

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Уральская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Максимов Дмитрий Михайлович

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОАРТРОЗА КРУПНЫХ СУСТАВОВ
В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ**

специальность 14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
профессор О.М. Лесняк

Екатеринбург - 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. ОСТЕОАРТРОЗ КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА	9
1.2. СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПРОБЛЕМЫ В ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОСТЕОАРТРОЗОМ....	11
1.3. КЛИНИЧЕСКИЕ РУКОВОДСТВА – ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ	13
1.4. ОСОБЕННОСТИ ВНЕДРЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ЗНАНИЙ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ	17
1.5. ВАРИАНТЫ ВНЕДРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. ГИПОТЕЗА ИССЛЕДОВАНИЯ И ИЗУЧАЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ.....	37
2.2. РАСЧЕТ РАЗМЕРА ВЫБОРКИ	44
2.3. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ВЫБОРКИ	45
2.4. ПРИНЦИПЫ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ И СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
3.1. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ	54
3.2. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И СКОВАННОСТИ	55
3.3. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ ВЫБОРКИ	59
3.4. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АЛЬГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИНДЕКСА WOMAC.....	62
3.5. ПРЕДИКТОРЫ КЛИНИЧЕСКОГО УЛУЧШЕНИЯ.....	66
3.6. ДИНАМИКА ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА	67
3.7. ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ ПРОВЕДЕНИЯ РЕНТГЕНОГРАФИИ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ.....	68
3.8. ДИНАМИКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ К РАЗЛИЧНЫМ МЕТОДАМ ЛЕЧЕНИЯ.....	69
3.8.1. ДИНАМИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ	72
3.8.2. ДИНАМИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ПРИСПОСОБЛЕНИЙ (ТРОСТИ).....	76
3.8.3. ДИНАМИКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕБНОЙ ГИМНАСТИКЕ	77
3.8.4. ДИНАМИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СРЕДСТВ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ.....	78
3.8.5. ИЗМЕНЕНИЕ ЧИСЛА ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫЕ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММАХ, ПОСВЯЩЕННЫХ ОСТЕОАРТРОЗУ	79
3.9. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	80
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	82
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Остеоартроз (остеоартрит, ОА) является наиболее распространенной патологией суставов, составляя, по разным данным, 45 - 49% в общей структуре ревматических заболеваний [1, 10, 118]. Заболевание характеризуется локальным разрушением суставного хряща, ассоциировано с ремоделированием подлежащей костной ткани и нередко осложняется синовитом. К характерным клиническим проявлениям ОА относятся боль в области сустава и крепитация, при прогрессировании заболевание может приводить к сужению суставной щели, формированию остеофитов и существенному ограничению функциональной активности [110]. Во всех странах, где наблюдается тенденция к старению населения, доля пациентов с ОА неуклонно нарастает. По данным ряда авторов клинически выраженный ОА коленных суставов встречается у 10% лиц старше 55 лет [58, 100] или приблизительно у 125 взрослых из 1000 [11]. Среди всех заболеваний опорно-двигательного аппарата у взрослых по частоте обращений к врачу общей практики ОА уступает только боли в спине, а среди лиц 75-84 лет выходит на первое место [94]. ОА является ведущей причиной нарушений двигательной активности у пожилых людей [117], нередко приводит к инвалидизации, требует длительного лечения и серьезных финансовых затрат, как со стороны самого пациента, так и со стороны государства [4, 10, 11, 100]. Высокая распространенность ОА и его выраженное влияние на качество жизни определяют медико-социальную значимость этого заболевания.

Несмотря на распространенность ОА, текущую ситуацию по выявлению и адекватному лечению этого заболевания в Российской Федерации следует признать неудовлетворительной, особенно на уровне врачей первичного звена. Это проявляется как в поздней диагностике, так и в нерациональной терапии и низкой приверженности пациентов врачебным рекомендациям [6, 10], что закономерно приводит к низкой эффективности лечения нередко при значительных затратах.

Усугубляет ситуацию обилие противоречивых публикаций по диагностике и лечению ОА, из которого практикующему врачу нередко трудно выделить наиболее достоверную и научно обоснованную информацию.

Одним из средств, которые способны восполнить существующий информационный дефицит, являются так называемые клинические рекомендации или руководства (КР), аккумулирующие лучший мировой опыт диагностики и лечения определенных заболеваний, в том числе ОА. КР представляют собой положения, разработанные по определенной системе и предназначенные для того, чтобы облегчать врачам и пациентам выбор наиболее подходящих медицинских мероприятий в конкретных клинических ситуациях [36]. Появляется все больше данных, что КР способны улучшить качество медицинской помощи, исходы у пациентов и удовлетворенность врачей своей работой, кроме того, их внедрение улучшает экономическую эффективность здравоохранения [113]. Однако наличие клинических руководств само по себе еще не означает, что их положения автоматически будут использоваться на практике. В реальности оказалось, что трудности и неудачи при использовании КР настолько существенны, что позволяют говорить о целой пропасти между теоретической наукой, которая производит медицинские знания, и реальной клинической практикой, для которой эти знания предназначены [78]. Препятствия для внедрения медицинских инноваций могут встречаться на различных уровнях, начиная от предпочтений пациентов и врачей и заканчивая особенностями системы здравоохранения и рынка медицинских услуг. Становится очевидным, что недостаточно просто получить высококачественные доказательства, необходимо предусмотреть механизм их внедрения и оценить их эффективность в реальных условиях [30, 67].

Научные исследования, позволяющие проверить эффективность КР в условиях практического здравоохранения, относятся к так называемым прикладным испытаниям. Дизайн подобных исследований позволяет учитывать многие особенности обычных пациентов: коморбидность, прием нескольких медикаментов и низкую приверженность к лечению [118]. Одним из вариантов прикладных исследо-

ваний являются кластерные рандомизированные испытания (КРИ), в которых в качестве объектов вмешательства могут выступать не отдельные пациенты, а врачи или медицинские организации различного уровня [76]. Поскольку целевой аудиторией и пользователями КР являются практикующие медицинские работники, основные надежды на совершенствование медицинской помощи связаны с информированием или обучением именно этой движущей силы здравоохранения. В рамках КРИ можно проверять, насколько тот или иной метод обучения медицинских работников влияет на качество медицинской помощи и на клинические исходы у их пациентов. В этой связи проблема поиска оптимальных образовательных мероприятий, как способа трансляции медицинских инноваций в практику, вызывает большой интерес у ученых и администраторов здравоохранения. Среди наиболее эффективных мероприятий в литературе чаще упоминаются обучающие семинары с интерактивным компонентом и система компьютерных напоминаний на рабочем месте [48]. Однако даже такие пассивные мероприятия, как распространение печатных версий клинических руководств или информационных брошюр для пациентов могут сыграть важную роль за счет своей относительной дешевизны и массовости. В целом, образовательные вмешательства среди медицинских работников способны улучшить показатели медицинской помощи приблизительно на 7–15%, а исходы у пациентов на 3–5% [40, 111]. Подобное скромное, на первый взгляд, влияние считается вполне закономерным, так как оно, как правило, ограничено естественными рамками, в которых возможно организационное или клиническое улучшение. Кроме того, как и любые медицинские инновации, образовательные вмешательства сталкиваются с инерцией обычной медицинской практики и другими препятствиями на всех уровнях здравоохранения.

Несмотря на растущую популярность прикладных испытаний в международном медицинском сообществе, в Российской Федерации до сих пор не проводилось исследований, посвященных анализу клинической эффективности внедрения КР в практическое здравоохранение. Кроме того, вопрос влияния различных стра-

тегий обучения врачей на течение и клинические исходы заболеваний у пациентов также обойден научным вниманием.

В связи с вышеизложенным *целью настоящего исследования было* определение клинической эффективности рекомендаций по ведению пациентов с остеоартрозом крупных суставов, основанных на принципах доказательной медицины, в общей врачебной практике.

Задачи исследования:

1. Описать клинические особенности пациентов с ОА крупных суставов, наблюдающихся в общей врачебной практике.
2. Проанализировать спектр медицинских вмешательств, используемых пациентами с ОА крупных суставов, и его соответствие современным клиническим рекомендациям.
3. Провести кластерное рандомизированное испытание эффективности внедрения КР по ведению пациентов с ОА крупных суставов врачами общей практики и оценить влияние КР на клиническое течение заболевания и спектр медицинской помощи.
4. Определить предикторы клинического улучшения у пациентов с ОА в течение года наблюдения.

Научная новизна. Впервые в России апробирована модель внедрения и методология проверки клинической эффективности рекомендаций, разработанных с учетом принципов доказательной медицины. Впервые описаны подробные клинические характеристики больных с ОА крупных суставов, наблюдающихся в общей практике, а также оценены особенности использования различных методов лечения в этой группе пациентов. Проведено прикладное кластерное рандомизированное испытание, продемонстрировавшее клиническую эффективность современных рекомендаций по ведению больных с ОА крупных суставов, внедренных с помощью дидактического семинара для врачей и распространения информационных материалов для пациентов. Впервые с помощью иерархического регрессионного моделирования продемонстрирована существенная вариабельность кли-

нических исходов у пациентов с ОА в зависимости от принадлежности к практике определенного врача.

Практическая значимость. В исследовании описан клинический профиль больного ОА крупных суставов, наблюдающегося в общей практике, что позволяет более четко планировать лечебно-диагностические мероприятия для этой группы пациентов в рамках первичной медицинской помощи.

Показано, что значительное число пациентов с ОА получают медицинскую помощь не соответствующую современным научным доказательствам, что вносит существенный вклад в понимание клинических стереотипов врачей, а также особенностей приверженности пациентов к различным медицинским мероприятиям.

Доказано, что внедрение клинических рекомендаций способно оптимизировать лечение и улучшить клинические исходы у пациентов с ОА крупных суставов. Апробирована современная методология внедрения медицинских инноваций в практическое здравоохранение, которая может послужить моделью для совершенствования медицинской помощи по другим нозологиям.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Текущее состояние ведения больных с остеоартрозом крупных суставов в общей врачебной практике расходится с современными клиническими рекомендациями.
2. Внедрение среди врачей первичного звена клинического руководства по диагностике и лечению ОА коленных и тазобедренных суставов, разработанного на основе принципов доказательной медицины, способствует улучшению клинических исходов и изменяет модель ведения пациентов в сторону большего соответствия современным научным доказательствам.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на совместном заседании кафедр семейной медицины ФПК и ПП и поликлинической терапии ГБОУ ВПО УГМА (ноябрь 2012), на 2 съезде ревматологов Урала (Екатеринбург, 2011), на Европейском ревматологическом конгрессе EULAR (постерный доклад, Берлин, Германия, 2012). По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК.

ликовано 7 работ, в том числе две статьи в рецензируемых журналах рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ («Уральский медицинский журнал», «Научно-практическая ревматология»). Исследование одобрено комитетом по этике научных исследований ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Свердловской области (протокол № 53 от 23 сентября 2007 г.).

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации используются при профессиональной переподготовке и повышении квалификации ревматологов, терапевтов и врачей общей практики на кафедре семейной медицины ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМА (акт внедрения № 118 от 29.01.2013)

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 117 страницах текста компьютерной верстки и состоит из введения, обзора литературы, главы «Методы исследования и клиническая характеристика анализируемых групп больных», главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 13 отечественных и 121 зарубежный источник. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 9 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Остеоартроз как медико-социальная проблема

Остеоартроз (остеоартрит, ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь, хряща, а также субхондрального участка кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периартикулярных мышц [5]. К характерным клиническим проявлениям ОА относятся боль, болезненность околоуставных тканей, крепитация и нарушение функции сустава. Прогрессирование ОА приводит к сужению суставной щели, формированию остеофитов и рентгенологически определяемым изменениям субхондральной кости [110]. Остеоартроз традиционно считался дегенеративным заболеванием суставов, однако в последнее время появляется все больше данных за то, что в его патогенезе немалую роль играет воспаление. Именно поэтому в современной зарубежной литературе заболевание принято называть «остеоартритом» [5].

