

Аналитический обзор

Оценка эффективности антигомотоксической фармакотерапии в соответствии с принципами доказательной медицины

А.С. Шпигель

Кафедра клинической фармакологии и гомеопатии института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета

Содержание

Рассматриваются основные принципы быстро развивающейся новой дисциплины – доказательной медицины. Обсуждаются требования в отношении описания структуры и представления результатов клинических испытаний. Приводится алгоритм для представления эффекта и пример расчета показателей, характеризующих эффективность вмешательства. Показана возможность практической реализации доказательной медицины для оценки эффективности антигомотоксической фармакотерапии.

Summary

Рассматриваются основные принципы быстро развивающейся новой дисциплины – доказательной медицины. Обсуждаются требования в отношении описания структуры и представления результатов клинических испытаний. Приводится алгоритм для представления эффекта и пример расчета показателей, характеризующих эффективность вмешательства. Показана возможность практической реализации доказательной медицины для оценки эффективности антигомотоксической фармакотерапии.

Доказательная медицина – новая область знаний

На рубеже 80–90-х годов в медицине сформировалась новая область знаний – доказательная медицина, называемая иногда клинической эпидемиологией (20). Второе название во многом связано с именем выдающего английского эпидемиолога Арчи Кокрана, впервые призвавшего оценивать эффективность всех лечебных вмешательств путем обобщения (систематического обзора) результатов всех клинических испытаний.

В октябре 1992 года, в Оксфорде, был создан первый Кокрановский центр, а уже через год, в первом из ставших ежегодными коллоквиуме принимали участие 73 представителя из девяти стран мира. Они стали создателями международной организации «Кокрановское сотрудничество».

Основная задача этой организации – создание, обновление и распространение систематических обзоров результатов медицинских вмешательств, которые должны облегчить принятие решений в различных областях медицины. Кокрановский подход как раз и явился базой для развития того, что называется сегодня доказательной медициной.

Вопреки широко распространенному мнению, в Кокрановский реестр контролируемых испытаний уже включено около 4000 рандомизированных контролируемых ис-

следований, посвященных оценке эффективности методов традиционной медицины, и еще столько же работ предстоит проанализировать. К сожалению, такие исследования нередко имеют низкую клиническую значимость. Обусловлено это тем, что планирование и проведение подобных испытаний, а также внедрение их результатов в практику требуют глубокого научного подхода, критического мышления и знания принципов доказательной медицины (22).

В России система доказательной медицины особенно бурно развивается в последние годы. Появились фундаментальные монографии (3, 9, 11) пособие и клинические рекомендации для врачей (8, 10), выходит «Международный журнал медицинской практики», электронный журнал «Биометрика», действуют центры и сайты Российского отделения «Cochrane Collaboration». В апреле 2002 года на IX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» прошла презентация издания нового типа – «Доказательная медицина. Ежегодный справочник» (русский перевод 5-го английского выпуска Clinical Evidence). В нем применительно к самым распространенным заболеваниям рассмотрены основные лечебные и профилактические вмешательства, приведены сведения об их эффективности (6).

Главнейший принцип клинической эпидемиологии – каждое клиническое решение должно основываться

ся 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-обоснованная медицинская практика», или «научно-доказательная медицина» (1).

Широкое внедрение научно-обоснованной медицинской практики во многом обусловлено экономическим аспектом. От того, насколько убедительны научные данные в отношении клинической и стоимостной эффективности, зависит правильность размещения финансовых средств (4). Естественно, что наиболее эффективно направлять эти ресурсы на развитие методов профилактики, диагностики и лечения, практическая польза которых подтверждена исследованиями, удовлетворяющими критериям научно-обоснованной медицинской практики.

Научно-обоснованная медицинская практика – это попытка изменить сложившуюся в течение веков систему авторитарных отношений в медицине и не ставить в основу принятия решений укоренившуюся традицию или мнение авторитета. Точка зрения экспертов часто разноречива. Иногда суждение, однажды высказанное авторитетным экспертом, кочует из одного руководства в другое, несмотря на очевидные противоречащие факты.

Не отрицая полностью 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 неопределенны и поэтому должны выражаться через вероятности;
- в клинические наблюдения заложены предвзятость и систематические ошибки;
- любые исследования, включая клинические, подвержены влиянию случайности;
- клиницисты должны полагаться

на наблюдения, основанные на твердых научных принципах, включающих способы уменьшения предвзятости и оценку роли случайности.

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.

Оценка качества клинической информации и ее интерпретация

Следующий стержневой принцип научно-обоснованной медицинской практики связан с критическим анализом информации (2, 5, 11). Значимость каждого факта тем больше, чем строже научная методика исследования, в ходе которого факт получен.

