

ВОПРОСЫ МЕТОДОЛОГИИ

Доказательная медицина в ревматологии

*И.А. Зборовская, Е.Э. Мозговая, Е.А. Сушук
Волгоградский государственный медицинский университет,
ГУ НИИ Клинической и экспериментальной ревматологии РАМН,
г. Волгоград*

Доказательная медицина (ДМ) — «evidence-based medicine», «медицина, основанная на фактах» — термин, появившийся в 1990 г., как нельзя лучше отражает потребность дополнить интуицию и квалификацию современного практикующего врача новейшей достоверной информацией о наиболее эффективных, безопасных и экономичных подходах к лечению каждого конкретного больного.

Концепция ДМ относительно молода. Вплоть до первой половины XX века новые методы лечения внедрялись без соответствующей проверки эффективности. В 1948 г. было проведено первое рандомизированное контролируемое испытание (РКИ). В 1955 г. опубликовано первое РКИ в области ревматологии, которое продемонстрировало превосходство кортизона над салицилатами в лечении ревматоидного артрита [1].

В печати термин «доказательная медицина» впервые появился в 1990 г. Он был использован эпидемиологами университета МакМастер для описания основных принципов разработанного ими подхода критического осмысления полученных в ходе клинических исследований данных.

Существует много определений ДМ. Приводим некоторые из них. ДМ — «сознательное, четкое и беспристрастное использование лучших из имеющихся доказанных сведений для принятия решений о помощи конкретным больным» [2]. «ДМ — это усиление традиционных навыков клинициста в диагностике, лечении, профилактике и других областях путем систематического формулирования вопросов и применения математических оценок вероятности и риска» [3]. В то время как первое определение упускает важный аспект — применение математических методов, во втором упускается роль пациента в принятии решения о его лечении. В связи с этим наиболее полным нам представляется следующее определение: ДМ — это практика интеграции индивидуальных клинических навыков

врача с лучшими из имеющихся к настоящему времени клиническими доказательствами, полученными в результате систематического исследования, и ценностями, предпочтениями и ожиданиями конкретного больного.

Фундаментальные принципы доказательной медицины [4]:

1. для принятия клинического решения недостаточно только доказательной информации:

- наличие данных об эффективности лечения вовсе не означает его обязательного назначения;
- при принятии решения необходимо оценить соотношение пользы и риска вмешательства;
- при принятии решения необходимо учитывать предпочтения пациентов;
- решение о выборе вмешательства зависит от представлений врачей или общества о целесообразности затрат на лечение;

2. достоверность данных, полученных в ходе разных исследований, различна (рис.1):

Рисунок 1
ТИПЫ СТРУКТУРЫ ИССЛЕДОВАНИЙ



Рисунок 1. Типы структуры исследований.

— всегда следует искать и применять на практике самые достоверные из имеющихся данных;

— концепция иерархии клинических исследований предполагает, что всегда имеются данные об эффективности вмешательства. Они могут быть малоубедительными (например, несистематические наблюдения отдельных врачей), но не должны игнорироваться;

В процессе поиска клинических доказательств мы сталкиваемся с огромным объемом публику-

емых данных. Каждый день публикуются результаты около 5000 исследований, 55 клинических испытаний. В базе MEDLINE реферируется около 4000 журналов, ежедневно вносится 1400 статей. Реестр РКИ Кохрановского содружества содержит данные более 307 000 исследований. Чтобы быть в курсе только основных событий в области внутренних болезней, врач должен читать 17 публикаций оригинальных исследований ежедневно 365 дней в году. При этом не все исследования отличаются хорошим дизайном и анализом. Есть ли решение проблемы информационного потока? Можно рекомендовать использовать «вторичные источники» — обобщения результатов исследований, подготовленные специалистами в области доказательной медицины: доказательные практические рекомендации и алгоритмы, реферативные журналы, справочники доказательной медицины, систематические обзоры (табл. 1, 2).

1. Не существует простых и удобных скрининговых тестов (как, например, определение глюкозы крови для диагностики сахарного диабета), что создает сложности при планировании и выполнении исследований диагностической точности.

2. Для большинства болезней отсутствуют «золотые стандарты» диагностики, требуются классификационные критерии, позволяющие создать общепринятое определение болезни.

3. Часто встречаются субклинические формы болезней, вследствие чего доказательные данные, полученные у больных с развернутой формой болезни, нельзя распространять на всю популяцию.

