Оглавление

Предисловие к шестому изданию на русском языке 12
Предисловие к седьмому изданию на английском языке 13
Предисловие к первому изданию на русском языке 16
Предисловие к первому изданию на английском языке
профессора сэра Дэвида Уэзеролла 18
Предисловие к первому изданию на английском языке.
Нужно ли вам читать эту книгу? 21
Благодарности 23
Список сокращений и условных обозначений 25

Глава 1. Зачем вообще читать статьи? 28

Означает ли доказательная медицина просто
«чтение статей в медицинских журналах»? 28
Почему люди иногда стонут, когда вы упоминаете
доказательное здравоохранение? 31
Прежде чем вы начнете: сформулируйте проблему 42
Упражнения к этой главе 45
Список литературы 46

Глава 2. Поиск литературы 47

Информационные джунгли 47
Что вы ищете? 48
Ступени уровней доказательств 49
Синтезированные источники: системы, резюме и синтезы 51
Предварительно оцененные первичные источники: синопсисы
систематических обзоров и первичных исследований 55
Специализированные источники 57
Первичные исследования: продираемся сквозь джунгли 58
Универсальный выбор: объединенные поисковые системы 61
Использование искусственного интеллекта
для поиска литературы 61
Просите о помощи и расспрашивайте окружающих 62
Онлайн-пособия по эффективному поиску 63

Упражнения к этой главе 64
Список литературы 64

Глава 3. Начинаем: о чем эта статья? 65

Наука выбрасывания статей 65
Три предварительных вопроса для ориентации 67
Что такое рандомизированные контролируемые испытания и почему они важны? 70
Что такое когортные исследования? 75
Что такое исследования «случай–контроль»? 77
Что такое поперечные исследования? 78
Что такое описания случаев? 79
Традиционная иерархия доказательств 80
Упражнения к этой главе 81
Список литературы 82

Глава 4. Оценка методологического качества 83

Было ли исследование оригинальным? 83
О ком это исследование? 84
Был ли дизайн исследования целесообразным? 86
Удалось ли избежать систематической ошибки или минимизировать ее? 89
Была ли оценка слепой? 95
Были ли разрешены предварительно сформулированные статистические вопросы? 96
Примечание об этических соображениях 100
Подводя итоги 102
Упражнения к этой главе 103
Список литературы 103

Глава 5. Статистика для нестатистиков 104

Как нестатистики могут оценивать статистические тесты? 104
Правильно ли авторы описали условия? 106
Парные данные, «хвосты» распределения и выбросы 114
Корреляция, регрессия и причинность 117
Вероятность и достоверность 119
Итог (количественная оценка вероятностей пользы и вреда) 123
Резюме 125

Упражнения к этой главе 125
Список литературы 126

Глава 6. Статьи с отчетами о клинических испытаниях простых вмешательств 127

Что такое клиническое испытание? 127
Исследования лекарственных препаратов: «доказательства» и реклама 128
Принятие решения о лечении 132
Суррогатные конечные точки 133
Какую информацию ожидать в статьях, описывающих рандомизированные контролируемые испытания 138
Получение достоверных доказательств от медицинских представителей 141
Примечание о клинических испытаниях вакцин 143
Упражнения к этой главе 144
Список литературы 145

Глава 7. Статьи, посвященные клиническим испытаниям комплексных вмешательств 146

Комплексные вмешательства 146
Десять вопросов, которые следует задать о статье, описывающей комплексное вмешательство 149
Упражнения к этой главе 155
Список литературы 156

Глава 8. Статьи, посвященные диагностическим и скрининговым тестам 157

Десять подозреваемых на скамье подсудимых 157
Проверка (валидация) диагностического теста по сравнению с «золотым стандартом» 158
Десять вопросов, которые следует задать о статье, которая описывает проверку диагностического или скринингового теста 165
Отношение правдоподобия 171
Модели клинического прогнозирования 173
Упражнения к этой главе 178
Список литературы 179

Глава 9. Статьи, которые обобщают другие статьи (систематические обзоры и метаанализы) 180

Когда обзор считается систематическим? 180
Оценка систематических обзоров: пять вопросов, которые необходимо задать 183
Метаанализ для нестатистиков 191
Объяснение неоднородности 196
Новые подходы к систематическим обзорам 201
Упражнения к этой главе 203
Список литературы 203

Глава 10. Тексты, которые советуют вам, что делать (клинические рекомендации) 204

Великие дебаты о клинических рекомендациях 204
Десять вопросов, которые следует задать о клинических рекомендациях 209
Упражнения к этой главе 217
Список литературы 218

Глава 11. Статьи, оценивающие стоимость медицинской помощи (экономические оценки здравоохранения) 219

Что такое экономическая оценка? 219
Исследования медицинской экономики: два ключевых подхода 222
Затраты и польза медицинских вмешательств 223
Измерение ценности состояния здоровья 225
Годы жизни, скорректированные на ее качество 227
Здоровье с минимальными затратами: рациональный выбор 230
Двенадцать вопросов, которые следует задать об экономической оценке медицинской помощи 230
Заключение 235
Упражнения к этой главе 236
Список литературы 236

Глава 12. Статьи без чисел (качественные исследования) 237

Что такое качественные исследования? 237
Обобщение и синтез качественных исследований 242

Девять вопросов, которые следует задать о статье, посвященной качественному исследованию 244
Заключение 253
Упражнения к этой главе 253
Список литературы 254

Глава 13. Статьи, в которых сообщается об анкетных исследованиях 255

Взлет и рост числа анкетных исследований 255
Десять вопросов, которые следует задать о статье, описывающей анкетное исследование 257
Упражнения к этой главе 267
Список литературы 268

Глава 14. Статьи, в которых описываются исследования случаев улучшения качества 269

Что такое «исследования улучшения качества» и как их следует изучать? 269
Десять вопросов, которые следует задать о статье, описывающей программы повышения качества 272
Заключение 281
Упражнения к этой главе 281
Список литературы 282

Глава 15. Статьи, описывающие исследования генетических ассоциаций 283

Три эпохи генетических исследований человека (на настоящий момент) 283
Что такое полногеномный поиск ассоциаций? 285
Клиническое применение полногеномного поиска ассоциаций 289
Прямое потребительское генетическое тестирование 292
Исследования с Менделевской рандомизацией 293
Эпигенетика: пространство для наблюдения 294
Десять вопросов, которые следует задать об исследовании генетических ассоциаций 296
Упражнения к этой главе 301
Список литературы 302

