



журнал имени

П.Б. ГАННУШКИНА

№5 | том 14 | 2012

психиатрия и психофармакотерапия



# Более половины пациентов, страдающих шизофренией, не соблюдают рекомендуемый режим терапии<sup>1</sup>



По сравнению с пероральными препаратами лечение пролонгированными инъекционными антипсихотиками позволяет:

- пациентам дольше оставаться на терапии<sup>2</sup>
- улучшить показатели социального функционирования<sup>2</sup>
- снизить частоту госпитализаций<sup>2</sup>



**Ксеплион** - новый пролонгированный, инъекционный препарат для введения **1 раз в месяц**<sup>3</sup> – помогает контролировать основные симптомы заболевания<sup>4,6</sup>, снижает риск рецидива<sup>4</sup> и дает Вашим пациентам шанс сохранить свое будущее

Перед назначением внимательно прочитайте инструкцию по применению препарата Ксеплион



Профилактика рецидивов, основа для будущего



Подразделение ООО «Джонсон & Джонсон»  
Россия 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2  
Тел. (495) 755-83-57; факс: (495) 755-83-58  
бесплатный номер для России 8-800-700-88-10  
[www.janssencilag.ru](http://www.janssencilag.ru)

Ссылки: 1. Marder SR. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(suppl 16): 3-9.  
2. Olivares JM et al. *European Psychiatry* 2009; 24: 287e-296.  
3. Инструкция по препарату Ксеплион. 4. Hough D et al. *Schiz Res* 2010; 116:107-117. 5. Pandina GJ et al. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 235-244. 6. Bossie C et al. Poster NR 6-5 presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, 22-26 May 2010, New Orleans, Louisiana, USA.  
Ксеплион РУ: ЛСР - 009014/10

## ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б.Ганнушкина – рецензируемый научно-практический журнал.  
Основан в 1999 году П.В.Морозовым

Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б.Ганнушкина индексируется в следующих электронных поисковых системах/базах данных: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Google Scholar

Том 14, №5, 2012

Главный редактор журнала

Editor-in-Chief

П.В.Морозов, д.м.н., проф.

P.V.Morozov, prof. Dr. Sci.

Редакционный совет

А.С.Аведисова, д.м.н., проф.  
Ю.А.Александровский, чл.-кор. РАМН  
А.В.Андрющенко, д.м.н.  
И.П.Анохина, акад. РАМН  
Ф.Е.Вартанян, д.м.н., проф.  
С.И.Гаврилова, д.м.н., проф.  
Э.Б.Дубницкая, д.м.н., проф.  
Н.Н.Иванец, чл.-кор. РАМН  
М.В.Иванов, д.м.н., проф.  
С.В.Иванов, д.м.н., проф.  
Б.А.Казаковцев, д.м.н., проф.  
В.В.Калинин, д.м.н., проф.  
А.С.Карпов, д.м.н.  
В.Н.Краснов, д.м.н., проф.  
В.Н.Козырев, д.м.н., проф.  
Е.Г.Костюкова, к.м.н.  
В.И.Крылов, д.м.н., проф.  
Н.А.Мазаева, д.м.н., проф.  
М.А.Морозова, д.м.н., проф.  
С.Н.Мосолов, д.м.н., проф.  
Г.Г.Незнамов, д.м.н., проф.  
Н.Г.Незнамов, д.м.н., проф.  
С.А.Овсянников, д.м.н., проф.  
Ю.В.Попов, д.м.н., проф.  
К.С.Раевский, чл.-кор. РАМН  
В.Я.Семке, акад. РАМН  
И.И.Сергеев, д.м.н., проф.  
А.Б.Смулевич, акад. РАМН

A.S.Avedisova, prof. Dr. Sci.  
Yu.A.Alexandrovsky, prof. Assoc. Member RAMS  
A.V.Andryuschenko, Dr. Sci.  
I.P.Anokhina, prof. Member of RAMS  
F.E.Vartanian, prof. Dr. Sci.  
S.I.Gavrilova, prof. Dr. Sci.  
E.B.Dubnitskaya, prof. Dr. Sci.  
N.N.Ivanets, prof. Assoc. Member RAMS  
M.V.Ivanov, prof. Dr. Sci.  
S.V.Ivanov, prof. Dr. Sci.  
B.A.Kazakovtsev, prof. Dr. Sci.  
V.V.Kalinin, prof. Dr. Sci.  
A.S.Karpov, Dr. Sci.  
V.N.Krasnov, prof. Dr. Sci.  
V.N.Kozyrev, prof. Dr. Sci.  
E.G.Kostukova, Ph. D.  
V.I.Krylov, prof. Dr. Sci.  
N.A.Mazaeva, prof. Dr. Sci.  
M.A.Morozova, prof. Dr. Sci.  
S.N.Mosolov, prof. Dr. Sci.  
G.G.Neznamov, prof. Dr. Sci.  
N.G.Neznamov, prof. Dr. Sci.  
S.A.Ovsiannikov, prof. Dr. Sci.  
Y.V.Popov, prof. Dr. Sci.  
K.S.Raevsky, prof. Assoc. Member RAMS  
V.Y.Semke, prof. Member RAMS  
I.I.Sergeev, prof. Dr. Sci.  
A.B.Smulevich, prof. Member RAMS

E-mail: prof.morozov@gmail.com

Электронная версия: www.con-med.ru

### «Медиа Медика»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Директор

Т.Л.Скоробогат

Директор по рекламе

Н.М.Сулова

Менеджер по рекламе

О.В.Грузинова

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

### Объединённая редакция

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор

Б.А.Филимонов

Исполнительный директор

Э.А.Батова

Научные редакторы

А.В.Шухова (старший научный редактор),

М.Б.Капелович, Е.В.Наумова

Арт-директор

Э.А.Шадзевский

Дизайнер

Д.А.Антонова

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете

Российской Федерации по печати.

Рег. номер: ПИ № ФС77-43441 от 30 декабря 2010 г.

Тираж 30 тыс. экземпляров.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены

с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация на сайте www.hpmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать

с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,

опубликованных в журнале, допускается только

с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2012 г.

Научное производственно-практическое издание.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.



Журнал имени П.Б.Ганнушкина  
Gannushkin Journal

## СОДЕРЖАНИЕ

### В ФОКУСЕ

Доказательные исследования  
в психиатрии: анализ  
практической значимости

А.Б.Шмуклер

### IN FOCUS

Evidence-based investigations  
in psychiatry: analysis of their  
practical value

A.B.Shmukler

### ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ

Терапия депрессий у пациентов  
с гипертонической болезнью  
в условиях общего медицинского  
стационара

В.Э.Медведев, А.В.Епифанов

### RESEARCHER – TO THE PRACTICE

Treatment of depression in general  
hospital patients with arterial  
hypertension

V.E.Medvedev, A.V.Epifanov

К вопросу изучения механизмов  
развития оксидативного стресса  
у больных параноидной  
приступообразной шизофренией,  
получающих антипсихотическую  
терапию

Л.Я.Либин, М.В.Иванов, Н.Д.Ещенко,  
С.А.Лесникова, С.Г.Дагаев

On the study of the mechanisms of  
oxidative stress in patients with  
paranoid schizophrenia paroxysmal  
receiving antipsychotic medication

L.Ya.Libin, M.V.Ivanov, N.D.Eschenko,  
S.A.Lesnikova, S.G.Dagaev

Азафен (пипофезин) в психиатрии,  
наркологии и общей медицинской  
практике

В.Э.Медведев, А.Ю.Израелян,  
С.В.Некрасова, Р.А.Кардашян,  
Е.В.Гушанская, Н.Л.Зуйкова

Azaphen (pipofezine) in psychiatry,  
narcology and general practice

V.E.Medvedev, A.Yu.Israelyan,  
S.V.Nekrasova, R.A.Kardashyan,  
E.V.Gushanskaya, N.L.Zuykova

Круглый стол:  
«Алкогольная патология  
у соматических больных:  
terra nullius?»

30

Round table:  
Alcoholic pathology in somatic  
patients: terra nullius?

