

Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, С. Г. Ищук ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА КАК ИНСТРУМЕНТ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Современный врач сталкивается с огромным объемом информации о диагностике и лечении тех или иных патологических состояний и не может не заметить, что нередко опубликованные материалы носят противоречивый характер. Как же оценить, какие данные действительно важны? Как сделать выбор в пользу того или иного диагностического или терапевтического подхода? Это не так уж и сложно, если руководствоваться принципами доказательной медицины.

Доказательная медицина — это не отдельная дисциплина, а направление науки по распространению сведений о том, на какие достижения науки следует обратить внимание. Научно-доказательная медицина (evidence-based medicine) — это четкое, благоразумное и добросовестное использование лучших доступных доказательств науки для принятия решений об охране здоровья каждого человека индивидуально и населения в целом. Основной принцип доказательной медицины состоит в том, что каждое клиническое решение должно базироваться на строго доказанных научных фактах. С помощью методов доказательной медицины можно оценить силу доказательств пользы или вреда от терапии (или ее отсутствия), а также диагностических тестов.

На организационном уровне с помощью принципов доказательной медицины решаются задачи создания протоколов и стандартов диагностики и терапии, принимаются решения о целесообразности финансирования или страхового возмещения в здравоохранении. На индивидуальном уровне с помощью доказательной медицины клиницист решает задачи оказания медицинской помощи пациентам в повседневной практике.

Прогресс в медицине осуществляется за счет проведения клинических исследований с высоким уровнем научно-практической ценности, этических стандартов и качества. Клинический опыт и понимание патофизиологии заболеваний важны, но недостаточны для принятия решений о лечении пациента. Догматические заявления экспертов в медицине признаны наименее весомыми в доказательной медицине.

Специально созданные группы экспертов разработали критерии оценки результатов клинических исследований. На сегодняшний день наиболее важными считаются значимые для пациента исходы терапии, а не такие параметры, как, например, результаты биохимических или иммунологических исследований. По мнению рабочей группы Американского Торакального Общества (American Thoracic Society — ATS) и Европейского Респираторного Общества (European Respiratory Society — ERS) такими критериями при лечении бронхиальной астмы (БА) являются текущий конт-

роль астмы и оценка будущих рисков («свободные от симптомов» дни, потребность в скорой помощи терапии, качество жизни, обострения астмы, потребность в системных кортикостероидах (СКК), побочные эффекты терапии, падение легочной функции, смертность от астмы), а также экономические параметры (прямые экономические затраты на лечение, убытки, связанные с падением качества жизни, потерей трудоспособности) [7].

По заключению экспертов ATS/ERS, при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ) важными клиническими исходами являются параметры функции внешнего дыхания и их динамика, оценка одышки, качество жизни, количество и тяжесть обострений ХОЗЛ, переносимость физической нагрузки, смертность от ХОЗЛ, денситометрия легочной ткани по результатам компьютерной томографии, индекс массы тела (ИМТ), а также экономические параметры [4].

Например, при исследовании результатов терапии тиотропиума бромидом, сальметеролом и плацебо у 1207 пациентов с ХОЗЛ выявлено, что по сравнению с плацебо, терапия тиотропиума бромидом связана с достоверной отсрочкой времени до первого обострения, меньшим количеством обострений. В группе лечения тиотропиума бромидом отмечались меньшее количество и меньшая продолжительность госпитализаций, меньшее число дней нетрудоспособности, и только в группе тиотропиума уровень результата опросника госпиталю святого Георгия уменьшился на 4 пункта (достигнуто клинически значимое улучшение качества жизни) [3]. Таким образом, цель исследования была направлена на изучение важных для пациента исходов терапии.

Для выражения клинических преимуществ доказательная медицина оперирует математическими методами. Для исходов с дихотомическими данными (да/нет — произойдет событие или нет) методы статистической обработки просты и понятны.

Риск — это доля пациентов, которые будут иметь событие, по отношению ко всем пациентам. Относительный риск (Relative Risk — RR) — это отношение риска события в исследуемой группе к риску событий в контрольной группе. Шанс — доля пациентов, которые будут иметь событие, по отношению к пациентам, которые этого события иметь не будут. Отношение шансов (Relative Odds — OR) — это отношение шансов события в исследуемой группе к шансам событий в контрольной группе. Очевидно, что при RR и OR, равном 1,0 нет различий в результатах исследования для изучаемой терапии по сравнению с контролем. Для событий с негативным исходом (обострение, инвалидизация, смерть) лечение будет признано эффективным, если RR и OR будет меньше 1,0. Доверительный интервал (95 % ДИ) — это диапазон значений, в котором будет нахо-

даться 95 % всех результатов исследований, если такие исследования провести повторно. Если диапазон 95 % ДИ для RR и OR пересекает значение 1,0, результаты исследований считаются статистически недостоверными.

