko SO, Erdes ShF. Therapeutic exercise for patients with ankylosing spondylitis: recommendations and reality. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):187–91 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-187-191

**Ответы на вопросы к лекции
Т.А. Лисицыной, Д.Ю. Вельтищева
«Психические
расстройства у больных
ревматическими заболеваниями:
диагностика и лечение» (с. 521):**

- 1 – Б
- 2 – Б, В
- 3 – А, Б, Г
- 4 – Е
- 5 – Б, В
- 6 – Г
- 7 – А, Б, В
- 8 – В, Д
- 9 – Б, Д