Глава 16. Использование доказательств совместно с пациентами 303

Точка зрения пациента 303
Оценки исходов, сообщаемые пациентами 305
Совместное принятие решений 306
Матрица вариантов 310
Исследования с включением одного участника (*n*-of-1) и другие индивидуальные подходы 314
Упражнения к этой главе 316
Список литературы 317

Глава 17. Статьи об искусственном интеллекте в здравоохранении 318

Введение 318
Искусственный интеллект 320
Большие данные 324
Машинное обучение 324
Генеративный искусственный интеллект: большие языковые и мультимодальные модели 325
Этические принципы использования искусственного интеллекта в здравоохранении 326
Критическая оценка статей об искусственном интеллекте: множество контрольных списков 328
Десять вопросов, которые необходимо рассмотреть относительно статьи, посвященной исследованиям искусственного интеллекта в здравоохранении 334
Резюме 338
Упражнения к этой главе 339
Список литературы 340

Глава 18. Доказательная медицина «углубленного уровня»: важность механистических доказательств 341

Что такое механистические доказательства? Пример 341
Множество типов механистических доказательств и предварительная иерархия 343
Доказательная медицина «углубленного уровня» означает «и то, и другое», а не «либо одно, либо другое» 344
Механистические доказательства во время пандемии COVID-19 345

Упражнения к этой главе 351
Список литературы 351

Глава 19. Статьи, в которых сообщается о методах достижения согласованного мнения (консенсуса) 352

Почему важны статьи, посвященные методу консенсуса? 353
Как эксперты выбирают определенную тему и достигают консенсуса по ней? 354
Методы консенсуса 357
Десять вопросов, которые следует задать о статье, в которой представлено консенсусное заявление 362
Упражнения к этой главе 368
Список литературы 369

Глава 20. Критика доказательного здравоохранения 370

Что не так с доказательным здравоохранением, когда оно применяется неправильно? 370
Что не так с доказательным здравоохранением при его надлежащем применении? 373
Почему так трудно достичь принятия «управленческих решений, основанных на доказательствах»? 378
Упражнения к этой главе 380
Список литературы 380

Приложение 1. Контрольные списки для поиска, критической оценки и внедрения доказательств 381

Приложение 2. Оценка эффектов вмешательства 396

Предметный указатель 397

Предисловие к шестому изданию на русском языке

Профессор Гринхальх начала работать над первым изданием своей книги 30 лет назад. Тогда идея доказательной медицины (evidence based medicine) казалась рациональной и вполне реализуемой. Было понятно, что большинство медицинских вмешательств не принимают во внимание результаты хороших сравнительных исследований. Но одновременно была и надежда на то, что, обобщая в систематических обзорах существующие научные данные и обучая врачей критической оценке результатов научных исследований, удастся помочь врачам улучшить их практику, уменьшить использование неэффективных и опасных вмешательств и сделать более последовательным применение эффективных и безопасных. Эти ожидания оправдались. Более того, критическая оценка публикуемых результатов исследований привела к общему улучшению качества публикуемых отчетов и методологии исследований.

Критический анализ исследований и медицинской практики оказался полезным и в осмыслении отклонений от строгой методологии, от объективности ученых, в частности связанных с конфликтами интересов. Были разработаны рекомендации по проведению отдельных видов исследований, написанию информативных отчетов, по смягчению влияния потенциального конфликта интересов в исследованиях и в медицинской практике, по разработке клинических рекомендаций и систем обеспечения качества медицинской помощи. Во всех этих процессах, определяющих лицо современной медицины, принимала участие профессор Гринхальх. Одновременно с каждым изданием книги ее содержание обогащалось, появлялись новые главы, соответствующие новым явлениям в научном обосновании медицинской практики. При этом книга остается одной из самых доступных для понимания. Поэтому она переведена на ряд языков и опубликована огромными тиражами.

В настоящем издании также есть существенные новшества. В издание на русском языке с согласия автора внесены некоторые уточнения.

Редактор издания на русском языке
профессор В.В. Власов

Предисловие к седьмому изданию на английском языке

От Триши

Когда я опубликовала первое издание этой книги в 1996 г., я была молодым врачом семейной медицины и младшим преподавателем в университете; доказательная медицина (ДМ) все еще воспринималась как «темная лошадка». Сейчас, в 2024 г., я приближаюсь к выходу на пенсию (больше не практикую клиническую медицину, но все еще работаю штатным профессором), а ДМ (больше не просто «медицина») является главной движущей силой в науке и клинической практике. Это седьмое издание написано с привлечением свежей силы — Пола Дийкстра, врача-консультанта и ученого, который строго и творчески применял доказательную медицину в своей собственной клинической области (спортивная медицина).

Еще в 1995 г., когда возникла идея этой книги, несколько ученых (включая меня) уже были полны энтузиазма и начали проводить курсы «обучения преподавателей», чтобы распространять тот подход к клинической практике, который мы считали весьма логичным и систематическим. Другие (большинство врачей) были убеждены, что это мимолетная мода, которая имеет ограниченное значение и никогда не приживется. Я написала *«Основы доказательной медицины»* по двум причинам. Во-первых, студенты на моих собственных курсах просили дать простое введение в принципы, представленные в так называемой «Большой красной книге Дэйва Сакетта» (Sackett D.L., Haynes R.B., Guyatt G.H., Tugwell P. *Clinical Epidemiology: A basic science for clinical medicine*. London: Little, Brown, 1991) — выдающемся и вдохновляющем труде, который был переиздан уже четыре раза, но, по-видимому, был труден для чтения некоторыми новичками. Во-вторых, мне было ясно, что многие критики доказательной медицины на самом деле не понимают, что именно они отвергают и что пока они этого не поймут, серьезные дебаты о клиническом, педагогическом и даже политическом месте доказательной медицины как дисциплины не смогут даже начаться.

