

Доказательная медицина и здравый смысл

Автор призывает критично относиться к многоцентровым клиническим исследованиям, и использовать их данные только с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента.

Ключевые слова: доказательная медицина, особенность, пациент.

В 1992 г. в одном из самых влиятельных медицинских журналов США – JAMA появилась статья под названием: «Доказательная медицина: новый подход к обучению» [3]. Это был своеобразный манифест, призывавший к преобразованию клинической медицины на новых методологических основах. Прежде врачи совершенствовали диагностику и лечение на основе тщательного изучения каждого больного в отдельности или небольших групп. Такая практика объявлялась ненадежной и устаревшей. По-настоящему доказательными следовало считать только выводы, полученные при исследовании многочисленных групп пациентов. Особенно возрастает достоверность, если эксперименты планируются с учетом современных методических требований: контролируемый подбор больных (рандомизация), использование двойного слепого опыта, одновременное проведение наблюдений в нескольких лечебных центрах. Нечего и говорить, что прежние примитивные методы количественной обработки результатов вроде вычисления средней арифметической или процентов также неудовлетворительны, их следовало заменить новейшими статистическими методами. Лечащий врач должен опираться в своей работе не столько на личный опыт и опыт своих наставников, сколько на твердо установленные, бесспорные факты новой доказательной медицины.

Чтобы убедить в преимуществе этого нового подхода авторы рассматривают следующий гипотетический случай. В приемный покой больницы поступает мужчина после типичного эпилептического припадка случившегося впервые в жизни. Тщательное обследование, включая компьютерную томографию головы и ЭЭГ, не обнаруживает никаких отклонений от нормы. Больной боится повторения приступов и хочет знать, как ему быть. Какой ответ он мог получить в прошлом? Дежурный врач мог посоветоваться, со страшим коллегой или консультантом-невропатологом. Их общее мнение сводилось к тому, что риск повторных приступов велик, хотя никто из этих врачей не мог назвать точную цифру. Врач сообщает больному этот неопределенный прогноз, советует не водить автомобиль и обратиться к врачу по месту жительства. В результате «пациент уходит в состоянии неясной тревоги». Совсем по-другому поступит врач, воспитанный в традициях доказательной медицины. Первым делом он задаст вопрос, известен ли ему точный прогноз первого эпилептического приступа. Убедившись, что точных сведений у него нет, он включает компьютер и проводит поиск в медицинских журналах на слова «эпилепсия», «рецидивы», «прогноз». Очень быстро он узнает, что риск рецидива у такого больного на протяжении первого года составляет 43–51%; через 3 года риск равен 51–60%; если на протяжении 18 мес не случится ни одного приступа, риск рецидива падает до 20%. Врач сообщает больному все эти цифры и советует обратиться к врачу по месту жительства. Теперь «больной уходит с ясным представлением о своем прогнозе».

Авторы зачарованы магией цифр и полны энтузиазма. Им кажется, что большой непременно разделит их оптимизм и почувствует облегчение от такой ясной перспективы. Им невдомек, что ему все равно, скажут ли, что риск рецидива просто велик или же, что риск равен 43–51%. Эта точность обманчива, потому что она тоже не отвечает на самый главный вопрос. Ведь больного интересует только одно: попадет ли он в счастливую половину и приступов у него больше не будет или же окажется среди тех 50%, у которых приступы будут повторяться. Этому не знает даже доказательная медицина. Знаменательно, что в первом варианте, когда врач по старинке сообщает только приблизительный прогноз, он рекомендует больному на всякий случай не водить автомобиль. Напротив, врач новой формации этого не делает. Что это – забывчивость или бессердечие? Быть может врач полагает, что поскольку больной имеет «ясное представление о своем прогнозе», он в состоянии сам решать водить ему машину или нет...

Впрочем, этот пример не снижает силу и справедливость главных утверждений манифеста. Действительно, современные многоцентровые исследования, которые планируют и осуществляют с учетом современных методологических требований, являются новым и мощным инструментом познания. Несомненно, они способствуют прогрессу медицины и обещают новые достижения. Кроме того, врачи стали яснее понимать, что сведения, на которых они основывают свои диагностические и лечебные решения имеют разную надежность и достоверность – от твердо установленных научных фактов до освященных традицией верований и даже предрассудков. Чем более достоверны знания, на которые опирается врач, тем успешнее должна быть его практическая работа. В результате термин «доказательная медицина» стал необычайно популярным.