30

### У НАШИХ ДРУЗЕЙ

Доказательная медицина  
в неврологии, психиатрии  
и наркологии Украины:  
настоящее и будущее

П.В.Волошин

### FROM OUR FRIENDS

Evidence-based medicine in  
neurology, psychiatry, and  
addictology of Ukraine:  
the presence and the future

P.V.Voloshin

Генетика и эпигенетика  
шизофрении (лекция)

А.В.Траилин, О.А.Левада

The genetics and epigenetics of  
schizophrenia (a lecture)

A.V.Trailin, O.A.Levada

### ОТКРЫТАЯ ТРИБУНА

Рецензия на книгу А.Б.Смулевича  
«Расстройства личности.  
Траектория в пространстве  
психической и соматической  
патологии»

Ю.А.Александровский

### ON OPEN TRIBUNE

Review of the book «Personality  
disorders. Trajectory in the space  
of mental and somatic diseases»  
by A.B.Smulevich

Yu.A.Aleksandrovsky

К проблеме траектории  
расстройств личности  
в пространстве малой психиатрии  
(письмо в редакцию)

А.Б.Смулевич

The trajectory of personality  
disorders in the space of small  
psychiatry (a letter to the editor)

A.B.Smulevich

Терапия современными  
антипсихотическими препаратами.  
Особенности применения  
оланзапина

Д.В.Ястребов

Therapy with current antipsychotic  
agents. The specific features of the  
use of olanzapine

D.V.Yastrebov

### ТОЧКА ЗРЕНИЯ

К обсуждению проекта  
Национальной классификации  
психических болезней  
В.Г.Остроглазовым

С.Ю.Циркин

To the discussion of the draft  
National Classification  
of Mental Diseases

by V.G.Ostroglov

S.Yu.Tsirkin

# Доказательные исследования в психиатрии: анализ практической значимости

А.Б.Шмуклер

ФГБУ Московский НИИ психиатрии Минздрава РФ

**Резюме.** В статье на основе изучения англоязычной литературы рассматриваются вопросы методики доказательных исследований в психиатрии и практическая ценность получаемых в них результатов. Осуществленный анализ позволяет утверждать, что вследствие методических особенностей их проведения полученные в клинических исследованиях данные и выводы из них лишь в небольшой степени оказываются полезными в повседневной клинической практике: являясь значимыми для решения административно-организационных проблем, они касаются только ограниченного круга интересующих клиницистов вопросов. Высказывается мнение, что разработка новых принципов доказательных исследований в психиатрии является важнейшей задачей профессиональных объединений психиатров.

**Ключевые слова:** основанные на доказательствах исследования, повседневная клиническая практика, психиатрия.

## Evidence-based investigations in psychiatry: analysis of their practical value

A.B.Shmukler

Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

**Summary.** The paper considers the methods of evidence-based investigations in psychiatry and the practical value of their results on the basis of studies of the English-speaking literature. The analysis made allows the statement that due to the methodical features of performance of clinical trials, some of their data and conclusions prove to be slightly useful in daily clinical practice: being relevant to solve administrative and organizational problems, they concern only the limited range of issues of interest to clinicians. It is suggested that the development of new principles of evidence-based investigations in psychiatry is the most important task of professional associations of psychiatrists.

**Key words:** evidence-based investigations, daily clinical practice, psychiatry.

### Введение

В настоящее время в психиатрии особое внимание уделяется доказательности проводимых исследований. Считается, что результаты только тех из них, которые в полной мере соответствуют принципам доказательной медицины, могут рассматриваться как достоверные и, соответственно, претендовать на внедрение в клиническую практику, а также учитываться в дальнейших научных изысканиях.

Считается, что термин «медицина, основанная на доказательствах» (evidence-based medicine) был предложен в 1990 г. группой ученых из университета Макмастера (McMaster University, Торонто, Канада) [10], хотя стремление к выработке рекомендаций по диагностике и лечению больных на основе научно обоснованных исследований, безусловно, осуществлялись значительно раньше, по крайней мере последние 150 лет. Однако именно с 90-х годов XX в. данный подход стал доминирующим.

Развитие концепции доказательной медицины связано с рядом имен [10]. Во-первых, следует упомянуть А.Cochrane. Занимаясь проблемой медицинских ошибок и в конечном итоге став эпидемиологом, он был сторонником экспериментального подхода в клинической медицине, направленного на получение достоверных данных в отношении диагностики и лечения: в основе такой научной достоверности, по его мнению, должны лежать рандомизированные контролируемые исследования. Данная точка зрения сразу же привлекла внимание медицинских чиновников во многом благодаря чрезвычайно чувствительному для них послылу: стоимость медицинской помощи весьма велика, и любые процедуры, эффективность которых не доказана, не могут рекомендоваться для применения и, более того, должны быть «искоренены».

Еще одной ключевой фигурой для развития концепции доказательной медицины является А.Feinstein [10]. Будучи по первому образованию математиком и лишь в дальнейшем занявшись медициной, он очень хорошо понимал возможности и ограничения предлагаемых методик, а его способность давать меткие характеристики была весьма чувствительной для оппонентов. В частности, чрезмерную увлечен-

ность рандомизированными контролируемыми исследованиями он называл «рандофилией», метаанализы – «статистической алхимией XXI столетия», а ряд методов клинической биостатистики сравнивал с туманом и воздушными замками [10]. Как клиницист, А.Feinstein обращал внимание на гетерогенность проявлений заболевания, наблюдаемых в клинической практике: у одних больных может наблюдаться одна группа симптомов, у других – другая, а у части пациентов отмечается их полный спектр. По его мнению, эти данные должны быть тщательно собраны, систематизированы и использованы для определения лечения и прогноза, что и составляет основу клинического суждения – ключевого понятия в его системе (книга с аналогичным названием вышла в 1967 г.). Преимущества рандомизированных контролируемых исследований он видел в их способности отвечать на административные вопросы, однако без прояснения клинических. При этом он с сожалением отмечал, что подход, основанный на клиническом суждении, умирает: выросло поколение, которое «никогда не слышало о нем», и в большинстве случаев клиническая эпидемиология игнорирует его, увлекшись математической моделью [10]. Подчеркивая, что он не нападает на рандомизированные контролируемые исследования, которые, по его мнению, внесли блестящий вклад в науку, А.Feinstein указывал, что совершенно неверно думать, что они могут ответить на вопросы клинической практики, отмечая, что «если вы не хотите думать, рандомизированные исследования – прекрасный путь избежать этого» [10]. Однако несмотря на это, он довольно тесно сотрудничал с отделом клинической эпидемиологии и биостатистики университета Макмастера.

Появление данного подразделения в конце 60-х годов XX в. в значительной степени было связано с ростом стоимости медицинской помощи, который достиг кризисного уровня в последующие десятилетия. В основе разработок данной группы лежало положение А.Feinstein о возможности оценить эффективность клинической помощи, объединенное с подходом А.Cochrane, предлагавшего с помощью рандомизированных контролируемых исследований решать задачи администрирования, что оказалось весьма

своевременным в условиях нарастающего напряжения между клинической практикой и системой организации здравоохранения. Ключевым положением этих разработок являлось утверждение о возможности использования только тех профилактических, диагностических и лечебных методов, эффективность которых была достоверно доказана и польза от применения которых превышает потенциальные нежелательные явления [13]. Указывалось, что рандомизированные контролируемые исследования могут дать ответ на вопрос «что работает?», а концепция A. Feinstein адресует процессу принятия решения клиницистом в определенной клинической ситуации.

Все это позволило авторам говорить о возникновении новой научной дисциплины – медицины, основанной на доказательстве. Ее методической основой является клиническая эпидемиология, разрабатывающая методы клинических исследований, которые дают возможность делать научно обоснованные заключения, сводя к минимуму влияние систематических и случайных ошибок на результаты исследования. Основным инструментом клинической эпидемиологии является статистика – дисциплина, занимающаяся изучением приемов систематического наблюдения над массовыми явлениями, составлением численных их описаний и научной обработкой этих описаний. С помощью биомедицинской статистики описываются результаты любых биологических и медицинских исследований, представленных в виде цифр, таблиц, графиков, гистограмм.

Однако исследовательская группа из университета Макмастера не ограничилась только статистическими описаниями. Как подчеркивал ее основатель и первый руководитель D. Sackett [53], доказательная медицина не исчерпывается исключительно рандомизированными исследованиями и метаанализами: «Без клинической квалификации практика рискует подавиться доказательствами, поскольку даже превосходно внешне обоснованное доказательство может быть неприменимым или несоответствующим отдельному пациенту». – необходимо объединение индивидуального профессионализма (квалификация и клиническое мышление, приобретаемые в процессе накопления клинического опыта) с доказательствами, полученными из систематического исследования.

С этой точки зрения, огромной заслугой специально созданной рабочей группы по доказательной медицине (Evidence Based Medicine Working Group) являлась публикация большой серии статей, дающих рекомендации специалистам-медикам о том, каким образом оценивать результаты и выводы тех или иных статей, клинических исследований, обзоров, руководств по клинической практике, клинических анализов: насколько надежны приводимые данные, какова их суть, как оценивать безопасность анализируемых методов и их влияние на качество жизни больных [11, 12, 17–21, 25, 26, 39, 42, 44, 45, 47, 48, 50, 51, 60, 61]. Чрезвычайно важным является тот факт, что авторы наряду с рассмотрением значения представленных данных для медицинской службы (в том числе с точки зрения экономики здравоохранения) большое внимание уделили вопросу, каким образом они могут быть полезны для выбора тактики в отношении конкретного пациента.