«Золотым стандартом» считают рандомизированные контролируемые исследования, когда пациентов распределяют по группам случайным образом (рандомизация), при этом группы не должны различаться по параметрам, влияющим на исход заболевания. Ежегодно публикуются результаты сотен рандомизированных контролируемых исследований, которые меняют устоявшиеся стандарты врачевания. Ни один новый метод лечения, профилактики или диагностики не может быть признан без обязательной тщательной проверки в ходе рандомизированных контролируемых исследований.

Особое внимание следует обращать не только на бесполезность, но и на отсутствие научно-обоснованных доказательств пользы применения различных методов лечения и профилактики.

В последние годы, благодаря широкой пропаганде рандомизированных испытаний в зарубежной и отечественной литературе, термин “ран-

домизация” стал использоваться авторами публикаций без достаточных оснований, в качестве «магического заклинания» для придания исследованию научного веса и во избежание последующей критики. В результате появляются малонадежные исследования, компрометирующие идею рандомизации. Упоминание о процессе рандомизации не означает правильного ее проведения, гораздо чаще, чем можно было бы ожидать, рандомизация осуществляется неправильно.

Для повышения эффективности рандомизации должна применяться предварительная стратификация. Смысл стратификационной рандомизации заключается в том, что распределение вариантов лечения осуществляется в однородных группах больных, сформированных по ведущим прогностическим признакам. Вывод о существенности различий в эффекте лечения или профилактики можно делать лишь при однородности сопоставляемых групп по важнейшим прогностическим факторам.

К сожалению, во многих исследованиях под «существенностью» или «не существенностью» различий в распределении таких факторов понимают лишь наличие или отсутствие статистически достоверных различий. Между тем, очевидно, что влияние прогностического фактора на результат сопоставления определяется не столько частотой его встречаемости в отдельных лечебных группах, сколько «прогностической силой».

«Сильный» в прогностическом отношении фактор может оказать большее влияние на результат сопоставления эффективности двух методов лечения (даже при статистически недостоверном различии его частоты в сравниваемых группах), чем значительно различающийся по частоте, но «слабый» в прогностическом отношении фактор.

Неправильный подход к оценке статистической достоверности информации часто приводит к игнорированию клинически важных сведений и принятию во внимание клинически бесполезных данных. Значительно увеличив число наблюдений,

исследователи могут доказать наличие даже столь небольших различий, которые не имеют клинического значения. Поэтому важно понимать, что статистическая достоверность — это не синоним клинической значимости результатов исследования. При окончательном принятии решения о возможности использования рекомендуемого метода лечения врач должен отдавать себе отчет, насколько выводы исследования согласуются с современными биомедицинскими представлениями. А также быть уверенным, что назначает своим больным новое лечение не потому, что, по мнению исследователя, оно должно быть эффективным, а потому, что оно в действительности имеет преимущество перед общепринятыми методами.

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.

Истинный клинический исход и косвенные критерии оценки

Основными критериями оценки эффективности должны быть клинически важные результаты или исходы лечения, например, выздоровление, продолжительность и качество жизни, частота возникновения отдаленных осложнений, степень трудовой, медицинской и социальной реабилитации, продолжительность жизни без рецидивов.

Нередко в качестве критериев оценки эффективности вмешательства используют косвенные, так называемые «суррогатные» исходы. Под суррогатным исходом в клинических испытаниях понимают лабораторный или выявляемый при физикальном исследовании показатель, заменяющий клинически значимый результат лечения. При этом предполагается, что изменения этого показателя в ходе лечения должны отразиться и на клинически значимом исходе.

Например, при исследовании эф-

фективности профилактики остеопороза суррогатным исходом будет изменение плотности костей, клинически значимым — снижение частоты переломов; при изучении эффекта воздействия гипохолестеринемических препаратов суррогатный исход будет заключаться в снижении уровня холестерина крови, а клинически значимый — в снижении смертности и заболеваемости инфарктом миокарда.

Суррогатные исходы далеко не всегда коррелируют с клинически значимыми, и об этом надо помнить при оценке результатов исследований. Многие авторы аргументированно показывают возможность допущения ошибок при использовании косвенных критериев оценки в клинических испытаниях (17, 21). Среди различных объяснений данного явления упоминается возможность того, что патологический процесс может влиять на клинический исход, развиваясь несколькими патогенетическими путями, часть из которых не связана с косвенным критерием; воздействие вмешательства на эти пути отличается от его влияния на косвенный критерий. Еще более вероятно то, что вмешательство может влиять на клинический исход с помощью механизмов, полностью неизвестных и непредсказуемых. На примере различных заболеваний авторы убедительно показывают, как косвенные критерии оценки привели к ошибкам относительно реального воздействия лечения на здоровье больных.

Широко распространенная 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 жесткое требование, чем наличие корреляции. Косвенные критерии оценки очень редко, а то и вовсе не отражают важные клиниче-

ские исходы в клинических испытаниях (21).

Тщательное подтверждение достоверности косвенного критерия оценки осуществляется редко. В окончательных клинических испытаниях по изучению влияния вмешательства на клинические исходы частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов должна быть низкой, обычно от 2,5 до 10%.