4. Большинство ревматических болезней полиморфно, в патологический процесс вовлекаются различные органы и системы. Вмешательства, эффективные при определенных клинических проявлениях, не всегда будут действенны при других.

5. Часто РКИ выполняются на гомогенной груп-

Таблица 1

ИСТОЧНИКИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ

Вопрос	Пригодная структура исследования	Основные базы данных	Ключевой термин для поиска
Диагноз	Перекрестное аналитическое исследование	UpToDate, MEDLINE, MD Consult, EMBASE, Guidelines.gov, Medscape Rheumatology	Чувствительность (sensitivity)
Оценка риска	Когортное исследование, популяционное исследование случай-контроль	UpToDate, MEDLINE, EMBASE, MD Consult, Medscape Rheumatology	Риск (risk)
Прогноз	Когортное исследование	UpToDate, MEDLINE, EMBASE, MD Consult, Medscape Rheumatology	Когортные исследования (cohort studies)
Лечение	РКИ или систематические обзоры РКИ	Cochrane library, UpToDate, DARE, MEDLINE, EMBASE, Medscape Rheumatology, Clinical Evidence, Guidelines.gov	Клиническое испытание (clinical trial) или мета-анализ (meta-analysis)

Таблица 2.

РОССИЙСКИЕ РЕСУРСЫ ПО ДМ В РЕВМАТОЛОГИИ

- Электронные ресурсы
 - Российское отделение Кохрановского Содружества (<http://www.cochrane.ru/>)
 - На сайте полезная информация о доказательной медицине, ссылки на другие ресурсы, возможность подписки
 - Сайт Института ревматологии и Ассоциации ревматологов России (<http://www.rheumatolog.ru/>)
 - Регулярно публикует рефераты исследований и статьи по ревматологии
 - Сайт Общества специалистов доказательной медицины (<http://www.osdm.org/>)
- Печатные издания
 - Международный журнал медицинской практики (<http://www.mediasphera.aha.ru/mjmp/mjmp-mn.htm>)
 - Журнал публикует реферативные сообщения и методические статьи по всем аспектам доказательной медицины
 - Доказательная медицина (ежегодный справочник), М: «МедиаСфера»
 - Перевод издания *Clinical Evidence* (Великобритания). Доказательные сведения по всем разделам медицины, в том числе и по заболеваниям опорно-двигательного аппарата

Применимость принципов ДМ в ревматологии должна согласовываться с особенностями ревматических заболеваний.

пе больных (например, больные люпус-нефритом гистологического класса IV). Результаты таких РКИ нельзя распространять на популяцию больных в целом.

6. Большинство ревматических болезней без лечения ведут к повреждению, инвалидности и смерти, что делает назначение больным плацебо во время проведения РКИ при таких болезнях неэтичным.

7. Ревматические болезни часто сопровождаются различными сопутствующими состояниями, которые также требуют лечения. Возникает необходимость учитывать потенциальные лекарственные и иные взаимодействия.

8. Ревматические болезни являются хроническими и часто требуют пожизненной терапии. При этом достоверные результаты можно получить только в длительных (многолетних) РКИ, необходим учет приверженности пациента терапии («комплаенса»).

Для решения ряда проблем ДМ в ревматологии в 1992 г. состоялась первая конференция под названием *Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials* («оценки исходов в клинических испытаниях при ревматоидном артрите») — OMERACT, на

которой была сформирована постоянно действующая группа специалистов. В дальнейшем сфера интересов OMERACT распространилась за пределы ревматоидного артрита и сейчас OMERACT — это *Outcome Measures in Rheumatology* («оценки исходов в ревматологии»).

Некоторые комплексные оценки (индексы), предложенные OMERACT для использования в РКИ, приведены в табл. 3.

Метод ДМ в виде схемы представлен на рис.2.

Таблица 3

НЕКОТОРЫЕ КОМПЛЕКСНЫЕ ОЦЕНКИ (ИНДЕКСЫ) ПРЕДЛОЖЕННЫЕ OMERACT ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В РКИ

- Ревматоидный артрит:
 - Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS)
 - Health Assessment Questionnaire (HAQ)
 - Disease Activity Score (DAS)
 - Критерии улучшения ACR20, ACR50, ACR70, EULAR28
- Остеоартроз:
 - Western Ontario and McMaster (WOMAC) Osteoarthritis Index
 - Индекс Лекена
- Анкилозирующий спондилоартрит:
 - Bath Ankylosing Spondylitis Index, состоящий из функционального индекса (BASFI), индекса активности (BASDAI), метрولوجического индекса (BASMI), общего индекса (BAS-G) и рентгенологического индекса (BASRI)
- Общие индексы качества жизни:
 - Short-Form 36 Health Status Questionnaire (SF-36)
 - Health Utilities Index (HUI)
 - Nottingham Health Profile (NHP)
 - EuroQol (EQ-5D)

Структурированный клинический вопрос позволяет четко выделить проблему (диагноз, риск, лечение, прогноз); оптимальный тип структуры исследования (когортное, популяционное, РКИ и т.д.); оцениваемую популяцию больных; исследуемые вмешательства; выбор метода сравнения; важные для конкретного пациента исходы (рис. 3, верхняя часть).