В настоящее время значение этих работ, учитывая все увеличивающийся вал публикаций, еще больше возрастает. Вместе с тем для широкого круга специалистов предлагается использовать довольно простую схему, отражающую иерархию достоверности полученных результатов (по возрастающей): описание отдельных случаев, описание серии случаев, ретроспективное исследование «случай–контроль», аналитическое одномоментное исследование, проспективное когортное (популяционное исследование), рандомизированное контролируемое исследо-

вание медицинских вмешательств (методов лечения, профилактики), метаанализ. Из этой схемы вытекают общепринятые уровни доказательности исследований (по убывающей): *уровень I (A)* – большие двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований; *уровень II (B)* – небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных; *уровень III (C)* – нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов; *уровень IV (D)* – выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме.

На сегодняшний день представленный подход стал общепринятым и практически канонизировался, нередко с игнорированием всех других подходов и систем доказательств (например, качественного анализа) или с низведением их значимости (отдельные «классические» случаи).

В значительной степени это обусловлено тем, что он дает простые и строго регламентированные критерии для организаторов здравоохранения, менеджеров компаний-разработчиков, представителей страховых компаний и грантодателей, пациентов, их родственников и адвокатов, т.е. лиц, как правило, не являющихся специалистами по собственно оказанию медицинской помощи, но которые могут быть вовлечены в ее оценку и принятие организационных и юридических решений. В этих случаях строго регламентированный подход оказывается безусловно выигрышным. Однако в том виде, в котором он существует в настоящее время, позволяет ли он получать данные для выработки тактики ведения конкретного пациента? Сомнения в этом, в частности в отношении психиатрической помощи, наличие. Так, указывается, что существует разрыв между клиническими исследованиями и обстоятельствами конкретных больных, обусловленный преимущественно бизнес-направленностью клинических исследований: их целью главным образом является одобрение со стороны административных структур и продвижение на рынок [22]. В некоторых работах [16] отмечается, что стандарты доказательной медицины не вполне применимы в психиатрии, по крайней мере на данном этапе ее развития, из чего обосновывается вывод о необходимости разработки для психиатрии специальных стандартов доказательности.

Но не является ли данная точка зрения артефактом *клинического впечатления*, столь низко оцениваемого доказательной медициной? Этот вопрос требует прояснения, на что в значительной степени и направлена данная статья.

### Общие положения

При проведении корректных клинических исследований, отбечающих принципам доказательной медицины, необходимо соблюдать ряд этапов, планирование и осуществление которых должно соответствовать определенным требованиям. В основу проведенного в данной работе анализа была заложена оценка как собственно содержания этих требований, так и особенностей их выполнения при подготовке и осуществлении исследований. Конкретным содержанием анализа являлись цели и задачи, которые ставились при их планировании, подходы к формированию выборки пациентов, оцениваемые показатели, полученные результаты и их обработка, а также выводы (их полнота, обоснованность и практическая значимость).

Цель большинства клинических исследований, направленных на изучение новых методов терапии психических расстройств, – определение эффективности изучаемых препаратов по сравнению с плацебо, активным контролем, а также безопасностью и переносимостью данного лечения.

В этой связи следует упомянуть активно обсуждаемую в последнее время проблему проведения *платцебо-контролируемых исследований*. Помимо рассмотрения этичности данного подхода (этот аспект выходит за рамки задач проводимого анализа), существенным является определение возможности терапевтического действия платцебо: значительное число специалистов сознательно используют его в своей повседневной практике для терапевтических целей. Так, в США 56% семейных врачей используют платцебо (правда, в этих случаях, как правило, применяется не нейтральное вещество, а лекарственное средство, однако, не обладающее соответствующим фармакологическим эффектом), причем 97% указывают на его терапевтический эффект, 85% считают, что оно оказывает как психологическое, так и соматическое лечебное действие [27]. Только 8% специалистов высказались за то, чтобы применение платцебо в клинической практике было категорически запрещено.

Следует отметить, что подобная точка зрения была выявлена не только у врачей первичной помощи, но и у специалистов, работающих в университетских клиниках (в частности, данный опрос проводился в Чикаго), т.е. потенциально более осведомленных в отношении новейших достижений медицины: 45% из них используют платцебо в своей клинической практике, 97% указывают на его терапевтический эффект, 40% предполагают в том числе и физиологическое действие в отношении курируемого заболевания, и только 12% предлагают категорически запретить применение платцебо для лечения больных [55].

В упомянутых работах обращает на себя внимание, что даже в США (с их высоким уровнем стандартизации помощи и контролем со стороны страховых компаний) существует практически полная (97%) убежденность специалистов в реальном терапевтическом действии платцебо. Данный факт, по-видимому, требует постановки ряда вопросов. При каких болезнях, какой их тяжести и других особенностях эффект платцебо более выражен и почему? Существует ли платцебо-эффект при применении препаратов с доказанной эффективностью, и если да, то суммируется ли он с их собственно терапевтическим действием, формируя результирующий эффект в виде простой суммы отдельных составляющих (результирующий эффект = эффект препарата + платцебо-эффект), частично поглощаясь (результирующий эффект = эффект препарата +  $k \times$  платцебо-эффект, где  $k < 1$ ) или усиливая «клинически обоснованное» действие препарата (результирующий эффект = эффект препарата +  $k \times$  платцебо-эффект, где  $k > 1$ )? Какие факторы могут повлиять на этот процесс: в частности, собственно эффективность препарата (можно ли утверждать, что более эффективные лекарства обладают и более выраженным платцебо-эффектом, и какие отдельные составляющие терапевтического действия являются наиболее значимыми); индивидуальные (личностные и соматические) характеристики пациентов, а также обстоятельства осуществления терапии?

Последнее является особенно важным в случаях использования платцебо в клинических исследованиях. При их проведении курация больных существенно отличается от рутинной практики. Пациенты часто (во многих случаях еженедельно) наблюдаются персоналом, им уделяют большое внимание, интересуясь обстоятельствами жизни, обследуют, проводят значительное число диагностических

процедур, нередко мало доступных в обычных условиях. Участие в исследовании дает шанс получать самые современные препараты (рандомизация в группы с активным лекарственным средством составляет в зависимости от дизайна исследования от 50 до 80%). В этих условиях возможность развития эффекта терапии, не связанного с фармакологическим действием изучаемого препарата, значительно возрастает. Фактически, помимо назначения медикаментозного лечения, осуществляется своего рода психотерапия.

Следует отметить, что ответы на часть из поставленных выше вопросов известны. Так, указывается, что платцебо-эффект труднее «отделить» от терапевтического действия активного препарата при наличии депрессивной симптоматики по сравнению с галлюцинозотно-бредовой, а также при меньшей тяжести расстройств [14, 28, 29]. Однако большинство аспектов развития платцебо-эффекта, в частности при проведении клинических исследований, остаются без рассмотрения. Так, дизайн анализируемых в данной работе исследований (см. ниже) ни в одном случае не был направлен на минимизацию дополнительных возможностей влияния нелекарственных воздействий на результат лечения (за исключением введения периода «отмывки» – washout period), а последующий анализ полученных результатов не вводил поправки на их наличие<sup>1</sup>.

Складывается впечатление, что на практике при проведении клинических исследований эффективность в группе платцебо рассматривается как артефакт, некое случайное стечение обстоятельств, по существу приравняемое к спонтанному улучшению без проведения терапии. Соответственно, проблемы «отделения» изучаемого препарата от платцебо<sup>2</sup> решаются не путем учета факторов, могущих сказаться на выраженности платцебо-эффекта, а большей стандартизации и «объективизации» оценок (например, проведение диагностических тестов «третьей стороной», специально обученными высококвалифицированными независимыми экспертами): предполагается, что чрезмерно высокая эффективность терапии в группе платцебо преимущественно связана с недостаточным качеством работы исследователей [30]. В ряде публикаций демонстрируются положительные результаты такого подхода [31, 54], однако это не исключает необходимости учета других факторов, сказывающихся на платцебо-эффекте: в клинических исследованиях его влияние должно быть минимизировано (в отличие от повседневной клинической практики, когда его можно использовать в терапевтических целях), поскольку является «шумом» при оценке эффективности изучаемого лекарственного средства.