Но стремление к достоверности не является чем-то новым в медицине. Еще Гиппократ предупреждал, что «удобный случай скоропребоя, опыт обманчив, суждение затруднительно» [1]. Все наши великие предшественники отлично это понимали. Они делали выводы на более чем скромном по нынешним меркам количестве наблюдений и не пользовались современными статистическими методами. Зато они компенсировали эти недостатки вдумчивым анализом и многолетней проверкой, прежде чем решались поделиться результатами исследований со своими коллегами. Э. Дженнер (1749–1823) во время эпидемии натуральной оспы заметил, что доильщицы коров, заразившись коровьей оспой, не заболели натуральной человеческой оспой. Одну такую доильщицу Э. Дженнер убедил дать себе привить натуральную оспу и получил отрицательный результат. В течение 20 лет он продолжал наблюдения и только в 1796 г. решился привить одному мальчику сначала коровью, а затем натуральную оспу. Убедившись в успехе вакцинации, он смелее стал производить дальнейшие опыты, но опубликовал результаты исследований еще через 2 года.

Точно также поступил и У. Уайтеринг (1741–1799), который подарил медицине дигиталис. В 1775 г. один из его пациентов погибал от водянки. У. Уайтеринг считал заболевание пациента безнадежным, но больной, воспользовавшись снадобьем какой-то цыганки, поправился. Заинтересованный У. Уайтеринг разыскал эту цыганку, чтобы узнать состав снадобья. Он проверил каждую составную часть и выяснил, что действующим

началом является наперстянка. Затем он перепробовал на 163 больных разные части растения, различные способы употребления и дозировки. Только через 10 лет он опубликовал результаты своих исследований.

Эти врачи использовали скромные и примитивные методы, но их логические заключения не опровергнуты вот уже 200 лет! Модное стремление к максимальной доказательности еще не делает медицину какой-то другой. Доказательная медицина – это та же медицина, что и прежде, просто более знающая медицина. По настоящему преобразили медицину революционные открытия, связанные с именами Р. Лаэннека (1781–1826), положившего начало инструментальной диагностике, Р. Вирхова (1821–1902), утвердившего патологическую анатомию, Л. Пастера (1822–1895), впервые показавшего громадную роль микроорганизмов при развитии многих болезней, П. Эрлиха (1854–1915) – основоположника целенаправленного создания новых лекарств. Даже массовые, тщательно спланированные исследования не гарантируют от ошибочных заключений. Например, в 1995 г. было объявлено о «научном прорыве в лечении остеоартрита и ревматоидного артрита». Прежде врачи при данных заболеваниях применяли аспирин, ибупрофен, напроксен, индометацин и другие препараты – так называемые нестероидные противовоспалительные средства. Все эти лекарства обладают серьезным недостатком: при длительном применении иногда вызывают образование язв, кровотечения и даже перфорации в желудочно-кишечном тракте. Долгое время полагали, что избавиться от этого нежелательного побочного эффекта нельзя, ибо он связан с механизмом их действия: эти вещества подавляют фермент циклооксигеназу, который участвует в процессе воспаления и, одновременно, – защищает слизистую желудка и кишечника. В результате исследований было синтезировано несколько веществ, которые воздействуя на воспаление, не причиняли вреда органам пищеварения. Гигантские фармацевтические корпорации (Пфайзер, Мерк) энергично взялись за дело: получили разрешение федерального агентства США по контролю за лекарствами (FDA), наладили массовое производство двух лекарств Celecoxib (Celcox) и Rofecoxib (Vioxx), организовали интенсивную рекламную кампанию не только в медицинских журналах, но и в газетах, субсидировали клинические исследования с целью доказать преимущество этих новых средств. Затраты оправдались. Несмотря на дороговизну (месячный курс лечения целококсибом стоил в 8 раз дороже, чем курс лечения напроксеном). Целекоксиб в США стал одним из «лекарств-бестселлеров» в 1999 г. [5].

И вдруг 30 сентября 2004 г. FDA распорядилось немедленно изъять из продажи данный лекарственный препарат. Оказалось, что его применение увеличивает частоту инфаркта миокарда. Как же мог случиться такой конфуз в век доказательной медицины? Несовершенной оказывается система регистрации нежелательных побочных реакций. Столкнувшись с осложнением, практический врач не всегда увязывает его с определенным лекарством. В результате часть осложнений остается необъясненной и не доходит до других медиков. Впрочем, даже если причинная связь ясна, врач не всегда готов сообщить этот факт.