Следовательно, чтобы достоверно замещать собой клинический исход, косвенный критерий оценки должен обеспечивать высокий уровень точности при прогнозировании влияния вмешательства на истинный клинический исход. Для подтверждения обоснованности использования косвенных критериев требуется глубокое понимание причинно-следственных путей развития заболевания, ожидаемых и непредвиденных механизмов воздействия вмешательства. 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.

Современные требования к публикациям, посвященным оценке эффективности вмешательства

Озабоченность мировой научной общественности качеством представления данных рандомизированных контролируемых исследований выразилась в принятии рядом ведущих медицинских журналов единых методических требований для авторов публикаций. С января 1997 года журналы JAMA, Lancet и BMJ обязали авторов следовать этим рекомендациям. Ожидается, что все крупные журналы в скором времени присоединятся к ним. В России редакция «Международного журнала медицинской практики» полностью опубликовала текст этих рекомендаций и призвала отечественных ученых-медиков использовать их в своих научных отчетах (7).

Табл. 1.

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

Авторы должны представлять основные результаты исследования таким образом, чтобы была возможность оценить эффективность вмешательства не только качественно, но и количественно. Это позволит читателям определить, достаточно ли клиническая значимость эффекта, как соотносится полезный эффект с возможным риском и побочными действиями вмешательства, целесообразно ли новое вмешательство с экономической точки зрения. Эти соображения должны в итоге быть основой для принятия решений о внедрении результатов исследования в практику здравоохранения.

На наш взгляд, необходимо в полной мере использовать преимущество антигомотоксических лекарственных средств – возможность оценки их эффективности и безопасности с помощью общепринятых методологических подходов в соответствии с принципами доказательной медицины.

В фармакотерапии доказательства получают из различных источников, включая результаты клинических испытаний, описания случаев заболевания и клинический опыт. По достоверности они убывает в следующем порядке: 1) рандомизированное контролируемое испытание; 2) нерандомизированное испытание с одновременным контролем; 3) нерандомизированное испытание с историческим контролем; 4) когортное исследование; 5) исследование типа “случай-контроль”; 6) перекрестное испытание; 7) результаты наблюдений; 8) описание отдельных случаев.

Число работ в области антигомотоксической терапии, отвечающих современным требованиям научно-обоснованной медицинской практики растет (15, 18, 19, 23), но их явно недостаточно (16, 22). На наш взгляд,

это обусловлено тем, что нет простых и конкретных методических рекомендаций для практической реализации современных требований к представлению конечных результатов исследования. Предполагается, что данная статья может иметь определенный интерес для решения этой проблемы.

Алгоритм расчета 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 составляется таблица, в которой приводятся возможные исходы, исследования по изучению эффективности лечебного или профилактического воздействия; ее называют таблицей сопряженности (табл. 1).

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 определенным методом в течение определенного 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.

Чаще всего в исследованиях идет речь о сравнении результатов двух (или более) разных воздействий или результатов воздействия и отсутствия такового (плацебо). Плацебо-контролируемые исследования оправданы в случаях, когда не существует альтернативного способа лечения, эффективность которого не вызывает сомнений. Как правило, пациенты контрольной группы получают стандартное (обычно лучшее, по современным представлениям, так называемый “золотой стандарт”), а пациенты опытной группы – изучаемое лечение.

Для сравнения результатов лечения рассчитывают такой показатель как шанс. Шанс = A/B или C/D – отношение вероятности, что событие произойдет, к вероятности, что событие не произойдет (для исследуемой и контрольной групп).

Отношение шансов (ОШ). ОШ $((A/B)/(C/D))$ 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 ЛС эффективнее общепринятого стандарта или плацебо), более 1 – его увеличению (оцениваемое ЛС менее эффективно, чем общепринятый стандарт или плацебо). ОШ, равное 1, означает отсутствие эффекта.

При любом способе представления данных недостаточно указать на

наличие статистически достоверного 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 читателя о клинической значимости эффекта и каких результатов можно ожидать, применив описанную методику на сходной группе больных (3).

Пример расчета показателей, характеризующих эффективность лечения

Мы считаем целесообразным подробно привести пример оценки эффективности изучаемого (I группа), общепринятого (II группа) и наилучшего лечения «золотого стандарта» (III группа) по сравнению с приемом плацебо (IV группа).

Допустим, основным клиническим признаком, на основании которого оценивается эффективность лечения, выбран параметр «заложенность носа».

После окончания курса лечения в стационаре у пациентов I группы заложенность носа купировалась полностью у 22 пациентов, у 13 больных заложенность носа стала значительно легче, однако к концу исследования полностью не исчезла. Такой результат обозначался – «без изменений». Количество больных, фармакотерапия у которых имела категорию «без изменений» характеризовало наличие неблагоприятного изучаемого эффекта.

Аналогичная трактовка исходов лечения проводилась в группах II, III и IV.

