ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В СТОМАТОЛОГИИ: МЕТОДОЛОГИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А.С. Шпигель, д.м.н., проф., зав. каф. доказательной медицины и клинической фармакологии **СамГМУ**

П.Ю. Столяренко, к.м.н., доцент каф. ЧЛХ и стоматологии **СамГМУ**

Ш.Я. Мушияхов, студент 5 курса Стоматологического института **СамГМУ**

На рубеже 80–90-х годов в медицине сформировалась новая область знаний – доказательная медицина, называемая иногда «клиническая эпидемиология». Главнейший её принцип – каждое клиническое решение должно основываться на строго доказанных научных фактах. Этот постулат получил название «evidence-based medicine», в буквальном переводе «медицина, основанная на фактах» либо, что более точно отражает значение термина, «научно-доказательная медицина», или «научно обоснованная медицинская практика».

МЕТОДОЛОГИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-доказательная медицина – это новый подход, направление в технологии сбора, анализа, обобщения и интерпретации научной информации. Интегрирование *наилучших научных* данных с *клиническим опытом* врача и *ценностями пациента*, добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного.

Впервые термин «*evidence-based medicine*» ввёл Дэвид Сэкетт с соавторами. В русскоязычной литературе словосочетание «доказательная медицина» является не вполне корректным переводом фразы «evidence-based medicine». Такая языковая интерпретация термина нередко ошибочно воспринимается как бинарное понятие «да – нет» или «доказано – не доказано». В действительности в основе evidence-based medicine лежит неопределённость клинической ситуации и вероятность клинического события. Упрощение сущности доказательности медицины приводит к тому, что происходят серьёзные и принципиальные искажения в понимании и использовании методологии научно обоснованной медицинской практики.

В публикациях, которые претендуют на определённый уровень доказательности, приводится количественная оценка вероятности, в соответствии с которой врач должен *самостоятельно* определить научную значимость и клиническую целесообразность использования результатов исследований. *«Уровень доказательности» лишь определяет степень доверия к результату исследования.*

Конкретная, реальная клиническая ситуация, особенно в стоматологии, является элементом множества, для каждой из которых должна быть выбрана особая тактика принятия клинического решения.

В таком подходе также заключается относительная ценность технологий доказательной медицины». Именно такое рассуждение соответствует классическому определению научно-доказательной медицины и научно обоснованной медицинской практики.

«Научно обоснованная медицина – добросовестное, точное и разумное использование последних и самых лучших достоверных фактов при принятии решений по поводу лечения конкретного пациента. Практика научно обоснованной медицины означает сочетание индивидуального клинического опыта с лучшими достоверными фактами, подтверждёнными систематическими клиническими исследованиями».

D. Sackett et al.

Доказательная медицина способствует решению проблемы сравнения, стандарта в оценке результатов лечения, профилактики, диагностики, принятия клинических и управленческих решений.

В научно обоснованной медицине принятие решения опирается на самые современные и достоверные с научной точки зрения факты. При рассмотрении результатов исследования как достоверного факта важно особое внимание обращать на качество исследования, которое во многом зависит от заранее определённого плана, схемы, дизайна исследования. Основной акцент при этом делается не на интуицию или на общепринятую практику, а на беспристрастную, объективную оценку научного факта.

Ведущее значение приобретают стандарты качества информации и критическая её оценка, так как результаты клинического исследования необходимо оценить по непредубеждённым, воспроизводимым, систематизированным критериям.

Доказательную медицину в её современном виде следует рассматривать как методологическую основу формирования мировоззрения современного врача, нацеленного на использование всего мирового опыта для решения стоящих перед ним конкретных медицинских задач.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ СИСТЕМАТИЧЕСКИХ ОБЗОРОВ И МЕТА-АНАЛИЗОВ, ИХ ПРЕИМУЩЕСТВА И ОТЛИЧИЯ

Систематический обзор отвечает на чётко сформулированный вопрос, имеющий клинический смысл; основывается на результатах поиска всех источников информации на разных языках, анализирует методологию получения результатов исследований путём оценки надёжности методов сбора и обработки клинической информации, обобщает только доброкачественные данные и регулярно обновляется.

На **основе** такого **обзора** делаются очень важные **выводы**:

- **вмешательство, несомненно, эффективно и его необходимо применять;**
- **вмешательство неэффективно и его не следует применять;**

- **вмешательство наносит вред и его следует запретить;**
- **польза или вред не доказаны, требуются дальнейшие исследования.**

Такие обзоры облегчают принятие решений в различных областях медицины, в том числе и в стоматологии, оказывают значительное влияние на политику в области здравоохранения.

Для стоматологов можно рекомендовать: систематические обзоры Cochrane Oral Health Group, в базе данных Pan American Centers for Evidence based Dentistry, журналах «Evidence based Dentistry» и « Journal of Evidence-Based Dental Practice».

Строгий научный подход к отбору и синтезу информации отличает систематические обзоры от обычных литературных обзоров, публикуемых в медицинских журналах. Последние, как правило, страдают субъективизмом, поскольку авторы не ставят своей задачей анализ и критический разбор всех исследований по проблеме, а скорее, наоборот, подбирают литературные источники таким образом, чтобы подтвердить или опровергнуть определённую точку зрения. По этой причине научно-доказательная медицина не рассматривает обычные литературные обзоры в качестве надёжных источников информации.

