

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПРАКТИКА В ДЕТСКОЙ И ПОДРОСТКОВОЙ ПСИХИАТРИИ

John Hamilton,  
Fusun Çuhadaroğlu-Çetin

Прочитав эту главу, вы познакомитесь с тем, как пользоваться данными исследований с наименьшими систематическими и случайными ошибками, что поможет вам принимать правильные клинические решения и наиболее эффективно помогать обратившимся за помощью и нуждающимся в лечении молодым людям. В частности, в этой главе вам будет показано, как:

1. Воспринимать искажения и случайные ошибки как нежелательные
2. Ориентироваться в статистических понятиях, имеющих наиболее важное значение для включения в вашу практическую деятельность достоверных результатов научных исследований
3. Просматривать свободно доступные в интернете электронные базы данных
4. Пользоваться надежными методиками диагностических интервью, позволяющими увидеть, соответствует ли ребенок критериям диагностики четко определенных синдромов
5. Подобрать лечение, которое вероятнее всего будет наиболее эффективным при этих синдромах.

Вкратце в этой главе врачам продемонстрировано, как объединить то, что они делают, с тем, *что действует*: подходы, которые помогут большему числу детей значительно улучшить свое функционирование и при этом быстрее, чем при использовании альтернативных методик. Однако, для того, чтобы достичь истины относительно того, что помогает, сначала необходимо одолеть двух главных врагов: *систематическую и случайную ошибки*.

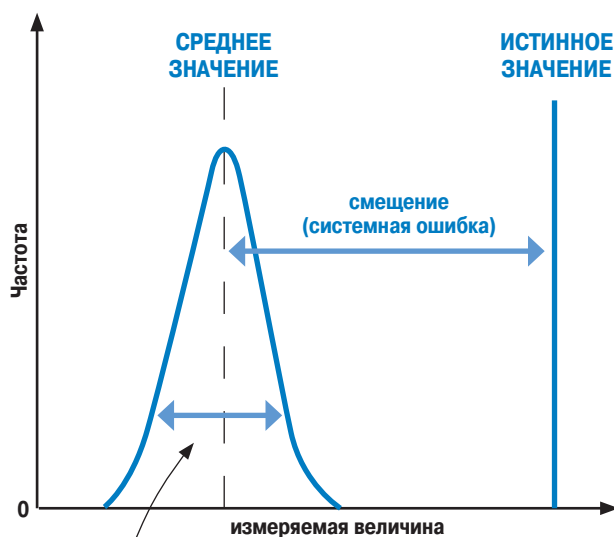
### ОШИБКА

Все эксперименты или клинические решения подвержены влиянию систематической или случайной ошибки, либо их обеих. *Случайные ошибки* связаны с непредвиденными или неизвестными изменениями в измерительных инструментах или условиях внешней среды. В отличие от них, систематические ошибки (англ. bias) представляют собой неточности, проявляющиеся постоянно в одном и том же направлении. Они могут возникать из-за проблем с измерительными инструментами (например, оценочными шкалами, диагностическими критериями) или вследствие того, что инструменты использовались неправильно (напр., врач, систематически переоценивающий или недооценивающий суицидальный риск).

## СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ И СЛУЧАЙНАЯ ОШИБКА

### Проблема систематической ошибки

Систематическая ошибка влияет на достоверность (степень, до которой исследованию удалось измерить то, что первоначально планировали измерить), создавая систематические смещения (неслучайные) в сторону от предполагаемой истины (Guyatt и Rennie, 2002). Системная ошибка отличается от случайной. Вероятность возникновения случайной ошибки уменьшается по мере увеличения выборки, тогда как систематическая ошибка сохраняется независимо от ее размеров. Давайте рассмотрим мишени от (а) до (г) на рисунке А.6.2, где «яблочко» в центре обозначает истинное значение. В исследовании (а) видно, что систематическое отклонение от истинного значения было незначительным или полностью отсутствовало (незначительная или отсутствующая систематическая ошибка), таким же незначительным был и разброс (случайная ошибка). В исследовании (б) также отмечена незначительная систематическая ошибка, но более выражена случайная, и в (в) – значительная систематическая ошибка и маловыраженная случайная. В исследовании (г) мы видим выраженными, как систематическую, так и случайную ошибки.



Степень точности (недостоверность) называют также случайной ошибкой

Рисунок А.6.1 Схематическое представление случайной и систематической ошибок (Kabai, 2011a).

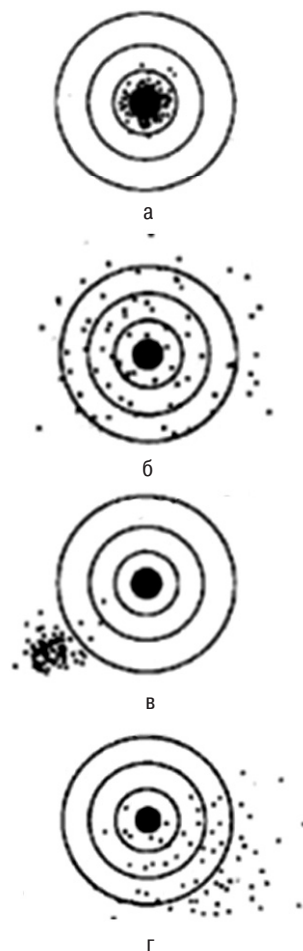


Рисунок А.6.2  
Примеры систематической и случайной ошибок в выборках данных (Kabai, 2011a):

а – без смещения и точно – верно;  
б – без смещения, но не точно – не верно;  
в – со смещением, но не точно – не верно;  
г – со смещением и неточно – не верно

### Поиск данных с незначительной систематической и случайной ошибкой

Наиболее полезными, при принятии клинического решения, являются данные с минимально систематической и случайной ошибкой. На Рисунке А.6.1 схематически представлены эти два вида ошибок. В Таблице А.6.1 показаны распространенные источники систематической ошибки и стратегии снижения влияния каждого из них, одновременно в Таблице А.6.2 представлены распространенные источники и стратегии снижения их влияния для случайной ошибки.

**Таблица А.6.1** Распространенные источники систематической ошибки и стратегии снижения их влияния

Источник систематической ошибки	Стратегия снижения влияния источника систематической ошибки
Разный прогноз в группе пациентов, принимающих лечение и в контрольной группе	Случайное распределение в терапевтическую и контрольную группы
Плацебо эффект	Пациенты не знают, в какую группу включены – активного лечения или контрольную
Лица, оказывающие медицинскую помощь, назначают дополнительное лечение	Лицам, оказывающим медицинскую помощь, не известно к какой группе относятся их пациенты
Систематическая ошибка, связанная с экспертами, оценивающими результаты	Эксперты не знают, какой статус оцениваемых ими случаев – контроль или активное лечение
Недоступность для последующего наблюдения	Последующее наблюдение над всеми или, по меньшей мере, над большей частью испытуемых, включенных в исследование

**Таблица А.6.2** Два наиболее распространенных источника случайной ошибки и стратегии уменьшения влияния каждой из них

Источник случайной ошибки	Стратегия снижения влияния источника случайной ошибки
Неточные измерительные инструменты	Повышение точности инструментов
Небольшой размер выборки	Увеличение размеров выборки

## ПОЛЕЗНЫЕ КОНЦЕПЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ

### Среднее значение

Для понимания большинства ключевых идей, используемых в доказательной медицине необходимо ориентироваться всего в нескольких основных статистических концепциях. Во-первых, вспомните основную кривую, или кривую Гаусса, которая отображает нормально распределение большинства аспектов природы, и которая может быть выведена математическим путем с использованием теории вероятностей. Наиболее распространенным является среднее значение случайной величины, представленное здесь греческой буквой мю ( $\mu$ ).

### Стандартное отклонение (СО)

СО представляет собой показатель вариабельности: он отражает степень вариабельности или «разброса» от среднего значения. Незначительное СО относительно средней величины указывает на распределение, при котором точки данных группируются близко друг к другу. Большое СО относительно средней величины указывает на распределение, при котором точки данных разбросаны в широком диапазоне. СО часто определяется как типичная величина, на которую случаи отличаются друг от друга. Ожидается, что два из трех случаев попадают в пределы плюс или минус одного стандартного отклонения от средней величины.

### СИСТЕМНАЯ ОШИБКА

Риск системной ошибки присутствует в каждом исследовании, даже в хорошо спланированных РКИ. Например, о положительных результатах значительно чаще сообщается в испытаниях профинансированных фармацевтической индустрией (78%), по сравнению с теми, которые не имели такой финансовой поддержки (48%), или оплачены конкурентами (28%) (Kelly et al, 2006).

### Величина эффекта

С помощью величины эффекта в научном исследовании можно измерить насколько большим является эффект от лечения, в целом сравнивая разницу между группами. Он представляет собой стандартизированную среднюю разность между двумя группами в исследовании. Технически, величина эффекта вычисляется, как соотношение разницы, обусловленной лечением к так называемому суммарному стандартному отклонению. Суммарное стандартное отклонение получают путем суммирования количественных данных, как из контрольной, так и из экспериментальной групп.

