



# Оглавление

Участники издания .....	8
Список сокращений и условных обозначений .....	14
Предисловие. <i>Ларина В.Н.</i> .....	22
Доказательная медицина и рациональная фармакотерапия. <i>Самородская И.В.</i> .....	23
<b>Глава 1. Болезни органов дыхания</b> .....	<b>38</b>
Острый бронхит. <i>Соловьев С.С.</i> .....	39
Хроническая обструктивная болезнь легких. <i>Соловьев С.С.</i> .....	47
Бронхиальная астма. <i>Головко М.Г.</i> .....	72
Внебольничная пневмония. <i>Соловьев С.С.</i> .....	95
<b>Глава 2. Болезни сердечно-сосудистой системы</b> .....	<b>113</b>
Гипертоническая болезнь. <i>Резник Е.В., Никитин И.Г.</i> .....	114
Вторичные (симптоматические) артериальные гипертензии. <i>Мелехов А.В.</i> .....	123
Дифференцированный подход к терапии гипертонических кризов <i>Потешкина Н.Г., Маслова М.Ю.</i> .....	145
Ишемическая болезнь сердца. <i>Кудина Е.В.</i> .....	148
Стенокардия. <i>Кудина Е.В.</i> .....	152
Острый коронарный синдром на догоспитальном этапе. <i>Ахматова Ф.Д.</i> .....	159
Реабилитация после инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства. <i>Ахматова Ф.Д.</i> .....	162
Кардиомиопатии. <i>Потешкина Н.Г., Крылова Н.С., Сванадзе А.М.</i> .....	173
Сердечная недостаточность. <i>Резник Е.В., Ларина В.Н., Никитин И.Г.,</i> <i>Кокорин В.А.</i> .....	201
Ведение больных с клапанными пороками сердца. <i>Резник Е.В.,</i> <i>Пузенко Д.В., Никитин И.Г.</i> .....	221
Хроническое легочное сердце. <i>Вартанян Е.А., Михайлусова М.П.</i> .....	243
Нарушения ритма и проводимости. <i>Мелехов А.В.</i> .....	249
Дислипидемия (дислипопропротеинемия). <i>Кудина Е.В.</i> .....	284
Тромбоэмболия легочной артерии. <i>Кочмарева Е.А., Кокорин В.А.</i> .....	291
Инфекционный эндокардит. <i>Чипигина Н.С.</i> .....	303
Перикардиты. <i>Чипигина Н.С.</i> .....	316
<b>Глава 3. Болезни органов пищеварения</b> .....	<b>330</b>
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. <i>Головко М.Г.</i> .....	331
Функциональные гастроинтестинальные расстройства: синдром раздраженной кишки. <i>Головко М.Г.</i> .....	346
Хронический гастрит. <i>Модестова А.В.</i> .....	360
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. <i>Теплова Н.В.</i> .....	368
Синдром избыточного бактериального роста. <i>Зуйкова А.А., Котова Ю.А.</i> .....	379
<b>Глава 4. Болезни гепатобилиарного тракта и поджелудочной железы</b> .....	<b>388</b>
Хронические гепатиты. <i>Теплова Н.В.</i> .....	389
Хронические вирусные гепатиты. <i>Теплова Н.В.</i> .....	390
Алкогольная болезнь печени. <i>Потешкина Н.Г., Маслова М.Ю.</i> .....	405
Неалкогольная жировая болезнь печени. <i>Ахматова Ф.Д.</i> .....	412
Цирроз печени. <i>Ахматова Ф.Д.</i> .....	419

Хронический панкреатит. <i>Трошина А.А.</i> .....	430
Дискинезии желчевыводящих путей. <i>Потешкина Н.Г., Селиванова Г.Б.</i> .....	439
<b>Глава 5. Болезни органов мочевого выделения</b> .....	449
Хронический гломерулонефрит. <i>Теплова Н.В., Артамонова Н.Г.</i> .....	450
Мочекаменная болезнь. <i>Герасимова О.С.</i> .....	472
Хронический пиелонефрит. <i>Теплова Н.В.</i> .....	481
Хроническая болезнь почек. <i>Кудина Е.В.</i> .....	486
<b>Глава 6. Эндокринопатии</b> .....	493
Предиабет. <i>Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О.</i> .....	494
Сахарный диабет 2 типа. <i>Демидова Т.Ю.</i> .....	503
Гипотиреоз. <i>Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В.</i> .....	523
Тиреотоксикоз. <i>Демидова Т.Ю., Титова В.В.</i> .....	534
Ожирение. <i>Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю.</i> .....	551
<b>Глава 7. Гематологические синдромы</b> .....	563
Анемический синдром. <i>Ахматова Ф.Д.</i> .....	564
Железодефицитная анемия. <i>Ахматова Ф.Д.</i> .....	565
Мегалобластные анемии. <i>Тимофеева А.В.</i> .....	575
<b>Глава 8. Заболевания опорно-двигательного аппарата</b> .....	583
Остеопороз. <i>Демидова Т.Ю., Кликович Ю.С.</i> .....	584
Остеоартрит. <i>Шостак Н.А., Мурадяну А.А., Правдюк Н.Г., Ткачева В.Н.</i> .....	596
Подагра. <i>Шостак Н.А., Кондрашов А.А., Аксенова А.В., Демидова Н.А.</i> .....	605
<b>Глава 9. Ведение соматической патологии у беременных</b> .....	616
Перипартальная кардиомиопатия. <i>Резник Е.В., Селиванов А.И.</i> .....	617
Пневмония и другие инфекции. <i>Карabenенко А.А. Еремина С.С.</i> .....	630
Гестационный сахарный диабет. <i>Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О.</i> .....	643
<b>Глава 10. Ревматология</b> .....	653
Ревматоидный артрит. <i>Логонова Т.К., Мурадяну А.А., Клименко А.А., Аничков Д.А.</i> .....	654
Системная красная волчанка. <i>Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Бабадаева Н.М.</i> .....	664
Ревматическая лихорадка. <i>Карпова Н.Ю., Аксенова А.В.</i> .....	682
Анкилозирующий спондилит. <i>Клименко А.А., Шостак Н.А., Тимофеев В.Т., Новикова А.В.</i> .....	697
Реактивный артрит. <i>Рашид М.А., Карпова Н.Ю., Казакова Т.В.</i> .....	703
Псориатический артрит. <i>Шостак Н.А., Андрияшкина Д.Ю., Абельдяев Д.В., Кондрашов А.А.</i> .....	710
<b>Глава 11. Профилактика патологии репродуктивной системы</b> .....	719
Климактерий и менопауза: менопаузальная гормональная терапия. <i>Зайдиева Я.З.</i> .....	720
<b>Глава 12. Инфекционные болезни</b> .....	733
Грипп. Острые респираторные вирусные инфекции. <i>Зуйкова А.А., Котова Ю.А.</i> .....	734
Герпесвирусные инфекции. <i>Зуйкова А.А., Страхова Н.В.</i> .....	750