Я, конечно, рада, что книга «*Основы доказательной медицины*» стала стандартным учебным пособием во многих медицинских институтах и учебных заведениях для медицинских сестер и что она уже переведена на более чем 20 языков, включая французский, немецкий, итальянский, испанский, португальский, китайский, польский, японский, чешский и русский. Я также рада, что то, к чему ранее снисходительно относились в академических кругах как к второстепенному предмету, стало действительно по-настоящему основным направлением в клинической практике. Например, в Великобритании в настоящее время требование о необходимости работать (а для управленцев — управлять) в соответствии с наилучшими научными доказательствами включено в трудовые договоры всех врачей, медицинских сестер и фармацевтов.

За 28 лет, прошедших с момента публикации первого издания этой книги, популярность ДМ [и в более широком смысле доказательного здравоохранения (ДЗ)] то росла, то снижалась. Сотни учебников и десятки тысяч журнальных статей теперь предлагают разные точки зрения на «основы ДМ», кратко изложенные в следующих главах. Все большее число этих источников указывает на реальные ограничения ДЗ в определенных условиях. Другие рассматривают ДМ и ДЗ как социальное движение — «повальное увлечение», которое появилось в определенное время (1990-е годы) и в определенном месте (Северная Америка) и быстро распространилось со всевозможными последствиями для определенных групп влияния.

Работать с Полом над последним изданием того, что стало классическим учебником начального уровня, было удовольствием. Я думаю, что новый совместно созданный текст ярче и разнообразнее, чем предыдущие издания, подготовленные одним автором, с чем, я надеюсь, вы согласитесь! Как всегда, мы будем рады любым отзывам, которые помогут сделать текст более точным, легко воспринимаемым и практичным.

От Пола

Когда мы с женой Андреа купили наш первый экземпляр книги «*Основы доказательной медицины*» (на тот момент я был молодым врачом спортивной медицины, а Андреа — студентом магистратуры по экспериментальной терапии в Оксфорде), я и подумать не мог, что однажды мне выпадет честь стать соавтором седьмого издания вместе с Тришей Гринхальх! В то время как Андреа познакомила меня с Оксфордом и Центром доказательной медицины (the Centre for Evidence-Based Medicine), Триша открыла мне глаза на новый для меня мир ДМ: книга «*Основы доказательной медицины*» выявила недостатки в моей

собственной подготовке во время бакалавриата и начальной аспирантуры и изменила то, как я практиковал спортивную медицину. Книга вдохновила меня думать и практиковать, больше придерживаясь пути, «основанного на доказательствах», лучше воспринимать мнение пациентов, слушать и задавать больше вопросов и более критически читать медицинские (и другие) статьи. Работа с Тришей над седьмым изданием (и то, что Триша была одним из пяти моих наставников по программе доктора философии в области доказательной медицины) была гораздо большим, чем просто познавательным опытом; это продолжает быть радостным и смиренным путешествием по пути познания, за которое я бесконечно благодарен! Я также хочу разделить с вами уроки этого путешествия.

Подготовка этого седьмого издания началась с определенного пересмотра Тришей и мной предыдущего издания, а также с призыва в социальных сетях к сбору предложений по его улучшению (включая предложения от студентов, которые являются основной целевой аудиторией книги). Они хотели более широкий набор включенных тем, обновленных примеров и — возможно, самое важное предложение — рассмотрение того, как революция в области искусственного интеллекта (ИИ) меняет ДМ и ДЗ. В конце концов, при наличии в наше время генеративного предварительно обученного трансформера для генерации текста чата [Chat Generative Pre-trained Transformer (GPT); ChatGPT] вам, может быть, вообще не нужно читать статью, поскольку ваш цифровой помощник может прочитать ее за вас! Мы включили больше примеров исследований больших данных и других исследований, поддерживаемых ИИ (см., в частности, главу 17). Мы добавили еще две главы, одну — о механистических доказательствах (глава 18) и другую — о статьях, посвященных разработке консенсуса (глава 19).

Триша Гринхальх,
Пол Дийкстра,
Сентябрь 2024 г.

Предисловие к первому изданию на русском языке

Мне было приятно услышать, что моя книга «How to Read a Paper» (дословно «Как читать научные статьи») переведена на русский язык. Таким образом, она издана уже на девяти языках (английском, итальянском, испанском, французском, немецком, японском, китайском, чешском и русском) и с момента ее первого издания в 1996 г. выдержала 27 тиражей. При поддержке благотворительных организаций английская версия книги распространялась в развивающихся странах Юго-Восточной Азии и Африки.

Английский (на самом деле американский) язык доминирует в медицинской литературе. В прошлом англоговорящие авторы игнорировали или отвергали (а чаще всего просто не могли найти) работы, опубликованные на других языках. На страницах своей книги я обсуждаю это неприемлемое смещение применительно к систематическим обзорам.

«В процессе поиска статей следует избегать лингвистического империализма: это важно как с научной, так и с политической точки зрения. Необходимо с одинаковым вниманием относиться к сходным изречениям на разных языках (“eine Placebokontrolierte Doppelblindstudie” — нем., “une etude randomisee a double insu face au placebo” — фр., “double-blind, randomized controlled trial” — англ., “двойное слепое рандомизированное контролируемое испытание”)...»

Знания, которые дает эта книга, не новы для российской медицинской общественности. Как же мне оправдать издание книги, написанной английским исследователем, в стране, имеющей собственных экспертов и славные научные традиции? Думаю, она имеет одну уникальную черту, отсутствующую в других изданиях: она написана НЕПРОФЕССИОНАЛОМ (я не эпидемиолог, не статистик — я врач общей практики) и предназначена для НЕПРОФЕССИОНАЛОВ. Эту книгу я решила написать потому, что мои студенты признались: ВОСХИЩАЯСЬ различными трудами по доказательной медицине (большая часть из них написана международными экспертами), они на самом деле их не понимают.

Справедлива критика этой книги: она не дает читателям глубокого понимания статистических методов. Если ищете в книге этого, «Ос-

новы доказательной медицины» не для вас. Но, как поняли мои студенты, большинство экспертов не смогли сделать то, что делает это издание, — представить основы доказательной медицины читателю, который с трудом понимает количественные методы. Инструменты статистиков — числа, формулы, а инструменты практикующего врача — слова. «Основы доказательной медицины», возможно, единственная книга, расшифровывающая ключевые понятия клинической эпидемиологии словами, а не числами.