Систематические обзоры проводят для того, чтобы найти ответы на определённые, часто довольно *узкие* **клинические вопросы**, в точной формулировке которых должны быть отражены четыре параметра:

- **определённая популяция и клиническая база (например, дети, амбулаторные больные);**
- **изучаемое заболевание (например, хронический периодонтит);**
- **используемый метод исследования или лечения (например, проводниковая анестезия, удаление зуба, определённая лекарственная терапия);**
- **один или более определённый клинический исход (например, боль, побочные явления, недостаточная эффективность).**

Формулировка вопроса определяет, какие исследования будут включены в обзор, каковы будут методы поиска оригинальных исследований и какие данные необходимо отобрать из этих исследований. При плохо сформулированном вопросе обзор вряд ли будет достаточно информативным. Кроме того, чётко сформулированный вопрос позволяет читателю быстро понять, применимы ли результаты обзора в его клинической практике.

Оценка отобранных для обзора исследований преследует три цели:

- **сделать вывод о достоверности исследований;**
- **выявить причины различий в результатах исследований;**
- **обеспечить достаточной информацией для принятия решения о том, применимы ли результаты систематического обзора в обычной клинической практике.**

Условно различают следующие стадии использования систематических обзоров:

- **осведомлённость о существовании систематических обзоров;**
- **осознание преимуществ и сложностей их использования;**
- **выявление нужных обзоров;**
- **критическая их оценка;**
- **включение их в процесс принятия решений.**

МЕТА-АНАЛИЗ

Мета-анализ определён как «количественный систематический обзор литературы ... или ... количественный синтез первичных данных с целью получения суммарных статистических показателей». Это методика «объединения результатов различных исследований, складывающаяся из качественного компонента (например, использование таких заранее определённых критериев включения в анализ, как полнота данных, отсутствие явных недостатков в организации исследования) и количественного компонента (статистическая обработка имеющихся данных)».

Однако **результаты любого мета-анализа прежде всего следует рассматривать с точки зрения здравого смысла, клинического опыта и биологических закономерностей**, и лишь только потом оценивать их статистическую значимость.

Если методологическое качество объединяемых исследований низкое, и в них содержится много систематических ошибок и статистически незначимых результатов, выводы мета-анализа могут оказаться недостоверными.

Кроме установления эффективности того или иного лечебного воздействия, мета-анализ используется для выяснения причинно-следственных связей между заболеванием и факторами риска, определения побочных эффектов изучаемого вмешательства и выявления прогностически значимых факторов развития того или иного исхода заболевания.

В то же время необходимо помнить, что неправильно проведённый мета-анализ может привести и к ошибочным результатам.

При проведении мета-анализа возможны систематические ошибки, из-за недостаточно полного поиска данных и низкого качества исследований, а также преимущественного опубликования положительных результатов исследования. *Систематическая ошибка, связанная с преимущественным опубликованием только положительных результатов исследования встречается очень часто.* Исследователи, рецензенты и редакторы редко соглашаются на публикацию материалов исследований с отрицательными результатами, поэтому не всегда возможно проанализировать данные всех исследований.

Грамотное использование количественного объединения данных различных клинических исследований позволяет получить результаты, которые невозможно извлечь из отдельных клинических исследований.

ПРИНЦИПЫ ОТБОРА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ МЕТА-АНАЛИЗА

Поскольку процесс подготовки обзора сам по себе (как и любое другое научное исследование) подвержен систематическим ошибкам, обзор ценен только тогда, когда в нём детально излагаются методы его подготовки. Общепризнаны следующие основные характеристики, используемые при отборе клинических исследований для включения в мета-анализ.

1. **Чёткие принципы критериев включения и исключения больных.**
2. **Место проведения исследования (университетская клиника, стационар общего типа, поликлиника, общая популяция).**
3. **Продолжительность.**
4. **Основные характеристики больных, включённых в исследование, дополнительное лечение и наличие сопутствующих заболеваний.**
5. **Диагностические критерии заболевания, являющегося предметом исследования в мета-анализе.**
6. **Доза, частота применения, путь введения, время начала использования лекарственного препарата (или метода лечения), а также продолжительность лечения.**
7. **Клинические исходы и критерии их оценки.**
8. **Наличие в материалах исследования абсолютных величин, характеризующих число включённых в него больных и клинические исходы.**
9. **Отклонения от протокола исследования (если они имелись).**

Таким образом, систематические обзоры и мета-анализ могут быть очень ценным инструментом для принятия решений, поскольку они объективно обобщают большие объёмы информации, выявляют пробелы в научных исследованиях, определяя пользу или вред медицинских вмешательств. Использование систематических обзоров как источника информации полезно для принятия клинических решений в повседневной практической работе, планирования будущих исследований и выработки политики здравоохранения.

Значительным достижением Российского отделения Кокрановского сотрудничества и специалистов доказательной медицины является выход на

русском языке ежегодного справочника Clinical Evidence (www.clinicalevidens.com) — «Доказательная медицина. Ежегодный справочник». В Великобритании и США врачи обращаются к нему почти ежедневно. Это пособие переведено на французский, немецкий и испанский языки. Тираж его приближается к миллиону экземпляров. В отличие от других справочников, «Доказательная медицина. Ежегодный справочник» не просто указывает на эффективность вмешательства, а даёт сведения о том, насколько они эффективны (в цифровом выражении). Более того, приводится информация о том, насколько точны сведения о величине эффекта или частоте осложнений лечения. Выводы относительно вмешательства предоставляются как баланс положительных (полезных) и отрицательных (вредных) исходов. Такой справочник издан отдельно и для стоматологов.

РАЗРАБОТКА НАУЧНО-ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫМ ПРОБЛЕМАМ СТОМАТОЛОГИИ

В настоящее время принцип подготовки клинических рекомендаций претерпел существенные изменения: от метода экспертных оценок и консенсуса перешли к современным методам отбора и критической оценки научных фактов.