**Величина эффекта = [Среднее значение экспериментальной группы] – [Среднее значение контрольной группы] / [Суммарное стандартное отклонение]**

На Рисунке А.6.4 показано типичное представление данных экспериментального лечения в детской психиатрии с величиной эффекта, равной 0,73. Обратите внимание, что обе кривые значительно перекрываются.

Кривая нормального (Гауссовского) распределения, имеющего среднюю величину, обозначенную греческой буквой мю ( $\mu$ ), и стандартное отклонение, дельта ( $\sigma$ ), обозначенное разными оттенками. Обратите внимание, что чуть больше одной трети (34,1%) популяции этого распределения находится в пределах одного стандартного отклонения выше средней величины; при этом чуть больше трети (34,1%) расположено ниже средней величины. Лишь около 2% популяции находится в пределах 2 или более стандартных отклонений выше средней величины, и всего около 2% находится в пределах 2 или более стандартных отклонений ниже средней величины (Wikipedia).

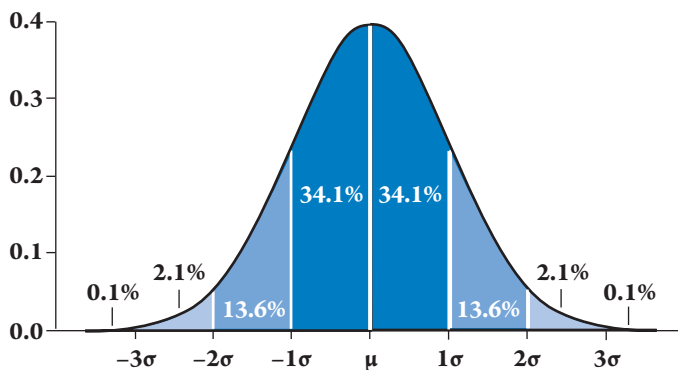


Рисунок А.6.3  
Кривая нормального (Гауссовского) распределения

### ПРИМЕР ВЕЛИЧИНЫ ЭФФЕКТА

В исследовании (McCracken и др., 2002) пытались установить – эффективнее ли атипичный антипсихотик (рисперидон) по сравнению к плацебо в уменьшении агрессии, приступов гнева или самоповреждений у детей с аутизмом в возрасте от 5 до 17 лет. Спустя 8 недель показатели раздражительности составили 11,3 (СО 7, 4) в терапевтической группе и 21.9 (СО 9,5) в контрольной. Какая в данном случае величина эффекта?

Величина эффекта =  $(11.3 - 21.9) / 9.5$ , что составляет 1.1. Это большая, высоко значимая величина эффекта. Величина эффекта больше 0.5 часто считается клинически значимой, однако меньший эффект также может иметь клиническое значение, если метод лечения можно легко применить к большой популяции (например, использование аспирина для профилактики инфаркта миокарда, величина эффекта здесь небольшая, но применительно к большим популяциям имеет существенное влияние на здоровье всего населения).

Более подробно посмотреть, как вычисляется суммарное стандартное отклонение можно на вебсайтах, посвященных статистике (например, <http://www.leeds.ac.uk/educol/documents/00002182.htm>). Величина эффекта делает акцент скорее на наиболее важном аспекте вмешательства, а не на статистической значимости, которая определяется, как величиной эффекта, так и размером выборки.

### Снижение абсолютного риска (САР)

Снижение абсолютного риска представляет собой величину, используемую для сравнения двух разных альтернатив: в какой степени один из методов лечения снижает риск специфического «плохого» исхода (подобно сохранению депрессии у депрессивных детей) по сравнению с альтернативным методом лечения и плацебо. Например, в Исследовании лечения депрессии у подростков (ИЛДП) на протяжении 12 недель, у 65.2% подростков, получавших плацебо, не было отмечено улучшения или значительного улучшения по сравнению с только 39.4% подростков, принимавших флуоксетин. Тем не менее, САР отсутствия улучшения среди молодых людей с большим депрессивным расстройством, принимавших флуоксетин, по сравнению с плацебо составил  $65.2 - 39.4 = 25.8\%$ . Другими словами, флуоксетин значительно снизил риск отсутствия улучшения: 25.8%, или в 1 случае из 4.

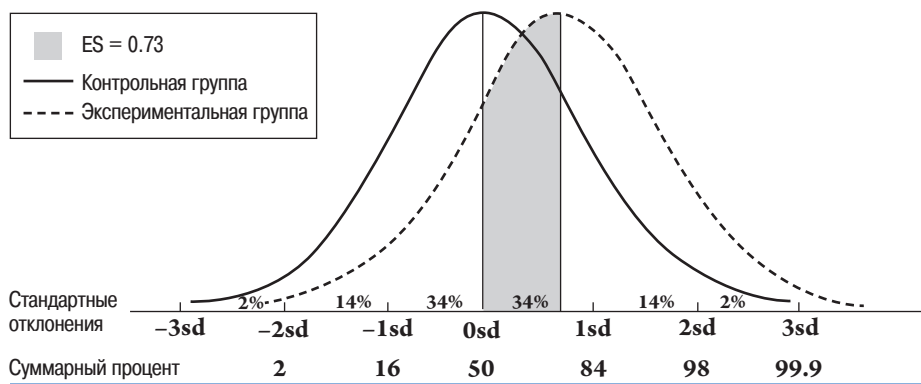


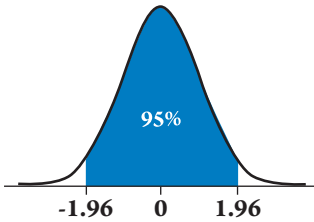
Рисунок А.6.4

Данные этого рандомизированного контролируемого исследования показывают, что по сравнению с контрольной группой в экспериментальной группе отмечено улучшение: она сместилась вправо на 0.73 единицы стандартного отклонения. Таким образом, величина эффекта составила 0.73.

### Доверительный интервал (ДИ)

Прежде чем начать с определения, для того чтобы лучше понять эту важную концепцию, следует привести конкретный пример. Предположим, что министр здравоохранения говорит вам, что обеспокоена по поводу депрессии у подростков и просит вас определить средний уровень (среднее значение) симптомов депрессии у 13-летних детей в большом городе. Вы беретесь за решение этой проблемы, начинаете осуществлять проект и просите 13-летних детей по всему городу заполнить опросник по симптомам депрессии. Среднее значение по результатам 49 заполненных опросников составляет 39.8. Вы рассчитываете стандартное отклонение и получаете цифру – 9.0. Министр здравоохранения хочет, чтобы вы, основываясь на данных 49 опросников, оценили насколько близко полученное вами среднее значение к истинному, называемому также популяционной величиной. То есть, если можно было оценить всех 13-летних детей в городе с помощью этой шкалы депрессии, то полученный результат был бы наиболее близким к истинному значению. Вы понимаете, что истинное значение или истинное значение популяции – полезная концепция, но в реальности, чаще всего практически невозможно провести тестирование всех детей. Могло случиться так, что по воле случая в вашу выборку попала большая часть несчастливых и необычно счастливых детей из всех проживающих в городе, даже если вам удалось избежать систематической ошибки (например, если бы вы отобрали детей из одной и той же школы, или учеников определенного класса).

Вы говорите министру, что среднее значение в вашей выборке составляет 39.8 и представляет собой грубую оценку. Министр, тем не менее, хочет знать больше и спрашивает: «Насколько оценка является грубой? Какое самое высокое истинное значение? Какое самое низкое?». Вы отвечаете: «Да, я могу назвать вам диапазон или интервал, но он зависит от того, как часто вы хотите, чтобы я был прав? Хотите, чтобы я был точен в 80% случаев? Или в 95%? Или даже в 99%? Чем больше вы



**Рисунок А.6.3**

Важный факт относительно цифры «1.96» в формуле для вычисления 95% доверительных интервалов: 95% области нормального распределения находится в пределах 1.96 единиц стандартного отклонения средней величины.

будете настаивать, чтобы мой ответ действительно содержал истинный результат для всей популяции, тем шире будет интервал». Министр попросила только о 95% доверительном интервале для вычисленного вами значения.

Теперь может помочь статистика. Она говорит нам, что хорошей оценкой для вычисления доверительных интервалов в нормальном распределении является следующая (где  $N$  – это число субъектов, генерирующих данные (49 в нашем случае), а  $SQRT$  означает квадратный корень):

**Доверительный интервал, верхняя граница = вычисленное значение +  $1.96 \times CO/SQRT N$**

**Доверительный интервал, нижняя граница = вычисленное значение –  $1.96 \times CO/SQRT N$**

Таким образом, доверительные интервалы составят:

$$DI_{\text{Верхний}} = 39.8 + 1.96 \times 9.0 / SQRT 49 = 39.8 + 1.96 \times 9.0 / 7 = 39.8 + 2.52 = 42.32$$

$$DI_{\text{Нижний}} = 39.8 - 1.96 \times 9.0 / SQRT 49 = 39.8 - 1.96 \times 9.0 / 7 = 39.8 - 2.52 = 38.28$$

Теперь у вас готов ответ министру.