Синдром желтухи. <i>Чернобровкина Т.Я.</i> .....	767
Некоторые инфекционные заболевания, сопровождающиеся желтухой. <i>Чернобровкина Т.Я.</i> .....	771
Воздушно-капельные инфекции у взрослых. <i>Ларина В.Н., Никифоров В.В., Головкин М.Г., Ларин В.Г.</i> .....	796
Острые кишечные инфекции. <i>Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бузова С.В.</i> .....	828
<b>Глава 13. Туберкулез.</b> <i>Стаханов В.А., Киселевич О.К.</i> .....	856
<b>Глава 14. Острые заболевания оториноларингологического профиля в практике терапевта</b> .....	884
Острый ринит. <i>Артюшкин С.А., Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Еремина Н.В.</i> .....	885
Острый синусит. <i>Артюшкин С.А., Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Еремина Н.В.</i> .....	890
Острый тонзиллит (ангина). <i>Артюшкин С.А., Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Еремина Н.В.</i> .....	898
Острый средний отит. <i>Артюшкин С.А., Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Еремина Н.В.</i> .....	908
<b>Глава 15. Дерматовенерология</b> .....	915
Онихомикоз. <i>Дворников А.С., Скрипкина П.А., Гайдина Т.А.</i> .....	916
Урогенитальный хламидиоз. <i>Дворников А.С., Скрипкина П.А., Гайдина Т.А.</i> ...	920
Урогенитальный кандидоз. <i>Дворников А.С., Скрипкина П.А., Гайдина Т.А.</i> .....	925
Экзема. <i>Дворников А.С., Скрипкина П.А., Гайдина Т.А.</i> .....	930
<b>Глава 16. Заболевания нервной системы</b> .....	938
Головная боль. <i>Путилина М.В.</i> .....	939
Хроническая ишемия головного мозга. <i>Путилина М.В.</i> .....	957
Острые нарушения мозгового кровообращения. <i>Каленова И.Е., Шаринова И.А.</i> .....	974
Синдром вегетативной дистонии. <i>Воробьева О.В.</i> .....	991
Эпилепсия. <i>Кожокару А.Б., Устинская С.А.</i> .....	1003
Расстройства пищевого поведения. <i>Старинская М.А., Самородская И.В.</i> .....	1020
<b>Глава 17. Аллергические заболевания</b> .....	1027
Аллергический ринит. <i>Сетдикова Н.Х., Курбачева О.М., Павлова К.С.</i> .....	1028
Крапивница. <i>Сетдикова Н.Х., Данилычева И.В.</i> .....	1038
Анафилактический шок. <i>Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н.</i> ....	1048
Аллергический конъюнктивит. <i>Сетдикова Н.Х., Курбачева О.М., Павлова К.С.</i> .....	1054
Атопический дерматит. <i>Сетдикова Н.Х., Феденко Е.С., Елисютина О.Г.</i> .....	1059
<b>Глава 18. Хроническая инсомния у взрослых.</b> <i>Лышова О.В.</i> .....	1068
<b>Глава 19. Мультиморбидный пациент.</b> <i>Самородская И.В., Ларина В.Н.</i> .....	1085
<b>Глава 20. Приверженность лечению: проблемы и пути решения.</b> <i>Ларина В.Н., Самородская И.В.</i> .....	1099
Предметный указатель .....	1106

# Доказательная медицина и рациональная фармакотерапия

Столетиями врачи лечили пациентов, основываясь на традициях, передаваемых из поколения в поколение, теоретических предположениях о механизмах развития болезни и механизме воздействия на болезнь лечебных вмешательств, приходили к выводу об эффективности лечения на основании наблюдения за пациентами во время лечения.

Трудно назвать специалистов, стоявших у истоков доказательной медицины. Многие считают основоположником английского гинеколога Арчибалда Кокрейна (A. Cochrane). Еще будучи студентом, в 1938 г. он прошел по улицам Лондона с плакатом «все эффективные методы лечения должны быть бесплатными». Однако Т. Гриндалх (2004) приводит пример, который свидетельствует о стремлении людей к доказательствам в более ранние эпохи. Римский император Фредерик II (1192–1250) провел следующее клиническое испытание. Двух рыцарей накормили, после чего одного отравили охотиться, а другого — спать. Через несколько часов король умертвил обоих и изучил содержимое их пищеварительного тракта. В 1990 г. канадскими учеными был предложен термин «доказательная медицина» (evidence-based medicine), отражающий принцип подготовки и принятия решений на основе системного анализа и доказанных фактов (Sackett D.L., 1991). Процесс получения доказательств эффективности отдельных методов лечения шел медленно, и спустя десятилетия существовали значительные проблемы в понимании методологических терминов и основных аспектов доказательной медицины. В проведенном на базе университетской клиники Дании исследовании R.S. Oliveri и соавт. (2004) выявили, что только 5% врачей могли объяснить значение всех используемых в доказательной медицине терминов, 51% врачей знали, что такое Кокрановская библиотека, но только 9% пользовались ею постоянно.

Существует несколько определений доказательной медицины.

*Это новая технология сбора, анализа, синтеза и использования медицинской информации, позволяющей принимать оптимальные клинические решения.*

*Это сознательное, четкое и беспристрастное использование лучших из имеющихся доказанных сведений для принятия решений о помощи конкретным больным.*

*Это усиление традиционных навыков клинициста в диагностике, лечении, профилактике и других*

областях путем систематического формулирования вопросов и применения математических оценок вероятности и риска.