Обычно инициаторами клинических рекомендаций выступают профессиональные врачебные ассоциации или правительственные организации, образующие экспертные группы, в задачу которых входит изучение всей доступной литературы по определённому вопросу, её критическая оценка с применением соответствующих современных принципов и формулирование чётких рекомендаций. Клинические рекомендации или руководство, основанные на доказательной медицине, – это документы, где детально, точно и недвусмысленно прослеживается связь между каждым утверждением и научными данными, научные факты первенствуют над мнением экспертов. Цель клинических руководств:

- **внедрить в клиническую практику стандарты, основанные на современных строгих научных данных;**
- **облегчить процесс принятия решений;**
- **служить основой для оценки профессионального уровня и качества работы;**
- **улучшить клинические исходы.**

Будучи внедрёнными в практику, хорошо составленные клинические рекомендации обеспечивают, помимо прочего, экономический эффект.

В России для стоматологов выпущены клинические рекомендации в частности:

- Протокол ведения больных «Полное отсутствие зубов (Полная вторичная адентия)»
- Протокол ведения больных «Частичное отсутствие зубов (Частичная вторичная адентия)».

Характеристика доброкачественных клинических рекомендаций отражена в международном вопроснике оценки качества клинического руководства «AGREE» и должна включать в себя:

- **Чёткое определение цели и области применения, популяции больных к которым применимы данные рекомендации.**
- **Соответствие рекомендаций взглядам лиц, для которых они предназначены.**
- **Строгость методов составления, включающая оценку процесса накопления и синтеза доказательств, которые были использованы при формулировании рекомендаций и будут использованы при их обновлении.**
- **Понятность изложения и форму представления.**
- **Применимость. Описание организационных, поведенческих и финансовых аспектов, связанных с внедрением клинических рекомендаций.**
- **Независимость составителей.**
- **Представление информации о возможном конфликте интересов.**

КАЧЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ И ЕЁ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Научно-обоснованная медицинская практика – это стремление изменить сложившуюся в течение веков систему авторитарных отношений в медицине и не ставить в основу принятия решений укоренившуюся традицию или мнение авторитета.

Не отрицая огромной важности личного опыта и значительного вклада исследователей в решение той или иной проблемы, научно-обоснованная медицинская практика ориентирована на следующие положения:

- **в большинстве клинических ситуаций диагноз, прогноз и результаты лечения отдельного больного однозначно неопределённы и поэтому должны выражаться через вероятности;**
- **в клинические наблюдения заложены предвзятость и систематические ошибки, поскольку сделаны они врачами, обладающими разными уровнями квалификации на объекте наблюдения, свободном в своем поведении – человеке;**
- **любые исследования, включая клинические, подвержены влиянию случайности;**
- **клиницисты должны полагаться на наблюдения, основанные на твёрдых научных принципах, включающих способы уменьшения предвзятости и оценку роли случайности.**

СМЕЩЕНИЕ И СЛУЧАЙНОСТЬ

Систематическое отклонение полученных показателей от истинных значений может возникать на любой стадии исследования вследствие дефектов его планирования, организации и проведения. Такой процесс называется **смещением**, или **систематической ошибкой**. Искажение может быть обусловлено и случайностью, которая приводит к отклонению конечного результата в любую сторону от истинного. Смещение и **случайность** не исключают друг друга.

Сведение к минимуму систематических ошибок достигается правильной, адекватной его задачам структурой (организацией) исследования, а минимизация случайных ошибок – корректным статистическим анализом.

Если структура исследования неадекватна задачам исследования и предполагает возможность систематических ошибок, то даже самый безупречный статистический анализ не обеспечит научно-обоснованных результатов. Однако правильно спланированное исследование при неудовлетворительном статистическом анализе тоже приводит к неверным выводам. Значимость каждого факта тем больше, чем строже научная методика исследования, в ходе которого факт получен.

«Золотым стандартом» считают контролируемые рандомизированные исследования, когда пациентов распределяют по группам случайным образом (рандомизация), при этом группы не должны различаться по параметрам, влияющим на исход заболевания.

Одно из обязательных условий надёжности исследования – **сопоставимость сравниваемых групп**. Этот важнейший принцип часто нарушается. Например, показатели, полученные при обследовании пациентов, несопоставимы, если в одну из групп включают больных, леченных новым методом, а в другую — отказавшихся от него. Согласие пациента подвергнуться лечению новым методом зависит от типа его нервной деятельности, степени выраженности заболевания, общего состояния, возраста и других факторов, которые могут иметь прогностическое значение. Иногда сопоставляются результаты нового метода лечения, проводимого в одной клинике, с эффективностью стандартного способа лечения, используемого в других лечебных учреждениях. В этом случае неоднородность групп ещё больше увеличивается за счёт различий в технической оснащённости и квалификации кадров, использования разных вспомогательных лечебных методов.

Примерно такими же **недостатками отличается метод** так называемого **«исторического контроля»**, когда сопоставляются результаты лечения,

полученные до внедрения нового метода, с эффективностью современного лечения, т.е. сравнивают показатели специально подобранной для применения нового метода лечения группы больных со случайно взятой, неподобранной группой «прошлого». При этом не учитывается то, что в последние годы стало возможным успешно лечить больных, ранее считавшихся неизлечимыми, улучшились диагностические методы, изменились уход, вспомогательная терапия и оптимальные сроки наблюдения.

Важнейшее условие, обеспечивающее надёжность и достоверность контролируемого исследования, – это **однородность групп** больных по всем признакам, которые влияют на исход заболевания. Достичь возможности сопоставимости групп наблюдения в наиболее полном объёме можно только при использовании **рандомизации – метода случайного распределения пациентов на группы**. Однако такое распределение не может быть достигнуто беспорядочным отбором без предварительно составленного научно-обоснованного плана, который должен обеспечить каждому больному, включённому в исследование, равную вероятность получения альтернативного лечения.