Возвращаясь к анализу целей проведения клинических исследований, следует отметить, что сопоставление нового препарата с платцебо является лишь первым этапом доказательства его клинической эффективности. На следующей стадии необходимо продемонстрировать *преимущества исследуемого вещества по сравнению с другим препаратом с доказанной эффективностью*. Однако проблема состоит в том, что в разных исследованиях нередко получают прямо противоположные результаты [9, 58]. Анализ этих работ выявил существенное значение в этом отношении факта, кем было организовано и финансировано то или иное исследование [5, 23]. При формальном соблюдении основных принципов доказательной медицины (рандомизированные, двойные слепые

<sup>1</sup>По-видимому, этот аспект исследований клинических средств вообще практически не разработан. При этом понятны клинические, организационные и этические сложности, возникающие при осуществлении подобных исследований, хотя в части случаев здесь возможны и простые решения: например, отдельный анализ пациентов из базы данных исследовательских центров, т.е. «своих», с которыми уже сложился терапевтический альянс, и направленных «со стороны».

<sup>2</sup>Значимость указанной проблемы наглядно иллюстрируется, например, данными, согласно которым, в 36% исследований не удается «отделить» от платцебо «старые» антидепрессанты с давно и успешно доказанной эффективностью; для антидепрессантов нового поколения эта цифра еще выше и достигает 52% [28].

платцебо-контролируемые исследования) и публикации в журналах с высоким рейтингом и требованиями к представляемым статьям (например, в упомянутых выше случаях это «Американский журнал психиатрии» и «Журнал клинической психофармакологии») выявляются факторы, в конечном итоге оказывающие решающее значение на основные результаты.

Согласно специально осуществленному анализу [23] в 90% абстрактов статей, поддерживаемых фирмами-производителями, их препарат имеет преимущество перед препаратом сравнения. Хотя авторы данной работы признают высокое качество исследований, спонсируемых фармацевтическими компаниями, в методологическом отношении нередко превышающее качество «независимых» исследований (к таким методологическим преимуществам относятся достаточный размер выборки, ее валидная центральная рандомизация, высокие требования к сбору материала, его мониторингованию и аудиту), ряд особенностей разработанного спонсором протокола позволяет представлять «свой» препарат в более выгодном свете. К таким существенным характеристикам относятся критерии включения и исследуемая выборка, используемые дозы и их титрация, а также методика обработки полученных данных. Указывается, что рецензенты должны учитывать эти особенности в своих отзывах, а читатели в обязательном порядке обращать на них внимание при чтении научных статей, хотя формат публикаций зачастую не позволяет полностью изложить все существенные аспекты проведенного исследования. Кроме того, публиковаться должны все полученные результаты, как демонстрирующие преимущества изучаемого метода лечения, так и потерпевшие неудачу (в последнее время подобное требование становится обязательным).

Таким образом, чрезвычайно важным оказывается как соблюдение требований проведения и изложения результатов клинических исследований, так и умение читателя не просто формально усвоить представленные авторами основные выводы, но и самостоятельно проанализировать все особенности проведения исследовательской работы, ее сильные стороны и ограничения, понять клинический смысл полученных данных и на этой основе определить возможности их применения в своей повседневной практике. В этой связи существенным становится определение, в какой степени публикуемые статьи позволяют приблизиться к данной цели.

### Анализ публикаций

Учитывая огромное количество работ, ежегодно публикуемых в психиатрической периодической печати, тщательное рассмотрение и отбор которых угрожал бы своим объемом блокировать собственно рассмотрение изучаемой проблемы, было решено использовать представленную в литературе уже осуществленную другими авторами селекцию статей. При этом представлялось целесообразным ограничиться исследованиями, касающимися фармакотерапии шизофрении современными антипсихотиками: подобные исследования достаточно многочисленны, как правило, тщательно мониторируются регуляторными органами, что положительно сказывается на их соответствии требованиям доказательной медицины.

Таким образом, выбор остановился на метаанализе международной группы авторов, посвященном прямому сравнению эффективности антипсихотиков второго поколения, зарегистрированных на момент проведения данной работы (амисульприд, арипипразол, zipрасидон, зотепин, кветиапин, клозапин, оланзапин, рисперидон, сертиндол) [41]. Авторы провели поиск публикаций (по состоянию на май 2007 г.) в регистре Кохрановской группы по шизофрении (Cochrane Schizophrenia Groups's Register),

который формируется с использованием значительного числа международных баз данных (BIOSIS, CINAHL, Dissertation Abstracts, EMBASE, LILACS, MEDLINE, PSYINDEX, PsycINFO, RUSSMED, Sociofile).

Всего в результате поиска было выявлено 3620 ссылок. Из них было выбрано 612 работ, в которых изучалась анализируемая проблема, однако 319 публикаций были исключены вследствие несоответствия критериям отбора (оценивались только рандомизированные слепые исследования, уровень доказательности А или В). Таким образом, в анализ было включено 293 публикации, отражавшие 78 исследований, при общем числе участников – 13 558 больных. Полный список публикаций приводится в мета-анализах авторов, посвященных прямому парному сравнению указанных атипичных антипсихотиков [1, 32–38, 56].

Кроме того, в случаях, когда при проведении анализа были необходимы данные, отсутствовавшие в указанных публикациях, по соответствующим ключевым словам осуществлялся поиск необходимых работ в базе PubMed.

Как уже указывалось, согласно критериям отбора все исследования, вошедшие в анализ, были рандомизированными и включали большое число пациентов из значительного числа исследовательских центров. Таким образом, согласно принятой классификации, данные работы имеют наивысший уровень доказательности. Однако если позволить себе усомниться в абсолютной ценности подобного канонизированного подхода (A.Cochrane некоторые авторы сравнивают с иконой [10]), то необходимо обратить внимание на ряд существенных моментов.

Корректно проведенная рандомизация позволяет определить исследуемую случайную выборку на сопоставимые группы. Однако данная методика никак не влияет на репрезентативность выборки. В целом, очевидно, что контингент пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях, отличается от всей популяции больных с данной патологией, но вопрос, в какой степени, остается без ответа: ни в одной из изученных публикаций он даже не ставился.

Дополнительный поиск в базе данных PubMed позволил выявить лишь единичные работы, касающиеся данного вопроса, которые при этом только отчасти проливали свет на интересующую проблему. Так, в одной из публикаций указывалось, что 70–77% пациентов, поступивших в психиатрическую больницу, готовы участвовать в клинических исследованиях лекарственных препаратов (в том числе двойных слепых) [63]. В то же время только 13% больных из 279 обследованных с деменцией альцгеймеровского типа могли быть отобраны в соответствующее исследование как отвечающие критериям включения/исключения [59]. Близкие результаты сообщаются и для других диагностических групп (шизофрении, биполярного расстройства, депрессии, панического расстройства): число отобранных для скрининга больных составляло 10–25% от общего количества обследованных [6, 7, 15, 24, 43], лишь в одном случае достигая 34% [49]. Кроме того, ряд авторов отмечают, что ввиду трудности набора участников клинических исследований нередко в них включаются одни и те же пациенты, которые «кочуют» из одних исследований в другие. Так, по данным S.Woods и соавт. [62], из 137 пациентов, участвовавших на протяжении ряда лет в проводимых авторами клинических исследованиях эффективности терапии шизофрении и шизоаффективного расстройства, 27 (19,7%) человек включались последовательно в несколько из них.

Значительный интерес представляют прямые сопоставления контингента больных, принимавших участие в исследованиях и не участвовавших в них. Так, в упоминавшейся уже работе S.Woods и соавт. [62] пациенты – участники клинических исследований (119 человек) в Центре

психического здоровья New Haven (штат Коннектикут, США) сравнивались с остальной выборкой больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, наблюдавшейся в этом же центре и не принимавшей участия в исследованиях (1536 человек). Авторы выявили значимые различия между группами по демографическим и некоторым социальным показателям (образование, работа, семейное положение, принадлежность к национальным меньшинствам). Кроме того, участники исследований были зарегистрированы в психиатрической службе более длительный период времени и имели большее количество (но не суммарную длительность) госпитализаций. Диагноз параноидной шизофрении чаще отмечался у пациентов, участвующих в исследованиях, но различия не достигали статистически значимого уровня.

В другой подобной работе [4] на основе анализа большого материала (10 тыс. пациентов медицинской службы Управления по делам ветеранов, США) показано, что среди больных шизофренией, не принимавших участие в проводимом исследовании, лишь 23,3% соответствовали основному критерию включения. При этом даже они (не говоря уже о тех пациентах, кто не соответствовал критериям включения) статистически значимо отличались от участников исследований по ряду социально-демографических (раса, возраст, семейное положение) и, что более существенно, клинко-организационных показателей (в частности, касающихся психиатрических госпитализаций, наличия стационаризований в связи с соматическими причинами, характера и интенсивности амбулаторной психиатрической помощи, особенностей психофармакотерапии).