Во всем мире ОА является наиболее распространенной патологией суставов [118]. По данным российских исследований ОА составляет 45 - 49% в общей структуре ревматических заболеваний [1, 10]. Во всех странах, где наблюдается тенденция к старению населения, доля пациентов с ОА неуклонно нарастает. По данным англоязычных источников клинически выраженный ОА коленных суставов встречается у 10% лиц старше 55 лет [58, 100] или приблизительно у 125 взрослых из 1000 [11]. Среди всех заболеваний опорно-двигательного аппарата у взрослых ОА уступает только боли в спине по частоте обращений к врачу общей практики, а среди лиц 75-84 лет выходит на первое место [94]. Данные российских эпидемиологических исследований демонстрируют еще более высокую распространенность – 36% респондентов из случайной выборки жаловались на боли в суставах в течение как минимум одного года [10], у 133 человек из 1000 взрос-

лых выявляются клинические признаки ОА [11]. При этом статистика Министерства здравоохранения и социального развития РФ за 2006 г. указывает гораздо меньшую цифру распространенности ОА – 25,9 на 1000 взрослых [11]. Аналогичное разночтение наблюдается и в региональной статистике. Так, в Свердловской области в эпидемиологическом исследовании была выявлена распространенность ОА около 110 на 1000 населения [13], в то время как по данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ в Уральском Федеральном округе в 2004 году ОА зарегистрирован всего у 15,8 из 1000 взрослых [12]. Несмотря на разночтение результатов эпидемиологических исследований и данных статистики, высокая распространенность ОА в Российской Федерации не вызывает сомнения.

ОА является ведущей причиной нарушений двигательной активности у пожилых людей [117], он нередко приводит к инвалидизации, требует длительного лечения и серьезных финансовых затрат как со стороны пациента, так и со стороны здравоохранения [4, 10, 11, 100]. Никакая другая болезнь не затрудняет так ходьбу, подъем по лестнице и другие движения, выполняемые нижними конечностями, как ОА [5]. Пациенты с ОА очень зависимы от своих родственников и близких, и им требуется больше денег на медицинскую помощь и здоровье, чем людям того же пола и возраста из общей популяции [5].

Таким образом, высокая распространенность и медико-социальная значимость ОА не вызывают сомнения. С увеличением продолжительности жизни и ростом числа людей с избыточной массой тела вклад ОА в общую структуру заболеваемости и затраты на лечение этой патологии будут только возрастать. Медицинское сообщество должно адекватно отреагировать на подобную ситуацию с помощью целого комплекса профилактических и лечебных мероприятий.

Особенную важность в этой связи приобретает вопрос доступности для практикующих врачей современной высококачественной информации по диагностике и лечению ОА, а также то, насколько эта информация может быть использована в ежедневной клинической практике.

1.2. Существующие проблемы в организации медицинской помощи больным с остеоартрозом

Существует много признаков того, что диагностика и лечение ОА далеки от оптимальных как в первичном звене, так и на уровне узких специалистов - ревматологов. Данные российского эпидемиологического исследования говорят о том, что приблизительно у половины пациентов с суставными жалобами диагноз ОА остается нераспознанным [10], что может указывать, в том числе, на недостаточные знания особенностей этого заболевания врачами общего профиля. В работе П.С. Пухтинской [9] были выявлены многочисленные признаки неудовлетворительного качества медицинской помощи больным ОА коленных суставов. В частности, 43–48% пациентов лечились физиотерапевтическими методами, большинство из которых признано неэффективными; около половины регулярно использовали так называемые «народные» средства и биологически активные добавки; всего 30% выполнявших физические упражнения делали это правильно; от 30 до 50% пациентов отмечали трудности в получении необходимой медицинской помощи. При этом выборка пациентов производилась в г. Екатеринбурге – крупном индустриальном центре с хорошо развитой ревматологической службой. В сельской местности ситуация выглядит еще более плачевно. Весьма показательны данные, полученные Н.Н. Крохиной, изучавшей эпидемиологию ОА в Невьянском районе Свердловской области [6]. Среди случайно выявленных путем анкетирования 186 больных с ОА всего у 30% диагноз был установлен ранее, остальные 70% не обращались к врачу по поводу суставных жалоб. Ни один из пациентов с ОА не принимал парацетамол, не пользовался средствами ортопедической коррекции и не выполнял физические упражнения. Но, что более показательно, через 6 мес. после консультации ревматолога только 2,7% пациентов полностью выполнили все рекомендации, а половина осмотренных вообще не выполнила ничего из назначенного лечения. Через год клинические данные выборки стали еще хуже. Подобные результаты выглядят удручающе на фоне зарубежных исследований, по данным которых приверженность пациентов с ОА к различным методам

лекарственного и немедикаментозного лечения с доказанной эффективностью достигает в среднем 60% [80]. Единственное лечение, к которому российские больные продемонстрировали относительно неплохую приверженность после консультации ревматолога, это пероральные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). По данным Н.Н. Крохиной их использование выросло более чем в два раза – до 41,4% [6]. В то же время число пациентов, выполняющих физические упражнения, увеличилось всего на 10%. Кроме того, по своей инициативе или по рекомендации участкового врача 23% пациентов начали лечиться с помощью инъекций витаминов группы В и РР, 12% – экстракта алоэ, АТФ и кокарбоксилазы, 21% стали принимать так называемые биологически активные добавки [6]. Даже если принять во внимание культурные особенности сельского населения, естественную инерцию пациентов и врачей в том, что касается изменения стереотипов поведения и лечения, все равно полученные данные выглядят удручающе.

Проблема несоответствия между желаемой и действительной медицинской помощью не является исключительно российской. По данным зарубежных авторов менее половины пациентов с ОА коленных суставов и ожирением получают от медицинских работников рекомендации по снижению веса [19, 61]. В различных регионах Великобритании всего от 6 до 63% пациентов с ОА коленных суставов получают четкие рекомендации по выполнению физических упражнений от своего участкового врача [41]. Итальянские врачи общей практики активно назначают аппаратную физиотерапию, а увеличение физической активности рекомендуют всего 13% своих пациентов; всего 53% итальянских ревматологов назначают своим пациентам с ОА немедикаментозное лечение [46]. Согласно данным бюллетеня ВОЗ, значительное число врачей общей практики и семейных врачей не имеют достаточной подготовки и чувствуют себя неуверенно в вопросах диагностики и лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата [15].

В свете вышеперечисленного налицо низкая эффективность существующей в РФ системы эпизодического консультирования пациентов специалистом-

ревматологом, неудовлетворительные знания врачей первичного звена в отношении наиболее эффективных методов лечения ОА, а также низкая приверженность пациентов к лечению. Несложно предсказать, что увеличение количества ревматологов вряд ли приведет к существенному улучшению качества медицинской помощи пациентам с ОА, если рекомендации узкого специалиста не будут поддержаны грамотным и систематическим наблюдением со стороны врачей первичного звена. Справедливости ради следует отметить, что проблема несоответствия медицинской помощи современным знаниям и низкой приверженности к лечению интернациональна, она присутствует и во многих высокоразвитых странах с хорошо организованным здравоохранением. При этом российские врачи и пациенты находятся в еще более невыгодной ситуации, так как, в отличие от своих зарубежных коллег, они существенно ограничены в доступе к регулярно обновляемой высококачественной медицинской информации. В этой связи чрезвычайно важно изучать и использовать международный опыт улучшения качества медицинской помощи больным ОА, а также опыт внедрения современных медицинских знаний в практическое здравоохранение.

1.3. Клинические руководства – золотой стандарт медицинской информации

Одной из причин существующих проблем в оказании помощи больным остеоартрозом в российском медицинском сообществе является недостаток современной литературы, основанной на принципах доказательной медицины и адаптированной для первичного звена здравоохранения, которая помогала бы врачам в принятии адекватных клинических решений. При этом во всех индустриально развитых странах, особенно в Западной Европе и США, все большую роль в совершенствовании медицинской практики играют так называемые клинические руководства (КР), значение которых признано как врачами, так и организаторами здравоохранения [28, 35, 36, 57, 70]. Клинические руководства представляют собой положения, разработанные с определенной системой и предназначенные для

того, чтобы облегчать врачам и пациентам выбор наиболее подходящих медицинских мероприятий в конкретных клинических ситуациях [28, 36, 57, 132]. Кроме того, КР могут выступать в качестве стандартов при оценке качества медицинской помощи, а также использоваться для обучения медицинских работников [90]. Строгая методология создания руководств позволяет отбирать наиболее достоверные данные из огромного числа публикаций и представлять их в доступной и прикладной форме. Разработка и внедрение КР по праву считаются наиболее многообещающими средствами улучшения качества медицинской помощи [14, 69]. Появляется все больше данных о том, что КР способны улучшить качество медицинской помощи, исходы у пациентов и удовлетворенность врачей своей работой, кроме того, их внедрение повышает экономическую эффективность здравоохранения [113]. Например, по данным американских исследователей, использование КР по лечению пролежней позволило сэкономить 11 тысяч долларов на лечение одного пациента без ухудшения качества медицинской помощи [80], а внедрение КР по лечению астмы в педиатрическом госпитале привело к уменьшению затрат на лабораторные исследования [98].

Что касается ОА, в англоязычной литературе достаточно давно публикуются руководства по его диагностике и лечению, как национального уровня, так и международные [16, 93, 96]. Высококачественные КР с четко разработанной стратегией внедрения в практическое здравоохранение приносят не только клиническую, но и экономическую пользу. Так, по данным национального института здоровья и клинического качества Великобритании, в результате внедрения КР по диагностике и лечению ОА коленных суставов, годовая экономия составляет 7 миллионов 253 тысячи фунтов [100]. К сожалению, российское медицинское сообщество крайне медленно ассимилирует «правила игры» доказательной медицины, число качественных клинических руководств остается низким, а практическое здравоохранение по-прежнему находится под влиянием безнадежно устаревших медицинских стандартов. Для того чтобы восполнить этот пробел и адаптировать международный опыт к российским условиям, Ассоциацией врачей общей практики

(семейных врачей) совместно с Ассоциацией ревматологов России были разработаны и опубликованы в 2006 году КР по диагностике и ведению больных ОА коленных и тазобедренных суставов [5]. Рекомендации были подготовлены с учетом принципов доказательной медицины при соблюдении международных требований к поиску, отбору информации, методологии и содержанию клинических руководств. В качестве методологической базы было использовано учебное пособие для врачей и организаторов здравоохранения по разработке рекомендаций [2]. Основными источниками информации служили публикации на английском языке из международных баз медицинской литературы, таких как Национальная электронная медицинская библиотека США (Medline/PubMed) и Кокрановская библиотека (Cochrane Library). В отсутствие достаточного числа качественных национальных исследований использование зарубежных публикаций вполне оправдано и практикуется разработчиками КР из многих стран [14].

Разработчиком рекомендаций выступил коллектив кафедры семейной медицины ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии под руководством проф. О.М. Лесняк с участием автора данного исследования и сотрудников кафедры внутренних болезней № 2 того же вуза. В качестве рецензентов выступили академик РАМН профессор Е.Л. Насонов (ГУ Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН), профессор В.В. Власов (Кокрановское сообщество), профессор Е.В. Фролова (кафедра семейной медицины Санкт - Петербургской медицинской академии последипломного образования), докт. мед. наук Л.И. Алексеева (ГУ Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН).

Рекомендации предназначались для широкой медицинской аудитории: врачей общей практики, терапевтов и ревматологов. На подготовительном этапе проекта было отобрано и оценено 26 зарубежных клинических руководств, посвященных остеоартриту коленных и тазобедренных суставов. В качестве инструмента оценки качества КР был использован опросник по экспертизе и аттестации руководств AGREE [114]. После оценки пригодными для использования и адаптации в РФ были признаны всего 11 руководств. Среди наиболее качественных их них следу-

ет отметить рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по ведению больных с остеоартритом коленных [52] и тазобедренных [51] суставов, и рекомендации Американской ассоциации хирургов - ортопедов (AAOS) по лечению остеоартрита коленных суставов [17]. Дополнительно к обзору клинических рекомендаций был произведен поиск медицинской информации в Национальной электронной медицинской библиотеке США и библиотеке Кокрановского сотрудничества, а также ручной поиск информации в печатных российских и зарубежных источниках в следующем порядке:

1. Систематические обзоры и мета-анализы.
2. Рандомизированные клинические испытания.
3. Когортные исследования или исследования случай-контроль.
4. Серии случаев или статьи обзорного характера.