Во II группе заложенность носа купировалась у 16 пациентов –

Табл. 2. Количество больных с неблагоприятным исходом, по окончании курса изучаемого лечения (I) и приема плацебо (IV)

Пациенты составившие изучаемые группы	Изучаемый эффект (исход), заложенность носа		
	Есть	Нет	Всего
Группа (I)	13 (A)	22 (B)	35 (A+B)
Группа (IV)	12 (C)	8 (D)	20 (C+D)
Всего	25	30	55

Табл. 3. Ключевые показатели эффективности вмешательства в группе пациентов (I), получивших изучаемое лечение по сравнению с группой пациентов (IV), получивших плацебо

Показатели	Формула расчета	Значение	Доверительный интервал
ЧИЛ (частота исходов в группе лечения)	$A/(A+B)=$	0,37	
ЧИК (частота исходов в группе контроля)	$C/(C+D)=$	0,60	
СОР (снижение относительного риска)	$ ЧИЛ-ЧИК /ЧИК=$	0,38	0,10–0,65
САР (снижение абсолютного риска)	$ ЧИЛ-ЧИК =$	0,23	0,04–0,47
ЧБНЛ	$1/САР=$	4	2–23
ОШ (отношение шансов)	$(A/B)/(C/D)=$	0,39	0,13–1,22

Табл. 4. Показатели оценки результатов изучаемого (I) лечения по отношению к приему плацебо (IV)

Группы сравнения	Показатели							
	ЧИЛ %	ЧИК %	СОР, 95% ДИ	САР %, 95% ДИ	ЧБНЛ, ДИ	ОШ	χ^2	p
Группа I и IV	37	60	38 10–65	23 4–47	4 2–23	0,39 0,13–1,22	2,68	0,1

Табл. 5. Количество больных по окончании курса лечения в стационаре при проведении общепринятой терапии (II), по сравнению с плацебо (IV)

Пациенты составившие изучаемые группы	Изучаемый эффект (исход), заложенность носа		
	Есть	Нет	Всего
Группа (II)	4 (A)	16 (B)	20 (A+B)
Группа (IV)	12 (C)	8 (D)	20 (C+D)
Всего	16	24	40

Табл. 6. Ключевые показатели эффективности вмешательства в группе пациентов, получивших общепринятое лечение (II) по сравнению с группой пациентов (IV), получивших плацебо

Показатели	Формула расчета	Значение	Доверительный интервал
ЧИЛ (частота исходов в группе лечения)	$A/(A+B)=$	0,20	
ЧИК (частота исходов в группе контроля)	$C/(C+D)=$	0,60	
СОР (снижение относительного риска)	$ ЧИЛ-ЧИК /ЧИК=$	0,67	0,21–0,87
САР (снижение абсолютного риска)	$ ЧИЛ-ЧИК =$	0,40	0,10–0,64
ЧБНЛ	$1/САР=$	3	2–10
ОШ (отношение шансов)	$(A/B)/(C/D)=$	0,17	0,04–0,69

Табл. 7. Показатели оценки результатов общепринятого (II) лечения по отношению к приему плацебо (IV)

Группы сравнения	Показатели							
	ЧИЛ %	ЧИК %	СОР, 95% ДИ	САР %, 95% ДИ	ЧБНЛ, ДИ	ОШ	χ^2	p
Группа II и IV	20	60	67 21–87	40 10–64	3 2–10	0,17 0,04–0,69	6,66	0,01

Табл. 8. Количество больных с неблагоприятным исходом при проведении наилучшего лечения («золотой стандарт») (III), по сравнению с плацебо (IV)

Пациенты составившие изучаемые группы	Изучаемый эффект (исход), заложенность носа		
	Есть	Нет	Всего
Группа (III)	2(A)	20 (B)	22 (A+B)
Группа (IV)	12 (C)	8 (D)	20 (C+D)
Всего	14	28	42

Табл. 9. Ключевые показатели эффективности вмешательства в группе пациентов, получавших наилучшее лечение («золотой стандарт») (III), по сравнению с группой пациентов (IV), получавших плацебо

Показатели	Формула расчета	Значение	Доверительный интервал
ЧИЛ (частота исходов в группе лечения)	$A/(A+B)=$	0,09	
ЧИК (частота исходов в группе контроля)	$C/(C+D)=$	0,60	
СОР (снижение относительного риска)	$1\text{ЧИЛ}-\text{ЧИК}/\text{ЧИК}=$	0,85	0,50–0,96
САР (снижение абсолютного риска)	$1\text{ЧИЛ}-\text{ЧИК}=$	0,51	0,24–0,72
ЧБНЛ	$1/\text{САР}=$	2	1–4
ОШ (отношение шансов)	$(A/B)/(C/D)=$	0,07	0,01–0,37

Табл. 10. Показатели оценки результатов наилучшего лечения («золотой стандарт») (III) по отношению к приему плацебо (IV)