В итоге доверительные интервалы выражены тремя цифрами, первая из которых – средняя величина, наша наилучшая оценка истинного значения. Две другие цифры обозначают верхнюю и нижнюю границы интервала. Чем более точными мы хотим быть, тем шире будет доверительный интервал: широкий интервал гарантирует, что корректная цифра находится где-то в его пределах. Доверительные интервалы очень важны, поскольку статистический анализ исследований основывается на базовой идее о том, что, несмотря на то, что наблюдение проводилось в

Мапп и соавт. в 2004 г. провели мета-анализ, для того чтобы оценить эффективность акампросата в достижении трезвости у алкоголиков. Они сообщили, что по результатам исследований 36.1% участников, принимавших акампросат, добились трезвости в течение 6 месяцев, по сравнению с 23.4% принимавших плацебо. Каким было NNT?

В данном случае  $NNT = 1 / (0.234 - 0.361) = 7.9$ . То есть, (число округлено до целого) необходимо будет пролечить акампросатом восемь пациентов, для того чтобы один дополнительный пациент воздерживался от употребления алкоголя в течение 6 месяцев по сравнению с теми, кто не получал лечения.

ограниченной выборке субъектов, подразумеваемая истина, выведенная в результате исследования, может быть применена по отношению ко всей популяции таких субъектов. Главная цель доверительного интервала – указать насколько точно или неточно выборка исследования оценивает истинное значение популяции. Таким образом, доверительные интервалы полезны и даже необходимы всякий раз, когда выводы, полученные в результате одного исследования, переносятся на более широкое множество. В первом примере, только 49 детей заполнили опросники по депрессии, но министр надеется обобщить результаты для всех, проживающих в этом городе 13-летних детей. Следует также отметить, что даже если вы разумно отобрали выборку (например, для того, чтобы избежать систематической ошибки – отобрали детей из очень разных школ из разных частей города), все равно остается проблема случайных изменений уровня депрессивных симптомов. Возможно,

абсолютно случайно, вам пришлось иметь дело с детьми с исключительно высокими или низкими уровнями депрессии, чем наблюдаются в генеральной совокупности детей этого возраста в городе, но даже в этом случае в вашей методике формирования выборки не было значимой систематической ошибки.



### Число пациентов, которых необходимо пролечить

Число пациентов, которых необходимо пролечить (Number needed to treat, сокращенно NNT), может быть использовано для цифрового обобщения эффективности специфического метода лечения, по сравнению с плацебо. NNT определяется, как количество людей, которых должны пролечить, чтобы избежать одного неблагоприятного исхода. Неблагоприятный исход имеет свои специфические критерии. Таким образом, низкое NNT (например, 3 или 4) указывает на эффективный метод лечения, потому что это лечение приводит к положительному результату у тех пациентов, у которых без лечения улучшения не будет. Типичными примерами удачного исхода могут быть: улучшение настроения или функционирования, часто обозначаемого пороговой точкой на шкале.

Отметьте, тем не менее, что NNT очень сильно зависит от барьера, который необходимо определить, для того, чтобы решить что произошло «улучшение» или «излечение». Насколько высоким или низким будет этот барьер, сильно зависит от NNT. Таким образом, читая статью и замечая NNT, отмечайте, какой барьер выбрали авторы.

Высокие NNT (например, 25, 30 и выше) свидетельствуют, либо о том, что метод лечения не очень эффективен, либо, что сложно достичь результатов. Например, если нужно, чтобы успешным исходом при депрессии у подростков был исход без единого симптома депрессии, то такого результата будет сложно добиться и соответствующее NNT будет более высоким, чем при более умеренном исходе.

### Число пациентов, которых необходимо пролечить, до причинения вреда

Число пациентов, которых необходимо пролечить, до причинения вреда (Number needed to harm, сокращенно NNH) позволяет сделать вывод, как часто, при использовании конкретного метода лечения, возникает определенное побочное действие. NNH определяется, как количество людей, которых мы должны пролечить с тем, чтобы одному человеку лечение нанесло вред, который не был бы причинен в том случае, если бы пациент принимал плацебо. Таким образом, высокое NNH указывает на безопасный метод лечения: много субъектов должны пройти лечение, до того момента когда одному из них будет причинен вред. Следовательно, принятие решения по рекомендации конкретного лечения будет требовать баланса между пользой (NNT) и риском (NNH).



Насколько высоким должен быть барьер, требуемый для исследователей, чтобы решить, что у подростка наступило «улучшение», когда они вычисляют NNT?

Более высокие барьеры приведут к повышению NNT, потому что меньшее число молодых людей преодолет его.



## ПОНИМАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПУТЕМ ИЗУЧЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В НЕМ СТАТИСТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

Теперь давайте рассмотрим результаты исследования, в котором изучались реакции детей и подростков с тревожным расстройством с помощью описанных основных статистических концепций. Это исследование носило название: Мульти-модальное исследование тревоги у детей и подростков (Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study (CAMS)).

В него были включены дети и подростки со многими разновидностями распространенных тревожных расстройств – генерализованная тревога, социальная фобия, расстройство, связанное с тревогой разлуки, и рандомизированы в четыре группы с разными терапевтическими стратегиями: только КПТ, только сертралин, сочетание сертралина с КПТ, и плацебо.

График, изображенный на Рисунке А.6.7, демонстрирует показатели Педиатрической шкалы оценки тревоги (Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS)) для каждой из четырех групп, получавших разные методы лечения. Показатели шкалы выше 13 баллов считаются признаком тревожного расстройства. В соответствии с данными этого исследования, наиболее эффективным является сочетание сертралина с КПТ. Планки погрешностей показателей PARS демонстрируют степень разброса этих значений. Верхняя планка погрешности представляет собой среднее значение плюс стандартная ошибка этого значения (рассчитанная как стандартное отклонение / квадратный корень числа участников), и нижняя планка погрешности – это среднее значение минус стандартная ошибка этого значения.

Также приведены более сложные методы расчета стандартной ошибки представленной планками погрешностей.

В этом случае, клиническая значимость влияния лечения на исход была оценена с помощью расчета величины эффекта для каждой из трех групп, в которых использовались вмешательства, в сравнении с группой плацебо: насколько каждая из этих трех групп вмешательств отличалась от группы плацебо по показателям шкалы PARS? Исходя из показателей улучшения по шкале PARS, которую авторы использовали для оценки уровня тревоги у детей, величина эффекта через 12 недель составила 0.86 для комбинированной терапии, 0.45 для группы в которой применялся только сертралин и 0.31 для группы с КПТ.

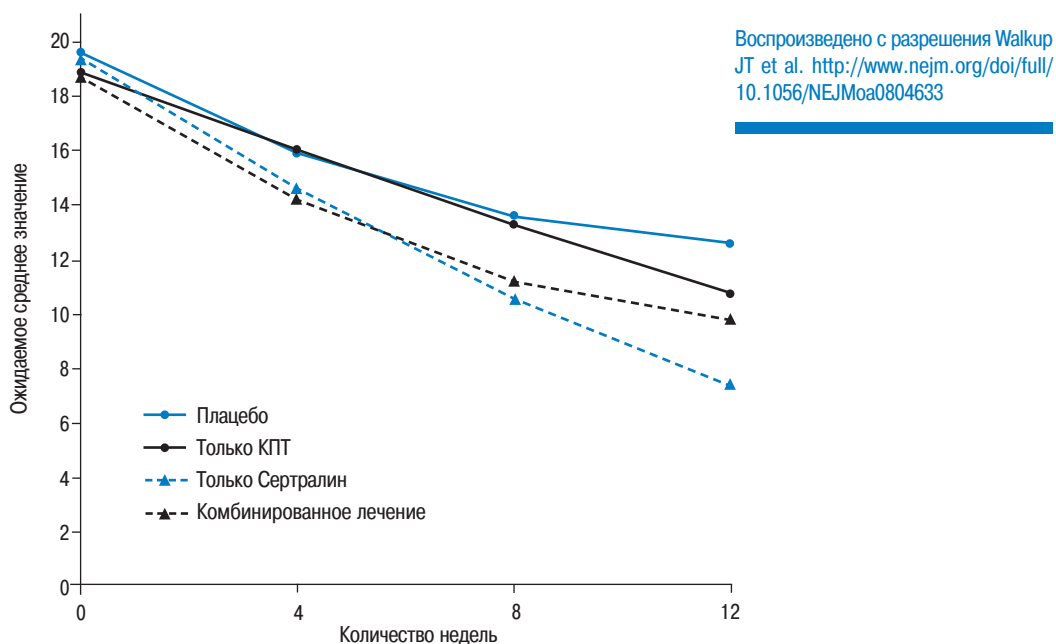
Авторы этого исследования рассчитали также число пациентов, которых необходимо пролечить. Напоминаем, что для того, чтобы рассчитать NNT, мы должны определить «барьер», который должен преодолеть каждый субъект. Чем выше барьер, тем труднее его преодолеть и, таким образом, он будет генерировать более высокий показатель NNT, тогда как более низкий барьер будет генерировать низкое NNT. В качестве барьера авторы определили, что у пациента должно

Число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы произошло одно нежелательное событие (NNH) равно единице разделенной на процентное соотношение пациентов, не подвергавшихся лечению минус процентное соотношение проходивших лечение.