Случайное распределение, не зависящее от желания врача или каких-либо других факторов, позволяет равномерно распределить больных по группам вмешательства, относительно степени тяжести основного и сопутствующих заболеваний. Следует учитывать и то обстоятельство, что правильно проведённая рандомизация достаточно большой группы больных позволяет равномерно распределить их не только по известным, но и по неизвестным в данный момент прогностическим факторам.

Истинная рандомизация предполагает обязательное соблюдение двух условий: во-первых, непредсказуемый характер распределения больных на группы (исследователь не может предугадать, в какую группу попадёт следующий больной), во-вторых, исследователь, проводящий набор пациентов, не должен знать, в какие группы они попадают («слепой отбор»).

В последние годы, благодаря широкой пропаганде рандомизированных испытаний в зарубежной и отечественной литературе, термин «рандомизация» стал использоваться авторами публикаций без достаточных оснований, в качестве «магического заклинания» для придания исследованию научного веса и во избежание последующей критики. В результате появляются малонадёжные исследования, не только компрометирующие саму идею рандомизации, но и засоряющие литературу.

Упоминание о процессе рандомизации не означает правильного её проведения; гораздо чаще, чем можно было бы ожидать, рандомизация осуществляется неправильно.

Практически при проведении любого относительно крупного исследования часть больных будет выпадать в силу какой-нибудь причины (например, отказ от дальнейшего участия, из-за установления ранее не выявленных критериев исключения). Исследование, в котором **более 20 %** первоначально рандомизированных больных в конечном счёте **выбыло или не получило лечение** в строгом соответствии с протоколом исследования, **не считается качественно выполненным**.

Единые стандарты представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний (CONSORT — CONsolidated Standards Of Reporting Trials). Материалы доступны для ознакомления в Интернете www.consort-statement.org. В пересмотренном варианте CONSORT схема проведения рандомизированных клинических испытаний содержит данные обо всех 4 стадиях испытания (включение участников, рандомизированное назначение того или иного вмешательства, наблюдения и анализ данных).

Естественно, что далеко не все вмешательства, широко применяемые в современной медицине и, конечно, стоматологии, прошли проверку в ходе крупных рандомизированных клинических испытаний. Согласно публикации А.Ю. Малый с соавт.: в 2007 г. рабочая группа по стоматологии (Cochrane Oral Health Group) провела анализ 20 тыс. публикаций в научно-практических стоматологических журналах за 1995—2005 гг. Выяснилось, что лишь 21 (0,1 %) из них отражает результаты рандомизированных контролируемых исследований. Большинство этих исследований касались кариеса зубов. Доказательных исследований в области ортопедической стоматологии не удалось найти.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ ИНФОРМАЦИИ

Важно понимать, что статистическая достоверность – это – не синоним клинической значимости результатов исследования. Довольно часто полученные данные содержат множество переменных, которые по природе своей никак не связаны между собой. Если их чисто механически подвергнуть обработке для выявления взаимосвязи между переменными, то по теории вероятности каждая двадцатая корреляция окажется статистически достоверной с уровнем статистической значимости $p < 0{,}05$. Факт проведения множественных сравнений может быть не упомянут, а в окончательный отчёт попадают случайно выявленные взаимосвязи, которым будет придано большое значение. Такое сочетание случайно обнаруженных взаимосвязей с предвзятым представлением только «интересных» данных встречается в научных статьях очень часто.

При оценке результатов, полученных от применения нового метода лечения, анализу должны быть подвергнуты все виды и степень выраженности эффектов, случаи безуспешного лечения, а также разнообразные побочные явления.

Основными критериями оценки эффективности должны быть **клинически важные результаты или исходы** лечения, например, выздоровление, качество жизни, частота возникновения осложнений.

Нередко в качестве критериев оценки эффективности вмешательства используют так называемые **суррогатные исходы**. Под суррогатным исходом в клинических испытаниях понимают лабораторный или выявляемый при исследовании показатель, заменяющий клинически значимый результат лечения. При этом предполагается, что изменения этого показателя в ходе лечения должны отразиться и на клинически значимом исходе. К сожалению, суррогатные исходы далеко не всегда коррелируют с клинически значимыми исходами и об этом надо помнить при оценке результатов исследований. Широко распространённая ошибка заключается в том, что исход, представляющий собой результат корреляции (т.е. коррелирующий с истинным клиническим исходом), можно использовать в качестве достоверного косвенного критерия оценки (т.е. заменять им истинный клинический исход). Однако такая замена обоснована только в том случае, если воздействие изучаемого вмешательства на косвенный критерий позволяет предсказать его влияние на клинический исход, а это более жёсткое требование, чем наличие корреляции. Косвенные критерии оценки очень редко, а то и вовсе не отражают важные клинические исходы в клинических испытаниях.

Информация о косвенных критериях оценки в окончательных испытаниях важна для понимания механизмов действия вмешательства, однако главной целью исследований должно быть получение прямых доказательств безопасности вмешательства и его влияния на истинные клинические исходы.

КАЧЕСТВО ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Обязательная задача исследования диагностического метода – оценить, насколько хорошо диагноз, поставленный с помощью использования нового метода, соответствует «золотому стандарту» (референтному методу), самому надёжному из соответствующих методов.

Следует чётко уметь определять – удовлетворителен ли референтный метод? Действительно ли он соответ-

ствует наиболее надёжному методу диагностики, который рассматривается медицинской практикой как стандартный? Иногда взятый авторами референтный метод сам по себе неудовлетворителен. В этом случае не следует тратить время, чтобы разобраться, соответствует ли ему новый тест.