Группы сравнения	Показатели							
	ЧИЛ %	ЧИК %	СОР, 95% ДИ	САР %, 95% ДИ	ЧБНЛ, ДИ	ОШ	χ^2	p
Группа III и IV	9	60	85 50–96	51 24–72	2 1–4	0,07 0,01–0,37	12,2 2	<0,001

Табл. 11. Показатели оценки результатов изучаемого (I), общепринятого (II) и наилучшего лечения («золотой стандарт») (III) по отношению к приему плацебо (IV)

Группы сравнения	Показатели							
	ЧИЛ %	ЧИК %	СОР, 95% ДИ	САР %, 95% ДИ	ЧБНЛ, ДИ	ОШ	χ^2	p
Группа I и IV	37	60	38 10–65	23 4–47	4 2–23	0,39 0,13–1,22	2,68	0,1
Группа II и IV	20	60	67 21–87	40 10–64	3 2–10	0,17 0,04–0,69	6,66	0,01
Группа III и IV	9	60	85 50–96	51 24–72	2 1–4	0,07 0,01–0,37	12,22	<0,001

улучшение, у 4 больных без изменений.

В III группе заложенность носа исчезла полностью у 20 пациентов (улучшение), у 2 не изменилась.

В IV группе благоприятный исход отмечен только у 8 пациентов, а у 12 больных изменений не наблюдалось.

Формируем таблицы сопряженности, где приводим все возможные исходы лечения. В таблицах 2, 5 и 8 отражены результаты купирования заложенности носа (в абсолютных цифрах) соответственно при прове-

дении изучаемого, общепринятого и наилучшего («золотой стандарт») лечения в сравнении с приемом плацебо. Рекомендованные для оценки эффективности вмешательства ключевые показатели, представлены в таблицах 3, 4 и 7.

Как видно из приведенных в табл. 3 и 4 результатов исследований, у больных, получавших изучаемое лечение, по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо, неблагоприятный исход (заложенность носа) наблюдался реже: 37% и 60% со-

ответственно. Снижение абсолютного риска равно 23% ($p>0,05$) при доверительном интервале 4–47%. Это означает, что число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) изучаемыми лекарственными средствами для предотвращения 1 неблагоприятного исхода, равно 4 (ДИ 2–23). Снижение относительного риска составило 38% при ДИ 10–65%.

Отношение шансов 0,39 при колебании ДИ от 0,13 до 1,22. Обращает на себя внимание большие границы ДИ, что, по-видимому, и обуславливает отсутствие клинической и статистической значимости.

Эффект вмешательства в абсолютных цифрах во II группе, при проведении общепринятой фармакотерапии, представлен в табл. 5.

По этим данным рассчитаны ключевые показатели эффективности вмешательства в группе пациентов, получавших общепринятую фармакотерапию (II) по сравнению с группой пациентов (IV), получавших плацебо (табл. 6 и 7).

Результаты, приведенные в табл. 6 и 7, характеризуют довольно низкую частоту неблагоприятных исходов на фоне общепринятой фармакотерапии по сравнению с плацебо, соответственно 20% и 60%. Снижение абсолютного риска – 40% ($p<0,05$) что означает: что число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (заложенность носа), равно 3 при ДИ от 2 до 10. Иными словами, при проведении общепринятой фармакотерапии практически у каждого 4 больного отмечается положительный эффект по сравнению с плацебо. Снижение относительного риска: 67% при колебании доверительного интервала от 21% до 87%. Отношение шансов 0,17 при ДИ 0,04 – 0,69.

Эффект вмешательства в абсолютных цифрах в III группе при проведении наилучшего лечения («золотой стандарт») представлен в табл. 8. Согласно этим данным рассчитаны ключевые показатели эффективности вмешательства по сравнению с группой пациентов (IV), получавших плацебо (табл. 9 и 10).

Результаты, приведенные в табл.

9 и 10, характеризуют значительное снижение неблагоприятных исходов на фоне наилучшего лечения по сравнению с приемом плацебо ($p < 0,001$), соответственно 9% и 60%.

Снижение абсолютного риска – 51% – означает, что число больных, которых необходимо лечить в течение месяца, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (заложенность носа) равно 2 при ДИ от 1 до 4. То есть, у каждого третьего больного при проведении наилучшего лечения («золотой стандарт») отмечается положительный эффект по сравнению с плацебо. Снижение относительного риска: 85% при колебании доверительного интервала от 50 до 96. Отношение шансов 0,07 при ДИ 0,01–0,37.

Обнаружив по сравнению с плацебо положительный эффект как при проведении изучаемой фармакотерапии, так и общепринятого лечения и особенно наилучшего лечения («золотой стандарт»), обычно ставят перед собой задачу оценить их сравнительную эффективность, то есть клинические исходы в одной группе по сравнению с другой. Результаты сравнения приведены в табл. 11.