Данная модель поиска была разработана с целью создания структурированной иерархии достоверности в соответствии с уровнями доказательности, представленными в соответствующих методических рекомендациях [2]. Оценка качества каждого типа исследования, указанного выше, проводилась в соответствии с международными вопросниками по оценке методологического качества исследований, опубликованными в качестве приложения к методическому пособию [114]. Поиск был закончен в ноябре 2005 года, когда было найдено и оценено 977 источников, из которых качественными были признаны 132. Подробное изложение доказательств было изложено в систематическом обзоре, представленном в виде приложения к клиническим рекомендациям. Все разделы систематического обзора содержали как материалы существующих клинических рекомендаций (в случае наличия таковых по конкретной теме), так и данные собственного литературного поиска. В конце каждого из разделов систематического обзора были сформулированы основные заключения, которые легли в основу рекомендаций. Основной текст руководства представлял собой структурированный по разделам отчет, включающий окончательную формулировку рекомендаций (утвержденную всеми разработчиками), уровень рекомендации и краткое описание подлежащих доказа-

тельств. В заключительном тексте клинических рекомендаций учтены замечания, высказанные на этапе рецензирования экспертами в области семейной медицины, доказательной медицины и ревматологии. Рекомендации опубликованы в издательстве ГЭОТАР в 2006 году [5].

Таким образом, национальные клинические рекомендации Ассоциации врачей общей практики (семейных врачей) и Ассоциации ревматологов РФ, разработанные на основе принципов доказательной медицины, могут служить основой для внедрения современных принципов ведения больных остеоартрозом крупных суставов в первичное звено здравоохранения.

1.4. Особенности внедрения медицинских знаний в практическое здравоохранение

Существуют многочисленные данные о том, что наличие даже высококачественных КР само по себе еще не означает, что их достижения автоматически будут использоваться на практике [33, 57, 84]. Необходим комплекс мероприятий, с помощью которого можно будет интегрировать новую медицинскую информацию в сложную многоуровневую структуру, какой является система здравоохранения. Для того чтобы достижения медицинской науки быстрее становились частью медицинской практики, они должны быть адаптированы под конкретные условия и запросы здравоохранения и внедряться с привлечением всех заинтересованных сторон – ученых, администраторов здравоохранения, практикующих врачей и пациентов. Причем наиболее распространенные мероприятия передачи медицинских знаний нередко оказываются наименее эффективными. Во многих исследованиях было выявлено, что пассивное распространение медицинской печатной информации практически не влияет на качество медицинской помощи [43, 65]. Например, в Кокрановском обзоре двадцати трех исследований эффективности распространения печатных образовательных материалов среди медицинских работников было выявлено только небольшое улучшение профессиональной продуктивности: категориальные показатели (например, количество направлений на

рентгеновские обследования, количество выписанных рецептов) улучшились только на 4,3%, а непрерывные показатели (например, изменения в медикаментозном лечении) – на 13,6%. При этом распространение среди врачей печатных материалов не оказало никакого влияния на исходы заболеваний у пациентов [105]. Изучение эффективности почтовой рассылки национальных КР среди голландских врачей общей практики показало, что всего 9% из них прочитали присланные материалы и лишь 4% стали применять их в своей практике [69].

Неслучайно, что в последнее десятилетие в англоязычной литературе все чаще звучат голоса о существовании целой пропасти между накопленной медицинской информацией и ее использованием [67, 70, 78, 85, 131]. Даже в странах с развитой системой доказательной медицины, таких как США и Нидерланды, около 30-40% пациентов не получают медицинскую помощь в соответствии с имеющимися научными доказательствами, а приблизительно 20-25% медицинских мероприятий являются ненужными или потенциально вредными [69, 71, 109]. Причем даже результаты высококачественных исследований с трудом пробивают себе путь в практическое здравоохранение. Показательным примером ступенчатого снижения приверженности врачей к новым рекомендациям является исследование Pathman et al. [115], касающееся использования новой бесклеточной вакцины от коклюша. Анкетирование выявило, что 90% врачей первичного звена знали о существовании этой вакцины, 67% были согласны с преимуществами ее использования, 46% пробовали ее использовать, и только 35% использовали ее систематически [115].

Ситуация усугубляется тем, что в условиях реальной медицинской практики приверженность пациентов к лечению далека от идеальной; в частности, при медикаментозном лечении, особенно длительном, она редко превышает 50% [67]. Подобное несоответствие между наукой и практикой вызывает все большую озабоченность врачей, ученых и руководителей здравоохранения, тем более что разработка КР является весьма дорогостоящим занятием. Например, служба здравоохранения Великобритании тратит 1,5% своего годового бюджета на разработку национальных руководств, а стоимость создания и обновления некоторых КР в

США может достигать полумиллиона долларов в год и больше [70]. Становится очевидным, что недостаточно просто получить высококачественные доказательства, необходимо предусмотреть механизм их внедрения и оценить их клиническую и экономическую эффективность в реальных условиях [30, 67].

Однако оказалось, что внедрить новые медицинские знания гораздо сложнее, чем получить их. Попытки улучшить практическое здравоохранение постоянно сталкиваются с серьезными трудностями, что упоминается во многих зарубежных источниках [84, 113, 132, 133]. Препятствия могут встречаться на различных уровнях, начиная от предпочтений пациентов и заканчивая системой управления здравоохранением; серьезное влияние на использование КР также могут оказывать особенности общества и рынка медицинских услуг [59, 66]. Кроме того, существуют некоторые «врожденные болезни» доказательных клинических исследований, которые затрудняют использование их результатов в реальной медицинской практике.

Наиболее существенным ограничением является игнорирование роли, которую играет поведение пациентов при получении медицинской помощи. Сам факт того, что вмешательство оказалось эффективным в искусственно созданных условиях эксперимента среди специальным образом отобранных пациентов, так сказать *in vitro*, еще не означает, что оно окажется эффективным *in vivo* – в реальном мире клинической практики, где приверженность пациентов к медицинским рекомендациям далека от идеала. Вторым существенным ограничением является необходимость использования обобщенных доказательств, полученных на популяционном уровне, для нужд конкретного индивидуума, который может принадлежать к популяции с другими характеристиками [90, 127]. Серьезным недостатком многих исследований также является то, что они ориентированы скорее на интересы ученых, а не на нужды практического здравоохранения [66]. Кроме того, экспериментальные рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), на основании которых создаются клинические рекомендации, не учитывают такую важную особенность медицинской практики, как коморбидность, которая

встречается приблизительно у 38% взрослых пациентов, наблюдающихся у врача первичного звена [106]. Поэтому, если использовать КР механически, некритично, подменяя алгоритмами и стандартами индивидуализированный процесс принятия клинических решений, качество медицинской помощи может только ухудшиться, а пациенту может быть нанесен вред [22, 120]. Все эти особенности и проблемы усугубляют разрыв между медицинской наукой и практикой, для устранения которого требуются серьезные усилия со стороны ученых, преподавателей, практикующих врачей и организаторов здравоохранения.

Серьезный прорыв в понимании причин, затрудняющих использование клинических руководств, был сделан в 1999 г. Cabana et al. [132]. На основании систематического обзора 76 исследований ими были выявлены следующие основные препятствия: неосведомленность врачей о существовании КР, плохое понимание изложенного материала или несогласие с ним, недостаточная уверенность в своих знаниях и умениях, убежденность в том, что использование руководства не принесет существенных результатов, инерция существующей медицинской практики, а также организационные или внешние причины [132]. Кроме того, было выявлено, что некоторые положения КР могут быть просто неприемлемыми или невыполнимыми для пациентов [132]. Нередко на решение пациента следовать или нет рекомендациям врача, влияют такие факторы, как доступность медицинской помощи, стоимость лечения, культурные ценности и религиозные убеждения [106]. Многие авторы упоминают о существовании похожих проблем [20, 61, 74], нередко акцентируя внимание на том, что именно сложность, негибкость КР, несоответствие реальным особенностям медицинской практики ограничивает их применение [37, 57, 72].

К интересным выводам пришли F. Vogt et al. [127], проанализировав, как врачи общей практики понимают эффективность медицинских вмешательств. Было выявлено два независимых измерения, которые по мнению врачей в наибольшей степени определяют эффект того или иного медицинского вмешательства – а именно размер эффекта воздействия и усилия пациента, необходимые для дости-

жения желаемых исходов. При этом если о размере эффекта врачи судят на основании медицинской литературы, то о необходимых усилиях пациента – на основании собственного клинического суждения [127]. Кроме того, многие врачи первичного звена в целом скептически относятся к концепции руководств, основанных на доказательной медицине, поскольку убеждены, что значительное число исследований проводятся производителями лекарств и медицинского оборудования, которые заинтересованы не в улучшении здоровья пациентов, а в увеличении потребления их медицинской продукции [67, 125].

Большинство из вышеперечисленных проблем были обнаружены при оценке качества медицинской помощи больным с ОА. В литературе отмечается значительная вариабельность использования КР по диагностике и лечению ОА, как среди врачей общей практики, так и среди ревматологов [26, 82]. Например, в исследовании Н.Л. Mitchell и М.В. Hurley было выявлено, что среди пациентов с хронической болью в коленном суставе около 9% не получали никакого лечения, всего 41% были вовлечены в программу физической реабилитации или выполняли упражнения, в то время как 83% респондентов получали анальгетики или НПВП [91]. Около 10% пациентов перенесли хирургическое вмешательство (артроскопию, лаваж, менискэктомия) при том, что подобные вмешательства при неосложненном ОА считаются в настоящее время необоснованными [91]. Выявленное несоответствие между современными клиническими рекомендациями и фактическим лечением авторы объясняют недостаточным информированием пациентов о возможных вариантах лечения, что может быть связано с дефицитом времени и ограниченностью ресурсов у врачей [91]. В другом исследовании соответствия медицинской помощи современным клиническим руководствам по лечению ОА было проанкетировано 2764 итальянских врача общей практики и 316 ревматологов [46]. В результате было показано, что всего 13% врачей общей практики рекомендовали физические упражнения своим пациентам с ОА, в то время как исключительно медикаментозное лечение назначали 55% врачей. Среди ревматологов физическую реабилитацию назначали 53% специалистов. Авторы

исследования делают вывод о необходимости уделять больше внимания последипломному обучению врачей общей практики и специалистов [46]. Также интересным примером является исследование L. Denoeud et al., в котором было показано, что, хотя знакомство врача с современными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ОА (рекомендации Европейской антиревматической лиги - EULAR) и увеличивает приверженность пациентов к использованию анальгетиков, однако не оказывает существенного влияния на приверженность к снижению веса или физическим упражнениям [60].

Понимание всей сложности передачи новых знаний в практическое здравоохранение крайне необходимо при планировании мероприятий по совершенствованию медицинской помощи и внедрению КР, что подчеркивается многими авторами [27, 30, 33]. Группой исследователей из Йельского университета (США) был даже разработан специальный вопросник GLIA (Guideline Implementability Appraisal), который позволяет объективизировать потенциальную «внедряемость» рекомендаций еще на этапе их планирования [119]. Более того, поскольку расчет на пассивное распространение информации себя не оправдывает, стало очевидным, что необходимы активные и комплексные мероприятия, позволяющие результативно воздействовать на медицинскую практику. Успех этих мероприятий зависит от нескольких факторов, каждый из которых необходимо учитывать исследователям и организаторам здравоохранения [71, 122]. Прежде всего, это качество самих рекомендаций, как научное, касающееся доказательной базы, так и качество изложения материала, его доступность и простота. Во-вторых, это профессиональные и поведенческие особенности целевой аудитории – медицинских работников и их пациентов, с которыми необходимо считаться. В-третьих, это социальные и культурные особенности общества, которые нередко влияют на принятие клинических решений. И, наконец, это организационные особенности здравоохранения, включая финансовые стимулы и ограничения, стандарты медицинской помощи, недостаточное оснащение медицинских учреждений и кадровые пробле-

мы, законодательные ограничения и пр., которые могут серьезно затруднить внедрение КР [72].

Клинические руководства, безусловно, способны улучшить качество и безопасность медицинской помощи, а также экономическую эффективность здравоохранения, однако разработчикам КР и администраторам здравоохранения следует понимать, что наличие даже высококачественных руководств не гарантирует их использования. Необходимо прислушиваться к нуждам практического здравоохранения и особенностям реальной медицинской помощи для того, чтобы достижения медицинской науки стали достоянием практики. Кроме того, необходимы активные и многокомпонентные мероприятия по внедрению КР с привлечением всех сторон, заинтересованных в улучшении качества медицинской помощи. И, наконец, клинические руководства не должны служить инструментом административного диктата или выступать в качестве непререкаемого стандарта, подменяя собой процесс принятия клинических решений.