Есть и другая причина, которой я могу объяснить издание этой книги в вашей стране. Обмен знаниями, идеями и подходами между учеными и странами — безусловно, достойнейшая цель. Я предлагаю особенный подход к доказательной медицине, особенный авторский стиль — некоторым читателям он понравится (а некоторым, возможно, нет). Конечная цель каждого читателя — найти книгу, удовлетворяющую его предпочтениям и стилю обучения.

Должна признаться, что, хотя я восхищаюсь многими российскими учеными, я никогда не была в вашей стране! Я не знакома с системой здравоохранения, с ролями различных исполнителей, особенностями заболеваний, надеждами пациентов, их страхами и ожиданиями. Некоторые советы, приведенные в этой книге, могут в меньшей степени соответствовать запросам России по сравнению с Англией, где эта книга была написана. Вам придется интерпретировать ее с учетом этого обстоятельства, принимая во внимание вашу культуру и медицинские традиции.

Я глубоко польщена тем, что российские эксперты потратили время на перевод этой книги и что идеи, высказанные в ней, уже внедряются в практику, в частности, Издательской группой «ГЭОТАР-Медиа». Д-р Камиль Сайткулов осуществил часть перевода и редактирование книги, что свидетельствует о растущем энтузиазме молодых российских врачей в обучении навыкам доказательной медицины. Проф. Василий Леонов из Томска перевел главу по медицинской статистике, а проф. Василий Власов (директор российского отделения Кокрейновского сотрудничества) выступил рецензентом.

Надеюсь, что многие из вас (особенно те, кто, как и я, думает словами, а не числами) более глубоко поймут предмет и что это пойдет на пользу пациентам.

Профессор Триша Гринхальх

Предисловие к первому изданию на английском языке профессора сэра Дэвида Уэзеролла

Неудивительно, что широкая известность той концепции, которая сейчас называется *доказательной* медициной, была встречена неоднозначно теми, кто участвует в оказании помощи пациентам. Значительная часть медицинского сообщества, похоже, слегка уязвлена этой концепцией, предполагающей, что до недавнего времени вся медицинская практика была тем, что Льюис Томас описал как легкомысленный и безответственный вид экспериментов на людях, основанных исключительно на методе проб и ошибок, которые и происходят обычно именно в такой последовательности. С другой стороны, политики и те, кто управляет нашими службами здравоохранения, приветствовали эту идею с огромным энтузиазмом. Они все время подозревали, что врачи совершенно некритичны, и теперь у них было формальное подтверждение. Доказательная медицина стала для них даром богов, потому что ее подразумеваемая эффективность должна была неизбежно приводить к экономии средств (по крайней мере, так они ее воспринимали).

Однако концепция контролируемых клинических испытаний и доказательной медицины не нова. Известно, что Фридрих II, император римлян и король Сицилии и Иерусалима, живший с 1192 по 1250 г. н.э., интересовавшийся влиянием физических упражнений на пищеварение, призвал двух рыцарей и дал им одинаковую еду. Затем одного отправили на охоту, а другому приказали лечь спать. Через несколько часов он убил обоих и исследовал содержимое их пищеварительных трактов: в желудке спящего рыцаря пищеварение еще продолжалось. В XVII в. Ян Баптист ван Гельмонт, врач и философ, скептически отнесся к практике кровопускания. Поэтому он предложил то, что, несомненно, было первым клиническим исследованием с участием большого количества людей, рандомизацией и статистическим анализом. Предполагались включение 200–500 бедняков, разделение их на две группы путем бросания жребия и запрет кровопусканий в одной группе, в то время как в другой им делали бы столько кровопусканий, сколько

его коллеги сочли бы нужным. Для оценки эффективности кровопускания планировалось использовать число похорон в каждой группе. История умалчивает, почему этот великолепный эксперимент так и не был осуществлен.

Если можно сказать, что современная научная медицина имеет какое-то начало, то ее зарождение произошло в Париже в середине XIX в., а корни уходят в работы и учение Пьера-Шарля Александра Луи. Луи ввел статистический анализ для оценки медицинского лечения и, между прочим, показал, что кровопускание было бесполезным вариантом лечения, хотя это и не изменило привычки врачей ни того времени, ни на протяжении многих лет после этого. Несмотря на эту новаторскую работу, немногие врачи по обе стороны Атлантики призывали к тому, чтобы внедрить исследования клинических исходов, хотя принципы количественного экспериментального дизайна были сформулированы в 1920-х годах генетиком Рональдом Фишером. Эта область начала оказывать значительное влияние на клиническую практику только после Второй мировой войны после основополагающей работы сэра Остина Брэдфорда Хилла и его последователей — британских эпидемиологов, в частности Ричарда Долла и Арчи Кокрейна.

И хотя идея доказательной медицины не нова, современные последователи, такие как Дэвид Сакетт и его коллеги, оказывают большую услугу клинической практике, не только популяризируя саму идею, но и внедряя в умы врачей идею о том, что это не выхолощенный академический предмет, а скорее, образ мышления, который должен пронизывать каждый аспект медицинской практики. Хотя большая ее часть основывается на крупных исследованиях и метаанализах, но ее также необходимо использовать для влияния на все, что делает врач. В конце концов, годами экзаменаторы в медицинских школах и королевских колледжах промывали мозги медицинскому сообществу, заставляя их верить, что существует только один путь обследования пациента. Наши ритуалы у постели больного можно точно так же критически оценивать, как наши операции и схемы назначения лекарственных препаратов; то же самое можно сказать относительно каждого аспекта лечебной деятельности. По мере того как клиническая практика становится все более загруженной, а время для чтения и осмысления становится все более ценным, способность эффективно штудировать медицинскую литературу и в будущем быть в курсе знаний передовой практики с помощью систем современных коммуникаций станут важнейшими навыками для врачей. В этой яркой книге Триша Гринхальх предлагает прекрасный подход к тому, как наилучшим образом использовать медицинскую литературу

и преимущества доказательной медицины. Она должна быть одинаково привлекательна как для студентов-медиков первого года обучения, так и для умудренных опытом консультантов и заслуживает широкого распространения.