Фирма, выпускающая лекарство, должна тщательно следить за его дальнейшей судьбой, собирать и анализировать все осложнения и побочные реакции. Однако на деле подобные факты иногда скрывают, если их

посчитают несущественными: ведь в проект вложены сотни миллионов долларов. Наконец, многие крупные клинические испытания осуществляются благодаря финансовой поддержке этих самых фармацевтических компаний. Естественно, что врачи, участвующие в таких испытаниях склонны относиться к новому лекарству благожелательно. Например, в одном из таких исследований сравнивали лечебное действие напроксена с целекоксибом. Авторы подтвердили значительно меньшую токсичность нового лекарственного средства для желудочно-кишечного тракта. Что касается неожиданного факта, о том, что в испытуемой группе инфаркт миокарда возникал чаще (0,4% против 0,1%) – от него просто отмахнулись, предположив, что напроксен, который получали больные в контрольной группе, подобно аспирину уменьшает склонность к тромбозу [2]. Характерно, что это внушительное по масштабам исследование – свыше 8000 больных было субсидировано фирмой Мерк, выпустившей новое лекарство. Как показывает анализ, причиной ошибок является «человеческий фактор». И хотя прогресс идет семимильными шагами, но люди не меняются. Доказательную медицину тоже создают люди, а им свойственно ошибаться. Поэтому ошибки были, есть и будут. Доказательная медицина, как и прежняя не гарантирована от ошибок. Некоторые ее постулаты, в которые сегодня свято верят, могут впоследствии оказаться заблуждениями. Впрочем, это свойство любой науки.

Массовые исследования, которыми так гордится доказательная медицина, таят в себе изъян особого рода. Никто не спорит, что только при рассмотрении больших групп больных можно обнаружить закономерности, которые не заметны при изучении заболеваний у отдельных больных. В большой группе неизбежно нивелируются индивидуальные особенности каждого пациента в отдельности. Один больной стар, другой молод, у третьего склонность к аллергическим реакциям, у четвертого недостаточность сердца, у пятого диабет и т.д. Массовые исследования для того и применяют, чтобы избавиться от этих сбивающих с толку подробностей и упростить задачу. Только так можно выявить то, что наиболее существенно для данной группы в целом, что объединяет этих разных больных. Однако этот общий взгляд на проблему может иметь нежелательные последствия в практической работе. Энтузиаст доказательной медицины привыкает относиться к своим больным просто как к представителям громадной группы, они для него вроде молекул, которые ничем не отличаются друг от друга. Поэтому если какому-то пациенту рекомендуемое лечение не помогло, врача это не слишком огорчает, что поделаешь, ведь статистический разброс неизбежен. Да, этому больному не повезло, зато многим другим стало лучше, а это главное. Такая осечка его ничему не научит, он и дальше будет поступать точно так же.

Однако врач лечит не среднестатистического больного, а конкретного человека со всеми его индивидуальными особенностями. И эти особенности могут влиять на исход лечения. Как и насколько они влияют – сложный вопрос, на него нет общего ответа, всякая особенность влияет по-своему. Можно, конечно, пренебречь ими и действовать строго по инструкции; так нередко и поступают, чтобы облегчить свою работу. Но не лучше ли взять в расчет эти особенности и приспособить универсальную рекомендацию к нуждам именно того больного, который нуждается в помощи именно

сейчас? Конечно, такое индивидуальное лечение не будет полностью удовлетворять требованиям доказательной медицины. Однако ведь по своей специфике врачевание – занятие штучное, вроде изготовления скрипок. Врач должен каждый раз принимать решение и действовать, не имея всей, да к тому же еще и достоверной информации. Например, в одном случае анамнез сомнителен, а то и вообще отсутствует (больной без сознания); в другом – нет возможности или времени провести лабораторное исследование; в третьем – результаты анализов ложатся в промежуточную область и могут быть истолкованы по-разному. Трудности такого рода встречаются постоянно. Чтобы справиться с ними и безотлагательно начать лечение врач и сейчас в эпоху доказательной медицины вынужден решать многие вопросы в одиночку и приравнивать рекомендуемое в учебниках лечение к больному, опираясь только на здравый смысл, интуицию и опыт.

Здесь мы подходим к вопросу о ценности индивидуального опыта. Когда главной опорой медицинского знания являются массовые исследования, то невольно начинают пренебрегать врачебным опытом. Вот что говорит об этом уже процитированный манифест доказательной медицины [3]. «Доказательная медицина развенчивает интуицию, несистематизированный клинический опыт и патофизиологические объяснения как достаточные основания для принятия клинических решений». Но ведь главное, что отличает зрелого врача от начинающего и тем более от студента, это не количество прочитанных книг и статей, а именно наличие собственного клинического опыта. У каждого врача есть необычные наблюдения в своей практике, которые научили его многому, часто гораздо основательнее, чем книги или статьи. Дело в том, что эти конкретные наблюдения окрашены собственными переживаниями и размышлениями врача.