1.5. Варианты внедрения клинических рекомендаций

Поскольку целевой аудиторией и основными пользователями клинических рекомендаций являются практикующие медицинские работники, надежды на совершенствование медицинской помощи связаны с информированием и обучением именно этого звена здравоохранения. На необходимость специального обучения врачей, а также дополнительного информирования пациентов указывают многие авторы, особенно когда речь идет о внедрении сложных КР, серьезно изменяющих привычные клинические стереотипы или требующих от врачей приобретения новых навыков [33, 46]. Поэтому выяснение того, какие мероприятия наиболее эффективны в распространении и закреплении новых медицинских знаний, имеет важнейшее значение в совершенствовании последипломной подготовки врачей и, наконец, в устранении существующего разрыва между наукой и практикой [49].

Вероятность того, что достижения КР будут использоваться в должной мере, во многом зависит от стратегии их внедрения. Большинство этих стратегий вклю-

чают те или иные образовательные мероприятия, которые проводятся в рамках последипломного медицинского обучения. В качестве критерия эффективности образовательных мероприятий наиболее часто исследуются изменения профессионального поведения (клинических стереотипов) медицинских работников – приблизительно в 88,8% исследований, реже исследуются изменения в исходах у пациентов (28,8%), знания врачей (22,8%) и организационные изменения (17,6%) [75].

В целом считается, что эффект образовательных мероприятий умеренный, и они способны изменить профессиональную продуктивность или исходы у пациентов не более чем на 10%, однако даже такое изменение может быть клинически и экономически значимо [130]. Исключительно пассивные образовательные методы, такие как публикация и распространение печатных КР, лекции и конференции, незначительно влияют на поведение врачей, если вообще способны изменить его [25, 74, 130]. Поэтому опирающаяся на них традиционная дидактическая система обучения признана клинически и экономически неэффективной [129]. Тем не менее, целевое распространение печатных или электронных версий КР продолжает играть важную роль как вспомогательное мероприятие прежде всего из-за своей простоты и дешевизны [123]. Этот метод передачи новой медицинской информации до сих пор остается наиболее распространенным [113]. По данным систематического обзора J.M. Grimshaw et al., распространение печатных образовательных материалов способно улучшить бинарные показатели медицинской помощи (например, назначает врач определенное лечение или нет) в среднем на 8% [48]. Схожее влияние пассивного распространения КР на медицинскую практику было обнаружено в Кокрановском обзоре 2008 года, однако улучшения исходов у пациентов выявлено не было [104].

Среди наиболее эффективных мероприятий многие авторы выделяют систему компьютерных или напечатанных напоминаний, которые подсказывают врачу оптимальную тактику в определенных клинических ситуациях в соответствии с КР [65]. По данным систематического обзора J.M. Grimshaw et al., эффективность си-

системы напоминаний достигает 14-15% [48]. По другим данным, компьютерные напоминания улучшают показатели врачебной практики на 4% и исходы у пациентов на 3% [116]. Однако такая система тесно связана с компьютеризацией медицинской практики и использованием электронных историй болезни/амбулаторных карт, что усложняет ее внедрение.

Использованию клинических руководств может способствовать активная позиция авторитетных врачей, так называемых лидеров общественного мнения, а также обучение на рабочем месте. Отчетливую пользу продемонстрировала стратегия прямого или косвенного поощрения медицинских работников за приверженность определенной медицинской тактике [30]. Эффективно также прямое обучение или информирование пациентов, особенно в отношении профилактических рекомендаций и скрининга. Например, почтовые напоминания о необходимости прохождения скрининга на рак шейки матки в виде мазка по Папаниколау существенно повышают процент женщин, которые приходят на это обследование (ОШ 1,68; 95% ДИ 1,49 – 1,80) [50], а рассылка напоминаний, касающихся прохождения маммографии увеличивает количество обследованных женщин на 50% [128].

Одной из самых распространенных и приемлемых для врачей форм повышения квалификации являются образовательные семинары. Подобные семинары могут проводить представители академической медицины, организаторы здравоохранения и авторитетные практикующие врачи, так или иначе вовлеченные в создание и внедрение КР. Образовательные вмешательства могут быть дидактическими (лекции, презентации), интерактивными (ролевые игры, обучение навыкам, обсуждение клинических случаев) и смешанными. В целом эффект образовательных семинаров можно охарактеризовать как небольшой или умеренный. Лучшее всего врачебную практику изменяет сочетание дидактических и интерактивных методов обучения, в этом случае эффект – разница рисков (RR) по сравнению с контрольной группой достигает 13,6% [40, 111]. Исключительно дидактические семинары способны улучшить клиническую практику на 6,9%, а исключительно

интерактивные – всего на 3,9%. Позитивное влияние на исходы у пациентов менее выражено. Для бинарных исходов (например, бросил пациент курить или нет) разница рисков составляет в среднем 3%, для непрерывных исходов (например, уровень боли по визуальной аналоговой шкале) относительное изменение может составлять от 4 до 8% [40]. Кроме того, считается, что эффективность обучения врачей повышается, если используется комбинация различных образовательных техник [43]. По данным систематического обзора J.M. Grimshaw et al., сочетание образовательных семинаров и распространения печатных КР способно улучшить бинарные показатели профессиональной продуктивности (клиническую практику) приблизительно на 3%, а непрерывные показатели – на 18,7%. Исходы у пациентов улучшаются в среднем на 11,5% в сравнении с отсутствием вмешательства (бинарные показатели) [48].

Однако практически невозможно заранее сказать, которое из образовательных вмешательств будет наиболее эффективным в конкретных обстоятельствах [113]. Большинство авторов сходятся в том, что выбор оптимальной стратегии внедрения КР должен быть максимально гибким, учитывать потребности конкретной аудитории медицинских работников, местные особенности системы здравоохранения и быть экономически целесообразным [14, 25, 26, 123]. Даже самые высококачественные рекомендации необходимо приспособлять к локальным особенностям, и процесс внедрения должен скорее напоминать переговоры, нежели пассивное директивное обучение [45]. Особенно это касается первичного звена, где такие явления, как нехватка времени, соматизация и коморбидность пациентов оказывают большое влияние на оказание медицинской помощи. Кроме того, вмешательства, успешно изменяющие клинические стереотипы у госпитальных врачей, могут оказаться неэффективными для врачей первичного звена [124, 125]. В этой связи особенно важно ориентироваться в особенностях целевой аудитории; во многих случаях перед началом внедрения КР рекомендуется провести исследование среди медицинских работников и пациентов, чтобы получить объективную картину исходного состояния медицинской помощи [63]. Среди целевой аудито-

рии, в которой планируется внедрить КР, очень важно выявить лидеров, открытых новым знаниям и обладающих авторитетом среди коллег и заручиться их поддержкой. Шансы на внедрение повышаются, если медицинские работники ясно осознают преимущество новых знаний, сами принимают участие в их адаптации для своих условий и видят, как эти идеи можно использовать и проверить на практике. Кроме того, медицинские работники гораздо более благосклонно воспринимают новую информацию, если она исходит из той же культурной и профессиональной среды, к которой они сами принадлежат, особенно от авторитетных и всеми уважаемых коллег [45]. Также считается, что лучше охватить большее количество врачей менее эффективным, но более простым и дешевым вмешательством, чем узкую группу специалистов высокоэффективным, но сложным или дорогостоящим образовательным вмешательством [66].

Планируя внедрение КР особенно важно определиться с клиническими исходами заболевания, диагностику и лечение которого планируется улучшать; четкое определение этих исходов или показателей позволит объективно судить о произошедших изменениях [85]. В качестве индикаторов могут также выступать желаемое поведение или тактика врача (клинические стереотипы), например, насколько часто врач проверяет вес пациента, назначает или не назначает определенные медикаменты, или дает структурированные рекомендации по физической активности.

Нередко КР сопровождаются брошюрами для пациентов и программным обеспечением, помогающим принять клиническое решение [133]. Существует достаточно доказательств, что брошюры для пациентов, доступным языком описывающие природу заболевания, особенности лечения и профилактики, повышают приверженность пациентов к терапии, особенно если они персонализированы и подкреплены рекомендациями врача [31, 81].

Практически все зарубежные авторы указывают на необходимость дальнейших исследований, которые позволили бы более полноценно оценить способность КР изменять клинические стереотипы врачей и исходы у пациентов [14, 26, 33,

123]. Кроме того, необходимо сравнительное изучение эффективности медицинских образовательных вмешательств, особенно в рамках рандомизированных контролируемых испытаний [49]. Подавляющее большинство существующих исследований на эту тему было выполнено в Западной Европе и Северной Америке. Учитывая эту ситуацию, специалисты ВОЗ подчеркивают, что для более объективной картины необходимо проведение подобных исследований в развивающихся странах и государствах с переходной экономикой, к которым относится и Российская Федерация [74]. Этнические, географические, культурные и экономические особенности России, а также специфика системы здравоохранения, накладывают отпечаток на распространение медицинских инноваций, поэтому механическое копирование зарубежного опыта, даже самого передового, может и не принести ожидаемого результата. Потребность в научной проверке современных медицинских стратегий тем более актуальна, так как к настоящему времени в РФ уже опубликовано значительное количество национальных или адаптированных зарубежных КР по различным нозологиям (как правило, под эгидой профессиональных ассоциаций), однако до сих пор не проведено ни одного исследования их эффективности.

Таким образом, в научном медицинском сообществе до сих пор нет однозначного мнения, какие образовательные вмешательства являются наилучшими для трансляции медицинских инноваций в практическое здравоохранение. Среди наиболее эффективных чаще упоминаются интерактивные, приближенные к рабочему месту врача образовательные вмешательства и система компьютерных напоминаний, однако даже такие пассивные мероприятия, как распространение печатных КР или информационных брошюр для пациентов, могут сыграть важную роль за счет своей относительной дешевизны и массовости. Позитивным изменениям могут способствовать финансовые стимулы и адаптация рекомендаций с учетом локальных особенностей здравоохранения. При этом нельзя требовать от внедрения КР немедленного и выраженного эффекта – результат можно считать хорошим, если показатели медицинской помощи улучшатся на 7-10%, а исходы

у пациентов на 3-5%. И, наконец, необходимы дальнейшие исследования, позволяющие выявить оптимальные способы внедрения достижений медицинской науки в практическое здравоохранение и оценить возможное влияние различных КР на качество медицинской помощи.

1.6. Трансляционные исследования как инструмент внедрения новых медицинских знаний

Одним из основных инструментов, позволяющих оценивать эффективность различных стратегий внедрения КР, являются так называемые трансляционные исследования. Они как раз направлены на то, чтобы устранить пропасть между достижениями экспериментальной медицины и практическим здравоохранением. Суть подобных исследований заключается в оценке эффекта, который оказывает тот или иной способ внедрения новых медицинских достижений на медицинскую практику и исходы у пациентов. Необходимость разработки единой методологии трансляционных исследований привела к формированию целого научного направления в медицине – так называемой науки внедрения (Implementation Science) [112]. Эта наука сочетает в себе многие достижения клинической эпидемиологии, биостатистики, педагогики, психологии и маркетинга [26]. Задача науки внедрения заключается в определении эффективных методов улучшения клинической практики, которые можно было бы использовать в различных популяциях. Для этого необходима научная методология, которая позволяет получать генерализуемые знания. Именно наличие такой методологии и отличает трансляционные исследования от обычных мероприятий по улучшению качества медицинской помощи [79]. Особое значение в развитии науки внедрения сыграла теория распространения инноваций (Diffusion of Innovations), сформулированная Эвереттом Роджерсом в 60-х годах XX века, основные принципы которой легли, в том числе, в основу системного подхода к совершенствованию медицинской помощи [29, 45, 122]. Сформировалась методология особого вида трансляционных

исследований – прикладных испытаний (Pragmatic Trials) и их разновидности, кластерных рандомизированных испытаний (Cluster Randomized Trials).