С годами привилегия быть приглашенным написать предисловие к книге от своих бывших студентов становится не такой уж редкой. Триша Гринхальх была из тех студентов-медиков, которые никогда не позволяли своим учителям легкомыслие, и кажется, что пытливость ее ума только расцветала с годами; это великолепная и своевременная книга, и я желаю ей всего того успеха, которого она заслуживает. В конце концов, концепция доказательной медицины — это не что иное, как особенность мышления, которое каждый клинический преподаватель надеется развить у своих студентов; скептический, но конструктивный подход доктора Гринхальх к медицинской литературе предполагает, что такой счастливый исход возможен, по крайней мере один раз в жизни профессора медицины.

Д.Дж. Уэзеролл,
Оксфорд,
Сентябрь 1996 г.

Предисловие к первому изданию на английском языке. Нужно ли вам читать эту книгу?

Эта книга предназначена для всех, независимо от наличия медицинского образования, кто хочет чувствовать себя уверенно при чтении литературы по медицине и здравоохранению, оценивать научную обоснованность и практическую значимость найденных статей и по возможности применять результаты на практике. Эти навыки являются основой ДМ (если вы думаете о том, что делают врачи) или ДЗ (если вы более широко рассматриваете оказание медицинской помощи пациентам).

Я надеюсь, эта книга укрепит вашу уверенность в чтении и интерпретации публикаций, касающихся принятия клинических решений. Кроме того, я надеюсь передать еще одно послание. Многие из описаний, данных скептиками, того, что такое ДЗ (восхваление понятий, которые можно оценить, без учета полезности или точности того, что оценивается; некритичное принятие опубликованных числовых данных; подготовка всеобъемлющих клинических рекомендаций самопровозглашенными «экспертами», которые не имеют отношения к реальной медицине; ограничение свободы принятия клинических решений путем навязывания жестко заданных и догматичных клинических протоколов и чрезмерное доверие упрощенным, неуместным и часто неверным экономическим анализам), на самом деле представляют собой критику того, против чего борются сторонники ДЗ, а не то, что оно из себя представляет.

Однако не думайте обо мне как об апологете ДЗ как «истины в последней инстанции». Я считаю, что наука поиска, оценки и внедрения результатов медицинских научных исследований может сделать медицинскую помощь пациентам более объективной, более логичной и более экономически эффективной, и часто так и происходит. Если бы я не верила в это, я бы не посвящала так много времени ее преподаванию и попыткам применения в работе в качестве врача. Тем не менее я считаю, что если применять ее в отрыве от реальности (то есть не используя здравый смысл и без учета индивидуальных обстоятельств и приорите-

тов пациента, которому предлагается лечение, или сложной сущности клинической практики и разработки управленческих решений), принятие решения, «основанного на доказательствах», является процессом упрощения, способным причинить вред.

И наконец, обращаю внимание, что я не эпидемиолог и не статистик, а человек, который читает статьи и который разработал практичную (и порой нетрадиционную) систему для оценки их качества. Если вы захотите более глубоко разобраться в эпидемиологических или статистических темах, затронутых в этой книге, я рекомендую вам перейти к более подробным работам, ссылки на которые вы найдете в конце каждой главы.

Триша Гринхальх,
Ноябрь 1996 г.

Глава 7. СТАТЬИ, ПОСВЯЩЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ ИСПЫТАНИЯМ КОМПЛЕКСНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Комплексные вмешательства

В главе 6 мы определили простое вмешательство (такое как лекарственный препарат) как вмешательство, которое четко отграничено (т.е. легко сказать, что включает в себя вмешательство) и подходит для дизайна научного исследования типа «вмешательство есть» или «вмешательства нет». Комплексное вмешательство — это вмешательство, которое не очень хорошо отграничено (т.е. сложно сказать, что именно представляет собой вмешательство) и которое создает проблемы для исследователей при внедрении. Комплексные вмешательства обычно включают множество взаимодействующих компонентов и могут производить действие на более чем одном уровне (например, как на индивидуальном, так и на организационном) [1]. Они включают в себя:

- консультации или обучение пациентов;
- обучение или тренинги медицинского персонала;
- вмешательства, требующие активного и постоянного вклада от участника (например, физическая активность, соблюдение режима питания, непрофессиональные группы поддержки или психологическая терапия, проводимая либо при личной встрече, либо онлайн);
- медицинское устройство или приложение для смартфона, требующее использования определенным образом пациентом и, возможно, введения данных для дистанционной отправки врачу;
- организационные вмешательства, направленные на повышение уровня внедрения основанной на доказательствах практики (например, аудит и обратная связь), которые более подробно обсуждаются в отдельной книге «*Как внедрить доказательное здравоохранение*» [2].

Профессор Penny Hawe и соавт. [3] утверждают, что комплексное вмешательство можно рассматривать как комплекс из теоретической основы (компонентов, определяющих его суть и обязательных к точному применению исследователями) и дополнительных неосновных элементов, которые могут (и должны) использоваться с учетом местных потребностей или обстоятельств. Например, если вмешательство состоит в предоставлении врачам информации о том, насколько точно их практика соответствует основанным на доказательствах клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии, *основой* вмешательства могла бы быть информация о том, какая доля пациентов за определенный период времени достигла предлагаемого клиническими рекомендациями уровня артериального давления. *Неосновные* элементы могли бы включать в себя то, как передается информация (устно, письмом и по электронной почте), передается ли она в виде чисел или диаграммы, конфиденциально или на групповом семинаре и т.д.

Комплексные вмешательства должны пройти фазу разработки, чтобы различные компоненты могли быть оптимизированы до тестирования в полномасштабном РКИ [4]. Обычно присутствует начальная фаза *разработки* качественных интервью или наблюдений, включая, возможно, небольшой опрос для выяснения того, какие элементы люди воспримут как приемлемые, которые в будущем войдут в план вмешательства. После этого следует *пилотное испытание* небольшого масштаба, фактически «генеральная репетиция» полномасштабного испытания. В нем небольшое число участников рандомизируется для определения того, какие практические и операционные проблемы возникнут, и, наконец, полномасштабное ключевое испытание [1].

Вот пример. Одна из студенток-исследователей Триши, врач, хотела изучить влияние занятий йогой на контроль сахарного диабета. Для начала она потратила некоторое время, опрашивая людей с сахарным диабетом и преподавателей йоги, которые работали с больными сахарным диабетом. Она разработала небольшую анкету, чтобы уточнить у людей с сахарным диабетом, интересуются ли они йогой, и обнаружила, что интересуются некоторые, но не все. Все это было частью ее *фазы разработки*. Опубликованная научная литература по терапевтическому применению йоги дала ей некоторые методологические принципы относительно основных элементов вмешательства; например, как оказалось, существовали веские теоретические причины, по которым следует сосредоточиться на упражнениях расслабляющего типа, а не на упражнениях на силу или гибкость, требующих большей физической подготовки.