Следует сразу сказать, что термины «отсутствие доказательств», «не доказано» или «имеется недостаточно доказательств» неравнозначны терминам «доказано отсутствие эффекта» или «доказано отсутствие преимуществ», «доказано, что лечение одним методом хуже, чем другим». Формулировка «не доказано» может свидетельствовать о недостаточной изученности проблемы и целесообразности организации более крупных исследований или требующих использования других методик сбора информации и проведения статистического анализа. В процессе принятия решений врачи использовали и продолжают использовать собственные знания и опыт, мнение авторитетных ученых, данные руководств, учебников, периодических медицинских журналов, знание патофизиологических принципов развития заболеваний, сложившиеся традиционные подходы к диагностике, лечению, организации медицинской помощи в целом. И так уж сложилось, что информационная поддержка не всегда играет решающую роль в принятии решений.

На сегодняшний день, несмотря на значительные достижения медицины в лечении многих заболеваний, большинство хронических болезней неизлечимы. То есть существующие методы лечения помогают замедлить прогрессирование заболевания (иногда в значительной, а иногда в очень малой степени), снизить вероятность развития осложнений, ухудшающих качество жизни и угрожающих жизнедеятельности пациента. Часть заболеваний «живут своей жизнью» и, как говорится, проходят «благодаря лечению, несмотря на лечение и вопреки нашему лечению». Например, банальный насморк при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), который так быстро и так резко снижает качество жизни. Несмотря на огромное количество рецептов, насморк не поддается лечению, все суще-

ствующие препараты несколько облегчают самочувствие, а потом через 5–7 дней или более (если нет осложнений) организм сам справляется с болезнью.

С развитием информационных технологий, обеспечивших возможность накопления информации в виде баз данных, стало понятно, что прогнозирование эффективности лечения не всегда совпадает с результатами, получаемыми в клинической практике. Вмешательство имеет непредвиденные механизмы действия, результаты зависят от множества немедицинских факторов и часто не согласуются с нашими гипотезами о том, какие результаты будут достигнуты.

## Критерии эффективности

Знаем ли мы сегодня точно, какие из методов лечения эффективны? Конечно, нет.

Итак, что значит «лечение эффективно»? Для оценки результатов лечения были предложены критерии, описанные ниже.

### *Истинные критерии:*

*первичные — основные показатели, связанные с жизнедеятельностью больного (смерть от любой причины или основного — исследуемого заболевания);*

*вторичные — улучшение качества жизни (снижение частоты осложнений, облегчение симптомов заболевания).*

*Суррогатные (косвенные) критерии (третьичные) — результаты лабораторных и инструментальных исследований, которые, как предполагается, связаны с истинными конечными точками.*

*Комбинированные исходы — сумма отдельных дихотомических показателей, которые могут отражать как благоприятные, так и неблагоприятные [смерть, и/или инфаркт миокарда (ИМ), и/или нарушение мозгового кровообращения, и/или кровотечение и т.д.] для пациента исходы.*

Насколько значима клинически статистически доказанная эффективность лечения?

Пример.

Согласно рекомендациям Центра контроля и профилактики заболеваний США, **oseltamivir** и **zanamivir** (оселтамивир и зинамивир) считаются эффективными в отношении гриппа А и В. Как отмечается в рекомендациях, раннее начало антивирусной терапии (в течение 48 ч от начала клинических проявлений) способствует укорочению клинических проявлений болезни, снижает риск развития осложнений [отит, пневмония, дыхательная недостаточность (ДН)], госпитализаций и смерти. Согласно результатам Кокрановского обзора от 2014 г., оселтамивир снижает длительность симптомов гриппа от 7 дней (в контрольной группе) до 6,3 дня у взрослых и 5,8 дня у детей. Зинамивир не влияет на длительность симптомов болезни у детей. Частота госпитализаций на фоне применения оселтамивира и без применения была одинаковой. Исследований, оценивающих частоту госпитализаций на фоне применения зинамивира, не проводилось. Применение оселтамивира снижало частоту серьезных осложнений (разница рисков 0,7%) у взрослых. Таких исследований не проводилось среди детей. Зинамивир снижает частоту бронхитов и отитов (разница рисков 1,8%) у взрослых. Оселтамивир не влиял на частоту бронхитов у взрослых. Таких данных нет для детского возраста (<http://www.cochrane.org/features/neuraminidase-inhibitors-preventing-and-treating-influenza-healthy-adults-and-children>).

Значимость критериев эффективности воспринимается по-разному врачами и пациентами. Так, в журнале *Circulation* (2014) опубликованы результаты исследования, в процессе которого были опрошены 785 больных и 164 врача, участвующих в клинических исследованиях по оценке результатов лечения. Участники попросили распределить 25 баллов в зависимости от «значимости» (весомости) для него каждого события, наиболее часто оцениваемого в исследованиях в качестве

«комбинированных конечных точек»: смерть, ИМ, инсульт, коронарная реваскуляризация и госпитализации по поводу стенокардии. Далее авторы представили значимость исходов для врачей и пациентов на основании отношения среднего балла «несмертельного исхода» к среднему баллу «летального исхода». Средний балл «летального исхода», по оценке пациентов, составил 5 единиц. Однако равное или большее число баллов пациенты присвоили ИМ (среднее соотношение баллов ИМ/смерть составило 1,12) и инсульту (соотношение 1,08). В отличие от пациентов врачи присвоили больший вес «летальному исходу» (среднее число баллов 8), соотношение средних баллов «ИМ/летальный исход» составило 0,63; «инсульт/летальный исход» — 0,53. Результаты данного исследования подтверждают правильность выбранного в последние годы принципа максимальной вовлеченности пациента в процесс принятия решения о выборе методов лечения на основе полноценной, доступной для понимания с точки зрения пациента информации.