Следует отметить, что дизайн трансляционных или прикладных исследований имеет существенные отличия от классических рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). Дизайн РКИ приспособлен для того, чтобы исследовать эффективность медицинского вмешательства на индивидуальном уровне. Подобные исследования еще называют теоретическими или объясняющими (explanatory), поскольку они дают ответ на вопрос: «**Может** ли вмешательство быть эффективным в реальных условиях (Efficacy)?». В качестве исходов в РКИ нередко изучаются промежуточные биологические показатели, характеризующие течение болезни, например, артериальное давление или уровень холестерина. Поскольку теоретические исследования проводятся в «идеальных» условиях эксперимента, среди специально отобранных пациентов, они отвечают скорее на научный, нежели на практический вопрос [118, 106]. За счет строгого дизайна они обладают отличной внутренней достоверностью (Internal Validity), однако отсюда вытекает и их главный недостаток – низкая внешняя достоверность или обобщаемость результатов (External Validity), что ограничивает возможность экстраполировать их выводы на всю популяцию (генерализуемость) [87, 105]. Теоретические исследования необходимы для проверки эффективности лекарственных средств и других вмешательств самих по себе, однако этого не всегда достаточно, чтобы судить о клиническом эффекте в условиях реального здравоохранения.

В отличие от теоретических, прикладные исследования проводятся в условиях реальной клинической практики и учитывают все ее особенности – коморбидность пациентов, прием нескольких медикаментов, плацебо-эффект и низкую приверженность пациентов к лечению. Эти исследования отличаются менее строгим дизайном, однако большей гибкостью, позволяющей приспособиться под конкретные особенности и нужды практического здравоохранения. Они лучше подходят для оценки эффективности сложных многокомпонентных вмеша-

тельств, клинических рекомендаций и для исследования хронических заболеваний. За счет менее строгих критериев включения пациенты в прикладных исследованиях в большей степени отражают реальную популяцию [118, 102]. Поэтому прикладные исследования отвечают на вопрос: «**Является** ли вмешательство эффективным в реальных условиях (Efficiency)?», причем в качестве исходов чаще исследуются не отдельные показатели, а интегральные характеристики здоровья, такие как качество жизни или заболеваемость [66, 79, 105]. Все большую популярность в качестве исследуемого исхода приобретает такой показатель, как годы качественной жизни (Quality-Adjusted Life-Years), поскольку его легко экстраполировать на разные популяции [118]. За счет приближенности к реальным условиям результаты прикладных исследований обладают лучшей внешней достоверностью и генерализуемостью [87]. Именно они дают врачам и организаторам здравоохранения информацию о наиболее клинически и экономически эффективных воздействиях [102].

Вмешательства, призванные улучшить медицинскую практику, нередко внедряются на уровне медицинской организации или в пределах определенной территории. В этом случае они сразу охватывают группу пациентов или так называемый *кластер*. Классическим примером такого рода исследований являются кластерные рандомизированные испытания (КРИ). Характерным примером кластера является врачебный участок. Соответственно, в КРИ может проверяться гипотеза о том, что обучение врача новым знаниям или навыкам улучшает медицинскую практику и/или клинические исходы у его пациентов. Подобный дизайн как нельзя лучше подходит для внедрения клинических рекомендаций в практическое здравоохранение и оценки их эффективности [56]. Последовательность проведения таких исследований напоминает РКИ – сначала врачи производят первичный набор пациентов, затем исследователь рандомизирует их на основную и контрольную группу, а после этого к основной группе врачей применяется вмешательство, например, образовательный семинар или рассылка клинических руководств. В качестве контроля выступает, как правило, так называемая обычная ме-

дицинская помощь [63, 66, 105], хотя многие исследователи считают более предпочтительным сравнивать между собой несколько различных вмешательств [47]. Что касается «ослепления» врачей и пациентов, т.е. сокрытия информации о том, к основной или контрольной группе принадлежит участник, осуществить его в КРИ невозможно из-за особенностей дизайна. Однако желательно, чтобы исследователь, проводящий анализ данных, не был осведомлен о том, к какой группе относятся те или иные участники. Результаты вмешательства могут анализироваться как на уровне врача или организации (изменение медицинской практики), так и на уровне пациента (исходы заболевания, качество жизни) [38, 54]. Дизайн КРИ может быть когортным, когда до и после вмешательства исходы изучаются среди одних и тех же пациентов в пределах кластера. Такой дизайн подходит для ситуаций, когда результаты предполагается анализировать на индивидуальном уровне. Если результаты предполагается объединять и анализировать на уровне кластера, дизайн может быть повторным кросс-секционным (срезовым), когда до вмешательства показатели изучаются у одних произвольно отобранных пациентов в пределах кластера, а после вмешательства - у других [88].

Статистический анализ результатов в КРИ также обладает определенной спецификой. В классических РКИ, когда воздействие вмешательства и плацебо сравнивается на отдельных пациентах, при достаточном размере выборки результаты считаются случайными и могут быть условно экстраполированы на всю популяцию. Однако эти правила не применимы в кластерных исследованиях, поскольку пациенты в пределах кластера чаще склонны реагировать на вмешательство сходным образом, и результаты уже не могут считаться независимыми и случайными. Кластер в этом случае представляет собой своего рода небольшую популяцию, поэтому данные пациентов внутри основной и контрольной групп нельзя объединять для анализа в общие пулы так же, как это делается в РКИ. Это явление называется внутрикластерной (интракластерной) корреляцией (*intracluster correlation*), оно приводит к уменьшению статистической силы исследования в сравнении с РКИ с таким же количеством пациентов [18, 38]. Интракластерная корреляция,

характеризуемая коэффициентом ρ (ρ_0), может колебаться от 0, когда индивидуумы внутри определенного кластера в среднем имеют такие же исходы, как и индивидуумы из других кластеров, до 1 или 100%, когда у всех индивидуумов внутри отдельного кластера наблюдаются одинаковые исходы [34]. Если пренебречь внутрикластерной корреляцией и использовать стандартные статистические методы проверки гипотезы, результаты могут оказаться ложно значимыми за счет узкого доверительного интервала и заниженного значения случайной ошибки p [8]. Чтобы избежать подобной ошибки, при планировании КРИ необходимо увеличивать размер выборки, включать достаточное количество кластеров и использовать специальные статистические методы при анализе данных [34]. В целом, рекомендуется включать не менее 4 кластеров в каждую группу, однако, если планируется исследовать исходы на индивидуальном уровне, наличие даже десяти кластеров может быть недостаточным для того, чтобы скомпенсировать межкластерную вариабельность и получить статистически достоверные результаты [88].

Для статистического анализа результатов КРИ наибольшее распространение получили два метода: *сравнение средних кластерных величин*, а также *иерархический регрессионный анализ*, который учитывают как кластерную, так и индивидуальную вариабельность. Если число кластеров небольшое (до 15 в каждой из групп сравнения), предпочтительнее проводить анализ с использованием средних кластерных величин [54, 88].

Примером прикладного КРИ может служить исследование P. Ravaud et al., в котором в качестве вмешательства выступало стандартизированное консультирование пациентов с ОА коленных суставов по вопросам снижения веса и увеличения физической активности [21]. Основная группа ревматологов была обучена проведению трех структурированных консультаций, подготовленных на основе современных КР. Контрольная группа ревматологов также проводила три консультации, но придерживалась обычной практики. В качестве исходов оценивались изменение массы тела пациентов, боль по визуальной аналоговой шкале, ко-

личество времени, уделяемое физическим упражнениям, качество жизни и функциональная активность по шкале WOMAC через 4 и 12 месяцев после вмешательства. Размер кластера в данном исследовании составлял 2 пациента, количество кластеров (ревматологов) – 93 в основной группе и 105 в контрольной. В результате через год пациенты основной группы чаще выполняли физические упражнения, у них была менее выражена боль и лучше функциональная активность, однако между группами не было существенной разницы в степени снижения веса [21].

Многие авторы справедливо считают кластерный дизайн наиболее подходящим для выяснения эффективности образовательных вмешательств [57]. Также подчеркивается необходимость проведения подобных исследований в развивающихся странах и, особенно, в сельской местности, где существует выраженная внутрикластерная корреляция в результате естественной социальной общности и определенной изоляции [38].

Rosemann et al. указывают на актуальность проведения подобных исследований именно в общей практике, где пациенты с ОА получают основную медицинскую помощь [32]. В его исследовании 75 врачей (кластеров) были рандомизированы на 3 группы по 25 человек, две основных и одну контрольную. В каждом кластере было 11-15 пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов. В качестве вмешательства выступали три интерактивных образовательных семинара по 8 часов каждый, на которых обсуждались современные принципы доказательного лечения ОА, изучались навыки поведенческого консультирования и особенности обучения пациентов самоконтролю. Кроме того, врачей основных групп снабдили напечатанным экземпляром основных положений КР по диагностике и лечению ОА, а также обучающими брошюрами и CD - дисками для пациентов. Дополнительно в одной из основных групп медицинские сестры осуществляли ежемесячное телефонное консультирование пациентов. В качестве исходов исследовались артрит - специфичное качество жизни по анкете AIMS2 – SF, физическая активность, количество выписанных лекарств, назначенных рентгенографий и посещений узких специалистов по поводу ОА. В результате исследование не продемон-

стрировало значимых изменений основных показателей в группе вмешательства, кроме уменьшения количества направлений на рентгенографию и уменьшения назначения парацетамола. В группе, где к наблюдению были подключены медицинские сестры, дополнительно уменьшилось количество направлений к ортопедам-ревматологам, уменьшился уровень боли, при этом отчетливо выросло количество назначаемых парацетамола, НПВП и опиоидов. Авторы пришли к заключению, что обучение врачей общей практики в сочетании с предоставлением напечатанных руководств и брошюр для пациентов не влияют на исходы у пациентов и болезнь – специфическое качество жизни, хотя и улучшают некоторые показатели медицинской помощи, особенно при регулярном наблюдении со стороны медицинских сестер [32].

Вопросы этики проведения кластерных испытаний и информированного согласия также представляют определенную сложность. Традиционное информированное согласие, подписываемое пациентом, теряет свой смысл, поскольку вмешательство производится на уровне кластера (например, на уровне врача), и у пациента нет выбора, как такового. В подобных случаях этичность вмешательства и получение согласия на участие в исследовании должны рассматриваться с учетом мнения врачей и организаторов здравоохранения, представляющих кластер, что налагает на них, а также на организаторов исследования, особую ответственность [47]. При этом, прежде всего, необходимо следовать интересам кластера, как медико-социальной единицы, и интересам всех его членов в отдельности, как врачей, так и пациентов [38]. Кроме того, отсутствие индивидуального выбора не освобождает от необходимости информировать пациентов об особенностях исследования, получать у них согласие на забор анализов, использование персональной информации и т.п., если подобные процедуры являются частью исследования [38].

Таким образом, не вызывает сомнения важность проведения прикладных исследований в Российской Федерации, где доказательная медицина и клинические рекомендации делают только первые шаги. Выявление наиболее эффективных

образовательных вмешательств с помощью современной научной методологии должно послужить не только оптимизации образовательного процесса, но и сэкономить ресурсы здравоохранения. Подобные исследования могут помочь избежать ошибок при создании и внедрении будущих КР, что в итоге должно способствовать совершенствованию медицинской помощи и улучшению исходов у пациентов.

В свете всего вышеперечисленного представляется целесообразным проведение исследования, посвященного поиску наиболее оптимального способа трансляции современных медицинских знаний в практическое здравоохранение на примере ОА. Подобное исследование должно быть прикладным, то есть должно проводиться с участием обычных врачей и пациентов в условиях амбулаторной медицинской помощи. В качестве способа трансляции медицинской информации желательно использовать эффективные, но при этом достаточно простые и доступные варианты как, например, различные формы образовательных вмешательств. В частности, сочетание однодневного дидактического образовательного семинара с предоставлением информационных материалов для врачей и пациентов представляет собой разумный компромисс между стоимостью и эффективностью, и может быть легко воспроизведено в других медицинских условиях и с другой нозологией.

Эффективность внедрения КР среди врачей можно проверить, изучая клинические исходы и приверженность наиболее доказанным медицинским вмешательствам у их пациентов. Для того, чтобы избежать предвзятости и систематической ошибки, подобное исследование должно быть контролируемым (иметь группу сравнения), и рандомизированным (врачи и их пациенты должны распределяться в основную и контрольную группы случайным образом).