Обращает на себя внимание, что в упомянутых работах, осуществленных в США, практически не оцениваются клинические характеристики сравниваемых групп больных, что, однако, представляется наиболее существенным при решении вопроса о репрезентативности выборок пациентов, участвующих в клинических исследованиях. В этом отношении значительный интерес вызывает работа, осуществленная на кафедре психиатрии и психотерапии Университета Людвиг-Максимилиана (Мюнхен, Германия) [52].

Авторы сопоставили выборку из 100 стационарных больных, принимавших участие в клинических исследованиях, начиная с 1 января 1995 г. (последний пациент, включенный в данную группу, был отобран для участия в исследовании в 1999 г.), с таким же количеством больных (100 человек), получавших лечение в университетском госпитале на общих основаниях, без осуществления исследовательских процедур. Последние (контрольная группа) поступали в госпиталь примерно в те же сроки, что и исследовательская группа, и отбирались таким образом, что соответствовали ей по диагнозу (основной критерий отбора), полу и возрасту. В результате пациенты 2 групп не обнаруживали статистически значимых отличий по большинству социальных показателей (образование, семейное положение, условия жизни) и уровню социального функционирования (оцененного по шкале оценки общего функционирования – GAF), однако различались по ряду клинических.

Так, хотя возраст начала болезни, возраст первой госпитализации и семейная отягощенность психозами не имели существенных различий в сравниваемых группах, длительность заболевания и число предшествующих госпитализаций были выше у больных, не принимавших участие в исследованиях, так же как и худшее состояние соматического здоровья и связанная с ним более интенсивная сопутствующая соматическая терапия. Кроме того, несмотря на отсутствие различий в исходном уровне тяжести симп-

томатики, оцененной по шкале общего клинического впечатления (CGI), для ее контроля у пациентов, не принимавших участия в клинических исследованиях, судя по хлорпромазиновому эквиваленту, требовались более высокие дозы антипсихотиков. Также у больных сравниваемых групп несколько отличалась структура выявленных расстройств. В частности, у больных исследовательской группы отмечалась большая выраженность галлюцинозно-бредовой симптоматики ( $p < 0,05$ ) и апатии (значимость на уровне тенденции). Наоборот, маниакальный аффект ( $p < 0,005$ ) и враждебность, включая собственно агрессивность (значимость на уровне тенденции), в большей степени выявлялись у больных контрольной группы. Число больных, имевших суицидальные тенденции и нарушения формального мышления, также было выше в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), а негативная симптоматика чаще выявлялась в исследовательской ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты не кажутся неожиданными и вполне объяснимы: определенная интенсивность галлюцинозно-бредовых расстройств, как правило, является одним из критериев включения в исследование (с менее выраженной симптоматикой пациенты не могут быть скринированы), однако при наборе больных врачи по вполне понятным причинам стараются отбирать пациентов без нарушений поведения (включая агрессивные и аутоагрессивные тенденции), признаков остроты состояния, предпочитая им более аутизированных и погруженных в мир собственных переживаний больных, имеющих при этом удовлетворительный соматический статус, уменьшающий вероятность развития нежелательных явлений терапии.

Таким образом, исходя из имеющихся немногочисленных работ, понятно, что больные, принимающие участие в клинических исследованиях, далеко не в полной мере соответствуют «усредненному типичному пациенту» [52]. При этом вопрос, в какой степени результаты, полученные в клинических исследованиях, могут быть применимы ко всей генеральной совокупности больных, остается открытым и требующим дальнейшего изучения. В частности, далеко не очевидно, что выборки больных в разных исследованиях являются сопоставимыми, – этот вопрос особенно актуален при проведении метаанализов, когда обработке подвергаются результаты исследований, осуществленных в разное время, по различному дизайну и разными группами исследователей, не участвовавших в совместных тренингах, которые могли бы позволить получить более согласованные данные.

Сопоставление описания исследований, включенных в метаанализ прямого сравнения антипсихотиков второго поколения [1, 32–38, 56], позволил получить следующие результаты<sup>3</sup>. Возраст пациентов в разных исследованиях (в данном случае не учитывались исследования, касающиеся исключительно лечения больных старших возрастных групп и молодых пациентов с впервые возникшими психотическими состояниями) находился в интервале  $32,4 \pm 11,0 \div 46,4 \pm 9,1$  года; соотношение по полу (мужчины/женщины) –  $31,8/68,2 \div 88,9/11,1\%$ .

Во всех случаях изучались больные шизофренией, а в ряде работ дополнительно шизоаффективным расстройством или в целом расстройствами шизофренического спектра. Диагностика в подавляющем большинстве наблюдений (вне зависимости от региона проведения исследования – Северная Америка, Европа, Австралия и Новая Зеландия) осуществлялась по DSM-IV (в более ранних публикациях по DSM-III-R) и лишь в единичных работах – по Международной классификации болезней Всемирной ор-

<sup>3</sup>Следует отметить, что не все изученные публикации содержат полный перечень анализируемых показателей.



ганизации здравоохранения, в определенной степени отличающейся от Американской национальной классификации. В исследования включались все формы шизофрении с наибольшей частотой встречаемости параноидной формы, распространенность которой в разных работах варьировала от 50,0 до 90,0% (данные представлены преимущественно в публикациях европейских авторов). Диапазон диагностики дезорганизованной формы составлял от 0 до 32,6%; недифференцированной – от 0 до 40,0%; кататонической – от 0 до 3,4%; резидуальной шизофрении – от 0 до 7,3%. Количество предшествующих госпитализаций варьировало от  $5,9 \pm 4,8$  до  $14,0 \pm 10,8$  (т.е. согласно правилу трех сигм в последнем случае у 99,7% больных число госпитализаций находится в интервале от 0 до 46). Длительность текущего обострения симптоматики составляла от 7 дней до 2 лет и более (разница медиан достигала 10 мес). Тяжесть расстройств (суммарная оценка по PANSS) при включении больных в исследования находилась в интервале  $69,3 \pm 18,5 \div 112,4 \pm 17,6$  балла; по субшкале позитивной симптоматики –  $15,9 \pm 5,8 \div 27,2 \pm 6,2$  балла; негативной симптоматики –  $19,6 \pm 7,2 \div 29,4 \pm 6,9$  балла. Таким образом, не только по демографическим показателям, но и по представленным в публикациях (к сожалению, далеко не в полном объеме) клиническим характеристикам, группы пациентов обнаруживали определенный спектр по крайней мере в своих крайних точках существенно различающихся между собой значений.

В целом можно сделать вывод, что выборки пациентов, включаемых в клинические исследования, по ряду клинико-социальных показателей не только отличаются от всей когорты больных шизофренией в этих же исследовательских центрах, но и обнаруживают существенные расхождения при сопоставлении контингента пациентов, принимавших участие в разных исследованиях. Исходя из этого полученные в анализируемых клинических исследованиях результаты не могут быть распространены на всю генеральную совокупность больных шизофренией и касаются лишь ограниченной группы, которая соответствует только изученной (причем, учитывая заметную скудость имеющихся во многих публикациях клинических описаний, идентифицировать эту группу бывает достаточно сложно).

Следующий аспект проведенного анализа касался изучаемых в клинических исследованиях показателей. Как уже отмечалось выше, основными задачами изучения в этих случаях являются определение эффективности и безопасности/переносимости исследуемого препарата. С этой целью используются психометрические шкалы и стандартизированные опросники, позволяющие унифицировать оценку и минимизировать влияние на нее субъективного фактора<sup>4</sup>. В то же время негативной стороной подобного подхода является ограниченность сведений, получаемых с помощью любой, пусть даже самой совершенной шкалы, которая, безусловно, не способна охватить все богатство психопатологической структуры расстройств, в значительной степени редуцируя их, а некоторые прямо не учитывая. Все большую популярность приобретают краткие шкалы или версии шкал и опросников, экономящие время исследователей, но еще более сокращающие спектр изучаемых показателей. Так, Краткая пси-

хиатрическая рейтинговая шкала BPRS, разработанная в 1962 г. [46] и до сих пор пользующаяся большой популярностью, содержит всего 18 пунктов (первоначальная версия имела 16 пунктов), и ее заполнение занимает только 20–30 мин.

В части случаев для характеристики клинического статуса больных используются лишь отдельные пункты шкал. Например, в ряде анализируемых работ тяжесть состояния больных определялась лишь по четырем пунктам шкалы позитивных и негативных расстройств PANSS («необычное содержание мыслей», «галлюцинаторное поведение», «концептуальная дезорганизация», «подозрительность»), причем для установления требуемой по протоколу глубины расстройств достаточно было иметь определенный минимальный балл лишь по двум из них<sup>5</sup>. При этом динамика указанных пунктов при окончательном анализе не учитывалась.