Следует отметить также, что истинные (выживаемость, отсутствие инвалидирующих осложнений) и суррогатные критерии не всегда полностью совпадают. Каждый врач в своей практической работе неоднократно получал подтверждение этому — при наличии, казалось бы, «ужасающих», критических результатов анализов и/или инструментальных методов исследования пациент выздоравливал или продолжал жить в течение длительного периода времени, и наоборот, — при наличии вполне благополучных результатов состояние продолжало ухудшаться вплоть до летального исхода. Поэтому полученные в небольших пилотных исследовательских проектах (например, диссертациях) результаты подлежат дополнительной проверке и, следовательно, не могут быть рекомендованы сразу для широкого применения.

Очень часто проблема оценки эффекта лечения в том, что метод лечения оказывает не только позитивный, но и негатив-

ный эффект, что выражается в другой известной поговорке «одно лечим — другое калечим». Стало понятно, что необходимо учитывать, измерять и взвешивать и то и другое.

Пример.

Согласно данным систематического обзора, опубликованного P. Sutcliffe и соавт. в 2013 г. и основанного на результатах 27 рандомизированных клинических исследований (РКИ), профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты снижает число смертей на 33–46 от всех причин на 100 тыс. пациенто-лет; 60–84 на 100 тыс. пациенто-лет — от больших сердечно-сосудистых событий, 47–64 — от ишемической болезни сердца (ИБС) и 34 — от колоректального рака. В то же время вероятность развития кровотечений оставляет 99–178 на 100 тыс. пациенто-лет, из них 8–10 случаев геморрагического инсульта. Именно поэтому в последних рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых событий рекомендуется не популяционное применение ацетилсалициловой кислоты, а индивидуализированное, с учетом мнения пациента и оценки рисков ишемических событий и кровотечений.

И еще один важный неучтенный критерий эффективности лечения, не полностью клинический, медицинский. Скорее, медико-социальный. Бывает так, что после лечения пациент чувствует себя лучше (истинный критерий — улучшение качества жизни), симптомы болезни ослабевают (суррогатные критерии — улучшение лабораторных и инструментальных показателей), но человек утрачивает работоспособность.

Пример.

16 мая 2014 г. в г. Москве в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» состоялся круглый стол на тему «Актуальные проблемы профилактики инвалидности и оценки степени трудоспособности при ишемической болезни сердца». Основным вопросом круглого стола был рост инвалидности после коронарного шунтирования (КШ). Основными целями КШ

являются улучшение качества жизни, для определенной категории пациентов — увеличение ее продолжительности. Теоретически КШ — один из эффективных путей возврата в общество полноценного трудоспособного специалиста. Однако процент возврата пациентов к труду различается по всему миру и составляет от 42 до 90%. Исследование, проведенное в Кемерово (Барбараш О.Л.), показало, что на момент проведения КШ 39% пациентов являются инвалидами, а в течение 1 года после КШ число инвалидов увеличилось на 26% и составило 65%. В Челябинске (Эфрос Л.А.) доля инвалидов среди больных, которым выполнялось КШ (с 1993 по 2009 г.), составляла 34,5%, а после операции 60,5% общего числа прооперированных больных. По данным НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта и СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Кантемирова Р.К., Сердюков С.В., Фидарова З.Д.), отмечено, что количество КШ в Санкт-Петербурге (как и в других регионах РФ) неуклонно возрастает, при этом практически всем пациентам, которых после операции направляют в бюро МСЭ, устанавливается та или иная группа инвалидности.

Данный пример наглядно иллюстрирует необходимость очень тщательного выбора критерия и метода оценки эффективности лечения. На уровне популяции инвалидность растет, что является косвенным суррогатным критерием нежелательных последствий метода лечения. Однако при выяснении причин такого явления стало понятно, что на определение инвалидности влияет не только и не столько состояние пациента после операции, сколько ряд организационно-нормативных вопросов, методика определения нетрудоспособности, льготы на получение лекарственных препаратов.

Итак, какие методы оценки лечения безопасны и могут доказать, что лечение эффективно?

*Что такое качественные клинические исследования в оценке эффективности методов лечения*

Качественными клиническими исследованиями в соответствии с принципами GCP («Good Clinical Practice») считаются

исследования, в которых обеспечено следующее.

1. Защита прав человека (одобрение протокола исследования этическим комитетом, получение информированного согласия пациента на исследование и его страхование).
2. Качество исследования (все биомедицинские исследования должны выполняться высококвалифицированным персоналом при наличии в клинике сертифицированного оборудования, достаточного количества больных соответствующего профиля, стандартизации клинических исследований путем разработки и строгого соблюдения протокола исследования).
3. Эффективность исследования (результаты исследований позволят получить доказательные ответы на вопросы текущей клинической практики, могут быть преобразованы в ясные конкретные рекомендации для врачей, позволят более экономно использовать ресурсы здравоохранения).

Согласованные экспертные позиции в виде рекомендаций по планированию основных типов исследований представлены на сайте <http://www.equator-network.org/>. На этом же сайте указаны источники публикации рекомендаций.

На результаты исследований могут оказать влияние: 1) интервал времени, выбранный для рассмотрения; 2) подходы к оценке рисков, которые изменяются с течением времени (возрастом) и продолжительностью лечения; 3) период «экспозиции» (промежуток времени, через который следует рассматривать полезный или вредный эффект); 4) изменение методов, схем лечения хронических заболеваний с течением времени; 5) оценка вмешивающихся факторов (клинический статус, сопутствующая патология); 6) другие (например, изменение со временем классификации болезней или стадий болезни может привести к ошибкам в формировании выборки) (Patorno E. и др., 2014).

Таким образом, ряд методологических особенностей исследований может приводить к ложным выводам, которые будут вводить в заблуждение медицинское

сообщество. Качественные клинические исследования, т.е. исследования, выполненные в соответствии с определенными правилами, позволяют снижать риск получения ошибочных результатов и предвзятых выводов, но не могут дать полной гарантии их отсутствия.

## Подходы к оценке эффективности лечения

Три методических подхода («описание случаев», «до и после лечения» и «сравнение с группой контроля, сопоставимой по основным исходным прогностическим признакам») лежат в основе всего многообразия типов клинических исследований (испытаний), оценивающих эффект лечебно-профилактических воздействий. Золотым стандартом доказательства эффективности (неэффективности) лечения в настоящее время считаются слепые рандомизированные исследования.