Вышеописанным требованиям лучше всего отвечает дизайн прикладного кластерного рандомизированного испытания, в котором в качестве кластеров выступают врачи первичного звена с прикрепленными к ним участками, например, врачи общей практики.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось с 2007 по 2011 гг. на кафедре семейной медицины ФПК и ПП (зав. кафедрой – д.м.н., проф. О.М. Лесняк) ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России (ректор – д.м.н., проф. С.М. Кутепов). В исследовании принимали участие врачи общей практики (семейные врачи) из г. Екатеринбурга, включая пос. Широкая Речка и пос. Северка, а также из пос. Буланаш, г. Кушвы, пос. Калиново, с. Кедровое, пос. Балтым, с. Патруши, дер. Сажино и пос. Белокаменного Свердловской области.

2.1. Гипотеза исследования и изучаемые клинические исходы

В качестве основной гипотезы исследования было выдвинуто положение, что дидактический образовательный семинар для врачей общей практики, посвященный разбору КР по ОА в сочетании с распространением информационных брошюр для пациентов, способен оптимизировать лечение и улучшить клинические исходы у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов в долгосрочной перспективе.

В качестве информационных источников выступили национальные КР по диагностике и лечению ОА коленных и тазобедренных суставов [5], а также брошюры для пациентов с ОА [3, 7].

Для проверки гипотезы был выбран дизайн многоцентрового прикладного рандомизированного контролируемого кластерного испытания, как наиболее подходящий с научной точки зрения. Кластерами в настоящем исследовании являлись врачебные участки с прикрепленным населением, на которых работали включенные в исследование врачи общей практики. Вмешательство (образовательный семинар, предоставление информационных брошюр) проводилось среди врачей основной группы, врачи контрольной группы не проходили дополнительного обучения. Таким образом считалось, что контрольная группа представляет

собой так называемую «обычную» медицинскую помощь, по сравнению с которой и будет исследоваться эффект вмешательства. У пациентов в обеих группах исследовались динамика клинических исходов и приверженность к различным методам лечения. Ожидалось, что внедрение КР приведет лечебно-диагностический процесс в большее соответствие с современными медицинскими знаниями, и таким образом будет способствовать клиническому улучшению у пациентов с ОА крупных суставов. Тем не менее, принимались во внимание и существующие сторонние влияния, которые могли затруднить изменение клинических стереотипов (устаревшие административные и страховые требования, ограниченный выбор доступных медицинских вмешательств, социальные особенности прикрепленного населения, нехватка времени и ресурсов).

Все врачи общей практики, включенные в исследование, в свое время проходили единообразное обучение современным принципам диагностики и лечения остеоартроза на кафедре семейной медицины ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии (ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России). Таким образом, образовательное вмешательство было использовано как дополнительная опция на фоне изначально хорошей теоретической подготовки врачей по вопросам диагностики и лечения ОА, и права пациентов, наблюдавшихся у врачей контрольной группы, не были ущемлены.

Образовательный семинар представлял собой очное дидактическое занятие продолжительностью около 4 часов, во время которого исследователь знакомил врачей основной группы с наиболее существенными положениями КР. Кроме того, во время семинара дополнительно обсуждались особенности обучения пациентов и правила выполнения физических упражнений при ОА. По завершении семинара врачи получали печатную и электронную версии КР, включая краткий лечебно-диагностический алгоритм; также им выдавались брошюры для пациентов с ОА (2 брошюры на каждого пациента, включаемого в исследование).

Врачам обеих групп предлагалось проводить набор пациентов с ОА и их анкетирование в течение 3 визитов (при включении пациента в исследование, а также через 6 и 12 месяцев).

В качестве основных клинических исходов были выбраны боль и скованность в суставе. «Золотым стандартом» для оценки вышеуказанных исходов в клинических испытаниях является альгофункциональный индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Index) [24]. В настоящем исследовании использовалась русифицированная версия вопросника WOMAC 3.1 на основе 100 мм визуальной аналоговой шкалы (VAS WOMAC 3.1). Анкета WOMAC также включает вопросы, характеризующие затруднения в выполнении повседневной деятельности (функциональные ограничения), однако этот раздел не был использован по техническим причинам. Уровень боли по WOMAC оценивается с помощью 5 вопросов, соответственно количество баллов (миллиметров) может составлять от 0 до 500; степень ограниченной подвижности оценивается двумя вопросами (от 0 до 200 баллов). Результаты анкетирования, как правило, приводятся отдельно для каждой из подшкал, хотя возможен и метод суммирования всех результатов в общий показатель. Временной период, за который пациент производит самооценку своего состояния, составляет 2 дня (включая день анкетирования). Для придания единообразия в представлении результатов анкетирования нередко используется так называемая нормализация (трансформация) миллиметровых подшкал WOMAC в унифицированную 100-бальную шкалу. Для этого балл боли умножается на 0,2, а балл скованности на 0,5 [24]. Минимальным клинически ощутимым изменением боли по WOMAC считается 9,7 нормализованных единиц, изменением скованности – 10 единиц по 100-бальной шкале [23, 24]. Эти изменения были приняты в качестве критерия минимальной клинической эффективности вмешательства. В процессе исследования изучались динамика абсолютных показателей WOMAC у пациентов основной и контрольной групп, а также динамика количества пациентов с клинически значимым уменьшением боли и скованности. В качестве критерия общего клинического улучшения у отдельно взятого пациента

было выбрано одновременное значимое уменьшение боли и скованности через 6 и 12 месяцев наблюдения.

Анкета WOMAC выдавалась врачам в печатном виде в количестве трех экземпляров на каждого включенного пациента. После первичного врачебного инструктажа пациенты заполняли анкету самостоятельно. В дальнейшем врачи передавали заполненные анкеты автору исследования для аналитической обработки. Предполагалось, что в результате вмешательства у пациентов основной группы уменьшатся боль и скованность. Также ожидалось, что в основной группе будет больше пациентов с клинически значимым улучшением.

Проводя испытания новых методов лечения ОА, при определении клинического эффекта рекомендуется исследовать не только такие первичные исходы, как боль и скованность, но и вторичные, такие как изменение веса, приверженность к определенному лечению и т.п. [44]. Поэтому в качестве дополнительных исходов исследовалась динамика следующих показателей:

- 1. Индекс массы тела (ИМТ, кг/м²).** Поскольку избыточная масса тела и ожирение являются ведущими независимыми факторами риска развития ОА коленных суставов, снижение ИМТ рассматривается как одно из основных условий замедления прогрессирования заболевания и облегчения симптомов [83, 98]. Существенной частью клинического руководства являлись рекомендации по увеличению физической активности, поэтому ожидалось, что в результате вмешательства у пациентов основной группы произойдет снижение избыточного веса. Все врачи основной и контрольной групп были снабжены калькуляторами для вычисления ИМТ, все кабинеты врачебного приема были оснащены ростомерами и медицинскими электронными весами. Результаты измерения веса, роста и вычисленный показатель ИМТ заносятся врачом в индивидуальную карту пациента на очередном визите.
- 2. Приверженность пациентов к физическим упражнениям (лечебной гимнастике).** Существуют убедительные доказательства, что физические упражнения, направленные на укрепление мышц нижних конечностей, уменьшают

боль и улучшают функциональную активность у больных ОА, особенно при гонартрозе [64, 96]. Врачам основной группы были даны структурированные рекомендации по обучению пациентов лечебной гимнастике, также их снабдили брошюрами для пациентов, где с помощью иллюстраций доступно описывались физические упражнения, рекомендуемые при ОА [3, 7]. Ожидалось, что вышеописанные мероприятия приведут к увеличению количества пациентов, регулярно и правильно выполняющих лечебную гимнастику. Предполагалось, что пациенты будут выполнять упражнения самостоятельно (в домашних условиях).

3. **Потребность в системном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).** Несмотря на то, что НПВП обладают при ОА отчетливым анальгетическим эффектом, их использование повышает риск серьезных побочных эффектов. У лиц, постоянно принимающих НПВП, риск гастроуденального кровотечения и перфорации повышается в 4-8 раз [103]. В этой связи одной из целей внедрения КР было уменьшить потребность пациентов в НПВП за счет более активного использования парацетамола, немедикаментозных методов лечения, средств локального действия, ЧЭНС и препаратов глюкозамина/хондроитина. В то же время, в рамках проведения образовательного семинара врачей не склоняли к определенной тактике анальгезии, а лишь обсуждали преимущества и недостатки отдельных методов.
4. **Использование средств альтернативной медицины.** Под средствами альтернативной или народной медицины в настоящем исследовании понимались разнообразные препараты, как правило, на основе растительного сырья, которые изготавливались самими пациентами или приобретались в аптеке. Хотя использование подобных средств, особенно местное, несет в себе мало потенциального вреда, сколько-нибудь убедительные данные об их эффективности отсутствуют [55, 86]. Поэтому подобное альтернативное лечение было использовано как показательное вмешательство с недоказанной эффективностью. Ожи-

далось, что в результате обучения врачей их пациенты будут меньше использовать альтернативные (народные) средства.

5. **Доля пациентов старше 55 лет с гонартрозом, которым производилось рентгеновское исследование коленных суставов.** Согласно национальным клиническим рекомендациям, для того чтобы начать лечение по поводу остеоартроза коленного сустава в условиях общей врачебной практики, пациентам старше 55 лет рентгенологическое подтверждение диагноза не обязательно [5]. Поэтому уменьшение количества (необоснованных) рентгенографий у этой категории пациентов рассматривалось как признак оптимизации медицинской помощи в результате обучения врачей.
6. **Доля пациентов, которые приняли участие в образовательных программах, посвященных остеоартрозу.** Согласно современным КР, обучение пациентов с ОА должно быть неотъемлемой частью лечебного процесса [16, 52]. Оно может проходить в формате индивидуальных консультаций, групповых занятий, а также с использованием образовательных материалов (брошюр для пациентов). Обучение должно касаться особенностей заболевания, целей лечения, важности изменения образа жизни и особенностей самопомощи с акцентом на немедикаментозных методах лечения, таких как защита сустава или лечебная гимнастика [96]. Эффективность образовательной программы для пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов была подтверждена в работе П.С. Пухтинской [9]. В настоящем исследовании в рамках обучающего семинара врачи основной группы познакомились с принципами проведения и содержанием образовательной программы (школы) для пациентов с ОА, по окончании семинара им предоставлялись методические материалы и брошюры для пациентов. Предполагалось, что врачи и средний медицинский персонал основной группы будут более активно и более грамотно проводить обучение пациентов с ОА в рамках индивидуальных консультаций и/или групповых занятий. В свете вышесказанного, в качестве одного из критериев эффективности

внедрения КР изучалось количество пациентов, принявших участие в индивидуальной или групповой образовательной программе, посвященной ОА.

Сбор данных об изменении дополнительных исходов также проводился в рамках трех визитов: при включении в исследование, а также через 6 и 12 месяцев. Врач указывал в анкете демографические данные пациента, локализацию и количество пораженных ОА суставов, а также даты рентгенологических исследований суставов за последние полгода (если проводились). На каждом визите производилось взвешивание пациента и определение индекса массы тела.

Исследование приверженности пациентов к различным медицинским вмешательствам проводилось с помощью оригинальной анкеты, в которой был указан перечень основных методов, используемых в консервативном лечении ОА. Пациентам предлагалось отметить, как часто они используют то или иное лечение в соответствии с одним из предложенных вариантов: «ежедневно», «несколько раз в неделю», «несколько раз в месяц или по потребности», «не использую». Для облегчения заполнения анкеты методы лечения подробно описывались, в том числе перечислялись оригинальные названия наиболее распространенных препаратов. В случае использования народного средства или БАДа пациент указывал его название самостоятельно. В случае если пациенты указывали участие в образовательной программе по ОА только на 1 или 2 визитах, на всех последующих визитах они также считались прошедшими обучение.

Варианты использования медицинских вмешательств «ежедневно» и «несколько раз в неделю» были в дальнейшем объединены в один тип «частое использование». Подобное описание приверженности использовалось при оценке динамики использования анальгетиков, лечебной гимнастики, а также других медицинских вмешательств, у которых подразумевался (или был целесообразен) постоянный режим использования.

Увеличение или уменьшение числа пациентов, использующих определенное лечение, на 30% и более относительно изначальных показателей было выбрано в качестве критерия выраженного изменения приверженности.