Подобный подход характерен для всех проанализированных работ: при оценке терапевтической динамики психопатологических расстройств основной акцент делался на изучении суммарных показателей («общая эффективность»), а также в значительном числе случаев показателей позитивных и негативных расстройств<sup>6</sup>. Ни в одной из изученных публикаций не осуществлялся детальный анализ отдельных пунктов используемых шкал (т.е. отдельных проявлений заболевания), и лишь в некоторых из них проводилось изучение групп факторов (таких, например, как «нарушение мышления», «анергия», «тревога–депрессия», «враждебность–подозрительность» и других, при использовании BPRS). Однако и в этих случаях основное внимание уделялось глобальной оценке их динамики (более детальные данные, при их наличии, приводились преимущественно в виде табличного материала и практически не обсуждались в тексте).

Определенным исключением из этого являлись работы, специально посвященные изучению отдельных, наиболее привлекающих внимание авторов аспектов заболевания, в частности постпсихотической депрессии, суицидальной активности, агрессивного поведения и некоторых других. Однако полученные для оценки этих характеристик данные психометрических шкал также анализировались по суммарному показателю, без попыток определить динамику отдельных пунктов шкалы. При этом анализ ограничивался поведенческим уровнем, без определения стоящих за ним психопатологических феноменов (например, регистрировалось наличие суицидальных мыслей или тенденций, но не рассматривались психопатологические причины их возникновения).

В анализируемых публикациях ни в одном случае не определялось соотношение полученных результатов с социально-демографическими и клинико-организационными характеристиками, представленными при описании контингента больных (в этих условиях их наличие в тексте статей фактически было лишено смысловой нагрузки, превращаясь в пустую формальность<sup>7</sup>, усугубляющаяся еще и тем, что в части публикаций различия между сравниваемыми группами по этим показателям достигали статистически значимого уровня).

Заметно более детально в тексте изученных статей были представлены характер и частота встречаемости по-

<sup>4</sup>При обучении работе с психометрическими шкалами обычно подчеркивается необходимость scrupulous следования представленным в них описаниям, не прибегая к суждениям на основе собственного клинического опыта.

<sup>5</sup>Недостаточность такой оценки, в частности, подтверждается тем, что в конечном итоге тяжесть расстройств по PANSS в одном из подобных исследований варьировала в разных группах в пределах  $108,9 \pm 16,8 \div 112,4 \pm 17,6$  балла [2], а в другом (с близкими критериями тяжести) –  $69,3 \pm 14,9 \div 69,7 \pm 18,5$  балла [3], причем первый автор в обеих публикациях был один и тот же.

<sup>6</sup>При этом другие разделы шкалы зачастую не обсуждались: например, оценка по субшкале общепсихопатологической симптоматики PANSS приводилась и, самое главное, анализировалась далеко не во всех использующих данную шкалу публикациях, хотя в этом разделе имеются пункты, также относящиеся к продуктивной и негативной симптоматике.

бочных эффектов и нежелательных явлений терапии. Однако, как и в отношении клинических проявлений заболевания, анализ во всех случаях основывался на усредненных показателях. Ни в одной работе не обсуждалось, у каких больных развились те или иные побочные эффекты и что предрасполагало к их развитию или способствовало ему.

**Отсутствие в статьях полной информации о полученных в исследованиях результатах, по-видимому, является одним из наиболее типичных их недостатков<sup>8</sup>.** В частности, как следует из обсуждаемых метаанализов [1, 32–38, 56], только в 15,3% публикаций результаты были изложены в полном объеме, а в 83,5% случаев отмечалось выборочное изложение материала (в части случаев определить это, по мнению авторов, было затруднительно), причем данный недостаток касался в том числе и ряда аспектов, которые декларировались как дополнительные или даже основные задачи работы.

Переходя к анализу статистической обработки представленных в изученных публикациях данных, следует обратить внимание на один существенный, на наш взгляд, аспект<sup>9</sup>: **считается, что для повышения непредвзятости доказательных исследований необходимо заранее жестко определить, какие показатели и какими статистическими методами будут обрабатываться. Однако при таком подходе стремлению к повышению объективности приносится в жертву гибкость анализа.** Действительно, при обнаружении некоторых данных для их осмысления может потребоваться дополнительная, в том числе статистическая обработка материала (например, выделение субгрупп, различающихся по вновь исследуемым признакам, специальные методы статистического анализа и пр.). Соответственно, при отсутствии такого подхода в тексте публикаций (как это и оказалось в целом ряде анализируемых статей) появляются статистические данные, которые трудно понять и объяснить, т.е. представляющие исключительно статистический феномен, не обнаруживающий какой-либо смысловой нагрузки и, естественно, только регистрирующийся, но не обсуждающийся.

В целом, статистический анализ в изученных публикациях, несмотря на определенное разнообразие применяемых методик, касался довольно узкого аспекта: при обработке материала основное внимание исследователей уделялось выявлению статистически значимых различий между сравниваемыми показателями (причем, как уже отмечалось выше, в основном это касалось суммарных оценок, без сопоставления отдельных характеристик). Между тем доказательство статистических отличий между обследованными выборками указывает лишь на то, что они сохраняются в том же объеме и в генеральной совокупности. Однако этот статистический показатель ничего не говорит о величине различий. Для оценки последнего обычно

используются другие подходы. К ним, например, относится вычисление «величина эффекта» (effect size), которая определяет силу изучаемого воздействия<sup>10</sup>. Еще одним используемым с этой целью показателем является относительный риск, или соотношение рисков (risk ratio), рассчитываемый как частное вероятности наступления изучаемого исхода в основной группе к аналогичному показателю в контрольной. И наконец, NNT (Number Need to Treat) – среднее количество больных, которых необходимо пролечить исследуемым методом, чтобы получить положительный результат (предотвратить неблагоприятный исход болезни) дополнительно у 1 пациента по сравнению с терапией сравнения<sup>11</sup>.

Обращает на себя внимание, что, несмотря на очевидное практическое значение оценки величины (а не только статистической значимости) различий сравниваемых показателей, эти данные приводятся только в отдельных работах, причем, как правило, не являясь центральной частью изложения (о чем, например, свидетельствует отсутствие этих данных в резюме статей и представление их в тексте преимущественно лишь в таблицах с короткими ссылками на них). Тем не менее, используя имеющиеся в статьях данные, расчет указанных величин произвести можно: в частности, эти расчетные данные приводятся в анализируемых метаанализах, где выявлены определенные количественные различия в эффективности антипсихотиков второго поколения. Вместе с тем авторы [41] признают полученные результаты лишь в небольшой степени полезными в повседневной клинической практике. Дело в том, что в баллах PANSS различия составляли от 1,9 (для пары оланзапин/рисперидон) до 8,3 (при сопоставлении оланзапина и зипрасидона). Колебания величины эффекта (effect size) составили, соответственно, от 0,11 до 0,29, что соответствует ее слабой/умеренной выраженности. Более того, средние различия в эффективности между атипичными антипсихотиками и плацебо составили только 10 баллов PANSS (величина эффекта 0,51) [40]. В результате одним из наиболее значимых факторов для выбора препарата в каждом конкретном случае авторы признают спектр его побочных эффектов, подчеркивая, что это может оказаться «более важным, чем небольшие отличия в эффективности». Однако, хотя выводы об ограничении использования того или иного препарата с определенным спектром побочных эффектов в случае наличия у пациента соответствующей этим побочным эффектам патологии логически оправданны, они, как правило, не подкреплены клиническими данными<sup>12</sup>. В результате постулируется, что назначение терапии в каждом конкретном случае происходит путем проб и ошибок, т.е. фактически отрицается возможность целенаправленного подбора лечения [57].

<sup>7</sup>Это становится особенно очевидным в условиях все более отчетливой тенденции рассматривать шизофрению an mass, без выделения различных форм и вариантов течения [www.dsm5.org].

<sup>8</sup>В данном случае речь идет не об умышленном сокрытии «неудобной» информации. Включение в текст полного перечня полученных сведений может, например, ограничиваться лимитированным объемом журнальных статей. В этих условиях авторы вынуждены исключать «менее важные» данные. Однако проблема состоит в том, чтобы правильно оценить, что является наиболее существенным, а что можно исключить без большой потери для содержания. В анализируемых статьях предпочтение отдавалось более формальным аспектам (например, декларации приверженности принципам качественной клинической практики, иногда с перечислением всех документов, ее определяющих), а не детальному клиническому анализу.

<sup>9</sup>В данном случае не рассматривались очевидные погрешности в методике статистической обработки результатов (например, как это было выявлено в ряде статей, использование t-статистики без доказательств корректности ее применения на этом материале и пр.).