В исследовании лечения подростков с депрессией (TADS) Team (2004) авторы сообщали, что у 11,9% пациентов, которые лечились только флуоксетином, отмечалось нежелательное событие, по сравнению с 5.4% для плацебо. Каким было NNH?

В данном случае  $NNH = 1 / (0,119 - 0,054) = 15,4$ . То есть, необходимо пролечить флуоксетином пятнадцать пациентов с депрессией, для того, чтобы у одного дополнительного пациента возникли осложнения, связанные с этим препаратом.

наступить улучшение или значительно выраженное улучшение в соответствии с показателями по шкале PARS к моменту завершения курса лечения, т.е. через 12 недель. Используя этот критерий, авторы подсчитали, что NNT при лечении только сертралином будет составлять 3,2, только когнитивно-поведенческой терапией – 2,8, а при сочетании обоих методов лечения NNT составило 1.7. Такие низкие значения NNT выглядят обнадеживающими, поскольку демонстрируют, что существуют эффективные методы лечения для большинства детей с тревожными расстройствами.



### Рисунок А.6.7

Результаты мультимодального исследования тревоги у детей и подростков, в котором дети с тревогой были рандомизированы в 4 группы с разными подходами в лечении

Авторы также воспользовались статистикой для того, чтобы убедить читателей насколько точным они были, и что полученные ими результаты не были случайной удачей, вызванной произвольными событиями, которые своим совместным влиянием привели к улучшению состояния у тех, кто принимал сертралин и КПТ. С этой целью, авторы рассчитали доверительные интервалы с 95% вероятностью и для каждого числа пациентов, которых необходимо пролечить. Доверительные интервалы с 95% вероятностью для рассчитанного размера эффекта в 0.86 составили от 0.56 до 1.15 для молодых людей принимавших комбинированное лечение – сертралин плюс КПТ, при сравнении с плацебо, что представляет собой хороший, сильный эффект в детской психиатрии. В соответствии с положениями Когейна (Cohen's (1988) conventions) размер эффекта 0.8 и выше указывает на большой эффект, 0.3 и меньше представляет собой незначительный эффект.

## ДОСТОВЕРНОСТЬ И НАДЕЖНОСТЬ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ – ОСНОВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ

Внедрение в собственную практику методов диагностики, используемых в научных исследованиях, имеет большое значение, поскольку может оказаться, что у ребенка, лечением которого вы занимаетесь и который, по вашему мнению, страдает

большим депрессивным расстройством, депрессивные симптомы сходны с теми, что были исследованы учеными, когда они тестировали методы лечения большого депрессивного расстройства. В таком случае вы можете уверенно переносить в свою собственную практику полученные ими результаты относительно того, что в лечении оказалось более эффективным.

Итак, насколько надежны процедуры, которые вы используете для идентификации синдромов у детей? Надежность, в первую очередь, означает, что при многократном использовании тест дает устойчивый результат. Например, если строго определенное, структурированное диагностическое интервью дает идентичные или схожие результаты при повторном применении через короткий промежуток времени после первого опроса, то это свидетельствует о том, что тест надежен (тест-ретестовая надежность). Надежность означает также, что тест приводит к одинаковым или очень похожим результатам при использовании разными исследователями у одних и тех же детей (надежность рейтинговых оценок).

Следующий важный вопрос – насколько достоверны диагностические системы, используемые вами для идентификации синдромов у детей? Достоверными считаются те диагностические системы, которые на самом деле измеряют то, что изначально требуется измерить. Например, достоверной диагностической системой для оценки тяжести депрессии, будет та, которая на самом деле измеряет тяжесть депрессии. Исследования, подтверждающие достоверность диагностической системы для оценки тяжести депрессии могут вклю-

чать данные, показывающие, что самоотчеты о тяжести депрессии, полученные от подростков, высоко коррелируют с отчетами от хорошо подготовленных интервьюеров, которые опросили подростков, используя эту же диагностическую систему. Диагностическая согласованность между структурированными диагностическими интервью, используемых в научных исследованиях, и клиническими оценками широко варьирует в зависимости от расстройства и для большинства их них остается низким или средним (Rettew, 2008).

### НАДЕЖНОСТЬ

Надежность – это согласованность, достигаемая с помощью измерительных инструментов (диагностических тестов или опросников) у разных индивидов, в разное время и разными врачами. Надежность измеряется с использованием каппа ( $\kappa$ ) статистики для индикаторных переменных (напр., диагноз) и коэффициента внутригрупповой корреляции (КВК) для непрерывных переменных (например, показатели шкалы). Общие величины для обоих колеблются от 0 (не больше чем случайность) до 1 (идеальное согласие). Надежность выше 0.5 приемлемая, а выше 0.7 превосходная.

### ДОСТОВЕРНОСТЬ

Достоверность представляет собой предел, до которого диагностическая система измеряет то, что необходимо измерить. Оценка достоверности часто бывает косвенной, и зависит от способности значения согласовываться с другими значениями одного и того же конструкта, или прогнозировать течение, исход, реакцию на лечение и т.п. Наиболее распространенными способами количественного определения, по меньшей мере, некоторых типов достоверности являются коэффициенты корреляции и факторные нагрузки.

Таблица А.6.3  
Примеры надежных измерительных инструментов\*

Расстройство	Инструмент
Тревожные расстройства, в том числе генерализованное тревожное расстройство и тревожное расстройство, вызванное разлукой	6. Скрининг связанных с тревогой эмоциональных расстройств у детей (Screen for Child Anxiety Related Disorders (SCARED)) 7. Смотри также Главы F.1 и F.2
Депрессивные расстройства, включая большое депрессивное расстройство и дистимию	8. Шкала депрессии Гамильтона (HAM-D-21) 9. Опросник Джона Хопкинса по депрессии у детей (HDCL-C) 10. Смотри также Главу E.1
Расстройство дефицита внимания и гиперактивности	11. Шкала СДВГ Свансона (SWAN ADHD) 12. Оценочная шкала для учителей и родителей SNAP – IV 13. Диагностическая шкала Вандербильта по СДВГ для родителей 14. Смотри также Главу D.1
Обсессивно-компульсивное расстройство	15. Оценочная шкала Йеле-Брауна для детей (CY-BOCS) 16. Смотри также Главу F.3
* Эти инструменты были разработаны и протестированы в Европе и США. Синдромы в странах, отдаленных от этих географических зон, могут существенно отличаться. Кроме того, необходимо помнить о том, что результаты, полученные после использования только одного инструмента, представляют собой лишь один аспект принятия решения или даже формулирования первоначальной гипотезы относительно диагноза; полезны также многие другие источники информации, такие как интервью с детьми, их родителями, а также данные анамнеза, медицинские и психиатрические записи.	

Таким образом, надежная и достоверная диагностическая система является важным основанием клинической практики. К сожалению, неструктурированные клинические интервью имеют плохую репутацию относительно надежности и достоверности диагностики психиатрических расстройств у детей. Осуществляющие диагностику интервьюеры, не следующие структуре, склонны делать скоропалительные выводы, часто не способны оценить важные коморбидные расстройства, и генерируют ненадежные диагностические результаты. Это большая проблема, но, в то же время, одна из тех, которые могут быть успешно решены.

### **Надежные и достоверные диагностические инструменты**

Создание надежных и достоверных диагностических систем сложная задача. Наиболее полезными средствами в создании таких систем являются специфические диагностические инструменты для отдельных классов расстройств. Вспомогательные диагностические средства свободно доступны в интернете и в высшей степени полезны в распознавании расстройств и оценке их тяжести, и, что не менее важно, служат критериями, которые могут позволить вам измерить изменения симптоматики по ходу лечения. Некоторые примеры таких инструментов для некоторых из наиболее распространенных расстройств можно найти в Таблице А.6.1

#### **Пример использования диагностических инструментов при оценке одного подростка**

Важное значение имеет «перевод» симптомов, описанных детьми, их родителями и учителями, в психиатрический синдром или, по меньшей мере, часть синдрома (субсиндромальное состояние). На этом этапе врач собирает уникальные жалобы ребенка и членов его семьи, переводит их в общепризнанное расстройство, стараясь во время этого избежать как можно большего числа источников ошибки. Возьмем, к примеру, Сэма, 14-летнего мальчика, родители которого жалуются, что он постоянно раздражителен и плохо спит. Он плохо успевает в школе и избегает социальных контактов. Совокупность его симптомов может соответствовать больше чем одному синдрому. Подростки могут становиться раздражительными, когда переживают тревогу или сопротивление, но раздражительность может указывать также на наличии аффективного расстройства; его социальная изоляция также может иметь много потенциальных источников. К счастью, широкодоступны недорогие и популярные оценочные инструменты, позволяющие уточнить диагноз (Таблица А.6.1).

В то время как эти инструменты позволяют нам рассмотреть крупным планом и более точно определить уровни симптомов в сферах, на которые указывают данные анамнеза, нам следует изменить масштаб и проверить Сэма на наличие других, менее очевидных синдромов, таких как подверженность травме или насилию, употребление психоактивных веществ, или наличие расстройства поведения, о котором он предпочитает не говорить нам.