Первоначальные интервью и анкеты дали студентке много полезной информации, которой она воспользовалась при планировании допол-

нительных элементов на занятиях йогой. Например, она знала, что потенциальные участники ее исследования не хотели ездить очень далеко от дома, что им не хотелось заниматься чаще 2 раз в неделю, что подгруппа, наиболее заинтересованная в занятиях йогой, состояла из тех, кто недавно вышел на пенсию (возраст 60–69 лет), и что многие потенциальные участники описывали себя как «не очень гибких» и беспокоились о том, как бы не перенапрягаться. Вся эта информация помогла ей спланировать детали занятий, такие как: кто что будет делать, где, как часто, с кем, как долго и с использованием каких материалов или инструментов.

К сожалению, когда тщательно разработанное комплексное вмешательство было протестировано в РКИ, оно не оказало никакого влияния на течение сахарного диабета по сравнению с группой контроля, представляющей собой лист ожидания [5]. В разделе «Обсуждение» статьи, сообщающей о результатах испытания йоги, мы предложили две альтернативные интерпретации. Первая заключалась в том, что, в отличие от результатов предыдущих нерандомизированных исследований, йога не оказывает никакого влияния на контроль сахарного диабета. Вторая интерпретация заключалась в том, что йога может оказывать влияние, но, несмотря на наши усилия в фазе разработки, комплексное вмешательство было *недостаточно оптимизировано*. Например, многим людям было трудно попасть в группу (йоги), а несколько человек в каждом классе не выполняли упражнения, поскольку считали их «слишком сложными». Кроме того, хотя преподаватели йоги приложили много усилий для проведения занятий дважды в неделю и давали людям запись и коврик для йоги для домашних занятий, они не акцентировали внимание на том, что участники должны выполнять упражнения каждый день. И, как мы обнаружили, почти никто из участников не делал никаких упражнений дома.

Для *оптимизации* йоги как комплексного воздействия при сахарном диабете мы могли бы рассмотреть следующие меры: 1) уговорить врачей или медицинских сестер «прописывать» йогу для повышения мотивации пациента посещать каждое занятие; 2) взаимодействовать с учителями йоги для разработки специальных упражнений для пожилых, неуверенных в себе людей, которые не могут выполнять стандартные упражнения йоги, и 3) разъяснять более четко, что ожидается в качестве «домашнего задания».

Этот пример показывает, что отрицательные результаты клинического испытания комплексного воздействия необязательно доказывают, что все варианты этого будут неэффективны во всех условиях. Скорее, это побуждает исследователей вернуться на исходные позиции

и спросить себя, каким образом можно дополнительно усовершенствовать и адаптировать воздействия, чтобы повысить вероятность того, что оно сработает. Обратите внимание, что поскольку наше вмешательство посредством йоги требует доработки, мы не перешли непосредственно к полномасштабному РКИ, а вернулись к фазе разработки, чтобы попытаться его усовершенствовать.

Вставка 7.1 показывает некоторые примеры недавно опубликованных исследований комплексного вмешательства. В этот список (и в эту главу) не включены исследования воздействия с использованием искусственного интеллекта, которые рассматриваются в главе 17.

Вставка 7.1. Примеры исследований комплексного вмешательства

- Комплексное воздействие для помощи женщинам с депрессией в условиях неблагоприятной ситуации в Южной Африке [6].
- Разработка программ упражнений «у дома» для пожилых людей [7].
- Улучшение координации лечения онкологических заболеваний во Франции [8].

Десять вопросов, которые следует задать о статье, описывающей комплексное вмешательство

Совет по медицинским научным исследованиям (The Medical Research Council, MRC) опубликовал в BMJ руководящие принципы по разработке и оценке комплексных вмешательств [1]. Вопросы, приведенные ниже, о том, как критически оценивать статью, описывающую комплексное вмешательство, основаны на этих рамках и на других методологических исследованиях [9, 10]. См. также расширенное заявление CONSORT 2017 г. для включения нефармакологических методов лечения [11].

Вопрос 1. В чем заключается проблема, для которой это комплексное вмешательство рассматривается как возможное решение?

Слишком легко основывать исследование комплексного вмешательства на серии не подвергаемых сомнению предположений. Подростки злоупотребляют алкоголем и слишком часто занимаются незащищенным сексом, поэтому, безусловно, нужны образовательные программы, рассказывающие им об опасностях такого поведения? Конечно, одно не вытекает из другого! Проблема может заключаться в подростковом пьянстве или рискованном сексуальном поведении, но истинной при-

чиной этой проблемы может быть не невежество, а (например) давление со стороны сверстников и посылов масс-медиа. Тщательное осмысление сути проблемы поможет вам критически оценить, было ли вмешательство (явно или непреднамеренно) разработано на основании обоснованной теории его действия (см. вопрос 4).

Вопрос 2. Что было сделано на этапе разработки научного исследования для информирования о плане комплексного вмешательства?

Нет установленных правил касательно того, что должно быть сделано на этапе разработки, но авторы должны четко указать, что они сделали, и обосновать это. Если этап разработки включал качественное исследование (как это обычно бывает), см. главу 12 для получения подробных рекомендаций о том, как критически оценивать такие работы. Если использовался опросник, см. главу 14. Когда вы критически оценили эмпирическую работу с помощью контрольных списков, соответствующих дизайну (дизайнам) исследования, подумайте, как эти результаты использовались для формирования плана вмешательства. План вмешательства, вероятно, должен быть сформирован как качественными, так и количественными данными; объединение этих различных источников — сложная задача, которая рассматривается в другой публикации [6].

Вопрос 3. Каковы были основные и неосновные компоненты вмешательства?