Рассмотрим алгоритм поиска данных об инте-

Рисунок 2.

СТРУКТУРА МЕТОДА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ



Рисунок 3

ЛЕЧЕНИЕ. СТРУКТУРИРОВАННЫЙ ВОПРОС



ресующем нас препарате: найти сведения о препарате в справочнике (Видадь, ЭЛС, www.yandex.ru); найти данные о регистрации препарата FDA (www.fda.gov); найти сведения о рандомизированных исследованиях препарата (www.cochrane.org).

При анализе реальной эффективности лечения нужно ответить на следующие вопросы:

1. Известно ли, что это лечение эффективно в идеальных условиях для любых больных?
2. Известно ли, что в среднем это лечение реально эффективно для аналогичных пациентов?
3. Оправдывает ли польза от лечения неудобства и риск, связанные с вмешательством?
4. Эффективно ли лечение для конкретного пациента?

Рассмотрим клинический пример:

На приеме женщина 58 лет с остеоартрозом (ОА) коленных суставов, которым она страдает около 7 лет. В настоящее время жалобы на боли при ходьбе в коленных суставах. Принимает диклофенак 100 мг/сут, который дает неполный эффект. В анамнезе 5,5 лет назад — язва желудка на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), осложненная кровотечением, не рецидивировала; страдает гипертонической болезнью и ИБС, 2 года назад перенесла инфаркт миокарда. Постоянно принимает метопролол 100 мг/сут и лизиноприл 5 мг/сут. Семейный анамнез отягощен по ОА. Менопауза в течение 11 лет. При осмотре незначительные явления экссудации в коленных суставах на фоне пролиферации; умеренные боли при пальпации и форсированном сгибании суставов, ограничение наружной ротации. Лабораторные анализы без отклонений. На рентгенограмме коленных суставов признаки медиального ОА с сужением суставной щели, субхондральным склерозом, остеофитами. Больная обеспокоена перспективой прогрессирования ОА и интересуется средствами, позволяющими замедлить болезнь.

Формулируем структурированный вопрос (рис.3, нижняя часть), и переходим к поиску практических рекомендаций.

Воспользуемся информацией из руководства для практикующих врачей «Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний» (2003 г.)

[5]: «Эффективными средствами для симптоматической (возможно, и патогенетической) терапии ОА являются следующие естественные компоненты суставного хряща: хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат.... Однако тактика лечения этими препаратами (длительность и периодичность курсов) требует дальнейшего изучения.... Недавно получены данные о возможном структурно-модифицирующем эффекте... этих препаратов при ОА коленного сустава...».

Обратившись к «Клиническим рекомендациям», разработанным и рекомендованным Ассоциацией ревматологов России в 2005 г. [6], получаем аналогичную информацию: «Препараты, содержащие хондроитин сульфат и глюкозамина сульфат, уменьшают боль в суставах при ОА, эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после их отмены, хорошо переносятся больными.... Получены данные об их возможном структурно-модифицирующем действии...» (данные имеют А-уровень достоверности).

Одним из источников доказательной информации по методам лечения является Кохрановская библиотека (www.cochrane.org). Кохрановские обзоры являются своеобразным «эталонном качества» систематических обзоров, поскольку выполняются на высоком методологическом уровне по заранее составленному протоколу и включают максимально возможное число РКИ, посвященных оценке того или иного вмешательства. Такой подход позволяет минимизировать систематические ошибки в наибольшей степени.

При запросе по ключевому слову «osteoarthritis» получено 49 системных обзоров и мета-анализов, оценивавших терапию ОА включительно по 2006 г. Из них 33 мета-анализа систематизируют эффективность и безопасность некоторых медикаментозных и немедикаментозных методов терапии ОА. Среди них обнаружен системный обзор «Glucosamine therapy for treating osteoarthritis» Т. Towheed и соавт., обновленный в 2005 г. (www.cochrane.org/reviews/en/ab002946.html), и протокол проведения системного анализа «Chondroitin for osteoarthritis», J. Singh и соавт. 2006 г. (mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005614/frame.html).