В данном случае могут быть полезными скрининговые вопросы из общеизвестных универсальных инструментов для выявления психопатологии. Таким, широко применяемым, полу-структурированным интервью, предоставленным для публичного и некоммерческого использования, является шкала Kiddie-SADS (K-SADS) (Kaufman и др., 1997). Следует отметить, что K-SADS является не структурированным интервью (интервью, при проведении которого интервьюер дословно повторяет записанные вопросы), а скорее полу-структурированным, при котором у интервьюера есть возможность выбора из нескольких вопросов при оценке одной из сфер. Интервьюеру не нужно задавать все вопросы, он может остановиться, если собрал достаточно информации. Здесь приведены некоторые скрининговые вопросы шкалы K-SADS, разработанные для исследования возможного употребления алкоголя:

17. В каком возрасте вы впервые употребили спиртное?
18. Какой вид спиртных напитков вы предпочитаете?
19. Вы обычно употребляете спиртное в компании друзей, или в одиночестве?
20. Где вы обычно выпиваете? Дома? На вечеринке? Дома у друга? На улице? В баре?
21. Бывают ли какие-то особые моменты, когда вы выпиваете больше других? Школьная дискотека, или другие вечеринки?
22. В каком возрасте вы начали выпивать регулярно, скажем два или более раза в неделю?
23. Была ли на протяжении последних шести месяцев хотя бы одна неделя, когда вы как минимум дважды выпивали?

#### КАК ЛУЧШЕ ВСЕГО ОБСЛЕДОВАТЬ НА НАЛИЧИЕ ТРАВМЫ?

Здесь приведен пример, как в полу-структурированном интервью K-SADS формулируются вопросы по поводу травмы, но только после предварительного «разогрева» т.е. после того как будет собрана основная информация и ребенок успокоится. Обратите внимание, что надлежащее использование K-SADS требует специальной подготовки, кроме того в данном списке приведены только некоторые вопросы, касающиеся травмы (Kaufman et al, 1997)

##### 24. Травматические события

*Образец:* Я собираюсь спросить тебя о некоторых плохих вещах, которые часто случаются с детьми твоего возраста, и я хотел, чтобы ты рассказал мне, происходило ли что-либо подобное с тобой. Обязательно скажи мне, было ли это вообще, даже если это произошло всего один раз.

а. Автомобильная катастрофа: Попадал ли ты когда-либо в тяжелую автомобильную аварию? Что случилось? Ты пострадал?

б. Другие аварии: Случались ли с тобой какие-либо другие тяжелые аварии? Может велосипедная авария? Другие аварии? Что произошло? Ты пострадал?

в. Пожар: Был ли ты когда-либо на серьезном пожаре? Горел ли когда-либо твой дом или школа? Бывало ли так, что ты разжигал огонь, который потом нельзя было проконтролировать? Что произошло? Получил ли кто-либо серьезные физические травмы? Были ли там большие разрушения?

С этого места в K-SADS следуют вопросы, был ли ребенок свидетелем таких катастроф, как сильный ураган или насильственное преступление, домашнее насилие либо физическое или сексуальное насилие.

Для дальнейшей оценки авторы K-SADS предлагают четкое пороговое значение: если родители или подросток сообщают о более чем двух употреблении спиртного на протяжении недели в течение, как минимум, четырех месяцев. Четкие пороговые значения K-SADS, позволяющие «считать» симптом присутствующим, или отсутствующим также полезны, как и предложенные в ней вопросы. Они по своей сути ясные и прямые, при этом предоставляют интервьюеру много возможностей для получения необходимой информации. Специфичность вопросов K-SADS, четкие пороговые значения, а также наличие скрининговых вопросов очень помогают в работе врачам, чтобы повысить надежность и достоверность своих клинических интервью. Применение полного интервью требует специального обучения, и может оказаться нереальным во многих клинических условиях, но предлагаемые в нем вопросы и пороговые значения весьма полезны.

Сразу после завершения надежной и достоверной диагностической оценки подростка, возникает следующая задача – выбора метода лечения.



## ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

### Концепция пирамиды данных

Пирамида данных – удобный способ подведения итогов, относительно того, какие данные лучше – т.е. ближе всего к точному установлению истины. Выше всех, наверху пирамиды, размещены источники данных с наименьшей систематической и случайной ошибкой, как наиболее надежные. Пирамида представляет собой удобную форму представления перехода от сотен или даже тысяч источников «данных низкого уровня», таких как изучение конкретного случая, неконтролируемые исследования и даже мнения экспертов, справедливо расположенных ближе к основанию пирамиды – до относительно немногочисленных систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов, которые синтезируют все наиболее достоверные данные – обоснованно размещенных на вершине пирамиды. Поскольку существует много описаний случаев и других исследований с высокой вероятностью содержащих систематические и случайные ошибки, и совсем мало, синтезирующих достоверные доказательства, форма пирамиды – с широким основанием и острой вершиной, больше всего подходит в данном случае (Рисунок А.6.8).



Пирамиды – удобная форма представления разных видов доказательств, так как они широкие у основания и имеют узкую вершину. Наша цель – добраться к вершине, откуда открывается наилучший обзор, сводящий к минимуму деформирующие искажения и случайные ошибки



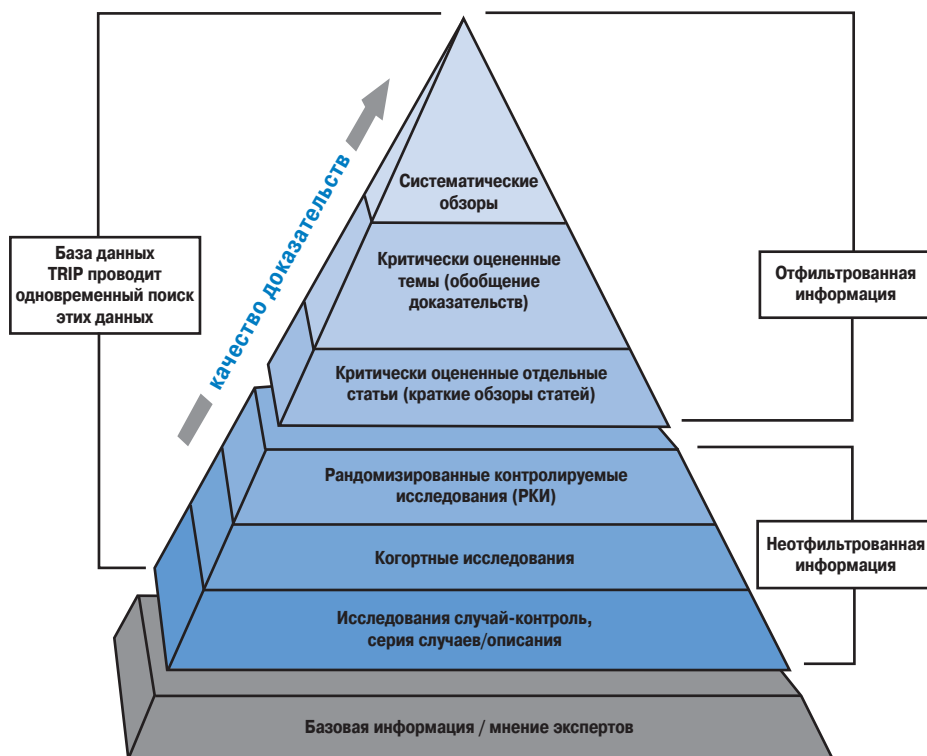
### Базовая информация

В нижней части пирамиды располагается базовая информация на определенную тему, такая как, например, нейрофизиология депрессии или аутизма, а также мнение опытных экспертов, представляющие собой слабые доказательства. Базовая информация служит только фундаментом для того, что может произойти: много чего может случиться на одном и том же основании. Так, например, если инструментальные исследования обнаруживают изменения кровотока во фронтальной кортикальной зоне при депрессии, то это не обязательно поможет нам подобрать наиболее эффективное лечение для депрессии.

### Мнение эксперта

Точно также мнение эксперта может быть абсолютно неверным. Может быть, его профинансировала фармацевтическая компания и он испытывает давление с ее стороны, и поэтому выступает в поддержку конкретного лекарственного препарата. Возможно, этот эксперт стыдится отрицательных результатов, или для него очень важно, чтобы результаты получились именно положительными, и

**Рисунок А.6.8** Пирамида доказательств, где наивысшее положение означает больше свободы от систематической и случайной ошибок



Источник: Университет Калифорния, Сан Диего, библиотечная система и ее база данных TRIP, в которой использованы «фильтры» (компьютерные программы), которые отбирают опубликованные данные наиболее свободные от систематических и случайных ошибок.

он подсознательно искажает их в сторону положительных, или просто лояльно относиться к определенному методу лечения, поскольку он ему хорошо известен. Суть в том, что мнение одного эксперта не подтвержденное систематическими данными, при сборе которых использовалась общепризнанная методология, представляет собой слабое доказательство. Как сказано в известной шутке: «Богу верим. Все остальные – предоставьте доказательства».