Как свидетельствуют результаты, приведенные в табл. 11, в наших исследованиях снижение абсолютного риска при изучаемой фармакотерапии равно 23% ($p > 0,05$) при доверительном интервале от 4% до 47%, при проведении общепринятой фармакотерапии аналогичный показатель почти в 2 раза выше: 40% ($p < 0,05$) при доверительном интервале от 10% до 54%.

При проведении наилучшего лечения («золотой стандарт») по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо, заложенность носа наблюдалась достоверно ($p < 0,001$) реже: 9% и 60% соответственно. Снижение абсолютного риска равно 51% при доверительном интервале 24–72%. Это означает, что число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) наилучшим методом, чтобы предотвратить 1 неблагоприятный исход, равно 2 (ДИ 1–4). Снижение относительного риска составило 85% при ДИ 50–96.

При анализе показателей табли-

цы следует учитывать следующее обстоятельство: показатели снижения относительного риска количественно отражают результаты вмешательства в относительных величинах, но не дают полной информации о размере влияния в абсолютном выражении, и наоборот, абсолютный риск меньше отражает относительную эффективность, но показывает, будет ли эффект вмешательства клинически значимым. Величина обратная снижению абсолютного риска для этого же лечения – ЧБНЛ. Как видно из результатов, представленных в табл. 10, показатель ЧБНЛ при проведении наилучшего лечения («золотой стандарт») меньше, чем при проведении отдельных изучаемого и общепринятого лечения, и равен 2 при ДИ от 1 до 4. Следовательно, и по данному показателю эффективность наилучшего лечения («золотой стандарт») превышает изучаемое и общепринятое.

При статистической обработке материалов частота исхода в двух группах может сравниваться и по отношению шансов. Шанс исхода в выборке рассчитывается как число развившихся исходов по отношению к числу неразвившихся. Обращает на себя внимание обстоятельство, что при проведении изучаемого лечения число неблагоприятных исходов (заложенность носа) по отношению к числу благоприятных (регрессия заложенности носа) больше, чем при проведении общепринятого и особенно наилучшего лечения. Отношение шансов, по сравнению с группой, получавших плацебо, при проведении изучаемого, общепринятого и наилучшего лечения («золотой стандарт») соответственно 0,39 (ДИ 0,13–1,22), 0,17 (ДИ 0,04–0,69) и 0,07 (0,01–0,37).

Итак, результаты, приведенные в табл. 11, свидетельствуют об отсутствии эффективности по сравнению с плацебо изучаемой фармакотерапии ($p > 0,05$), эффективности общепринятого ($p < 0,05$) и высокой эффективности наилучшего лечения («золотой стандарт») ($p < 0,001$).

Методология представления результатов оценки эффективности вмешательств, основанная на прин-

ципах доказательной медицины, в полной мере может быть распространена на антигомотоксические лекарственные средства (14).

Примеры практической реализации методологии доказательной медицины

Вышеописанный алгоритм использован нами при оценке эффективности антигомотоксических профилактических вмешательств. В качестве клинических моделей выбраны два принципиально разных заболевания бронхолегочной системы: силикоз (12) и бронхиальная астма у детей (13).

Возможность протективного действия антигомотоксических лекарственных средств для предупреждения обострений бронхиальной астмы

Изучалась возможность протективного действия антигомотоксических лекарственных средств (Мукоза композитум внутримышечно 2,2 мл 1 раз в неделю, на курс 10 инъекций, в промежутках между инъекциями Лимфомиозот по 10 капель 3 раз в день внутрь) в сочетании с конституциональными гомеопатическими препаратами для предупреждения обострений бронхиальной астмы.

Под наблюдением находилось 83 ребенка (54 мальчика и 29 девочек) с легким и среднетяжелым течением болезни. Длительность заболевания составляла от 1 года до 5 лет ($3,3 \pm 1,3$). У детей, включенных в исследование, в течение трех предшествующих исследованию лет проводимая протективная терапия различными методами была неэффективна. Проводимое исследование было проспективным, открытым, контролируемым и рандомизированным. Процедура рандомизации была разработана до начала клинических испытаний. Случайное распределение вида лечения определено методом случайных чисел на компьютере. В период лечения дети 1 раз в месяц посещали врача для проведения

контрольного осмотра и коррекции терапии.

Оценка эффективности проводимых профилактических мероприятий проводилась путем расчета количества случаев, когда антигомотоксическая профилактика снижала вероятность развития неблагоприятного исхода (наличие приступов удушья в период цветения растений). Такой расчет приведен в табл. 12.

Как видно из табл. 12, у 29 из 41 ребенка, получавших в течение года гомеопатические лекарственные средства, отсутствовали приступы удушья в период цветения растений. Ключевые показатели эффективности вмешательства представлены в табл. 13.