Недостаток исследований, выполненных по типу «описание случаев» течения болезни, «до и после лечения», в том, что они основаны на убеждении «после того, значит вследствие того». Однако это не всегда справедливый принцип оценки вмешательства.

Пример. В 1928 г. радикальным методом лечения ИБС считалась перевязка внутренней грудной артерии (цит. по Гланцу С., 1999). У 68% больных после операции прекращались приступы стенокардии. В 1959 г. Л. Кобб опубликовал результаты проверки эффективности данного метода, полученные в слепом рандомизированном исследовании (РИ). Исследование было организовано таким образом, что больному делался надрез, выделялись сосуды, а затем вскрывался конверт, в котором говорилось, нужно ли выполнять перевязку. К какой группе принадлежал больной, знал только оперирующий хирург. По данным последующих наблюдений, группы не различались ни по частоте приступов, ни по переносимости нагрузок. Таким образом, было убедительно показано, что применяемое оперативное вмешательство не более эффективно, чем имитация операция.

В 2019 г. представлены результаты похожего исследования «ISCHEMIA» (сравнение стентирование и его имитация) <https://www.medscape.com/viewarticle/921463>.

Причинами улучшения самочувствия пациента во время/после лечения могут быть: эффект лечения и эффект «самоизлечения», а причинами ложного вывода о том, что лечение полезно, могут быть *эффекты Готорна, плацебо, смещение к среднему*. Поэтому выводы об эффективности вмешательства на основе исследований «до и после лечения» подвергались и подвергаются критике; при выявлении эффекта вмешательства в таких исследованиях эффект в дальнейшем должен быть подтвержден в контролируемых исследованиях.

*Смещение к среднему — закономерность в биомедицинских исследованиях, выражающаяся в том, что величины, отклоняющиеся от среднего значения, при последующих измерениях оказываются ближе к среднему.*

*Эффект Готорна обусловлен тем, что люди, находясь под наблюдением, меняют свое поведение, независимо от того, получают они лечение или нет.*

*Эффект плацебо (от лат. placebo):*

*1) вещество, не обладающее лечебными свойствами, но используемое в качестве лекарственного средства (ЛС), лечебный эффект которого связан с верой самого пациента в действенность препарата; 2) явление улучшения здоровья человека благодаря тому, что он верит в эффективность некоторого воздействия, в действительности нейтрального.*

Исследования «описание случаев» и «до и после лечения» не являются бесполезными, бессмысленными или «некачественными». И сейчас исследования такого типа лежат в основе 1-й фазы клинических испытаний, используются с целью показать необычную проблему, выдвинуть рабочую гипотезу и обосновать при необходимости проведение дальнейших исследований по соответствующей проблеме. Но наблюдательные исследования, построенные в соответствии с принципом «до и после»,

не позволяют сравнивать эффективность вмешательств и выбирать оптимальный метод лечения. Не позволяет такое исследование ответить на интересующий врача вопрос: у всех ли пациентов результаты лечения оцениваемым методом сопоставимы (лучше, хуже), чем при использовании в клинической практике других методов? Нечасто в медицине создаются методы лечения (препараты), воздействие которых настолько быстро и очевидно с точки зрения врача и с точки зрения пациента, что в проведении исследований другого типа и исключении эффектов плацебо, Готорна нет необходимости.

Исследования, в которых методикой предусматривается «сравнение с группой контроля, сопоставимой по основным исходным прогностическим признакам», называются контролируемыми. Слово «контролируемые» подразумевает, что при организации исследований (испытаний) *действие факторов, способных повлиять на результат исследования, учтено, находится под контролем*. В исследованиях по оценке эффективности лечения могут быть выдвинуты 2 разные гипотезы:

- 1) имеется ли преимущество одного вмешательства над другим;
- 2) имеется ли меньшая или равная эффективность оцениваемого вмешательства.

Формулировка гипотезы имеет принципиальное значение, поскольку в зависимости от этого составляется план статистического анализа и проводится сопоставление полученных результатов. Согласно согласованной международной экспертной позиции CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials; [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)), считается недопустимым делать вывод о не меньшей эффективности изучаемого метода лечения после проведения испытания, основанного на выдвижении гипотезы о преимуществах одного вмешательства над другим. В литературе при описании исследований с гипотезой «не меньшей или равной эффективности оцениваемого вмешательства» принято использовать термины «эквивалентность» (equivalence) или «не меньшая эффективность» (noninferiority).

Эффект оцениваемого вмешательства считают статистически доказанным только при соблюдении требований метода сравнения — сопоставлять результаты различных видов лечения в группах больных, идентичных по тем признакам, которые могут влиять на исход заболевания. В реальной жизни очень трудно выделить небольшое количество таких факторов (до сих пор полноценно невозможно учесть в исследованиях такие факторы, как хрупкость, функциональный статус, социально-психологические характеристики и когнитивные проблемы, которые существенным образом влияют на исходы болезней). Кроме того, даже при «выравнивании» групп по определенным для данного исследования прогностическим показателям нельзя гарантировать, что учтены все значимые факторы и в последующем не появится несопоставимость, вызванная различной реакцией пациентов на одно и то же лечение. Вопрос о том, какие именно признаки или параметры должны быть избраны для формирования однородных групп, непостоян.

## Клинические испытания

Клинические испытания — это проспективные исследования, которые выполняют в соответствии с разработанными до начала исследования протоколами под контролем «монитора» (эксперта, независимого от лечащих врачей), этического комитета и официальных инстанций.

### **Фазы клинических испытаний (экспериментальных исследований) при оценке эффективности лечения**

#### *Исследования 1-й фазы*

Оценка предварительной информации о безопасности и возможности улучшения состояния пациента. Исследования 1-й фазы выполняют на добровольцах после неоднократных экспериментальных исследований на животных. Добровольность участия подразумевает полное сознательное и добровольное согласие на участие в испытании. Количество испытуемых обычно 20–80 человек.

#### *Исследования 2-й фазы*

Предлагаемый метод лечения сравнивается, как правило, с общепринятым в таких ситуациях лечением. Цель — получить информацию об эффективности и безопасности лечения; проводятся подбор эффективной дозы, кратности введения, оценка побочных эффектов. Исследование — контролируемое и, как правило, рандомизированное. Количество больных в исследовании обычно 100–400 человек.