К сожалению, только незначительная часть из всех научных изысканий обладает истинной новизной, сутью и клинической значимостью. Кроме того, врач не имеет достаточно времени, чтобы прочесть все отчеты о множестве текущих исследований. Для того, чтобы новые результаты в науке стали более доступными клиницистам, в доказательной медицине разработаны методики систематических обзоров.

Систематические обзоры — это научные исследования, где объектом изучения служат результаты ряда оригинальных исследований. В обзоре синтезируются результаты этих исследований, используя подходы, уменьшающие возможность систематических и случайных ошибок. Эти подходы включают в себя максимально глубокий поиск публикаций по определенному вопросу и использование точных, воспроизводимых критериев отбора статей для обзора. Далее производится оценка структуры и особенностей оригинальных исследований, обобщение данных и интерпретация полученных результатов. Если результаты оригинальных исследований рассмотрены, но статистически не объединены, обзор называется качественным систематическим обзором. В количественном систематическом обзоре, иначе называемом мета-анализом, для объединения результатов двух или более исследований используются статистические методы. Мета-анализ позволяет суммировать результаты всех доступных на данный момент результатов клинических исследований, что позволяет установить общий эффект исследуемого метода на большом количестве наблюдений [12].

Например, в систематическом обзоре 9 рандомизированных контролируемых исследований по влиянию тиотропиума бромида на частоту обострений ХОЗЛ и госпитализаций с участием 6584 пациентов показано, что тиотропиума бромид снижал риск обострений ХОЗЛ (OR 0,74; 95% ДИ: 0,66 — 0,83) и связанных с ними госпитализаций (OR 0,64; 95% ДИ: 0,51 — 0,82) по сравнению с плацебо и ипратропиума бромидом [2].

В мета-анализе S. Salpeter и соавторов [9], который проводился с целью оценки безопасности и эффективности антихолинергических препаратов и β_2 -агонистов в терапии ХОЗЛ, в качестве конечных точек рассматривался относительный риск обострений, потребовавших прекращения участия в исследовании, тяжелых обострений, требующих госпитализации, смерти вследствие ХОЗЛ. В обработку включены результаты 22 рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью не менее 3 месяцев, в которых антихолинергические препараты и β_2 -агонисты сравнивались с плацебо или между собой. Объединенные результаты с участием 15276 пациентов показали, что использование антихолинергических препаратов значительно снижает риск тяжелых обострений (RR 0,67; 95% ДИ: 0,53 — 0,86) и смерти от ХОЗЛ (RR 0,27; ДИ: 0,09 — 0,81) по сравнению с плацебо.

Еще один простой параметр оценки эффективности и безопасности вмешательства — это число пациентов, нуждающихся в лечении (Number needed to treat — NNT). NNT определяют в исследованиях, в которых лечение сравнивают с плацебо и изучается конкретный клинический исход — например, обострение заболевания в течение 1 года наблюдения. NNT рассчитывают как $1/(\text{вероятность события в контрольной группе} - \text{вероятность события в исследуемой группе})$. Если NNT для обострения заболевания равен 5, это означает, что, пролечив 5 пациентов, можно предупредить обострение заболевания у одного из них. При NNT равном 1, каждый пациент будет иметь положительный исход, например, при сравнении антибиотика и плацебо в лечении ангины. NNT равный 2 и 3 означает, что лечение очень эффективно. Уровень NNT от 20 до 40 считается клинически эффективным.

В упомянутой выше работе [2] количество пациентов, нуждающихся в лечении (NNT) тиотропиумом для предотвращения одного обострения ХОЗЛ в течение года, составило 14 (95 % ДИ: 11 — 22) и 30 (95 % ДИ: 22 — 61) для предотвращения одной госпитализации по сравнению с плацебо. Так как в этом примере NNT не превысил 40, можно сделать вывод о том, что изучаемая терапия достаточно эффективна.