Результаты, представленные в табл. 13, характеризуют высокую частоту неблагоприятных исходов в

группе контроля (у пациентов, не получавших лекарств), по сравнению с группой детей, принимавших гомеопатические лекарственные средства, соответственно 88% и 29% ($p < 0,01$). Снижение относительного риска: 67% при колебании доверительного интервала от 48% до 80%. Снижение абсолютного риска – 59% при ДИ от 40 до 73%. Число больных, которых необходимо лечить, чтобы предупредить один неблагоприятный исход (приступы удушья в период цветения растений) равно 2 при ДИ от 1 до 3. Отношение шансов: 0,06 при ДИ 0,02–0,18.

Таким образом показана эффективность гомеопатической фармакотерапии у детей с бронхиальной астмой для предупреждения возможности возникновения приступов удушья в период цветения растений.

Табл. 12. Количество детей с неблагоприятным исходом при проведении гомеопатического лечения (II) и естественным течением болезни (I)

Пациенты составившие изучаемые группы	Исследуемый эффект (исход), заложенность носа		
	Есть	Нет	Всего
Группа (I) гомеопатическое лечение	12 (A)	29 (B)	41 (A+B)
Группа (II) естественное течение	37 (C)	5 (D)	42 (C+D)

Табл. 13. Показатели оценки результатов вмешательства в группе детей, получавших антигомотоксическую фармакотерапию (I) по сравнению с группой детей (II), не получавших лекарственных средств

Группы сравнения	Показатели							
	ЧИЛ %	ЧИК %	СОР, 95% ДИ	САР %, 95% ДИ	ЧБНЛ, ДИ	ОШ	χ^2	p
Группа I и II	29	88	67 48–80	59 40–73	2 1–3	0,06 0,02–0,18	29,69	<0,001

Табл. 14. Количество пациентов с неблагоприятным исходом (установление диагноза силикоз) при проведении антигомотоксической фармакотерапии (I) и естественным течением болезни (II)

Пациенты составившие изучаемые группы	Исследуемый эффект (исход), заложенность носа		
	Есть	Нет	Всего
Группа (I) антигомотоксическое лечение	4 (A)	28 (B)	32 (A+B)
Группа (II) естественное течение	11 (C)	19 (D)	30 (C+D)

Табл. 15. Показатели оценки результатов вмешательства в группе пациентов, получавших антигомотоксическую фармакотерапию (I) в сравнении с группой пациентов (II), не получавших лекарственных средств

Группы сравнения	Показатели							
	ЧИЛ %	ЧИК %	СОР, 95% ДИ	САР %, 95% ДИ	ЧБНЛ, ДИ	ОШ	χ^2	p
Группа I и II	13	37	65 11–88	24 3–44	4 3–34	0,25 0,07–0,89	4,93	<0,05

Протективное действие антигомотоксической фармакотерапии на развитие силикоза

Исследование возможности протективного действия гомеопатических лекарственных средств проведено у 62 человек с подозрением на силикоз (силикоз 0–1): 32 пациента получали гомеопатические лекарственные средства и 30 – не получали. Случайное распределение вида лечения (рандомизация) проводилось методом случайных чисел на компьютере. Профилактическая фармакотерапия осуществлялась при очередном ежегодном обследовании.

Пациентам с подозрением на силикоз (силикоз 0–1) назначалось профилактическое введение препарата Мукоза композитум 3 раза в неделю с интервалом через день внутримышечно по 2,2 мл (9–10 ампул) в течение трех недель. Через 6 месяцев курс повторяли в амбулаторных условиях.

При изучении протективного действия гомеопатической фармакотерапии конечные показатели обосновывались возможностью выявления действия изучаемых лекарственных средств на естественное течение заболевания. Производился расчет случаев, когда гомеопатическая профилактика снижала вероятность развития неблагоприятного исхода. Неблагоприятным исходом считался случай постановки диагноза в группах лиц с подозрением на силикоз, получавшим и не получавшим антигомотоксические лекарственные средства в течение двух лет.

В табл. 14 приведены исходы по изучению профилактического действия антигомотоксической фармакотерапии в абсолютных цифрах.

Согласно этим данным, рассчитаны ключевые показатели эффективности вмешательства в группе пациентов, получавших антигомотоксическую фармакотерапию (I) в сравнении с группой пациентов (II), не получавших лекарственных средств (табл. 15).

Результаты, приведенные в табл. 15, характеризуют значительное снижение неблагоприятных исходов на

фоне антигомотоксической профилактики по сравнению с группой пациентов (II), не получавших лекарственных средств, соответственно 13% и 37%. Снижение относительного риска: 65%, что соответствует клинически значимому эффекту, при колебании доверительного интервала от 11 до 88%.

Снижение абсолютного риска – 24% означает, что число лиц, которым необходимо провести протективное назначение гомеопатических лекарственных средств, чтобы не допустить перехода из группы лиц с подозрением на силикоз в группу больных силикозом у одного пациента равно 4 (ДИ от 3 до 34). Обращает на себя внимание довольно высокое верхнее значение ДИ. Однако отношение шансов 0,25 при ДИ 0,07–0,89 достоверно ($p < 0,05$) свидетельствует, что риск возникновения неблагоприятного исхода при проведении антигомотоксической профилактики уменьшается в 4 раза.