Чувствительность и **специфичность** являются стабильными характеристиками диагностического теста.

В некоторых исследованиях при очевидной неэффективности диагностики с помощью изучаемого теста предлагается использовать его в качестве «дополнения к другим методам исследования». Это ложная рекомендация**. Тест, неэффективный сам по себе**, никакой **информативности не добавит** к другим. Необходимо оценить, насколько дополнительное применение этого теста уточняет диагностику в целом. Только такая оценка эффективности комплекса тестов доказательна.

Рассматривая зависимость качества диагностики и эффективность лечения, следует особо подчеркнуть: приведение лабораторных и физиологических параметров к норме не может быть единственной целью лечения, поскольку в ряде случаев это может увеличением риска развития осложнений болезни. Лечение должно быть направлено не только на достижение ближайших результатов, но и обязательно на улучшение отдалённого прогноза, на снижение риска развития осложнений заболевания и ухудшения качества жизни пациента.

Классификации вмешательств в зависимости от уровня доказательности, убедительности доказательств, величины эффекта и точности его измерения

Рейтинговая система оценки клинических исследований предполагает возможность характеристики уровня доказательности.

На наш взгляд, наиболее оптимальная и удачная классификация вмешательств, приведённая в справочнике «Доказательная медицина. Ежегодный справочник» (табл. 1). Эта классификация совмещает несколько шкал «доказательности», учитывающих:

- **размер или степень эффекта (пользы и вреда) вмешательства;**
- **оценки эффекта от правильности структуры (дизайна) исследования (например, применительно к лечебным вмешательствам высокую оценку получают рандомизированные контролируемые испытания);**
- **точность оценки эффекта (оцениваемая доверительным интервалом). При этом указывается, оценена ли эффективность лечения по сравнению с отсутствием лечения или в сравнении с другими вмешательствами, в каких условиях получены данные. Необходимо помнить о вмешательствах, которые по этическим соображениям не могут быть подвергнуты рандомизированным контролируемым испытаниям (РКИ), и желательно это отмечать.**

Таблица 1. Классификация вмешательств

	Комментарий
Эффективность доказана	Вмешательства, эффективность которых убедительно доказана в ходе РКИ; при этом ожидаемый вред от вмешательства мал по сравнению с пользой
Эффективность предполагается	Вмешательства, эффективность которых доказана менее убедительно, чем для вышеуказанных вмешательств
Преимущества и недостатки сопоставимы	Перед использованием таких вмешательств врач и больной должны взвесить соотношение ожидаемых пользы и вреда с учётом конкретной ситуации
Эффективность не установлена	Доказательств эффективности вмешательства недостаточно либо они не вполне надёжны
Эффективность маловероятна	Доказательства неэффективности вмешательства менее убедительны, чем для нижеуказанных вмешательств
Неэффективность или вред доказаны	Вмешательства, неэффективность или вред которых убедительно доказаны

Необходимо особо подчеркнуть, если не найдено доброкачественных сведений об эффективности вмешательства, используется выражение «эффективность не установлена», что не означает неэффективности вмешательства. Для того чтобы подтвердить неэффективность вмешательства необходимо проводить специальные исследования. Если они проведены, то об этом упоминается отдельно.

Эффективность вмешательства желательно оценивать по влиянию на исходы болезни (состояния). Рассматриваются в первую очередь те исходы, которые важны для пациентов (тяжесть симптомов, вероятность смерти, инвалидности). Выводы относительно вмешательства важно предоставлять как баланс положительных (полезных) и отрицательных (вредных) исходов. Необходимо не просто указать на эффективность вмешательства, а дать сведения о том, насколько они эффективны – в цифровом выражении. Более того, привести информацию о том, насколько точны сведения о величине эффекта или частоте осложнений лечения (доверительный интервал).

ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ЭФФЕКТА

Существует три основных параметра для представления эффекта вмешательства:

- **относительное снижение частоты неблагоприятных исходов;**
- **абсолютное снижение частоты неблагоприятных исходов;**
- **число больных, которых нужно лечить в течение определённого времени, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход.**

Довольно часто результаты представляются термином «риск», отражающим частоту определённого исхода. Под риском понимают вероятность какого-либо события, которая может изменяться от 0 до 1. Вероятность, равная 0, означает, что данное событие никогда не произойдет, а вероятность, равная 1, – что оно происходит всегда.

В основном интересуют сравнительные результаты, т.е. клинические исходы в одной группе по сравнению с другой. Этот общий (сравнительный) результат может быть выражен по-разному. Например, относительный риск (т.е. риск в группе лечения, сравниваемый с риском в контрольной группе) – простое отношение риска в двух группах. Другими словами, относительный риск – частное от деления риска в группе лечения на риск в контрольной группе. Кроме того, сравнительный результат можно представить в виде снижения относительного риска – отношения между снижением риска в группе лечения и риском в контрольной группе (снижение относительного риска можно также рассчитывать, как 1 – относительный риск).