<sup>10</sup>В количественном отношении величина эффекта определяется значением показателя d' Cohen, который при оценке групповых различий рассчитывается как частное разницы между двумя средними сравниваемых групп и общего стандартного (среднего квадратичного) отклонения (принята следующая приблизительная градация: менее 0,2 – слабая величина эффекта, около 0,5 – средняя, более 0,8 – сильная).

<sup>11</sup>Например, если при лечении новым методом А эффект обнаружился у 60% больных, а методом сравнения В – только у 40%, то NNT составляет  $100/(60-40)=5$  (чем ниже NNT, тем новый метод эффективнее; в случае максимальной эффективности он равен 1, т.е. все больные при лечении исследуемым методом выздоровели, а при методе сравнения не выздоровел никто).

**Выводы и обсуждение**

Описанные выше особенности получения и анализа клинического материала, безусловно, сказываются на возможности использования результатов исследований в повседневной клинической практике в отношении отдельных пациентов. Первое, что необходимо отметить, это факт, что, как известно из биомедицинской статистики, данные, полученные на репрезентативных выборках, применимы исключительно в отношении соответствующих групп больных, но их использование у отдельных пациентов не является корректным (т.е. полученное в клинических исследованиях доказательство эффективности того или иного метода лечения является основанием говорить об его эффективности при применении, например, у больных шизофренией в целом, но не указывает на обоснованность его выбора при терапии конкретного пациента).

Во-вторых, как следует из анализа литературных данных, выборки пациентов, включаемых в клинические исследования, в значительной степени отличаются от контингента больных, наблюдаемых в тех же клинических центрах, и, кроме того, по ряду социально-демографических и клинико-организационных показателей обнаруживают существенные различия между отдельными исследованиями. Это обуславливает серьезные ограничения генерализации полученных в них результатов.

В-третьих, опубликованные данные, полученные в ходе клинических исследований, касаются преимущественно суммарных оценок изучаемых характеристик и, как правило, не рассматривают детали влияния на отдельные психопатологические феномены и их совокупности (синдромы/дименсии). В тех же случаях, когда такая оценка осу-

ществлялась, она также носила обобщенный характер, концентрируясь на суммарной тяжести расстройств (например, таких факторов, как «депрессия», «враждебность» и пр.) или степени уменьшения выраженности «нежелательного» поведения (агрессивного или аутоагрессивного) без анализа динамики стоящей за этим клинической симптоматики, что затрудняет возможность дифференцированного назначения терапии. Кроме того, негативную роль играет заметная выборочность представления полученных в исследованиях данных, часть из которых остается недоступной и, таким образом, не может использоваться в клинической практике.

С последним в определенной степени смыкаются особенности принятой статистической обработки материала, которая в значительной степени носит редуционистский характер. Статистический анализ ограничивается преимущественно выявлением достоверности различий между сравниваемыми группами больных без определения выраженности этих различий. При этом изначальная предопределенность форм и методов обработки результатов значительно сужает возможности клинико-статистического анализа.

В результате полученные в клинических исследованиях данные и выводы из них лишь в небольшой степени оказываются полезными в повседневной клинической практике, поскольку касаются только ограниченного круга интересующих клиницистов вопросов, не содержат важных практических деталей, а порой страдают очевидным лукавством (например, широко публикуются данные о влиянии ряда психотропных средств на негативную симптоматику, хотя большинством исследователей признается, что в подобных наблюдениях речь идет главным образом о вторичной не-

# Церебролизин®

**нейропептидный препарат  
с доказанной нейротрофической активностью,  
обеспечивающий защиту и регенерацию нервной ткани\***

**соединяет  
нейроны**

Церебролизин® (Cerebrolysin®). Регистрационный номер: П N013827/01. Раствор для инъекций (ампулы и флаконы). 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, хроническая цереброваскулярная недостаточность, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей, гиперактивность и дефицит внимания у детей; в комплексной терапии – при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Индивидуальная непереносимость препарата; острая почечная недостаточность; эпилептический статус. В период беременности и кормления грудью применять с осторожностью. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно, внутривенно капельно). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Для повышения эффективности лечения могут быть проведены повторные курсы. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: При чрезмерно быстром введении в редких случаях возможно ощущение жара, потливость, головокружение и др. Крайне редко отмечались аллергические реакции, проявляющиеся головной болью. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ. А-4866 Унтерах, Австрия, Европа.

\* Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению.



«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)  
Представительство компании:  
127055, Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 1  
Телефон: (495) 933 87 02, факс: (495) 933 87 15  
E-mail: info.ru@everpharma.com  
www.everpharma.com

гативной симптоматики, а терапевтическое влияние антипсихотиков на собственно негативную симптоматику ограничено [57] и противоречит концепции развития дефицитарных расстройств при шизофрении [8]).

В целом можно констатировать, что на сегодняшний день так называемые доказательные исследования в психиатрии являются таковыми лишь в ограниченной степени. В их основу положен достаточно узкий круг подходов (к ним в первую очередь относятся рандомизация и двойная слепая контролируемая методика), которые были объявлены «золотым стандартом» и, по существу, канонизировались с игнорированием или низведением на менее значимый уровень всех других возможностей сбора и анализа материала, некоторые из которых в конкретных, соответствующих определенным целям и задачам ситуациях могут являться, безусловно, более адекватными (анализ особенностей, сильных и слабых сторон этих методических подходов, вне всякого сомнения, чрезвычайно важен, однако его проведение выходит за рамки данной работы и требует специального рассмотрения).

Рискнем предположить, что причины сложившегося положения дел скорее всего лежат, как уже отмечалось в начале данной статьи, в значительной востребованности доказательных исследований со стороны разных регуляторных органов, для которых, однако, наиболее значимыми являются присутствующие в них формальные аспекты (с использованием дихотомии: метод эффективен или неэффективен, полученная польза перевешивает недостатки или нет и пр.), причем преимущественно на уровне групп больших (что необходимо для принятия административных решений, в том числе на региональном и государственном уровне), а не отдельных пациентов (что оказывается более важным для практикующих врачей).

Значительная часть доказательных исследований в психиатрии проводится компаниями – производителями лекарственных препаратов для получения разрешения на их использование и регистрации клинических показаний. Подобная работа подразумевает привлечение больших сил и средств: в них принимают участие значительное число клиницистов, нередко из многих стран мира, а количество изученных больных исчисляется сотнями, а иногда и тысячами, что, безусловно, требует тщательной координации деятельности всех участников и крупных финансовых вложений. Естественно, компании-производители стараются минимизировать объем работы и затраты, в том числе исключив из задач исследования «лишние», т.е. не требуемые регуляторными органами в обязательном порядке. Кроме того, здесь могут присутствовать и маркетинговые соображения, в частности касающиеся того, какие показания данного препарата регистрировать в первую очередь, а какие отложить<sup>13</sup>, что конечно же сказывается на содержании клинических исследований лекарственных средств.

Следует отметить, что в последние годы все больше стало появляться независимых от фармацевтических компаний исследований, что могло бы изменить ситуацию. Однако, к сожалению, этого не происходит, что объясняется рядом причин. Так, часть подобных исследований спонсируется другими «заинтересованными» учреждениями (например, страховыми компаниями), для которых также важен формализованный, исключительно статистический подход.

Другой возможной причиной может быть сложность проведения крупных многоцентровых исследований, требующих огромной организационной работы, специального административного и координирующего аппарата (количество клинических центров, принимающих участие в таких исследованиях, может достигать нескольких десятков в разных регионах мира) и чрезвычайно крупных финансовых вложений, значительно превышающих средства стандартных исследовательских грантов. Соответственно, в реальной практике такие независимые исследования оказываются весьма небольшими по объему изученного материала, что не всегда позволяет получить адекватную доказательную базу.

И наконец, за прошедшие десятилетия сложился определенный стереотип «правильного» («качественного») проведения клинических исследований, изменение которого потребует, по-видимому, значительных объективных и субъективных усилий (потребуется признать, что привычный и одобряемый профессиональным сообществом подход является не всегда достаточно приемлемым). Однако если мы хотим проводить в психиатрии действительно доказательные исследования, необходимо разработать обновленные требования к их осуществлению, которые заменят старые и не отвечающие современным реалиям. Разработка научных основ и организационной структуры проведения исследований, основанных на доказательствах, является амбициозной, но чрезвычайно насущной задачей профессионального сообщества психиатров.