В мета-анализе, проведенном R. Barr и соавторами [1], изучались результаты рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью более 12 недель, в которых сравнивались эффекты терапии тиотропиума бромида по сравнению с плацебо, ипратропиума бромидом и пролонгированными β_2 -агонистами. В 9 исследованиях с участием 8002 пациентов терапия тиотропиума бромидом снижала риск обострений (OR 0,73; 95% ДИ: 0,66 — 0,81) и госпитализаций (OR 0,68; 95% ДИ: 0,54 — 0,84), но не влияла на смертность от ХОЗЛ (OR 0,50; 95% ДИ: 0,19 — 1,29) и общую смертность (OR 0,96; 95% ДИ: 0,63 — 1,47) по сравнению с плацебо и ипратропиума бромидом. Редукция обострений и госпитализаций по сравнению с пролонгированными β_2 -агонистами не была статистически значимой. Похожий паттерн результатов имел место в отношении качества жизни и шкалы симптомов. Тиотропиума бромид способствовал большему приросту объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) по сравнению как с плацебо, так и ипратропиума бромидом и пролонгированными β_2 -агонистами. Падение ОФВ₁ в течение 1 года было на 30 ml (95% ДИ: 7 — 53) медленнее в группе тиотропиума бромида по сравнению с плацебо и ипратропиума бромидом (для пролонгированных β_2 -агонистов такие данные не были доступны).

Мета-анализ и систематический обзор G. Rodrigo и соавторов изучал эффективность тиотропиума бромида по сравнению с плацебо, ипратропиума бромидом, пролонгированными β_2 -агонистами для лечения стабильно протекающего ХОЗЛ. По данным 13 рандомизированных контролируемых исследований с участием 6078 пациентов установлено, что тиотропиума бромид снижает риск обострений ХОЗЛ (OR=0,76; 95% ДИ: 0,68–0,87) и госпитализаций (OR=0,59; 95% ДИ: 0,47–0,73) по срав-

нению с плацебо. Кроме того, тиотропиума бромид продемонстрировал статистически достоверное улучшение легочной функции по сравнению с плацебо и ипратропиума бромидом. Применение тиотропиума бромида на 30 % снижает количество связанных с ХОЗЛ госпитализаций (OR= 0,67; 95% ДИ: 0,46–0,98) по сравнению с пролонгированными β_2 -агонистами [8].

У клинициста, который видит разночтения в результатах, возникает вопрос: какие же исследования проведены качественно и достойны внимания? Для этого нужно оценить методологическое качество, наличие системных и случайных ошибок в исследовании, истинность результатов и их приемлемость для применения в клинической практике. Особое внимание следует уделить качеству отбора исследуемых больных, корректности рандомизации и «заслепления» исследуемых групп. При изучении важных для пациента исходов, таких как смерть, инвалидизация, важно оценить результаты по всем пациентам, принимавшим участие в исследовании. Если часть пациентов преждевременно прекращает участие, необходимо регистрировать выживаемость этих больных на протяжении всего запланированного срока исследования, как если бы они продолжали участие в нем.

Для примера рассмотрим характеристики исследования UPLIFT (Understanding the Potential Trial-Term Impacts on Function with Tiotropium). Ускоренное падение легочной функции — одна из определяющих характеристик ХОЗЛ. На сегодняшний день, единственным успешным вмешательством, продемонстрировавшим замедление в падении легочной функции, является прекращение курения. Фармакологическая терапия ХОЗЛ с помощью ингаляционных кортикостероидов (ИКС) и ипратропиума бромида не продемонстрировала эффективности в замедлении скорости падения легочной функции. Тиотропиума бромид — ингаляционный антихолинергический препарат, обеспечивающий 24-часовой бронходилатационный эффект при дозировании 1 раз в сутки за счет пролонгированной блокады M_3 -холинорецепторов. С целью оценки долгосрочного влияния тиотропиума на скорость падения легочной функции и состояние здоровья в целом было инициировано четырехлетнее клиническое исследование. Дизайн этого масштабного длительного клинического исследования представлен уникальной методологией, которая позволила получить высококачественные результаты, усовершенствующие понимание природы ХОЗЛ, а также знания о том, как тиотропиума бромид может повлиять на течение этого инвалидизирующего заболевания [5].

UPLIFT — это четырехлетнее, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование по сравнению терапии тиотропиума бромидом или плацебо у пациентов с ХОЗЛ от умеренной до очень тяжелой степени тяжести. Среди исходов изучались ежегодная скорость падения ОФВ₁ до и после бронходилатации, а также скорость падения ФЖЕЛ и жизненной емкости легких (ЖЕЛ), качество жизни по результатам опросника госпиталя святого Георгия, обострения ХОЗЛ и связанные с ними госпитализации, общая смертность и смертность от

ХОЗЛ. Кроме того, оценивалась безопасность терапии по анализу нежелательных явлений. Особенностью UPLIFT является то, что всем пациентам разрешалось получение необходимой назначенной врачом терапии, кроме ингаляционных антихолинергических препаратов. Это очень важный положительный этический момент, который позволил не оставить без лечения группу больных, получавших плацебо [10].