Другими словами: 1) что следует стандартизировать, чтобы вмешательство оставалось неизменным вне зависимости от места его проведения? И 2) что следует адаптировать в зависимости от условий и обстановки [3]? Авторы должны четко указать, какие аспекты вмешательства следует стандартизировать, а какие следует изменить с учетом местных обстоятельств и приоритетов. Недостаточно стандартизированное комплексное вмешательство может привести к малочисленности обобщаемых результатов, чрезмерно стандартизированное может оказаться невыполнимым в некоторых условиях и, следовательно, в целом привести к недооценке потенциальной эффективности основных элементов. Решение о том, что относить к «основным», а что — к «неосновным» компонентам, следует принимать на основе результатов фазы разработки.

Не забудьте описать контрольное вмешательство так же подробно, как вы описали экспериментальное. Если контролем было отсутствие (вмешательства) (или лист ожидания), опишите, что участники контрольной группы клинического исследования *не* будут получать по сравнению с участниками группы вмешательства. Скорее всего, контрольная группа получит программу, включающую (например)

первоначальную оценку, несколько контрольных визитов, некоторые базовые рекомендации и, возможно, листовку или номер телефона доверия.

Определение того, что предлагается контрольной группе, будет в особенной степени важно, если испытание касается новой спорной и дорогостоящей медицинской программы. В исследовании телемедицинской системы, известной как «Демонстратор целых систем» (Whole Systems Demonstrator), результаты, в интерпретации некоторых комментаторов, показывали, что установка телемедицинской системы в домах людей приводит к значительному снижению обращений в больницы и повышению показателей выживаемости (хотя и за счет высокой стоимости каждого случая) [12]. Однако группа вмешательства фактически получила комбинацию из двух вмешательств: телемедицинского оборудования *и* регулярных консультаций медицинской сестры по телефону. Контрольная группа не получила телемедицинского оборудования, но также не получила и регулярных консультаций медицинской сестры по телефону. Возможно, значение имело именно человеческое общение, а не технология. К большому сожалению, нам не дано этого знать. Надо полагать, что контрольная группа также должна была получать консультации по телефону!

Вопрос 4. Каков был теоретический механизм действия вмешательства?

Авторы исследования комплексного вмешательства должны четко установить, как, по их замыслам, вмешательство работает, включая то, каким образом различные компоненты сочетаются друг с другом. Это определение, вполне возможно, будет меняться с учетом результатов фазы разработки, по мере их анализа и включения для усовершенствования вмешательства.

Не всегда очевидно, почему вмешательство работает (или почему оно не работает), особенно если оно включает несколько компонентов, направленных на разные уровни (например, индивидуальный, семейный и организационный). Несколько лет назад команда Триши проанализировала качественные разделы научных испытаний школьных программ питания для детей из неблагополучных семей [13]. В 19 исследованиях, все из которых тестировали это комплексное вмешательство в РКИ (см. соответствующий Кокрейновский обзор и метаанализ [14]), мы обнаружили в общей сложности шесть различных механизмов, благодаря которым это вмешательство могло улучшить статус питания, успеваемость в школе или и то, и другое: долговременная коррекция дефицита питательных веществ; кратковременное устранение недоедания; ощущение у детей, что они ценны и окружены заботой; снижение числа прогулов;

улучшение школьного рациона питания привели к улучшению домашнего рациона питания, а повышение грамотности в одном поколении повысило способность зарабатывать и, следовательно, снизило риск бедности в следующем поколении.

При критической оценке статьи о комплексном вмешательстве вам необходимо составить свое собственное мнение о том, являются ли механизмы, предложенные авторами, правдоподобными и адекватными. Используйте здравый смысл, а также обсуждение в группе опытных врачей и пользователей комплексного вмешательства. Вам, возможно, придется установить механизм действия косвенно, если авторы не указали его явно. Обзор, проведенный несколько лет назад Grol и Grimshaw [15], показал, что только 27% исследований применения доказательств включали четко изложенное теоретическое обоснование изменений.

Вопрос 5. Какие оценки исходов использовались и были ли они разумными?

При комплексном вмешательстве единичная оценка исхода может не отражать все важные эффекты, которые может иметь вмешательство. В то время как испытание препарата по сравнению с плацебо при сахарном диабете обычно имеет единственную основную оценку исхода (обычно анализ крови на HbA_{1c}) и, возможно, две или три вторичные оценки исхода (такие как индекс массы тела, общий сердечно-сосудистый риск и качество жизни), клиническое исследование просветительских программ в качестве вмешательства может иметь несколько исходов, каждый из которых важен по-своему. Помимо маркеров контроля над сахарным диабетом, сердечно-сосудистым риском и качества жизни, важно знать, считают ли сотрудники «назначение» просветительских программ в качестве вмешательства приемлемым и осуществимым, посещали ли люди сеансы, изменились ли знания участников, изменили ли они свои привычки по самоуходу, стала ли организация более ориентированной на пациента, увеличилось или уменьшилось количество звонков на горячую линию и т.д.

После получения ответов на вопросы с первого по пятый у вас должно сложиться резюме, включающее информацию о популяции исследования, вмешательстве, сравнении и исходе, хотя и не в таком сжатом виде, как аналогичное резюме для простого вмешательства. Теперь давайте обратимся к разделу «Результаты» статьи.

Вопрос 6. Каковы были результаты?

Обратите внимание, что из вопроса 5 следует, что комплексное вмешательство может оказать значительное влияние на один набор оценок исходов, но не оказать значительного влияния на другие оценки. Такие результаты требуют тщательной интерпретации. Испытания

вмешательств по самоконтролю (в которых людей с хроническими заболеваниями учат управлять своим состоянием, изменяя свой образ жизни и изменяя дозировку своих лекарственных препаратов в зависимости от симптомов или результатов тестов, проведенных в домашних условиях, на выраженность заболевания) дают основания считать их эффективными. В действительности такие программы редко меняют основное течение болезни или продлевают жизнь — они лишь заставляют людей чувствовать себя более уверенно в контроле над своей болезнью [16, 17]! Иногда, однако, исследователи создают комплексное вмешательство, которое *действительно* улучшает прямые исходы, такие как тяжесть заболевания. Например, Hilary Pinnock и ее команда показали, что в отношении вмешательств по самоконтролю при астме возможно улучшение как тяжести заболевания, так и качества жизни, если обучение самоконтролю сопровождается двумя мерами: добавлением персонализированного плана действий и регулярным профессиональным контролем [18]. Если это вмешательство кажется многогранным, то так оно и есть, но такова реальность изменения поведения.