Хотя клиническое значение показателя относительного риска (и снижения относительного риска) не вызывает сомнений, он обладает явным недостатком – его значение одинаково вне зависимости от того, как он снижается в зависимости от исходных и конечных цифровых показателей. Клиническое значение этих изменений различно и зависит как от болезни, так и от вида вмешательства, поэтому большое значение приобретает другой способ выражения сравнительных результатов – определение снижения абсолютного риска при вычитании риска в одной группе из риска в другой (например, риск в группе лечения вычитается из риска в группе плацебо). Показатели относительного риска и снижения относительного риска количественно отражают результаты вмешательства в относительных величинах, но не дают информации о размере влияния в абсолютном выражении. И наоборот, абсолютный риск меньше отражает относительную эффективность, но показывает, будет ли эффект вмешательства клинически значимым. Но даже определение абсолютного риска не решает всех проблем, поскольку это безразмерная, абстрактная величина, не имеющая прямой связи с конкретной клинической ситуацией, в которой находятся больной и врач. Однако такую связь может обеспечить другой способ выражения результатов клинического исследования – определение числа больных, которых необходимо лечить определённым методом в течение определённого времени, чтобы

достичь определённого эффекта или предотвратить неблагоприятный исход у одного больного (ЧБНЛ).

Это очень удобный и наглядный для сравнения эффективности вмешательств показатель, который легко рассчитывается и может использоваться в качестве единственного цифрового показателя эффективности данного вида лечения. ЧБНЛ для определённого вида лечения – величина, обратная снижению абсолютного риска для этого же лечения. Преимущество показателя ЧБНЛ – в том, что его можно непосредственно использовать в клинической практике, поскольку он показывает, какие усилия необходимы для достижения определённого лечебного эффекта.

Понятие ЧБНЛ всегда подразумевает существование группы сравнения (в которой больные получают плацебо или какое-то другое лечение, или вовсе не получают лечения), определённого исхода лечения и определённого периода лечения. Важная особенность показателя ЧБНЛ заключается в том, что он специфичен для определённого вида лечения. С помощью этого показателя описывается различие в достижении определённого клинического исхода между группой лечения и контрольной группой. Необходимо помнить и о некоторых ограничениях показателя ЧБНЛ, которые необходимо учитывать. Во-первых, этот показатель обычно выражается определённым числом («точечной оценкой»). Однако истинное значение ЧБНЛ может быть выше или ниже определённого значения, полученного при клинических исследованиях. Поэтому для ЧБНЛ необходимо использовать 95 % доверительный интервал, указывающий, что в 19 из 20 случаев истинное значение ЧБНЛ находится в пределах данного диапазона. ЧБНЛ без доверительного интервала – только точечная оценка, не исключающая вероятности отсутствия благоприятного эффекта. Такая точечная оценка может иметь клиническое значение, но в качестве ориентира и до тех пор, пока дальнейшие исследования не позволят определить границы доверительного интервала. Во-вторых, нельзя сравнивать значения ЧБНЛ для разных заболеваний, особенно если различны оцениваемые исходы. ЧБНЛ несёт в себе идею повторяемости, а не практической выгоды; его цифровое значение определяется характером болезни, видом вмешательства, клиническим исходом. Прямое сравнение значений ЧБНЛ допустимо тогда, и только тогда, когда они рассчитаны для различных вмешательств при одном и том же заболевании одной и той же степени тяжести с одним и тем же исходом.

В-третьих, ЧБНЛ – не жёстко фиксированный показатель. Его значение для определённого вмешательства у конкретного больного зависит не только от вида лечения, но также от исходного уровня риска (т.е. исходной вероятности развития интересующего нас исхода у этого больного). Поскольку риск не может быть одинаков у всех, значение ЧБНЛ, приводимое в публикации, необходимо скорректировать с учётом исходного уровня риска у конкретного больного.

Кроме того, в соответствии с концепцией ЧБНЛ предполагается, что определённое вмешательство одинаково снижает относительный риск вне зависимости от того, каков исходный риск у больного (низкий, промежуточный или высокий). Это предположение не всегда верно, например, тяжело протекающее заболевание может труднее поддаваться лечению, чем такое же заболевание лёгкой или умеренной степени тяжести.

Наконец, определение ЧБНЛ всегда основано на оценке исхода в течение определённого периода времени. Сравнение правомочно только в тех случаях, когда оценивается один и тот же исход и когда эта оценка проводится в течение одинакового периода времени.

Необходимо осознавать различие между лечебными и профилактическими вмешательствами, в связи с этим показатель ЧБНЛ в этих случаях может использоваться по-разному. В ситуациях, требующих лечебного вмешательства (лечения), в группах сравнения почти всегда проводится какое-либо лечение, поэтому ключевой вопрос – определение относительной эффективности различных вмешательств. При профилактике среди вариантов выбора имеется возможность ничего не предпринимать, в этом случае необходимо решить, будет ли профилактическое вмешательство предотвращать неблагоприятный исход более успешно, чем отсутствие всякого вмешательства. При лечебных вмешательствах в большинстве случаев надо взвесить соотношение риска и выгоды для каждого из возможных видов лечения. При профилактических вмешательствах также существует возможность навредить значительной части больных без достижения какого-либо благоприятного эффекта.

С помощью ЧБНЛ можно расположить эти виды лечения в определённом порядке, что особенно ориентирует при выборе лечения по его эффективности. Однако сводные таблицы ЧБНЛ сами по себе не способствуют принятию решения, поскольку следует учитывать вероятность побочных эффектов, стоимость лечения, особенности больного, его ожидания и предпочтения. Кроме того, важно иметь в виду, что благоприятные исходы могут наблюдаться и без лечения и что частота таких исходов также влияет на ЧБНЛ.

В настоящее время ЧБНЛ как мера определения эффективности лечения и профилактики при его сравнении с другим методом лечения наиболее популярна.

Принцип расчёта применим к различным критериям оценки: клиническим исходам, эффективности лечения, побочным эффектам. ЧБНЛ определяет влияние вмешательства на результаты лечения. Поэтому его предлагают использовать в качестве универсального показателя при различных вмешательствах, приводящих к одинаковому результату при одном и том же заболевании.