Таким образом, целесообразность и эффективность вмешательств подтверждена на основе проспективных, рандомизированных, контролируемых, простых слепых клинических исследований. Можно полагать, что предлагаемый подход оценки эффективности антигомотоксической фармакотерапии приведет к увеличению количества работ, результаты которых в дальнейшем могут быть использованы для обобщения в систематических обзорах и мета-анализах, занимающих высшие ступени в рейтинговой системе доказательной медицины. Мета-анализ позволяет оценить величину эффекта, зависимость от методологического качества исследований и возможных систематических ошибок, в том числе связанных с преимущественным опубликованием положительных результатов.

Литература

- Бащинский С.Е. Evidence-based medicine и международный журнал медицинской практики // Международный журнал медицинской практики. – 1996. – № 1. – С. 6–11
- Власов В.В. Как читать медицинские статьи. Часть 5. Испытания методов лечения и профилактики заболеваний // Международный журнал медицинской практики. – 1997. – № 6. – С. 9–13
- Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М., Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
- Галкин Р.А., Шпигель А.С., Павлов В.В., Кузнецов С.И. Как разработать формуляр. Научные основы разработки формулярной системы региона. Руководство для врачей. – Самара, ГП «Перспектива», 2001. – 344 с.
- Двойрин В.В. Какие публикации заслуживают доверия практического врача? // Международный журнал медицинской практики. – 1997. – № 1. – С. 17–19
- Доказательная медицина. Ежегодный справочник / Пер. с англ. – Москва, Медиа Сфера, 2002. – 1400 с.
- Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы // Международный журнал медицинской практики. – 1997. – № 5. – С. 53–64
- Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: Пер. с англ. / Под ред. И.Н. Денисова, В.И. Кулакова, Р.М. Хаитова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 1248 с.
- Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика: Монография. – Самара; СамГМУ, 2000. – 116 с.
- Котельников Г.П., Шпигель А.С., Кузнецов С.И., Лазарев В.В. Введение в доказательную медицину. Научно обоснованная медицинская практика: Пособие для врачей. Утверждено УС МЗ РФ – Самара, 2001. – 27 с.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Монография / Пер. с англ. С.Е. Бащинского, С.Ю. Варшавского. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
- Шпигель А.С., Вакурова Н.В. Возможность профилактики и лечения силикоза гомеопатическими лекарственными средствами // Тез. докладов I Всероссийского съезда профпатологов – Тольятти 24–26 октября 2000. – С. 315
- Шпигель А.С., Вакурова Н.В., Журова О.Б. Оценка эффективности гомеопатического метода в соответствии с принципами – научно-доказательной медицины. // Тезисы докладов I (2) съезда гомеопатов России. – Новосибирск, 1999. – С. 57–60
- Шпигель А.С., Середавина Н.Ю. Антигомотоксическая фармакотерапия и оценка ее эффективности при травмах и хирургических вмешательствах на ЛОР-органах // Биологическая медицина. – 2001. – № 2. – С. 33–41
- Штрессер В., Вайзер М. Гомеопатическое лечение гонартроза: результаты двойного слепого исследования // Биологическая медицина. – 2001. – № 2. – С. 21–26
- Cassileth BR. The alternative medicine handbook: The complete reference guide to alternative and complementary therapies. New York-London, W.W: Norton & Co., 1998; 340
- Fleming TR, De Mets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996; 125: 605–13
- Maronna U, Weiser M, Klein P. Orale Behandlung der Gonarthrose mit Zeel copm. – Ergebnisse einer doppelblinden Aquivalenzstudie versus Diclofenac. *Orthopad Prax* 2000; 36 (5): 285–291
- Nahler G, Metelmann H, Sperber H. Behandlung der Gonarthrose mit Zeel comp. – Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten klinischen Prufung im Vergleich zu Hyaluronsaure. *Orthopad Prax* 1996; 5: 354–359
- Sackett D, Haynes B. et al. *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*. 2nd ed. Boston, Mass.: Little Brown, 1991
- Temple RJ. A regulatory authority's opinion about surrogate endpoints. In: Nimmo WS, Tucker GT, ed. *Clinical Measurement in Drug Evaluation*. New York: Wiley; 1995
- Vickers A. Evidence-based medicine and complementary medicine. *ACP J Club* 1999; 130
- Weiser M, Clasen B. Randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit der homoopathischen Euphorbium compositum Nasentropfen S bei chronischer Sinusitis. *Forsch Komplementarmed* 1994; 1: 251–259

Адрес автора

Шпигель А.С., д. м. н., профессор
 Главный специалист по клинической фармакологии и гомеопатии ДЗАСо Зав. кафедрой клинической фармакологии и гомеопатии ИПО СамГМУ
 443110, Самара, Ново-Садовая 13–14
 e-mail: ashpigel@mail.ru