2.2. Расчет размера выборки

При расчете размера выборки за минимальную выявляемую разницу между основной и контрольной группами было принято минимальное клинически ощутимое изменение боли (9,7 единиц по 100-бальной нормализованной шкале WOMAC) [23]. В качестве вероятного стандартного отклонения боли по WOMAC был выбран показатель в 17 единиц. Подобное стандартное отклонение согласуется с результатами отечественных и зарубежных исследований. В диссертации П. С. Пухтинской при исследовании 100 амбулаторных пациентов с ОА коленных суставов в популяции г. Екатеринбурга стандартное отклонение по боли WOMAC составляло 17,6 единиц [9]; в исследовании F. Tubach et al. оно составляло 16,2 мм по 100 мм визуальной аналоговой шкале боли при анализе данных 603 амбулаторных пациентов с ОА коленных суставов [53].

Сила исследования была принята в 80%, максимально допустимая вероятность случайной ошибки (альфа) – 5% для двустороннего *t*-теста Стьюдента. В качестве вероятного коэффициента внутрикластерной корреляции основного исхода - боли по WOMAC на основании данных литературы был эмпирически выбран достаточно консервативный показатель 0,05 [21, 109]. Другими словами, предполагалось, что не более 5% вариабельности боли будет обусловлено принадлежностью пациентов к практике определенного врача.

Для расчета необходимого размера выборки использовался кластерный калькулятор *Samsize. Version 1.02* [108]. В результате требуемый размер выборки составлял 120 человек при размере кластера в 5 пациентов (24 врача) или 160 человек при размере кластера в 10 пациентов (16 врачей). Размер выборки был увеличен на 20%, чтобы скомпенсировать возможное выбывание врачей и пациентов. Таким образом, в исследование требовалось включить около 24 врачей и около 170 пациентов при размере кластера 5-10 человек.

2.3. Особенности формирования выборки

В качестве основной целевой аудитории для внедрения КР были выбраны врачи общей практики, работающие в г. Екатеринбурге и Свердловской области.

Подобный выбор, во-первых, был обусловлен тем, что проблемы диагностики и лечения ОА наиболее остро стоят именно в первичном звене. Участковые врачи, особенно сельские, более чем кто-либо другой обделены информационной и методической поддержкой. Во-вторых, подготовка и профессиональные обязанности врача общей практики предусматривают амбулаторное наблюдение ревматологических пациентов, а в случае с ОА подобное наблюдение в большинстве случаев может осуществляться без привлечения ревматолога. Кроме того, все врачи общей практики Свердловской области проходят единообразную подготовку по вопросам диагностики и лечения ОА, таким образом, при проведении исследования врачи контрольной группы не ущемляются в своих правах равноправного доступа к современной медицинской информации, поскольку обучающий семинар и методическая поддержка используются как (необязательное) дополнение к стандартному обучению.

На момент начала экспериментальной фазы исследования (2007 год) в г. Екатеринбурге и Свердловской области работало около 200 врачей общей практики. Опыт зарубежных исследователей показывает, что участвовать в прикладных исследованиях соглашаются приблизительно 10% из всех врачей, которым предлагается такая возможность [21]. Тем не менее, несмотря на ожидаемые трудности при формировании адекватной выборки, 29 врачей дали согласие на участие в исследовании. 11 из них представляли две групповые общие врачебные практики, по 5 и 6 человек соответственно, поэтому в дальнейшем при рандомизации они рассматривались не как 11 человек, а как две отдельные единицы. Это было сделано для того, чтобы не нарушить принцип сокрытия распределения и предотвратить смешивание (контаминацию) информации между врачами основной и контрольной групп. Перед началом эксперимента все врачи проходили короткое тестирование из 5 вопросов, охватывающих основные принципы диагностики и ле-

чения ОА коленных и тазобедренных суставов. Одному правильному ответу присваивался 1 балл, максимальное количество баллов составляло 5 (наилучший ответ).

В случае если исходы планируется изучать на уровне индивидуумов (пациентов), единицей рандомизации могут быть как кластеры (врачи), так и индивидуумы [47]. В настоящем исследовании вмешательство осуществлялось на уровне врачей, поэтому они выступали в качестве единицы рандомизации. Процедура рандомизации проводилась с помощью генератора случайных чисел из статистической программы Random allocation software 1.0.0 [107]. В основную группу поэтапно было распределено 12 человек (из них 5 врачей представляли одну групповую практику), в контрольную – 13 человек (из них 6 врачей представляли одну групповую практику). Поскольку вскоре после рандомизации обозначилась тенденция выбывания врачей контрольной группы, которые не смогли или отказались набрать пациентов (в основном из-за смены работы, места жительства или других бытовых обстоятельств), в группу контроля вне процедуры случайного распределения были дополнительно включены еще 4 врача. Это было сделано для сохранения репрезентативности группы, как представителя референтной «популяции» врачей. Тем не менее, несмотря на подобное отклонение от процедуры рандомизации, полученные группы врачей были сопоставимы по основным показателям (таблица 1).

Таблица 1

Данные врачей на момент включения в исследование

Данные (средний показатель)	Вся выборка (n = 29)	Основная группа (n = 12)	Контрольная группа (n = 17)
Возраст, лет	41,4	39,6	42,8
Врачебный стаж, лет	15,5	14,4	16,2
Стаж работы в участковой службе, лет	9,5	10,0	9,2
Оценка знаний по ОА, балл	4,4	4,4	4,4

9 врачей контрольной группы выбыли из исследования на начальном этапе, не набрав пациентов: 6 из них сменили место работы и жительства, 3 отказались участвовать в исследовании. У одного врача анкеты пациентов были признаны недействительными в связи с грубыми ошибками заполнения. Один врач контрольной группы отказался участвовать в исследовании после первичного набора пациентов. Таким образом, из контрольной группы в общей сложности выбыло 11 врачей. В основной группе один врач выбыл из исследования после первичного набора пациентов в связи со сменой места работы, у одного врача анкеты пациентов были признаны недействительными в связи с грубыми ошибками заполнения. Таким образом, из основной группы в общей сложности выбыло 2 врача.

Одной из причин подобной диспропорции в количестве выбывших, помимо случайности, могла быть более низкая мотивация продолжать участие в исследовании у врачей контрольной группы, так как они не получили такого «вознаграждения», как дополнительное обучение и информационная поддержка. В прикладных исследованиях подобная ситуация нередко является неизбежной, когда в связи с особенностями дизайна использовать плацебо-вмешательство не представляется возможным. Хотя большинство врачей выбыло из исследования в связи со сменой места работы, следует признать, что подобная ситуация могла быть источником систематической ошибки и повлиять на достоверность результатов.

Особенности набора пациентов

Для включения в исследование были выбраны относительно свободные критерии, позволяющие охватить большинство пациентов с ОА:

1. Клинический диагноз ОА коленных или тазобедренных суставов.
2. Возраст до 70 лет.
3. Способность понимать и выполнять врачебные рекомендации.

Участие в исследовании не предлагалось следующим пациентам с ОА (критерии исключения):

1. Наличие других, помимо ОА, ревматических заболеваний.

2. Диагноз злокачественного новообразования в настоящее время.
3. Сердечная недостаточность II Б – III ст.
4. Почечная недостаточность.
5. Другие серьезные состояния, влияющие на прогноз жизни.

Поскольку исследование являлось прикладным (максимально отражающим реальную практику), достоверность диагноза ОА в каждом конкретном случае была полностью отнесена в компетенцию врача, дополнительная внешняя проверка амбулаторных карт не проводилась. Такой подход вполне допускается специалистами [102].

Набор пациентов производился произвольно в процессе обычного врачебного приема через подписание информированного согласия. Врачам рекомендовалось набирать в исследование от 5 до 10 пациентов, согласных проходить анкетирование в течение года. Произвольный набор участников (со свободными критериями включения и минимально необходимыми критериями исключения) вполне соответствует идеологии прикладных исследований, когда вмешательство применяется по отношению ко всем, кому оно может быть полезным, нежели к специальным образом отобраным пациентам [34].

В начальной стадии исследования врачами основной и контрольной групп было набрано 68 и 31 пациент соответственно. Все эти пациенты подписали информированное согласие и прошли как минимум первое анкетирование. В связи с выбыванием двух врачей после начального этапа исследования из дальнейшего сравнительного анализа были исключены 7 пациентов (5 в основной группе и 2 в контрольной). Таким образом, собственно в эксперименте приняли участие 92 пациента, 63 в основной группе и 29 в контрольной.

В дальнейшем, в течение года наблюдения, из основной группы выбыло 13 пациентов (21%), из контрольной группы – 6 (21%). Причинами выбывания были смена места жительства, потеря контакта с пациентом, отказ от дальнейшего анкетирования, в одном случае – смерть пациентки основной группы (суицид). Таким образом, число пациентов, закончивших исследование, составило 79% от из-

начального количества, как в целом, так и в отдельных группах в частности. Вероятность того, что пациенты выбывали по причинам, обусловленным экспериментальным вмешательством, была расценена как чрезвычайно низкая, поэтому выбывание считалось полностью случайным.

Количественные характеристики сформированной выборки и динамика состава основной и контрольной групп пациентов в процессе исследования отображены в таблице 2.

Таблица 2

**Количественная характеристика и динамика выборки
в течение исследования**

	Всего	Основная группа	Контрольная группа
Включено в исследование, врачи	29	12	17
Первичный этап, врачи/пациенты	20/99	11/68	7/31
Начало эксперимента, врачи/пациенты	16/92	10/63	6/29
Окончание эксперимента, врачи/пациенты	16/73	10/50	6/23

2.4. Принципы обработки данных и статистического анализа

Информация из заполненных анкет заносилась в электронную базу данных, созданную в табличном редакторе Microsoft Office Excel 2003. Внесение результатов анкетирования осуществлял аналитик, незнакомый с дизайном исследования и особенностями вмешательства. Каждому врачу (кластеру) и пациенту, участвующим в исследовании присваивался уникальный буквенно-цифровой код. Абсолютные показатели WOMAC трансформировались из миллиметровой шкалы в 100-бальную нормализованную шкалу. Нормальность распределения непрерывных показателей определялась с помощью теста Шапиро-Уилка, а также визуальным методом с помощью построения диаграмм распределения. Наличие выпадающих переменных исследовалось с помощью коробчатого графика (box-plot).

Проблема незавершенного анкетирования и утраченных данных, возникающая в результате выбывания отдельных пациентов и кластеров целиком, решалась согласно принципу анализа по назначенному лечению (intention-to-treat principle)

[77, 92], адаптированному для кластерных исследований. Следуя этому правилу, все рандомизированные пациенты должны включаться в окончательный анализ в тех группах, в которые они были изначально распределены, даже если они не подверглись исследуемому вмешательству или выбыли из исследования. В противном случае исключение выбывших пациентов из анализа данных может приводить к переоценке эффекта вмешательства, особенно при небольшой выборке. Однако в настоящем исследовании, когда кластеры (врачи и набранные ими пациенты) выбывали целиком, нередко происходила утрата существенного массива данных, в том числе результатов первичного анкетирования, что делало невозможным проведения анализа по назначенному лечению в полной мере. Кроме того, в случае выбывания в связи с переменой места жительства или работы врачи, как правило, теряли контакт с пациентами и самопроизвольно прекращали ведение документов исследования.

Таким образом, при анализе изначальных данных (на момент включения в исследование) использовались результаты анкетирования всех пациентов. В дальнейшем, если врач (кластер) выбывал из исследования, его пациенты исключались из анализа, их данные не восполнялись. Если из кластера выбывали только отдельные пациенты, то согласно принципу анализа по назначенному лечению они считались формально продолжающими участвовать в исследовании. Результаты их пропущенных анкетирований восполнялись по методу использования последнего известного наблюдения в качестве замены отсутствующих данных (Last Observation Carrying Forward, LOCF) [73]. Этот метод является одним из наиболее простых и распространенных способов подстановки значений вместо отсутствующих данных, хотя и не самым точным. Со статистической точки зрения метод LOCF может исказить реальную эффективность изучаемого вмешательства и уменьшать дисперсию данных, однако он соответствует одному из основных консервативных принципов анализа результатов клинических испытаний – «нет данных об эффекте – нет эффекта». Более предпочтительным способом замены пропущенных данных является метод множественных подстановок (Multiple

Imputation) [73], однако он достаточно сложен и требует специального программного обеспечения, поэтому его выполнение выходило за рамки возможностей автора.