#### *Исследования 3-й фазы*

Выявление обычных побочных реакций, отработка деталей вмешательства, формирование четких показаний. Эту фазу обычно выполняют с рандомизацией, чтобы определить, насколько один из методов лечения эффективней (клинически или экономически) и безопасней, получить дополнительные сведения о результатах лечения при использовании метода в реальной клинической практике, детально изучить частые осложнения лечения и редкие нежелательные реакции. Исследования чаще многоцентровые, включают от 1000–10 000 больных (в зависимости от ожидаемой частоты клинического исхода или осложнения лечения).

#### *Исследования 4-й фазы*

РКИ для определения отдаленных результатов, выявления необычных побочных реакций, сравнение эффективности со сходными лекарственными препаратами. В исследованиях 4-й фазы изучают разные режимы (дозы, методики) вмешательства, результаты лечения в группах пациентов с другими исходными характеристиками, чем в предыдущих исследованиях.

В контролируемых нерандомизированных испытаниях разделение больных по группам осуществляется по усмотрению исследователя. В рандомизированных испытаниях *разделение пациентов на группы сравнения методов лечения осуществляется с помощью математического закона случайных чисел*. Рандомизация обеспечивает схожесть контрольной и исследуемой групп на момент начала исследования путем определения вида лечения конкретного пациента *после того, как этот пациент включен в испытание в соответствии с оговоренными в протоколе условиями*.

В английском языке термин «random» означает «сделанный или выбранный наугад, беспорядочный». Но при проведении рандомизированных испытаний понятия «случайный» и «беспорядочный» не смешивают. Рандомизированными не считаются исследования, в которых разделение больных на группы сравнения осуществляется по номеру истории болезни, страхового полиса или дате рождения. В этих случаях врач заранее знает, какому методу лечения должен подвергнуться очередной больной и может включить его в «нужную» группу.

РИ делят на открытые и слепые.

Открытое РИ — и пациент, и врач сразу после проведения рандомизации узнают о том, какой вид лечения будет применен у данного пациента.

Простое слепое РИ — пациенту не сообщают о виде применяемого лечения, и этот момент обговаривается с пациентом заранее при получении у пациента информированного согласия на исследование. Врач знает, какой вариант лечения получит больной после процедуры рандомизации. (Например, ангиопластика или стентирование, тип клапанного протеза.)

Двойное слепое РИ — ни врач, ни пациент не знают, какое из вмешательств применяется у конкретного пациента (например, простой гепарин или низкомолекулярный, упаковка которых и внешний вид идентичны).

Тройное слепое РИ — о типе вмешательства в каждой из сравниваемых групп не знают пациент, врач и статистик, обрабатывающий результаты исследования.

С деталями методики проведения РИ можно ознакомиться в соответствующих рекомендациях. С целью улучшения качества отчетов о РКИ разработаны единые стандарты представления результатов РКИ (CONSORT — CONSolidated Standards Of Reporting Trials [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)).

Являются ли РИ золотым стандартом или истиной в последней инстанции?

При составлении клинических рекомендаций для врачей, особенно в англоязычных клинических рекомендациях, специалисты подчеркивают, что результаты РИ (кроме метаанализов) являются наиболее

надежным источником сведений об эффективности вмешательств. Теоретически все так, однако организация, проведение и интерпретация результатов РИ сопряжены с множеством проблем. Правильное планирование и хорошая организация исследований еще не гарантируют того, что на конференциях и в научных журналах будут представлены результаты, точно отражающие происходящие процессы. Негативные результаты часто не публикуются в журналах и не представляются на конференциях. Представление результатов исследований зависит от используемых методов статистического анализа. Например, для анализа результатов РИ используют 2 подхода: «от намерения к лечению» и «по фактически полученному лечению».

В большинстве исследований анализ результатов РИ выполнен по методике «от намерения к лечению» (если в процессе исследования пациентам по каким-либо причинам вид лечения изменяли, то изменения в лечении не учитываются, а анализ выполняется так, как будто пациенты получали назначенный, а не измененный вид лечения). Существует другой метод анализа — «по фактически полученному лечению» (предполагает учет изменения вида лечения после процедуры рандомизации, но не учитывает, что изначально пациенту мог быть назначен другой вид лечения). В том и другом случае возможно получение смещенных (искаженных) результатов.

Насколько результаты исследования могут изменяться в зависимости от используемого метода формирования групп сравнения и статистического анализа, наглядно представлено в данном примере. M. Tubaro и соавт. (2015) выдвинули гипотезу исследования: при ИМ без подъема сегмента ST раннее инвазивное лечение не хуже, чем рутинная консервативная терапия. Критерий оценки — комбинированная первичная конечная точка, которая включала все случаи смерти, и/или нефатального ИМ, и/или повторной госпитализации в связи с последующим развитием острого коронарного синдрома (ОКС) в течение одного года наблюдения. Сравнение выполнено между двумя группами: 1) рутинное ис-

пользование раннего инвазивного лечения и 2) консервативная терапия. В зависимости от состояния пациента лечение могло изменяться. Статистический анализ выполнен с использованием 2 подходов: «от намерения к лечению» и «в соответствии с фактическим лечением». При использовании метода «от намерения к лечению» выявлена эквивалентность используемых стратегий (частота регистрации комбинированной конечной точки за год составила 11,4% против 11,1%). В трех подгруппах пациентов в зависимости от тяжести состояния, оцениваемого по шкале риска GRACE ( $\leq 108$ , 109–140,  $> 140$ ), также выявлена эквивалентность используемых стратегий (5,3% против 3,9%, 8,4% против 7,6% и 20,3% против 20,9% соответственно, различия не были статистически значимы). Анализ «в соответствии с фактическим лечением» выявил статистически значимые различия между инвазивной и консервативной стратегиями ведения пациентов (6,2% против 15,3%;  $p=0,021$ ); анализ подгрупп по шкале риска GRACE подтвердил эти данные (3,1% против 6,5%, 5,1% против 10,0% и 10,8% против 24,5% соответственно).