### **Серия случаев**

Серия случаев и описания случаев также находится близко к основанию пирамиды. Отдельный практикующий врач изучает отдельный случай, назначает лечение, и затем оценивает результаты – все это в высокой степени подвержено систематической ошибке. Серия случаев представляет собой слабое доказательство, поскольку отсутствовала контрольная группа, хотя полученные данные могут быть полезны исследователям, создающим гипотезы для дальнейших исследований.

### **Исследования случай-контроль**

С помощью исследования случай-контроль можно выявить связь между подверженностью воздействию фактора риска и исходом. В исследованиях такого типа исход заранее известен, например, суицидальное поведение у подростков. Исследователь формирует контрольную группу, в которую входят индивиды без данного исхода, но с теми же характеристиками, что и в группе с известным исходом, и сравнивает подверженность воздействию факторов риска в этих группах. С использованием данной методологии было установлено, что наличие и доступность оружия ассоциируется с повышенным риском суицидального поведения у подростков (Brent и др., 1993). Эти данные могут быть использованы при обсуждении с родителями потенциального суицидального поведения подростка.

### **Когортные исследования**

Когортные исследования могут оказаться полезными при демонстрации связи между воздействием специфического фактора риска и предполагаемым исходом в перспективе. В данном случае выборка производится по фактору риска, а не по исходу. Так, например, известно, что у детей подверженных определенным видам насилия более высок риск возникновения депрессии. В некоторых когортных исследованиях используются большие базы данных, включающие иногда всех проживающих в стране детей, посредством чего генерируется большая статистическая мощность (способность выявлять даже незначительных эффект).

### **Рандомизированные контролируемые исследования**

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) являются главными строительными блоками более высоких уровней пирамиды. Благодаря произвольному набору контрольной группы и преднамеренному «ослепению» субъектов испытаний, осуществляющих лечение врачей, и экспертов относительно распределения в контрольную группу или группу активного лечения,

РКИ обладают уникальными возможностями. Более высокие уровни пирамиды разработаны для того, чтобы обнаруживать ограничения данных РКИ, т.е. отсеивая результаты плохо проведенных РКИ, одновременно объединяя данные многочисленных хорошо выполненных РКИ, с тем, чтобы набрать как можно большее число исследованных субъектов и таким образом свести к минимуму случайную ошибку. Опасайтесь игнорирования неопубликованных РКИ.

### Критическая оценка

Путем критической оценки исключаются данные исследований с существенными изъянами. Возможно, дефект таких исследований заключался в том, что они, например, были недостаточно «слепыми» для экспертов, или был связан с тем, что значительная часть выборки не подверглась необходимому длительному наблюдению. Если такие явления имеют место, то это значит, что результаты таких исследований могут содержать значительные системные ошибки, и поэтому они исключаются. Теперь результаты отдельных критически оцененных исследований одного и того же направления, о которых известно, что они не являются источником явной систематической ошибки, могут быть объединены с целью увеличения размеров выборки, что позволяет уменьшить вероятность случайной ошибки. Если вы располагаете достаточным количеством времени, то можете при оценке того или иного исследования использовать соответствующие контрольные списки, такие, например, как Единые стандарты представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний ((CONSORT) Consolidated Standards of Reporting Trials).

Последовательная схема на рисунке А.6.9 демонстрирует ключевые этапы проведения РКИ, о которых следует помнить при чтении статей. Иногда, например, автор может описывать исследование как «рандомизированное», хотя из раздела, посвященного методологии ясно, что включение в испытание не было по-настоящему случайным. При проведении РКИ существует достаточно много потенциальных источников систематической ошибки, но у большинства практических врачей просто нет достаточно времени, желания, статистического или исследовательского опыта, чтобы детально изучать публикации, посвященные РКИ. Критическая оценка предполагает пристальное изучение каждого этапа исследования, чтобы убедиться в отсутствии систематических ошибок на пути к окончательному результату. Усовершенствовать навыки критической оценки можно с помощью посещения курсов по доказательной медицине или став членом журнального клуба для заинтересованных лиц.

### ПОИСК ИНФОРМАЦИИ НА PSYCINFO

PsycINFO – прекрасная база данных для поиска таких конструктов, как «буллинг» или «идентичность», поскольку содержит тезаурус индексационных терминов. Например, если задать поиск по термину «буллинг», то база данных выдаст слева от ссылок на рефераты статей список индексных терминов вместе с указанием количества ссылок.

Индексные термины:

1. Буллинг (2808)
2. Виктимизация (1175)
3. Агрессивное поведение (845)
4. Взаимоотношения со сверстниками (543)
5. Школы (437)
6. Следующие 5

Кликнув кнопкой мышки по гипертексту на вебсайте, вы получаете краткие обзоры статей, доступных бесплатно. Используйте вкладку «Advanced Search» (расширенный поиск) для поиска по термину «буллинг», а также выберите «Only Show Content Where...» (показать только содержимое с...), чтобы выбрать в выпадающем меню «Treatment Outcome/Randomized Controlled Trial.» (исход лечения/рандомизированное контролируемое испытание). Это уменьшит количество ссылок с 2808 до 10 (по состоянию на 28.10.2011 г.)

Для того, чтобы поупражняться постарайтесь найти все рандомизированные исследования, в которые исследовалось влияние релаксационного тренинга у подростков.

### **Обобщение данных и систематические обзоры**

При обобщении данных объединяются результаты оригинальных РКИ, прошедших критическую оценку на наличие источников возможных ошибок. Объединение данных позволяет снизить вероятность случайной ошибки и получить более точный результат.

И наконец, систематические обзоры представляют собой по-особому организованный метод синтеза данных, основанный на согласованных стандартах. В этой методологии используются хорошо обоснованные научные методы объединения данных и обоснования выводов. Возможно, наилучшим примером данной методологии может служить электронная версия систематических обзоров Кохрановской библиотеки. Данная методология прозрачна – т.е. читатель всегда может проверить, как были получены результаты. Мета-анализ – это разновидность систематического обзора, при котором рассматриваются результаты нескольких исследований, для того, чтобы прийти к единой оценке размера эффекта или NNT.

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРНЕТА И ПИРАМИДЫ ДЛЯ ПОИСКА ЭФФЕКТИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ**

### **Использование интернета для ответа на вопросы, относящиеся к вашей практике**

Старайтесь сохранять интерес к приобретению новых знаний, выполняя клиническую работу: задавайте вопросы, имеющие отношение к пациентам, которыми вы занимаетесь в настоящее время. Это значит, что нужно задавать вопросы, относящиеся к конкретному случаю и пытаться найти на них ответы, используя интернет для просмотра опубликованных статей по данному вопросу, фокусируясь на результатах исследований, свободных от систематических и случайных ошибок.

Первый шаг – формулировка вопроса. Лучше всего начать следующим образом: «Какие есть доказательства, что ... ?». Это гарантирует, что будет получен ответ на вопрос – либо окажется, что не существует никаких доказательств, в таком случае ответ будет «никаких», или вам удастся найти, по меньшей мере, некоторые доказательства.

Цель любого поиска – практический результат, достаточно хороший, чтобы повлиять на оказание помощи без претензии на то, чтобы быть окончательным в пределах доступного времени и ресурсов. Технология позволяет проводить поиск надежных и достоверных результатов в базах данных. Программное обеспечение сайта «PubMed» – интернет сайта Национальной медицинской библиотеки США, делает поиск легким и целенаправленным. PubMed поддерживается правительством Соединенных Штатов и бесплатен для пользователей, а также не требует подписки. PsyINFO – интернет сайт психологических исследований, поддерживается Американской психологической ассоциацией и бесплатно предлагает своим пользователям рефераты и краткие обзоры статей. CENTRAL – электронная база контролируемых исследований Кохрановской библиотеки находится в Соединенном Королевстве. CENTRAL – это аббревиатура The Cochrane Central Register

of Controlled Trials (Кохрановский центральный реестр контролируемых исследований), он содержит обзоры около 700 000 контролируемых исследований, как с PubMed, так и с EMBASE – базы данных, особенно часто упоминаемой в европейских журналах. EMBASE доступна только для подписчиков и финансируется Elsevier корпорацией, которая находится в Амстердаме. Поиск информации, касающейся медикаментов лучше начинать с PubMed, в этой базе данных можно найти публикации результатов исследований, которые не относятся к РКИ. PsycINFO – лучше всего для вопросов, касающихся психологических проблем. CENTRAL – база данных, содержащая информацию исключительно о результатах РКИ.

### **Терри: десятиминутный поиск решения для мальчика, страдающего СДВГ с преимущественным нарушением внимания**

Детский психиатр пытается помочь десятилетнему мальчику с невнимательным типом СДВГ (СДВГ-1). Исходя из результатов шкалы SWAN (Таблица А.6.3), заполненной его учителем, для достижения существенного улучшения мальчику необходимо принимать метилфенидат 15 мг три раза в день (по оценке учителя мальчик по первым трем вопросам SWAN, касающимся невнимательности, набрал меньше 9 баллов). Однако он на этой схеме лечения значительно потерял в весе, поэтому ее необходимо отменять. Родители на данный момент обеспокоены и активно ищут решение: «Может существуют какие-то другие методы?» Детский психиатр хочет назначить другое лекарственное средство, но не стимулятор или атомоксетин, так как они подавляют аппетит. Наш доктор вспоминает, что достаточно эффективным в лечении мальчиков, страдающих СДВГ с ОВР и симптомами гиперактивности/импульсивности, был гуанфацин. Но эффективен ли этот препарат при СДВГ-1? Имеются ли доказательства эффективности гуанфацина у десятилетних мальчиков с СДВГ-1? И если он эффективен, то какой у него размер эффекта?