Именно из таких бесчисленных встреч с больными один на один, ошибок и удач складывается индивидуальный опыт – главный капитал каждого врача. Так было и так будет всегда и никакой, самый головокружительный прогресс не сможет изменить это обстоятельство. Конечно, врач должен учитывать в своей работе и коллективный медицинский опыт, однако рассматривает его он в свете собственного опыта. И чем богаче этот опыт, тем лучше может врач использовать коллективные знания в лечении конкретного больного. Вот этот сознательный индивидуализированный подход в каждом конкретном случае, а не бездумное следование общим рекомендациям и отличает искусного врача от заурядного ремесленника.

Современные массовые исследования гипнотизируют своим охватом громадного количества больных и внушительными статистическими выкладками. Но попробуем представить, как такое исследование происходит на самом деле и к чему это может привести. Для того чтобы подтвердить преимущества нового противовоспалительного средства рофекоксиб перед напроксеном, 2785 человек получали три месяца новое лекарство, а 2772 человека – старый препарат [4]. Перед началом эксперимента, затем спустя полтора месяца и в конце (через три месяца) каждого участника вызывали для осмотра и проводили соответствующие исследования. Этим и ограничивался личный контакт исследователя с испытуемым (слова «врач» и «больной» здесь как-то неуместны). При подведении итогов исследования оказалось, что в контрольной группе (старое лекарство) инфаркт миокарда развился у одного

больного, тогда как в основной группе – у пяти пациентов. При сопоставлении с громадными размерами групп частота этого осложнения кажется весьма редкой, а разница между группами больных статистически недостоверной ($p > 0,2$). Поэтому организаторы исследования сочли возможным пренебречь этим досадным фактом.

А теперь представим участкового врача, который решил назначить это новое лекарство одному из своих пациентов. Спустя неделю больной сам пришел к врачу на прием и пожаловался на учащение приступов стенокардии. Врач вначале не связал это с назначением нового лекарства, а просто усилил противоангинозную терапию, которую больной получал и ранее. Однако жалобы продолжались. Врач снова изменил лечение, но безуспешно. Тогда он встревожился и направил пациента в больницу. К сожалению, в тот же день возник инфаркт миокарда: ведь в литературе таких данных еще не было. Но у семейного врача остался неприятный осадок в душе и подозрение, что эти два события как-то связаны между собой. Он отлично понимает, что утверждать это с определенностью нельзя, это всего-навсего одно наблюдение. Но следующему больному с остеоартритом, особенно если у него имеется ишемическая болезнь сердца, он вряд ли назначит это лекарство потому, что этот случай слишком памятен ему: ведь больной повторно обращался, а он оказался не на высоте. Можно конечно обвинить этого врача в излишнем консерватизме, поскольку вероятность того, что и у второго больного тоже возникнет инфаркт миокарда, ничтожно мала. Однако его поведение скорее нужно объяснить разумной осторожностью, проистекающей из высокого чувства ответственности за судьбу пациента, доверившегося ему. Для такого врача каждый больной – это не статистическая единица в обширном многоцентровом исследовании, а болеющий человек. Вот почему он так внимательно относится ко всем его особенностям и к его индивидуальной реакции на лечение, особенно если она оказалась неожиданной. По-видимому, каждый из нас предпочел бы лечиться именно у такого врача.

Иногда мы ошибаемся в диагнозе, хотя строим его на основе множества разнообразных данных, начиная с анамнеза и кончая современными инструментальными исследованиями. Что же тогда можно сказать о надежности наших прогнозов? В сущности, прогноз опирается только на статистические данные в виде личного или коллективного опыта (литературные сведения). Статистика может утверждать, например, что только 5% заболевших данной болезнью выздоравливают. Это важно для общей оценки ситуации. Но ведь мы не знаем, в какую группу попадет наш конкретный пациент – в эти счастливые 5% или же ему не повезет, как большинству. Больного интересует не статистика, а его индивидуальный прогноз. Это хорошо демонстрирует следующий диалог. Хирург предлагает больному операцию. «Доктор, а это не опасно?» – «Нет, что Вы! После этой операции умирает всего один больной на 10 000» – «А он уже умер?» Преувеличение принципов доказательной медицины – это переоценка категории общего в медицине. В практической работе врача необходимо разумное сочетание общего – результатов рандомизированных исследований и единичного – особенностей клинического течения заболевания у каждого отдельного больного.

Литература

1. Гиппократ. Избранные книги. М., 1936.
2. Bombardier, C. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis / C. Bombardier [et al.] // *New Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343, № 21. P. 1520–1528.
3. Gyatt, G. Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine / G. Gyatt [et al.] // *JAMA.* 1992. Vol. 268, № 17. P. 2420–2425.
4. Lisse, J. R. Gasintestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis / J. R. Lisse [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 139, № 7. P. 539–546.
5. Peterson, W. L. COX-1 – sparing NSAIDs – is the enthusiasm justified / W. L. Peterson, B. Cryer // *JAMA.* 1999. Vol. 282, № 20. P. 1961–1963.