Таким образом:

- РИ, являющиеся золотым стандартом доказательных исследований, характеризуются:
  - методологической и организационной сложностью их проведения;
  - значительными временными и финансовыми затратами [РИ со стоимостью в пределах 90–150 тыс. \$ относятся к низкозатратным (Low-Cost Randomized Controlled Trials. источник <https://www.whitehouse.gov>)];
  - психологической неготовностью врачей и пациентов к выбору метода лечения «случайным» методом (с помощью математического закона случайных чисел);
  - низкой обобщаемостью получаемых результатов на популяцию (из всей популяции пациентов с конкретным заболеванием/состоянием, изучаемым в РИ, критериям включения соответствуют не более 5–15% всех пациентов, страдающих изучаемым заболеванием);

— возможностью статистических манипуляций и противоречивыми результатами разных РИ.

Несколько примеров.

- «Укоренившаяся вера в то, что только рандомизированные контролируемые испытания представляют надежные результаты наблюдательные исследования вводят в заблуждение относительно эффективности лечения оказывает медвежью услугу пациентам, исследователям и врачам» (Concato J. et al., 2000).
- Анализ 444 РКИ (1985–2015 гг.). До 2000 г. ни одно из РКИ не содержало информации о конфликте интересов. В 2014 г., 74%. Исследования, проведенные с участием производителей, не содержали более частых ссылок на конфликты интересов. Половина ссылок на конфликты интересов была «непрозрачной». *Conflicts of interest in randomised controlled surgical trials: systematic review and qualitative and quantitative analysis. Innovative Surgical Science, 2016 DOI: 10.1515/iss-2016-0001.*
- Анализ 20 920 РКИ в 3136 журналах. Возможность систематических ошибок в РКИ 1986–1990 гг. — 69,1%; в 2011–2014 гг. — 31,2%. Сокращение порядка отнесения участников испытания к той или иной группе — 70,1% и 44,6%. *Evolution of Poor Reporting and Inadequate Methods Over Time in 20 920 Randomised Controlled Trials Included in Cochrane Reviews BMJ. 2017. Vol. 357(j2490).*
- David J. Kerr (2019): «Я думаю, это абсурд. И это (выявлено статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования рака в группе пациентов, получавших нимтеданиб, — 1,5, в группе плацебо — 1,4 мес; отношение рисков 0,58;  $p < 0,0001$ ) представлено в журнале *Annals of Oncology*. Мы даем неправильное сообщение регулирующим органам, фармацевтическим компаниям, клиницистам и их отчаявшимся пациентам, которые часто цепляются за любое возможное преимущество, которое может дать новое лекарство».

## Ретроспективные обсервационные исследования

Таковые проводятся на основе вторичного анализа уже собранной информации (из историй болезни, амбулаторных карт или персонафицированных баз данных) отбираются, согласно составленному плану исследования, случаи лечения, подлежащие последующему анализу).

Преимущества ретроспективных исследований на основе персонафицированных баз данных пациентов:

- база данных может содержать информацию о наблюдении за большим количеством пациентов, и ответ на изучаемый вопрос с высокой степенью вероятности не будет следствием случайности;
  - база данных содержит сведения, более приближенные к обычной клинической практике, следовательно, обобщаемость результатов выше, чем на основании результатов небольших выборочных исследований;
  - использование для анализа уже собранных данных дешевле, чем проведение крупных проспективных исследований;
  - можно получить ответ на вопрос за достаточно короткий срок.
- Недостатки:
- сбор данных проводится не так тщательно, как в проспективных исследованиях на основании предварительно разработанного протокола исследования; в базе данных могут отсутствовать важные для анализа показатели;
  - результаты исследования имеют более высокий (чем в рандомизированных исследованиях) риск систематической ошибки (врач выбирает наилучший с его точки зрения метод лечения каждому пациенту, поэтому высока вероятность несопоставимости исходных характеристик пациентов, получающих разные виды лечения).

При выполнении ретроспективных сравнительных исследований, в которых группа контроля подбирается по данным архивных документов, каждому пациенту подбирают пару (т.е. больного, сопоставимого по ряду характеристик). Такой тип

исследования используется для оценки результатов лечения в тех случаях, когда сложно провести проспективное контролируемое исследование из-за высокой стоимости и (или) недостаточного количества больных для создания однородных групп сравнения. Методику особенно удобно использовать для принятия практических решений, но при условии наличия достаточной, адекватной задачам исследования базы данных пациентов. Ретроспективные исследования на основе компьютерных баз данных позволяют оценивать саму систему оказания помощи и сравнивать качество работы лечебных учреждений на основании стандартизованных показателей (с учетом конкретного типа клиники, технических возможностей и квалификации). При выполнении ретроспективных исследований одновременно с оценкой результатов лечения оценивают риски развития осложнений, смерти, других неблагоприятных событий, прогноз течения заболевания с помощью уни-, би- и мультивариантного анализа логистической регрессии.

Использование регистров для оценки эффективности методов лечения стало возможным после создания в ряде стран госпитальных информационных систем с формализованным вводом клинической информации. Таким образом, информация о пациентах накапливается в удобном для статистической обработки формате и хранится на протяжении многих лет. Современные статистические программы позволяют сформировать из баз данных прогностически однородные группы пациентов, леченных различными методами. Но полученные в любом исследовании результаты могут зависеть от используемого метода статистического анализа.

В исследовании U. Benedetto и соавт. (2014) среди пациентов кардиохирургического профиля послеоперационная летальность с учетом риска летального исхода, оцениваемого по системе Euroscore, не отличалась в группах пациентов с нормальным, избыточным индексом массы тела (ИМТ) и ожирением. В отдаленный период относительный риск смерти зависел от используемого метода статистического анализа, так, при использовании

регрессионного анализа Соx была выявлена «протективная» роль избыточного ИМТ. Относительный риск (ОР) смерти при избыточном ИМТ по сравнению с нормальным ИМТ составил 0,88 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,80–0,97;  $p=0,018$ ), ожирением (ОР=1,04; 95% ДИ 0,93–1,17;  $p=0,43$ ) и болезненным ожирением (ОР=1,29; 95% ДИ 0,85–1,96;  $p=0,20$ ). В то же время при использовании метода «копия-пара» между группами, статистически значимо не отличающихся по другим признакам, кроме ожирения, выявлено, что относительный риск смерти среди пациентов с избыточным ИМТ (ОР=1,05; 95% ДИ 0,9–1,08;  $p=0,4$ ) и болезненным ожирением (ОР=1,36; 95% ДИ 0,74–2,49;  $p=0,3$ ) выше, чем среди пациентов с нормальным ИМТ в отдаленном периоде, но эти различия не были статистически значимыми. При сравнении групп с нормальным ИМТ и группы с другой степенью ожирения различия оказались статистически значимыми (ОР=1,22; 95% ДИ 1,07–2,66;  $p=0,006$ ).