В исследовании UPLIFT четко обозначены группа пациентов (больные ХОЗЛ от умеренной степени тяжести до очень тяжелой) и изучаемое вмешательство (терапия тиотропиума бромидом), контрольную группу составили больные, получавшие плацебо. В этом исследовании мы видим изучение важных для пациентов клинических исходов, а также качественное последующее наблюдение за пациентами, принимавшими участие в исследовании.

Кроме самостоятельной оценки качества доступной информации, врачи могут обратиться к электронным базам данных, содержащим обзоры результатов клинических исследований. Так, например, в Кокрановской библиотеке содержится несколько баз данных с профессиональными систематическими обзорами, в которых представлена оценка исследований, выполненная экспертами доказательной медицины. Так, в работе Welsh E. J. и соавторов [11] оценивались результаты параллельных, рандомизированных, контролируемых исследований по сравнению комбинации ИКС и пролонгированных β_2 -агонистов с тиотропиума бромидом. Авторы отметили, что в исследовании INSPIRE имело место 7–11-кратное превышение количества случаев преждевременного исключения пациентов из исследования по сравнению с числом умерших больных. Доля пропущенных данных об исходах терапии по отношению к полученным результатам не исключает возможности ошибки в выводах, так как при этом маскируется истинный уровень смертности. По мнению авторов, это делает невозможным заключение об уровнях смертности в сравниваемых группах. Эта неопределенность делает невозможным достоверно указать, какая терапия лучше в плане обострений, госпитализаций, серьезных побочных явлений, улучшения качества жизни. Исследования должны содержать адекватное последующее наблюдение за каждым рандомизированным участником — так как это реализовано в исследовании UPLIFT.

Еще один вопрос, который интересует не только врачей, но и пациентов — какое лечение выбрать с точки зрения экономической целесообразности. Это предмет для фармакоэкономических исследований в медицине. J. Oostenbrink с соавторами проанализировали, оправдывает ли польза от новой терапии тиотропиума бромидом затраченную на неё цену [6]. В этой работе показано, что по сравнению с ипратропиума бромидом, тиотропиум способствует уменьшению количества обострений на 27 % и увеличению количества пациентов со значительным улучшением качества жизни на 17 %. И хотя лечение тиотропиума бромидом дороже, чем ипратропиумом на 453 евро на пациента в год, это удорожание компенсируется снижением затрат на медицинскую помощь на 273 евро на пациента в год (за счет снижения количества гос-

питалізацій на 45 %, а їх тривалості — на 42 %). Ітогів удорожання терапії на 180 євро по порівнянню з найбільш дешевим способом лікування визнано цілорозумним, так як сприяє підвищенню якості життя хворого і поліпшенню легочної функції.

Таким чином, приймаючи рішення про лікування пацієнта, необхідно вивчати найкращі результати наукових досліджень на даний момент і звертати увагу на думку експертів доказової медицини про вивчаєму проблему.

ЛІТЕРАТУРА

1. Barr, R. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis [Text] / R. Barr [et al.] // *Thorax*. — 2006. — Vol. 61. — P. 854–862.
2. Barr, R.G. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease (Review) [Text] / Barr R.G., Bourbeau J., Camargo C.A. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2008. — Vol. 4.
3. Brusasco, V. Health outcomes following treatment for 6 months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD [Text] / V. Brusasco [et al.] // *Thorax*. — 2006. — Vol. 58. — P. 399–404.
4. Cazzola, M. ATS/ERS TASK FORCE Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers [Text] / M. Cazzola [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31. — P. 416–468.
5. Decramer, M. Clinical Trial Design Considerations in Assessing Long-Term Functional Impacts of Tiotropium in COPD: The Uplift Trial [Text] / M. Decramer [et al.] // *COPD J. Chronic Obstruct. Pulm. Dis.* — 2004. — Vol. 1, № 2. — P. 303–312.
6. Oostenbrink, J. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. Oostenbrink [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 241–249.
7. Reddel, H. K. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice [Text] / H. K. Reddel [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 180. — P. 59–99.
8. Rodrigo, G. Tiotropium for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review with meta-analysis [Text] / G. Rodrigo, L. Nannini // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. — 2006. — Vol. 20, № 5. — P. 495–502.
9. Salpeter, S. R. Meta-analysis: Anticholinergics, but not β -agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD [Text] / S. R. Salpeter [et al.] // *Journal of General Internal Medicine*. — 2006. — Vol. 21, № 10. — P. 1011–1019.
10. Tashkin, D. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / D. Tashkin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 15. — P. 1543–1554.
11. Welsh, E.J. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease (Review) [Text] / Welsh E.J., Cates C.J., Poole P. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2010. — Vol. 5.
12. Фадеев, В. В. Доказательная медицина и отечественная медицинская наука [Текст] / В. В. Фадеев и др. // *Проблемы эндокринологии*. — 2002.