1. Рациональнее всего начать с PubMed. Заходим на сайт, щелкаем на “Advanced”, выбираем в меню “MeSH term” (MeSH означает – предметные рубрики), в поисковом окне набираем на клавиатуре “attention deficit hyperactivity disorder” (синдром дефицита внимания с гиперактивностью) и нажимаем “Search” (поиск).

В результате мы получили слишком много ссылок, которые невозможно просмотреть самостоятельно – более 16 000! Нам необходимо каким-то образом уменьшить их количество, выбирая только те результаты, которые находятся на вершине пирамиды, что позволит нам ознакомиться с *наилучшими* данными. Дальше показано, как это сделать.

2. Начните с вершины пирамиды: найдите любые опубликованные мета-анализы. Вернитесь к поисковой странице, и после повторения предыдущего шага в поисковом окне наберите “guanfacine” (гуанфацин) “AND” (и) “All Fields” (все поля), после чего снова нажмите “Search” (поиск). В результате мы получаем 94 ссылки. Теперь щелкните на “Limits” (ограничения) и выберите “Meta-Analysis” (мета-анализ) и в новом меню щелкните на “Search” (поиск). Выпало две ссылки, однако мальчик не относится к исследованной популяции ни в одной из статей: одна из них касается взрослых, другая посвящена мальчикам, страдающим

СДВГ с тиками, но у нашего пациента СДВГ без тиков. Нам явно необходимо расширить поиск.

3. Опускаемся на пирамиде на одну ступеньку вниз к РКИ и в окне «Limits» меняем «Meta-analysis» на «Randomized controlled trials» (рандомизированные контролируемые исследования) и появляется 9 статей.

Прямое отношение к десятилетнему мальчику имеют только статьи 4 и 5, и только 5 статья доступна бесплатно в полном объеме (Biederman и др., 2008). Эта статья профинансирована фармацевтическими компаниями, что является потенциальным источником систематической ошибки и касается гуанфацина с пролонгированным действием, который стоит дорого и недоступен данному пациенту. Однако быстрый поиск в интернете показал, что период полувыведения гуанфацина у детей и подростков составляет 13-14 часов, что позволяет предположить, что доступный препарат (сам по себе гуанфацин) может походить на действие пролонгированного, если принимать его как минимум два раза в день (Strange, 2008).

Насколько большим был эффект гуанфацина в отношении симптомов невнимательности при комбинированном типе СДВГ у исследованных детей? Авторы отмечают, что «величина эффекта в терапевтических группах, рассчитанный с помощью «post hoc» анализа составил 0.58, 1.19 и 1.34 для групп с дозами от 0.05 до 0.08 мг/кг, от 0.09 до 0.12 мг/кг и от 0.13 до 0.17 мг/кг соответственно». Однако данная величина эффекта касалась изменения общих показателей СДВГ (симптомов невнимательности и гиперактивности/импульсивности). К счастью авторы объясняют, что во всех терапевтических группах отмечено значительное улучшение оценок по субшкалам гиперактивности/импульсивности и нарушения внимания оценочной шкалы ADHD-RS-IV по сравнению с плацебо. Среднее изменение относительно исходного уровня по гиперактивности/импульсивности в группе плацебо и терапевтических группах с дозами 2 мг, 3 мг и 4 мг составило -4.06, -6.94, -7.09 и -9.46 соответственно. Среднее изменение относительно исходного уровня по нарушению внимания составило -4.78, -8.46, -8.71 и -9.51 соответственно. Несмотря на то, что не представлена величина эффекта, относительно лишь изменений невнимательности, данные свидетельствуют о том, что она будет как минимум эквивалентна совместной величине эффекта, по невнимательности и гиперактивности/импульсивности.

Можно сделать вывод, что десятилетний мальчик, страдающий СДВГ с преимущественным нарушением внимания, может отреагировать существенным уменьшением симптомов при применении гуанфацина в дозировке от 1.0 до 1.5 или 2.0 мг 2 раза в день.

### **Интернет стратегии для поиска информации о широких тематических областях**

Представьте себе, что вам вместо поиска данных по конкретному клиническому вопросу необходимо написать для вашей страны руководство по лечению детей и подростков, страдающих шизофренией. В данном случае вас будет интересовать один вопрос: «Какие существуют доказательства эффективности методов лечения шизофрении у детей и подростков?». Начните с поиска самых современных,



релевантных данных, полученных в рандомизированных исследованиях. Проведите поиск исследований, посвященных лечению шизофрении у детей и подростков, на PubMed. Здесь показано, как это сделать (обратите внимание, что количество ссылок будет меняться по мере добавления новых исследований).

1. *Найдите предметную рубрику для темы вашего поиска.*

Для этого, пользуясь раскрывающимся меню, измените условия поиска, выбрав “MeSH”, после чего в поисковом окне PubMed напечатайте “Schizophrenia”. Это означает, что теперь вы просматриваете *предметные рубрики* (Medical Subject Headings), используемые в Национальной медицинской библиотеке США. Эти рубрики используются для категоризации каждой опубликованной в медицинской литературе статьи, что позволяет отыскать все из них, посвященные одной теме. В данном случае найдены несколько (12) MeSH-терминов, каждый из которых содержит в заглавии или в описании слово “schizophrenia”.

2. *Отправьте релевантные термины в конструктор поисковых запросов, добавив к ним логическую команду “OR”. Останется только 6, так как остальные 6 касаются необычного протеина. После отбора этих 6 кликните на “Add to Search Builder” (добавить с конструктор запросов)*

3. *Поместите укороченную версию основного концепта в качестве текстовой фразы в поисковое окно, добавив к ней “OR”, т.е. в данном конкретном случае добавьте “Schizophren” в сочетании с логическим оператором “OR”. Данный шаг позволит обнаружить все статьи, содержащие в заглавии или кратком описании слово, начинающееся с сочетания букв “Schizophren”. Этот дополнительный термин может помочь найти статьи, которые не были корректно классифицированы с помощью одного из MeSH-терминов, как содержащие информацию о шизофрении, а также статьи, использующие такие термины, как “schizophrenic” или “schizophrenics”.*

4. *Проведите поиск в базе PubMed с использованием этой “OR” цепочки терминов. В результате получится 125889 ссылок. В этот момент необходимо сделать поиск более специфичным и сократить этот огромный список, чтобы остались наиболее релевантные ссылки.*

5. *Кликните на “Limits” и выберите “Children 0 to 18” (дети от 0 до 18). Останется 22545 ссылок.*

6. *Кликните на “Limits” и выберите “Meta-analysis” и “Randomized controlled trial”. Останется 945 ссылок. Просмотр такого количества ссылок может быть вполне разумным, если руководство пишется для целой страны. Два или три человека могут бегло осмотреть заглавия и рефераты, и отобрать наиболее значимые. В качестве альтернативы, вы можете вернуться к “Limits” и выбрать “Published in last 5 years” (опубликованные за последние 5 лет),*

#### ПОИСК В БАЗЕ ДАННЫХ CENTRAL КОХРАНОВСКОЙ БИБЛИОТЕКИ

Поиск в базе CENTRAL по ключевому слову «bullying» позволяет получить 36 ссылок. Все они касаются РКИ, в которых изучался буллинг. Одно из них, например, проведенное в Австралии в 2009 году, продемонстрировало обнадеживающие результаты, однако, аналогичный поиск РКИ по теме «bullying» в PsycINFO не указал на это исследование (Bery K and Hunt CJ (2009 Evaluation of an intervention program for anxious adolescent boys bullied at school. Journal of Adolescent Health 45:376-382).)

База данных CENTRAL полезна при поиске РКИ со всего мира и позволяет каждому бесплатно получить доступ к рефератам статей.