## Несовпадение результатов лечения в клинических исследованиях и реальной клинической практике

Причинами несовпадения результатов клинических испытаний и реальной практики могут быть следующие.

1. Жесткие критерии отбора пациентов в исследования, что приводит к несовпадению характеристик группы пациентов из исследования с характеристиками пациентов в реальной практической работе врача (по своим клиническим и демографическим характеристикам, условиям и образу жизни, доступности медицинской помощи).

Пример.

Во время презентации своего доклада на ежегодном конгрессе American Society of Clinical Oncology (ASCO) Dr Lichtman (2017) задает вопрос: «Этично ли лечить пожилых пациентов методами и схемами лечения, которые не были надлежащим образом изучены в клиниче-

ских испытаниях? Этично ли проводить клинические испытания, из которых исключаются пожилые пациенты, несмотря на то, что большинство пациентов с онкологической патологией — именно лица пожилого возраста? Средний возраст пациентов с колоректальным раком 68 лет, в то время как клинические рекомендации базируются на исследовании MOSAIC, в котором средний возраст участников составил 60 лет. Типичные пациенты, которые включаются в исследования, — это лица не старше 50–60 лет с отсутствием поражения лимфоузлов, метастазов и коморбидной патологии. В результате мы ничего не знаем о том, какие схемы лечения оптимальны для пожилых пациентов с коморбидной патологией, насколько токсичны для них используемые схемы комплексного лечения».

2. Несовпадение материально-технического и ресурсного обеспечения клиник, в которых выполняются исследования, и клиник, которые функционируют в реальной жизни. Клинические испытания обычно выполняют в элитных клиниках с высоким качеством технологических процессов, полным набором необходимого диагностического оборудования, обеспечением расходным материалом, вспомогательным персоналом, обеспечивающим соответствующий уход, операции выполняются хирургами с опытом проведения именно сравниваемых вмешательств. Это значит, что новые методы и технологии дадут ожидаемые результаты при наличии соблюдения всех перечисленных позиций.

3. Использование дженериков, которые теоретически должны оказывать точно такой же эффект, как оригинальные препараты.

Дженерики — воспроизведенные препараты — ЛС, продающиеся под международным непатентованным названием либо под патентованным названием, но отличающимся от фирменного названия разработчика препарата.

Дженерики очень широко используются в клинической практике во всех странах мира, и теоретически дженерик должен обладать доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической экви-

валентностью по отношению к оригиналу. Однако это не всегда так.

Только один пример. С.Ю. Марцевич и соавт. (2012) проанализировали результаты выполненных и опубликованных в России контролируемых клинических исследований статинов с соответствующими оригинальными препаратами. Из 4 дженериков симвастатина только для 2 зарегистрировано полное соответствие по выраженности гипополипидемического эффекта с оригинальным препаратом, у остальных — выявлены различия во влиянии на индекс атерогенности. Не все дженерики симвастатина продемонстрировали соответствие оригинальному препарату по безопасности терапии.

4. На популяционном уровне на эффективность лечения пациентов с помощью одинаковых медицинских технологий и, соответственно, показатели смертности могут оказывать влияние различия в уровнях экономического развития, уровнях жизни населения.

Несмотря на факт доказанности результатов методов лечения в клинических испытаниях внедрять их в реальную клиническую практику необходимо с учетом:

- индивидуальных клинических, психологических, социальных особенностей пациента;
- клинических особенностей групп пациентов (риска развития осложнений лечения, снижения неблагоприятного исхода болезни при использовании определенного метода);
- особенностей организации медицинской помощи (имеющихся ресурсов, опыта персонала, географической доступности и т.д.).

## Использование в клинической практике методов лечения без доказанной эффективности

В мире продолжают использоваться методы лечения без доказанной эффек-

тивности. Это гетерогенная группа методов.

- Методы (хирургические, эндоваскулярные, медикаментозные) лечения и биодобавки, которые оценивались в исследованиях, но доказательств их эффективности не выявлено.
- Методы и биодобавки, которые не оценивались в клинических исследованиях.
- Методы альтернативной/комплементарной медицины.
- Травы, хиропрактики, аюрведа, акулы плавники, рог носорога.
- Гомеопатия.
- Акупунктура, гипнотерапия, медитация, арт-терапия.

В России, согласно результатам исследования «Влияние поведенческих факторов на состояние здоровья населения», проведенного Росстатом (2008), в случаях недомоганий 56,4% опрошенных обращаются за помощью к врачам; 62,7% — предпочитают лечиться самостоятельно, применяя лекарства и «народные» средства (источник [http://www.gks.ru/free\\_doc/2008/demo/zdr08.htm](http://www.gks.ru/free_doc/2008/demo/zdr08.htm)).

В США (Herman P.M., 2013) расходы на комплементарную и альтернативную медицину составляют ежегодно около 11% всех расходов на внегоспитальную медицинскую помощь. Те или иные методы альтернативной медицины назначали своим пациентам 52% семейных врачей, 49% психиатров, 46% гинекологов и специалистов в области здоровья женщин (исследование «Врачи: здоровье, доход, знания», 2014 г., источник <http://www.medscape.com>). Биодобавки (поливитаминны, кальций, коэнзим Q10, ω-3 и другие) чаще других принимали психиатры — 71% и дерматологи 65%, реже других врачей — кардиологи — 38%. За последние 10 лет дополнительная и альтернативная медицина становится все более популярной среди онкологических больных в США, Великобритании, Германии. Онкологи, допуская применение методов с недоказанной эффективностью (в том числе «альтернативной» медицины), предупреждают, что они предназначены только для облегчения симптомов пациентов на