Целью проводимого под руководством J. Singh (2006) мета-анализа является оценка эффективности и безопасности перорального хондроитина сульфата у больных ОА в сравнении с плацебо, НПВП, парацетамолом, глюкозамином, опиоидами и лекарственными препаратами растительного происхождения. Результаты мета-анализа авторы предполагают представить в первом квартале 2008 г.

Для оценки эффективности и безопасности глюкозамина при ОА в системный анализ (Т. Towheed и соавт., 2005) включено 20 РКИ с участием 2570 пациентов с ОА. Были использованы базы данных MEDLINE, PREMEDLINE, EMBASE, AMED, ACP Journal Club, DARE, CDSR и CENTRAL до

января 2005 г. включительно. Предшествующий обзор (представлен в декабре 1999 г.) охватывал 16 исследований (2029 пациентов, принимавших глюкозамин по 1500 мг/сут), и демонстрировал достоверную эффективность данного метода в сравнении с исходным уровнем: у 60% испытуемых отмечали уменьшение интенсивности боли, у 33% — улучшение функции (индекс Lequesne). В обновленную версию системного анализа авторами были включены 12 предшествующих и 8 «новых» РКИ. Проведенный анализ показал, что в сравнении с исходным уровнем достоверное уменьшение интенсивности боли при лечении глюкозамином зарегистрировано лишь у 28% испытуемых, а улучшение функции (индекс Lequesne) — у 21%. Также показано, что глюкозамин, производимый компанией Rottafarm, имеет достоверные преимущества перед плацебо по способности уменьшать боль и замедлять прогрессирование функциональных нарушений при ОА, тогда как при применении других препаратов глюкозамина значимых различий с группой плацебо не выявлено. По суммарному функциональному индексу WOMAC достоверных преимуществ глюкозамина (независимо от производителя) перед плацебо обнаружено не было. Безопасность глюкозамина не отличалась от плацебо.

Помимо вышеуказанных обзоров в Кохрановской библиотеке также представлены системные обзоры, оценивающие эффективность и безопасность лекарственных препаратов растительного происхождения, в том числе содержащих неомыляемые соединения авокадо и сои (www.cochrane.org/reviews/en/ab002947.html), а также диацереина (www.cochrane.org/reviews/en/ab005117.html). Дана положительная оценка использованию в терапии ОА неомыляемых соединений авокадо и сои, которые благоприятно влияют на функцию суставов, боль, потребление НПВП и не обладают серьезными побочными эффектами. При системном анализе результатов применения диацереина у больных ОА был выявлен невыраженный, но стойкий положительный эффект, авторы пришли к заключению о необходимости проведения анализа эффективности и безопасности препарата в более продолжительных контролируемых исследованиях. В настоящее время диацереин не зарегистрирован в РФ.

Ориентируясь на отечественные рекомендации в области ревматологии и данные, полученные в результате поиска в Кохрановской библиотеке, отвечаем на структурированный вопрос. У данной больной, страдающей ОА коленных суставов, применение НПВП опасно из-за риска развития гастропатий, а селективных ингибиторов ЦОГ-2 — из-за риска сердечно-сосудистых осложнений. Назначение глюкозамина сульфата в дозе 1500 мг/сут на протяжении длительного времени с некоторой вероятностью позволит уменьшить болевой

синдром и замедлить прогрессирование ОА при незначительном (не отличающемся от плацебо) риске развития побочных эффектов.

В заключение необходимо еще раз отметить, что

более широкое применение метода ДМ ревматологами является несомненно полезной практикой выбора объективно обоснованных диагностических, лечебных, профилактических тактик.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Rheumatism Association. Experience with cortisone in the management of rheumatoid arthritis: report of a co-operative study conducted by a committee of the American Rheumatism Association. *Ann. Rheum. Dis.*, 1955, 14 (4), 325-336.
2. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, 1996, 312 (7023), 71-72.
3. Donald A., Greenhalgh T. A Hands-on Guide to Evidence Based Health Care: Oxford; 2000.
4. Путеводитель читателя медицинской литературы . Под ред. Г. Гайятта, Д. Ренни, М, 2003, 394 с.
5. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л.Насонова. М., 2003, 143-149.
6. Клинические рекомендации. Ревматология . Под ред. Е.Л. Насонова. М, 2005, 99-111.

Поступила 19.10.07