Вопрос 7. Какая оценка процесса была проведена и каковы были основные выводы? В частности, в какой степени вмешательство было реализовано в соответствии с планом (точность реализации)?

Оценка процесса — это (в основном) выполненное параллельно с РКИ качественное исследование, которое собирает информацию о практических проблемах, с которыми сталкивается персонал, непосредственно вовлеченный в реализацию вмешательства [1, 9, 10, 19]. Например, в нашем исследовании йоги при сахарном диабете исследователи (один из которых был студентом-медиком, работавшим над проектом на степень бакалавра) присутствовали на занятиях йогой, опрашивали пациентов и персонал, писали протоколы совещаний по планированию и обычно задавали вопрос: «Как идут дела?» [5]. Одним из основных результатов этой работы стало понимание, что некоторые места не подходят для занятий. Только действительно присутствуя там во время занятий йогой, мы могли осознать, что невозможно расслабиться и медитировать в общественном центре отдыха с регулярными очень громкими объявлениями по системе оповещения! Оценки процесса должны определить, было ли вмешательство реализовано в соответствии с планом (точность) или были достигнуты какие-либо компромиссы (например, снижение активности контактов) [20]. Они также будут фиксировать мнения участников и персонала о том, как улучшить вмешательство и/или почему оно может работать не так, как планировалось.

Вопрос 8. Если результаты были отрицательными, до какой степени это можно объяснить неудачей реализации и/или *неадекватной оптимизацией вмешательства?*

Этот вопрос вытекает из оценки процесса. В обзоре программ школьного питания, сделанном Тришей (см. вопрос 4), многие исследования дали отрицательные результаты, и, прочитав различные статьи, группа по обзору предложила ряд объяснений, почему школьное питание может *не* улучшить ни рост, ни школьную успеваемость [13]. Например, предлагаемая пища могла быть не съедена или содержать слишком мало основных питательных веществ; съеденная пища могла иметь низкую биодоступность у недоедающих детей (например, она не усваивалась вследствие отека и повреждения слизистой оболочки тонкой кишки); могло иметь место компенсаторное снижение потребления пищи вне школы (например, вечерняя порция отдавалась другому члену семьи, если было известно, что ребенка накормили в школе); возможно, добавление дополнительного питания произошло слишком поздно в процессе развития ребенка или программа не была реализована так, как планировалось [например, в одном исследовании некоторым участникам контрольной группы давали дополнительное питание, поскольку сотрудники, работающие с детьми, посчитали (возможно, справедливо), что неэтично давать еду половине голодных детей в классе, но не давать ее другой половине].

Вопрос 9. Если результаты различались в разных подгруппах, до какой степени авторы объяснили это уточнением своего теоретического обоснования изменений?

Вмешательство улучшило исходы у женщин, но не у мужчин? У высокообразованных обеспеченных людей с хорошим доступом в Интернет, но не у менее образованных, менее обеспеченных людей с плохим доступом в Интернет или без него? В учреждениях первичной, а не вторичной медико-санитарной помощи? В Манчестере, но не в Дели? Если так, то спросите почему. Этот вопрос — «почему?» — еще один вопрос суждения, потому что это вопрос интерпретации результатов в контексте. В целом на вопросы «почему?» нельзя ответить, просто используя технический алгоритм или контрольный список. Посмотрите раздел «Обсуждение» статьи, и вы, скорее всего, найдете объяснение авторов, почему подгруппа X получила пользу, а подгруппа Y — нет. Они также должны были предложить уточнение своего теоретического обоснования изменений, учитывающее эти различия. Например, исследования программ школьного питания, которые мы рассмотрели несколько лет назад, показали (в целом) большую статистическую пользу для детей младшего возраста, что позволило авторам этих исследований

предположить, что существует критический период в развитии, после окончания которого даже богатое питательными веществами дополнительное питание оказывает ограниченное влияние на рост или успеваемость [13, 14].

Вопрос 10. Какие дальнейшие исследования, по мнению авторов, необходимы и оправдано ли это убеждение?

Насколько вам стало известно, если дочитали эту главу до этого момента, комплексные вмешательства многогранны, имеют много тонкостей и влияют на множество различных исходов. Авторы, представляющие исследования таких вмешательств, обязаны рассказать нам, как их исследование изменило общее поле научных исследований. Они не должны просто сделать заключение, что «необходимы дополнительные исследования» (неизбежное следствие любого научного исследования), но должны указать, на каких исследованиях лучше сфокусировать усилия. Действительно, одним из самых полезных выводов может быть описание областей, в которых дальнейшие исследования не нужны! Авторы должны указать, например, необходимо ли на следующем этапе провести новое качественное исследование, новое и более крупное РКИ или дальнейший анализ уже собранных данных.

Упражнения к этой главе

1. Прежде чем искать какие-либо публикации, разработайте комплексное вмешательство для поощрения отказа беременных женщин от курения. Помните, что курение более распространено среди бедных и социально неблагополучных (например, бездомных) людей и в некоторых этнических меньшинствах (которые могут не владеть английским языком). Когда вы разработаете свое вмешательство, проведите поиск публикаций, описывающих реальные вмешательства. Что сделали исследователи? Каково было их теоретическое обоснование изменений? Что они обнаружили и чем объясняются эти результаты?
2. Разработайте комплексное вмешательство для улучшения качества образования медицинских специалистов (врачи, медицинские сестры, акушерки и т.д.). Подумайте, как вы можете повлиять, чтобы изменить поведение как студентов, так и преподавателей. Каково ваше теоретическое обоснование изменений? Какую предварительную качественную работу вы могли бы выполнить, чтобы разработать ваше вмешательство? Каковы были бы основные компоненты вашего вмешательства? Если бы вы собирались

протестировать это вмешательство в РКИ, каким было бы ваше контрольное вмешательство и что включала бы ваша оценка процесса?

3. Подумайте о нефармакологическом вмешательстве, таком как просветительство, психотерапия или использование пациентами приложений. Найдите несколько РКИ вмешательств, которые вы намереваетесь использовать сами (или рекомендовать пациентам). Опишите как основные, так и неосновные элементы вмешательства. Используйте контрольный список CONSORT для нефармакологических вмешательств, чтобы оценить качество исследования [11].

Список литературы