АЛГОРИТМ РАСЧЁТА ПАРАМЕТРОВ ДЛЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ЭФФЕКТА ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Прежде всего необходимо определить истинный клинический исход.

Исход – клинически значимое явление у пациентов в изучаемой и контрольной группах, признак, который служит объектом интереса исследователя. При проведении клинических испытаний исходы служат критериями оценки эффективности лечебного или профилактического воздействия.

Затем составляют таблицу, в которой приводятся возможные исходы в абсолютных числах, по изучению эффективности лечебного или профилактического воздействия, её называют таблицей сопряжённости (табл. 2).

Таблица 2. Таблица сопряжённости

Группа	Изучаемый эффект (исход)		
	Есть	Нет	Всего
Изучаемая (I)	A	B	A + B
Контрольная (II)	C	D	C + D

С помощью этой таблицы рассчитывают рекомендованные ключевые показатели.

ЧИЛ – частота исходов в группе лечения A/(A+B).

ЧИК – частота исходов в контрольной группе C/(C +D).

ОР (относительный риск) = |ЧИЛ/ЧИК|

СОР (снижение относительного риска) – относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения по сравнению с контрольной группой, рассчитываемое как |ЧИЛ — ЧИК|/ЧИК; приводится вместе с 95 % ДИ.

САР (снижение абсолютного риска) – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля. Рассчитывается как |ЧИЛ — ЧИК|.

ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определённым методом в течение определённого времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного. Рассчитывается как 1/САР и приводится вместе с 95 % ДИ. Низкое значение ЧБНЛ (приближающееся к 1) означает, что благоприятный исход наблюдается

почти у каждого больного, получающего лечение.

Для сравнения результатов лечения рассчитывают такой показатель, как шанс.

Шанс = A/B или C/D – отношение вероятности, что событие произойдёт, к вероятности, что событие не произойдет (для исследуемой и контрольной групп).

ОШ (отношение шансов) – (A/B)/(C/D) показывает, во сколько раз вероятность неблагоприятного исхода в исследуемой группе выше (или ниже), чем в контрольной.

Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют снижению риска (оцениваемое вмешательство эффективнее общепринятого стандарта), более 1 – его увеличению (оцениваемое вмешательство менее эффективно, чем общепринятый стандарт). ОШ, равное 1, означает отсутствие эффекта.

При любом способе представления данных недостаточно указать на наличие статистически значимого различия по критерию p, необходимо рассчитать 95 % доверительный интервал (ДИ), в пределах которого может колебаться величина эффекта. ДИ – диапазон колебаний истинных значений в популяции. Величины, полученные в исследованиях на выборке больных, отличаются от истинных величин в популяции вследствие влияния случайности. Так, 95 % ДИ означает, что истинное значение величины с вероятностью в 95 % лежит в пределах рассчитанного интервала. Доверительные интервалы помогают сориентироваться, соответствует ли данный диапазон значений представлениям о клинической значимости эффекта и каких результатов можно ожидать, применив описанную методику на сходной группе больных.

Из статистических программ, позволяющих рассчитывать эти показатели, наиболее популярны и удобны **Review Manager, EpiInfo** (6-я версия). В них используются четырехпольные таблицы, а сами программы позволяют вычислять в автоматическом режиме взвешенные (относительно размера включённого в анализ исследования) величины относительных показателей и их доверительные интервалы.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: ПРОБЛЕМЫ, ОГРАНИЧЕНИЯ, ПРОТИВОРЕЧИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ СТОМАТОЛОГИИ

При обсуждении методологии доказательной медицины нельзя забывать два основополагающих принципа:

– для принятия клинического решения недостаточно только доказательной информации;

– достоверность данных, полученных в ходе разнообразных исследований, различна.

НЕОДНОЗНАЧНОСТЬЮ ПОНЯТИЙ «ЭФФЕКТИВНОСТЬ» И «НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ВМЕШАТЕЛЬСТВ»

Само по себе наличие условной иерархии доказательств исключает утверждение о том, что данные об эффективности или неэффективности вмешательства однозначны. Эти данные могут быть малоубедительными (несистематические наблюдения или результаты исследований с регистрацией только суррогатных точек, имеющие косвенное отношение к проблеме), но, тем не менее, даже и они не должны игнорироваться. Существуют много ярчайших свидетельств разработки вмешательств, имеющих огромное клиническое значение, которые были внедрены в практику без оценки в условиях рандомизированных, слепых исследований, например: *инсулин для лечения сахарного диабета; пенициллин; переливание крови; трансуретральная резекция предстательной железы.*

В ежегодном справочнике доказательной медицины очень чётко приводятся тонкости терминологии, принятые в клинической эпидемиологии: если не найдено доброкачественных сведений об эффективности вмешательства, то используется выражение «эффективность не установлена», и это не означает неэффективности вмешательства.

– Необходимо помнить о различии понятий: «отсутствие доказательств эффективности вмешательства» и «отсутствие эффективности вмешательства».

– Отсутствие надёжных доказательств эффективности вмешательства не означает, что вмешательство неэффективно, высказывание «различий не выявлено» неравнозначно утверждению о том, что их нет.

Для того чтобы подтвердить неэффективность вмешательства, необходимо проводить специальные исследования. Если они проведены, то об этом упоминается отдельно.

Медицинских вмешательств, которые были бы эффективны у всех без исключения больных, не очень много. В клинические испытания невозможно включить всех участников, идеально соответствующих больным, которым эти вмешательства в реальной клинической практике будут назначены.

ПРОТИВОРЕЧИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ОСОБЕННОСТЯМИ КОНКРЕТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

Почти всегда врач вынужден ориентироваться на результаты исследований, полученные у других больных, сопоставляя их с конкретной клинической ситуацией. При этом практически всегда возникает необходимость оценить вероятность различий в самом процессе лечения, обусловленную, например, более низкой или высокой квалификацией хирургов, недостаточным оснащением современным оборудованием, высокой вероятностью того, что больной не будет соблюдать предписанную схему лечения, наличием сопутствующих заболеваний и одновременным применением других вмешательств. Иными словами, следует ещё раз обратить внимание на тот факт, что ***использование на практике методов доказательной медицины необходимо, но недостаточно для оказания высококачественной медицинской помощи***. Нельзя забывать про такой очень важный и обязательный компонент, как предпочтение больного.

… ни одно клиническое испытание или мета-анализ не могут научить врача, как ему лечить конкретного больного. Дело специалиста определить, подходят ли результаты, полученные в том или ином исследовании, к ситуации, с которой он столкнулся.

Х. Р. Вульф

Существует много клинических ситуаций, для решения которых не хватает научно-обоснованных фактов. Невозможность двойного слепого метода, например, в ортопедической стоматологии.

Однако без чёткого понимания положений доказательной медицины сегодня невозможно воспринимать и оценивать научные публикации, планировать и осуществлять исследования, отвечающие современным требованиям медицинской науки и клинической практики.

Внедрение в практическую и научную деятельность основ доказательной медицины включает 3 компонента: знания, навыки и отношения. Особую значимость приобретают умения владеть инструментами информационного поиска, навыками анализировать и оценивать найденную информацию и соотносить результаты научных клинических исследований с конкретной проблемой или клинической ситуацией. Освоение этих навыков базируется на общепринятой пятиэтапной модели:

- формулирование неопределённости в виде конкретного клинического вопроса;
- систематический поиск наиболее значимых доказательных данных;
- оценка достоверности доказательных данных, их клинической значимости и применимости;
- применение результатов на практике;
- оценка проделанной работы.

Естественно, что в основу обучения должны быть положены принципы системного подхода и непрерывности образования в течение всей профессиональной жизни врача. В связи с этим есть основания полагать, что более чем 12-летний опыт Самарского государственного медицинского университета по внедрению технологий доказательной медицины в образовательный процесс и в практику здравоохранения может оказаться полезным и востребованным.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Власов В. В., Реброва О. Ю. Доказательная медицина: поиск научно обоснованной информации // Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. 2010. № 2(45). С. 44–51.

Власов В. В., Реброва О. Ю. Доказательная медицина: формулировка актуального клинического вопроса, иерархия доказательств, источники информации // Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. 2010. № 1(44). С. 66-72.

Воробьев, К. П. Доказательная медицина – новая методология медицинской практики. Часть V. Доказательная медицина для врача-исследователя // Український медичний альманах. 2005; 4. С. 48-53.

Котельников Г. П., Шпигель А. С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография. Самара, 2000. 116 с.

Котельников Г. П., Шпигель А. С. Система внедрения и реализации принципов доказательной медицины – необходимый и обязательный компонент повышения качества образования в условиях модернизации здравоохранения // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2012. N 1. С. 43–50.

Котельников Г. П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика : монография. Изд. 2-е, перераб. и доп. М. : Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2012. 242 с.

Малый, А.Ю. Доказательная медицина и стандартизация в стоматологии. Пробл стандарт в здравоохр 2003; 4:13-15.

Малый А.Ю., Воробьев П.А., Авксентьева М.В. и др. Протокол ведения больных «Полное отсутствие зубов (Полная вторичная адентия)». Пробл стандарт в здравоохр. 2004;11: 44-58.

Малый А.Ю., Воробьев П.А., Авксентьева М.В. и др. Протокол ведения больных «Частичное отсутствие зубов (Частичная вторичная адентия)». Пробл стандарт в здравоохр. 2004;12: 116-177.

Путеводитель читателя медицинской литературы: принципы клинической практики, основанной на доказанном / под ред. Г. Гайятта и Д. Ренни ; пер. с англ. М. : Медиа Сфера, 2003. 382 с.

Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций : сборник статей и документов / под ред. С. Е. Бащинского, В. В. Власова. М. : Медиа Сфера, 2006. 464 с.

Столяренко, П. Ю. Местная анестезия в стоматологии. Выбор препаратов. Осложнения. Профилактика / П. Ю. Столяренко, И. М. Федяев, В. В. Кравченко. 3-е изд. Самара : Офорт, СамГМУ, 2010. 235 с.

Столяренко, П. Ю. Применение в стоматологии артикаиновых анестетиков (Обзор) // Стоматолог-практик, 2013; 3: 40-48. Библ. 70 назв.

Травматология. Национальное руководство / под ред. Г. П. Котельникова, С. П. Миронова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1104 с.

Ханеган К., Баденоч Д. Доказательная медицина. Карманный справочник / пер. с англ. под ред. В. И. Петрова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 144 с.

Brandt, R. G., Anderson, P. F., McDonald, N. J., Sohn, W., Peters, M. C. The pulpal anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine in dentistry: a meta-analysis. Journal of the American Dental Association. 2011; 142 (5): 493-504.

Cepeda, M. S., Tzortzopoulou, A., Thackrey, M., Hudcova, J., Arora Gandhi, P., Schumann, R. Adjusting the pH of lidocaine for reducing pain on i njection. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010; 12: CD006581.

Katyal V. The efficacy and safety of articaine versus lignocaine in dental treatments: a meta-analysis. Journal of Dentistry. 2010; 38 (4): 307-17.

Liu, W., Yang, X., Li, C., Mo, A. Adverse drug reactions to local anesthetics: a systematic review. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2013; 115 (3):319-27.