еще больше сокращая количество ссылок. Имейте также ввиду, что многие ссылки касаются только взрослых, а не детей и подростков, и поэтому их можно сразу опустить

Здесь приведен альтернативный вариант, на тот случай, если вы ограничены во времени и не имеете возможности просмотреть так много ссылок:

1. Вернитесь к шагу 1, обратите внимание, что среди MeSH-терминов есть “Schizophrenia, childhood” (шизофрения, детство). Отправьте в поисковое окно “Schizophrenia, childhood” [MeSH], чтобы поисковая машина осуществила поиск только по этому MeSH-термину. Машина выдает 1434 ссылки.
2. Теперь примените к ним ограничения “Meta-analysis” или “Randomized controlled trial”. Остается 8 ссылок. Эти ссылки обязательны для прочтения, однако, поисковая машина видимо устранила слишком много.
3. Возвращаемся к шагу 2 и применяем к 1434 ссылкам ограничение “Last 10 years” (последние 10 лет). Остается 59 ссылок. Беглый просмотр обнаруживает целый ряд статей, непосредственно относящихся к теме с та-

### НЕ ОТСТАВАТЬ ОТ ДОСТИЖЕНИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Ежедневно во всем мире публикуется более 5000 биомедицинских статей и результаты более чем 100 испытаний методов лечения, и их количество постоянно растет. Уследить за таким обескураживающим потоком информации очень сложно. Облегчить себе эту задачу вы можете, бесплатно подписавшись на сайте Evidence Updates., который ведет BMJ Group и McMaster University's Health Information Research Unit. Эти организации сотрудничают в сфере предоставления врачам доступа к наиболее качественным, соответствующим их профессиональным интересам, современным данным исследований, и таким образом поддерживая принятие клинических решений на основе доказательной медицины. Этот сервис ежегодно сканирует больше чем 120 медицинских журналов, и более 50 000 статей, оценивая их относительно достоверности и надежности, и регулярно рассылает своим подписчикам по электронной почте ключевые статьи по их специальности.

кими заглавиями, как «Влияние клозапина и оланзапина на плотность нейронов коры головного мозга при шизофрении, начинающейся в детском возрасте», и «Преимущественно локальная, а не общая асимметрия при шизофрении, начинающейся в детском возрасте». Обратите внимание на существенное уменьшение количества ссылок, свидетельствующее о том, что (о чем сообщает нам сайт PubMed) MeSH-термин “Schizophrenia, childhood” является преимущественно историческим термином, так как полученные 59 ссылок за последние 10 лет кажутся наиболее значимыми и интересными.

Главное послание состоит в следующем – стратегии поиска информации должны оставаться ясными и прозрачными. Кроме того, необходимо всегда оценивать к какому количеству результатов они приводят; это всегда позволит вам приспособить поиск к вашим целям, интересам и времени.

Держите в поле зрения, к какому количеству результатов приводит стратегия в контексте цели вашего поиска: можно ли осуществить просмотр всех результатов и соответствуют ли они вашим целям? Если вы чувствуете, что они не поддаются обработке (слишком много ссылок и очень мало времени), продолжайте отсеивать новые результаты с помощью дальнейших ограничений. Если вы видите, что они неудовлетворительны, поменяйте вашу первоначальную стратегию поиска на более чувствительную. В нашем примере, добавление укороченного

термина “Schizophren” добавило более 20 000 ссылок. В качестве еще одной альтернативы можно кликнуть на гипертексте “Related citations” внизу цитат, которые выглядят особенно полезными; компьютерная программа приведет целый ряд цитат, сходных с темой цитаты, которую вы посчитаете полезной.

## КЛАССИКА ДМ И «ВОПРОС, НА КОТОРЫЙ МОЖНО ОТВЕТИТЬ»

«Классика Доказательной Медицины» (EBM classic) – фраза, которую мы используем в отношении подхода, первоначально разработанного Дэвидом Сакеттом и его коллегами из университета Макмастера в Канаде, а позже и по отношению ко многим другим сайтам. Они проделали фундаментальную работу относительно обсуждаемого здесь подхода. Тем не менее, мы отделяем наш подход, который адаптирован к реальности выполнения работы в детской психиатрии, от «классики ДМ» – подхода, который первоначально был разработан для внутренних болезней. Важно помнить о том, что «классика ДМ» является главным предшественником того, о чем здесь говорится.

**Рисунок А.6.9** Последовательная схема РКИ, демонстрирующая, какие этапы проходят субъекты исследования



Хорошим началом оценки качества исследования может быть проверка его этапов, описанных в статье. Постарайтесь представить какие систематические ошибки могут иметь место на каждом этапе (например, недостаточная рандомизация, систематическая ошибка, связанная с последующим наблюдением за двумя группами или «ветвями», и т.п.)

Источник: British Dental Journal 186: 258 (1999) [http://www.nature.com/bdj/journal/v186/n5/fig\\_tab/4800081a\\_F1.html](http://www.nature.com/bdj/journal/v186/n5/fig_tab/4800081a_F1.html)

«Классика ДМ» может быть кратко представлена в виде пятиступенчатой модели:

1. Формулировка вопроса, «на который можно ответить», о клинической ситуации у определенного пациента, обычно начинающегося с фразы: «Какие есть доказательства, что...» применение определенного вмешательства при сравнении с другим вмешательством или плацебо приведет к определенному результату? Такую последовательность вопросов иногда еще называют PICO вопросами (аббревиатура от последовательности английских слов Patient/Intervention/Comparison/Outcomes – пациент/вмешательство/сравнение/исходы).
2. Поиск доказательств для ответа на PICO вопрос.
3. Критическая оценка данных – осуществляется постановкой вопросов о том, насколько хорошо было проведено исследование.
4. Интеграция клинической оценки и параметров пациента с доказательствами с целью принятия решения о назначении лечения
5. Оценка результата.

«Классика ДМ» применима также к таким важным проблемам, как специфичность и чувствительность диагностических тестов, и практическое использование результатов исследований.

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПРАКТИКА И МЕСТНАЯ КУЛЬТУРА

Культура (без определения наших целей) является важным фактором, по-особому влияющим на то, как воспринимаются врачами и пациентами, обсуждаемые в этой главе идеи. К таким культуральным аспектам относятся убеждения и ценности, подходы в воспитании детей, роль расширенной семьи, а также влияние интернета.

### **Убеждения и ценности**

Убеждения относительно лечения психических заболеваний имеют очень важное значения, и врач, стремясь к тому, чтобы были одобрены и приняты эффективные вмешательства, должен понимать эти особенности. В обществе, в котором более выражены явления стигматизации психически больных, большие трудности могут возникнуть уже даже при попытке убедить ребенка и его семью пройти первичный психиатрический осмотр. Даже если они согласятся на это, то может оказаться, что им будет очень сложно принять диагноз, равно как и предложенное лечение. В некоторых культурах психические заболевания традиционно считаются духовными проблемами, и, следовательно, на первом месте стоит духовная помощь. Семья может соглашаться на лечение только после получения одобрения духовного целителя. В одном из таких случаев, направляя на госпитализацию страдающего психозом подростка, с целью изгнания заболевания, турецкий духовный целитель

изготовил для него амулет – магическое ожерелье из оберточной бумаги и кусков ткани. В процессе лечения подросток открыл амулет. В нем он обнаружил только одно нацарапанное слово: *Haldo!*

Клиенты все еще надеются найти быстрое магическое исцеление. Иногда очень сложно объяснить и добиться, чтобы они приняли факт, что хорошее лечение требует длительного времени, а также убедить принимать медикаменты, не смотря на их побочные эффекты. В культурах, где люди при возникновении проблем в первую очередь советуются со своими соседями или родственниками и полагаются на собственный опыт или опыт третьей стороны, рекомендуемое врачом доказанное лечение может не всегда совпадать с советами соседей и часто приобретает статус «не используемого» (соседскому ребенку стало лучше от другого лекарства, поэтому то, что рекомендует врач, неправильно).

### **Мнения, касающиеся подходов в воспитании детей**

Предположение, что «мальчики обычно демонстрируют высокую двигательную активность» может служить причиной, из-за которой семья отказывается от медикаментозного лечения СДВГ, потому что родители считают, что медикаменты тормозят ребенка и делают его «ненормальным». Другое распространенное убеждение, что «дети не могут принимать лекарство длительное время». Из-за этого также часто прерывается лечение. Или, «бабушка говорит, что его отец, когда был ребенком, тоже так себя вел, а теперь с ним все нормально. Вы уверены, что ребенка нужно лечить?»

### **Роль расширенной семьи**

В традиционных культурах ответственность за принятие решения о лечении могут брать на себя дедушки, бабушки или старшие братья и сестры. Они могут не позволить родителям согласиться на рекомендуемое лечение. В некоторых случаях родители, которые верят в доказанное лечение, сталкиваются с конфликтом лечения тайком. Другие члены семьи могут, исходя из собственного мнения, оспаривать назначенные дозы.

### **Влияние интернета**

Родители или подростки могут отказываться от лечения, обращаясь за советом в интернет. Однако интернет может, как информировать, так и дезинформировать. Пациенты и их родственники в большинстве случаев находят дезинформацию, а не рекомендации. Например, они могут набрать слово в Google и прочитать то, что им выдаст поисковая машина. Чаще всего в найденной таким образом информации внимание акцентируется на побочных эффектах, возражениях по поводу медикаментозного лечения психических заболеваний и игнорируется польза. Соблюдения лечения можно добиться, предоставляя родителям и подросткам информацию об интернет сайтах с менее выраженными системными ошибками и более точной и полной информацией.

Подводя итог, можно сказать, что ключевая роль врача заключается в понимании, как культуральных аспектов убеждений и ценностей его пациентов, так и фундаментальных принципов эпидемиологии и клинических исследований, изложенных в первой части данной главы. Сущность доказательной медицинской практики состоит в успешном соединении обеих этих сторон применительно к пациенту и его семье.