#### Список использованной литературы

1. Asejo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C et al. Clozapine vs other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11. CD 006633.
2. Azorin J-M, Spiegel R, Remington G et al. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *Am J Psychiat* 2001; 158: 1305–13.
3. Azorin J-M, Strub N, Loft H. A double-blind, controlled study sertindole versus risperidone in the treatment of moderate to severe schizophrenia. *Int J Psychopharmacol* 2006; 21: 49–56.
4. Barnett PG, Scott JY, Rosenbeck RA. How do clinical trial compare to other patients with schizophrenia? *Schizophr Res* 2011; 130: 34–9.
5. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflict of interests in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 454–65.
6. Bowen J, Hirsch S. Recruitment rates and factors affected recruitment for a clinical trial of a putative anti-psychotic agent in the treatment of acute schizophrenia. *Human Psychopharmacol* 1992; 7: 337–41.
7. Bowden CL, Calabrese JR, Wallin BA et al. Illness characteristics of patients in clinical drug studies of mania. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 103–9.
8. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondescript forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiat* 1988; 145: 578–83.
9. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Amer J Psychiat* 2001; 158: 765–74.
10. Daly J. A short history of evidence-based medicine. *Contemporary endocrinology: evidence-based endocrinology*. V. Montori (ed); c. 11–24.
11. Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson WS. User's guides to the medical literature. XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. *The Evidence Based Medicine Working Group. JAMA* 1998; 279 (7): 545–9.
12. Drummond MF, Richardson WS, O'Brien DJ et al. User's guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. Are the results of the study valid? *The Evidence Based Medicine Working Group. JAMA* 1997; 277 (19): 1552–7.
13. Evidence Based Medicine Working Group. *Evidence based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine*. *JAMA* 1992; 268: 2420–5.

<sup>12</sup>Например, требует специальных исследований клиническое наблюдение о максимальной подверженности фармакогенному увеличению массы тела девочек-подростков с изначально низкой массой тела (в то же время известны случаи, когда у больных с избыточной массой тела при назначении атипичных антипсихотиков, в структуре нежелательных эффектов терапии которых существенное место занимает увеличение массы тела, отмечалось ее снижение).

<sup>13</sup>Известны случаи, когда новая форма уже ранее применявшегося препарата регистрировалась не для всех показаний, по которым использовался последний; другим примером могут служить показания для применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у больных с расстройствами тревожного спектра: для различных расстройств нередко зарегистрированы разные препараты, хотя в клинической практике в этих случаях может назначаться любой из них.

14. Fournier JC, De Rubeis RJ, Hollon SD et al. Antidepressant drug effects and depression severity. A patient level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303 (1): 47–53.
15. Grell W, Ludwig-Mayerhofer W, Steller B et al. The recruitment process for a multi-center study on the long-term prophylactic treatment of affective disorders. *J Affect Dis* 1993; 28: 257–65.
16. Gupta M. Does evidence-based medicine apply to psychiatry? *Theoretic Med and Bioethics* 2007; 28: 103–20.
17. Guyatt CH, Sackett DL, Cook DJ. User's guides to the medical literature. How to use an article about therapy or prevention. Are the results of the study valid? The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993; 270 (21): 2598–601.
18. Guyatt CH, Sackett DL, Cook DJ. User's guides to the medical literature. How to use an article about therapy or prevention. What were the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271 (1): 59–63.
19. Guyatt CH, Sackett DL, Sinclair JC et al. User's guides to the medical literature. A method for grading health care recommendations. The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995; 274 (22): 1800–4.
20. Guyatt CH, Naylor CD, Juniper E et al. User's guides to the medical literature. How to use an article about health-related quality of life. The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1997; 277 (15): 1232–7.
21. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR et al. User's guides to the medical literature. How to use a clinical practice guideline. Are the results of the recommendations valid? The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995; 274 (7): 570–4.
22. Healy D. Evidence based psychiatry? *Psychiat Bull* 2001; 25: 290–1.
23. Heres S, Davis J, Maino K et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second generation of antipsychotics. *Amer J Psychiat* 2006; 163: 185–94.
24. Hofmann SG, Barlow DH, Papp LA et al. Pretreatment attrition in a comparative treatment outcome study of panic disorder. *Amer J Psychiat* 1998; 155: 43–7.
25. Jaeschke R, Guyatt CH, Sackett DL. User's guides to the medical literature. How to use an article about a diagnostic test. Are the results of the study valid? The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271 (5): 389–91.
26. Jaeschke R, Guyatt CH, Sackett DL. User's guides to the medical literature. How to use an article about a diagnostic test. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271 (9): 703–7.
27. Kermen R, Hickner J, Brody H, Hasham I. Family physician believe the placebo effect is therapeutic but often use real drug as placebo. *Family Med* 2010; 42 (9): 636–42.
28. Khan A, Leventhal RM, Khan SR. Severity of depression and response of antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 40–5.
29. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5 (2): e45.
30. Kobak KA, Kane JM, Thase ME, Nierenberg AA. Why do clinical trials fail? *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27 (1): 1–5.
31. Kobak KA, Leuchter A, De Brota D et al. Site vs centralized rater in a clinical depression trial. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 193–7.
32. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H et al. Sertindole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2. CD 006752.
33. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4. CD 006569.
34. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4. CD 006627.
35. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H et al. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1. CD 006624.
36. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F et al. Quetiapine vs other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1. CD 006625.
37. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H et al. Olanzapine vs other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3. CD 006654.
38. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1. CD 006626.
39. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P. User's guides to the medical literature. How to use an article about prognosis? The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 272 (3): 234–7.
40. Leucht S, Arbter D, Engel RR et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiat* 2008; 14 (4): 429–47.
41. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiat* 2009; 166 (2): 152–63.
42. Levine M, Walter S, Lee H et al. User's guides to the medical literature. How to use an article about harm? The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271 (20): 1615–9.
43. Licht RW, Couliaev G, Vestergaard P et al. Generalisability of results from randomised drug trials: a trial on antimanic treatment. *Br J Psychiat* 1997; 170: 264–7.
44. Naylor CD, Guyatt GH. User's guides to the medical literature. How to use an article about a clinical utilization review. The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1996; 275 (18): 1435–9.
45. O'Brien DJ, Heyland D, Richardson WS et al. User's guides to the medical literature. How to use an article on economic analysis of clinical practice. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1997; 277 (22): 1802–6.
46. Overall JE, Gorbam DR. The brief psychiatric rating scale. *Psycholog Report* 1962; 10: 799–812.
47. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt CH. User's guides to the medical literature. How to get started. The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993; 270 (17): 2093–5.
48. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt CH. User's guides to the medical literature. How to use an overview. The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 272 (17): 1367–71.
49. Partonen T, Silvo S, Lonnqvist JK. Patients excluded from an antidepressant efficacy trial. *J Clin Psychiat* 1996; 57: 572–5.
50. Richardson WS, Detsky AS. User's guides to the medical literature. How to use a clinical decision analysis. Are the results of the study valid? The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995; 273 (16): 1292–5.
51. Richardson WS, Detsky AS. User's guides to the medical literature. How to use a clinical decision analysis. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995; 273 (20): 1610–3.
52. Riedel M, Strassing M, Muller N et al. How representative of everyday clinical populations are schizophrenia patient enrolled in clinical trials? *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci* 2005; 255: 143–8.
53. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312 (7023): 71–2.
54. Sharp IR, Kobak KA, Osman DA. The use of videoconferencing with patients with psychosis: a review of the literature. *Ann Gen Psychiat* 2011; 10: 14–24.
55. Sherman R, Hickner J. Academic physicians use placebo in clinical practice and believe in the mind-body connection. *J Gen Int Med* 2006; 23 (1): 7–10.
56. Subramanian S, Rummel-Kluge C, Hunger H et al. Zolopine vs other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10. CD 006628.
57. Tandon R, Nasrallah H, Keshavan MS. Schizophrenia, just the facts. Treatment and prevention. Past, present and future. *Schizophr Res* 2010; 122: 1–23.
58. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ et al. Double-blind comparison of olanzapine vs risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 407–18.
59. Treves TA, Verchovsky R, Klimovitsky R, Korchin AD. Recruitment rate to drug trials for dementia of Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Dis* 2000; 14 (4): 209–11.
60. User's guides to the medical literature. How to use an article reporting variations in the outcomes of health service. The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1996; 275 (7): 554–8.
61. Wilson MC, Hayward RS, Tunis SR et al. User's guides to the medical literature. How to use a clinical practice guideline. What are the recommendations and will they help me in caring for your patients? The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995; 274 (20): 1630–2.
62. Woods SW, Ziedonis DM, Sernyak MJ et al. Characteristics of participants and nonparticipants in medication trials for treatment of schizophrenia. *Psychiat Serv* 2000; 51 (1): 79–84.
63. Zullino D, Conus Ph, Borgeat F, Bonsack C. Readiness to participate in psychiatric research. *Can J Psychiat* 2003; 48: 480–4.

## Сведения об авторе

**Шмуклер Александр Борисович** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ МНИИП Минздрава РФ. E-mail: ashmukler@yandex.ru