Как уже указывалось в обзоре литературы, если в кластерных исследованиях сравнивать средние величины, полученные на основе объединения индивидуальных показателей, это приводит к искусственно заниженному показателю случайной ошибки p и, возможно, к ложному заключению о статистически значимых отличиях между группами. Причиной подобной ошибки является то, что обычный анализ на основе объединенных индивидуальных показателей не учитывает эффект внутрикластерной корреляции, или тот факт, что пациенты в пределах одного кластера (врачебного участка) могут иметь схожие характеристики. Для того чтобы избежать подобной ошибки, в кластерных испытаниях используются специальные статистические техники. В исследованиях с количеством кластеров в каждой группе менее 15 (каким является настоящее испытание) наилучшим методом сравнительного анализа является анализ данных на уровне кластера, при котором в качестве единицы анализа используются не индивидуальные данные, а кластерные средние величины или пропорции [76]. Другими словами, сначала вычисляются средние показатели исследуемого исхода в каждом кластере, а затем полученные средние рассматриваются как «индивидуальные» и группы сравниваются с помощью обычного t -теста Стьюдента для независимых выборок. Соответственно, в настоящем исследовании сравнение средних показателей 63 и 29 пациентов, которые наблюдались 10 врачами основной группы и 6 врачами контрольной, фактически проводилось как сравнение показателей 10 и 6 «индивидуумов» или «усредненных» пациентов.

При демонстрации результатов наблюдения изначальные показатели исследуемых исходов и их динамика представлялись как средние величины *индивидуальных данных* пациентов основной и контрольной групп. Такой способ вполне приемлем для демонстрации результатов кластерных испытаний [76]. При анализе бинарных исходов (например, получал пациент определенное лечение или нет),

размер эффекта вычислялся как скорректированная разница рисков (adjusted risk difference). Другими словами, вычислялась разница в пропорции пациентов с определенным исходом между основной и контрольной группами минус изначальная разница между группами [40]. Для некоторых бинарных исходов также вычислялся показатель ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить, чтобы одного вылечить), как величина обратная разнице рисков [121]. Для непрерывных исходов (балл WOMAC, индекс массы тела) абсолютный размер эффекта вычислялся как разница средних показателей (mean difference) пациентов основной и контрольной групп. Относительное изменение непрерывных исходов (процент) в основной группе вычислялось как (скорректированная) разница средних деленная на средний показатель изучаемого исхода в контрольной группе [40].

Статистическая значимость различий между группами сравнения проводилось с использованием *кластерных средних показателей*. Для проверки гипотез использовался двусторонний *t*-тест (two-tailed *t*-test) для независимых выборок (критерий Стьюдента). Поскольку распределение на группы сравнения было рандомизированным и любая разница, даже выраженная, в характеристиках пациентов полученных групп считается случайной, статистическая значимость различий в изначальных характеристиках не вычислялась.

Дисперсия показателей в основной и контрольной группах считалась одинаковой. В случае выраженного изначального дисбаланса между группами сравнения по изучаемому исходу, при сравнении последующих показателей производилось вычисление скорректированной разницы средних (adjusted mean difference) с помощью двухэтапного анализа [76]. На первом этапе проводилось регрессионное моделирование с изучаемым исходом в качестве зависимой переменной и его изначальным показателем в качестве ковариаты. На втором этапе вычислялись средние кластерные величины остатков (residuals) изучаемого показателя в основной и контрольной группах, которые в последующем сравнивались с помощью *t*-теста Стьюдента.

Поскольку распределение показателей пропорций, в отличие от нормального распределения, смещено вправо (*positively skewed*), при использовании *t*-теста Стьюдента формально такие данные требуют логарифмической трансформации, так как одним из условий использования этого теста является нормальность распределения исследуемых данных. Однако в настоящем исследовании это привело бы к исключению из анализа целых кластеров с 0 (нулевым) или 100% результатом (например, когда никто из пациентов или все пациенты кластера придерживались определенного лечения). Подобный эффект существенно уменьшает силу сравнительного анализа и объем выборки, поэтому многими зарубежными авторами логарифмическая трансформация пропорций не рекомендуется [39]. Кроме того, *t*-тест сохраняет свою устойчивость, даже если распределение исследуемых показателей существенно отличается от нормального [76].

Учитывая неизбежную потерю силы исследования при сравнении кластерных средних показателей, все статистически значимые результаты перепроверялись непараметрическим двухвыборочным тестом ранговых сумм Вилкоксона (*Wilcoxon rank-sum test*). За уровень статистически значимой разницы было принято значение $p < 0,05$ (вероятность случайной ошибки менее 5%), при условии, что 95% доверительный интервал (ДИ) не включал 0 (нулевое значение). Обработка данных и вычисления производились с помощью статистических программ SSC-Stat V2.18 и Mystat. Version 12.02.00 [134].

При описании факторов, определяющих выраженность болевого синдрома и скованности, а также для вычисления коэффициентов внутрикластерной корреляции и выявления предикторов клинического улучшения, использовалось иерархическое многофакторное регрессионное моделирование (*Multilevel Mixed Regression*) с помощью статистической программы HLM Version 7 Student Edition.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинические характеристики пациентов

Одной из задач исследования было описание клинических особенностей пациентов в ОА коленных и тазобедренных суставов, наблюдающихся на амбулаторном приеме у врачей общей практики. Основные характеристики пациентов на момент начала исследования (визит включения) представлены в таблице 3.

Таблица 3

Основные характеристики пациентов на момент начала исследования

Показатель	Вся выборка (n = 99)	Основная группа (n = 68)	Контрольная группа (n = 31)
Средний возраст, лет	55,0	54,0	57,3
Пол, % женщин	86,7	87,3	82,7
ОА коленных суставов, %	81,8	77,7	86,2
Давность диагноза ОА, лет, среднее	4,5	4,8	3,8
WOMAC ¹ боль, среднее (СО ²)	40,8 (24,8)	43,3 (26,1)	35,2 (21,1)
WOMAC ¹ скованность, среднее (СО ²)	47,5 (28,5)	50,2 (30)	41,5 (24,2)
Индекс массы тела, кг/м ² , среднее (СО ²)	32,5 (6,3)	32,5 (6,6)	32,5 (5,7)
Рентгенография коленных суставов в предшествующие 6 месяцев ³ , % пациентов	19,4	30,4	0%
Среднее количество пациентов у одного врача (размер кластера)	5,5	6,1	4,4

Примечания:

¹ нормализованных единиц;

² стандартное отклонение;

³ среди пациентов старше 55 лет с ОА коленных суставов.

Среднестатистического пациента полученной выборки можно описать как женщину 55 лет с ожирением 1 степени, страдающую ОА коленных суставов около 5 лет. Такая характеристика вполне соответствует типичному описанию больного остеоартрозом [5, 83, 89]. Пациенты обеих групп были сопоставимы по ос-

новным демографическим характеристикам, однако пациенты группы вмешательства при включении в исследование имели несколько более выраженные симптомы заболевания, чем пациенты группы сравнения: WOMAC боль 43 балла против 35, скованность 50 баллов против 42. В дальнейшем, при проведении статистического анализа эти различия были скорректированы с помощью регрессионного моделирования. Кроме того, в основной группе было больше пациентов с ОА тазобедренных суставов – 22% против 14%. Также врачи основной группы чаще проводили рентгенологическое исследование коленных суставов у пациентов старше 55 лет.

Таким образом, на начальном этапе научной работы, в соответствии с дизайном и планом исследования была сформирована выборка врачей общей практики, произведено распределение врачей на основную и контрольную группы, и проведен набор амбулаторных пациентов с ОА крупных суставов. В полученной выборке пациентов были оценены основные демографические и клинические особенности.

3.2. Факторы, влияющие на выраженность болевого синдрома и скованности

В рамках описания клинического профиля пациентов с ОА крупных суставов, наблюдающихся у врачей общей практики, были изучены особенности, которые в большей степени определяли выраженность болевого синдрома и скованности в этой группе больных (таблица 4).

Таблица 4

Выраженность боли и скованности у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов

	ОА коленных суставов	ОА тазобедренных суставов	<i>p</i>
WOMAC боль* (СО)	37,6 (23,8)	55,0 (25,1)	0,007
WOMAC скованность* (СО)	44,3 (26,7)	61,8 (32,6)	0,018

Примечания: *нормализованных единиц.

Анализ клинических исходов продемонстрировал, что у пациентов с ОА тазобедренных суставов на момент включения в исследование показатели WOMAC «боль» и «скованность» были отчетливо хуже, что было подтверждено статистически.

Для выявления наиболее значимых детерминант боли и скованности, помимо локализации ОА, были построены иерархические регрессионные модели, куда дополнительно были включены такие показатели, как возраст, пол, ИМТ, частое использование НПВП и регулярное выполнение лечебной гимнастики. В результате анализа статистическая значимость регрессионных моделей была достигнута только с такими показателями, как локализация ОА и ИМТ. Результаты регрессионного моделирования представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5

Зависимость уровня боли по WOMAC от локализации ОА и индекса массы тела у пациентов выборки (n = 99)

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	<i>P</i>
ОА тазобедренных суставов	19,5	5,9	0,002
Индекс массы тела	1,2	0,4	0,002
Общая значимость модели: $p = 0,014$			
Коэффициент внутрикластерной корреляции по боли: $\rho = 0,152$			

Таблица 6

Зависимость уровня скованности по WOMAC от локализации ОА и индекса массы тела у пациентов выборки (n = 99)

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	<i>P</i>
ОА тазобедренных суставов	17,6	6,9	0,017
Индекс массы тела	1,3	0,4	0,013
Общая значимость модели: $p = 0,002$			
Коэффициент внутрикластерной корреляции по скованности: $\rho = 0,204$			

Результаты моделирования подтвердили независимое влияние локализации ОА на выраженность болевого синдрома – при одинаковом ИМТ у пациентов с

коксартрозом выраженность боли была на 19,5, а скованности на 17,6 балла по WOMAC выше. Сам по себе ИМТ оказывал незначительное, но статистически значимое влияние на показатели WOMAC, на каждую единицу ($\text{кг}/\text{м}^2$) увеличения ИМТ боль и скованность возрастали чуть более чем на 1 балл.

Кроме того, в результате моделирования была обнаружена ассоциация между использованием средств альтернативной медицины и выраженностью клинических симптомов – у пациентов, регулярно принимавших подобные препараты, боль была в среднем сильнее на 16,3 балла ($p = 0,009$), а скованность – на 14 баллов ($p = 0,066$). Факторы, ассоциированные с более высоким уровнем боли по WOMAC графически представлены на рисунке 1.

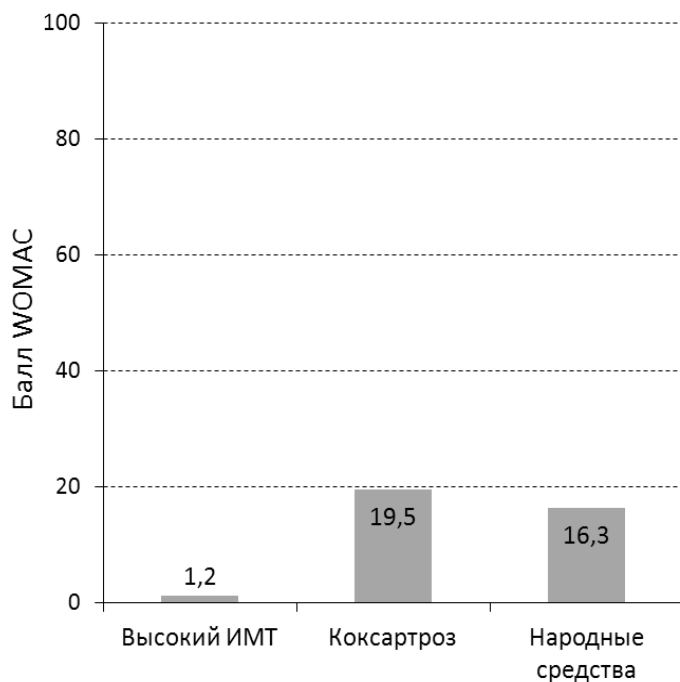


Рисунок 1. Факторы, ассоциированные с более высоким уровнем боли у пациентов с ОА крупных суставов.

После учета влияния таких переменных как индекс массы тела и локализация пораженного сустава коэффициенты внутрикластерной корреляции составили 0,152 по боли и 0,204 по скованности. Иными словами, на момент включения в исследование 15,2% вариабельности болевого синдрома и 20,4% вариабельности

скованности у пациентов с ОА зависело исключительно от того, какой врач их лечил (рисунок 2).

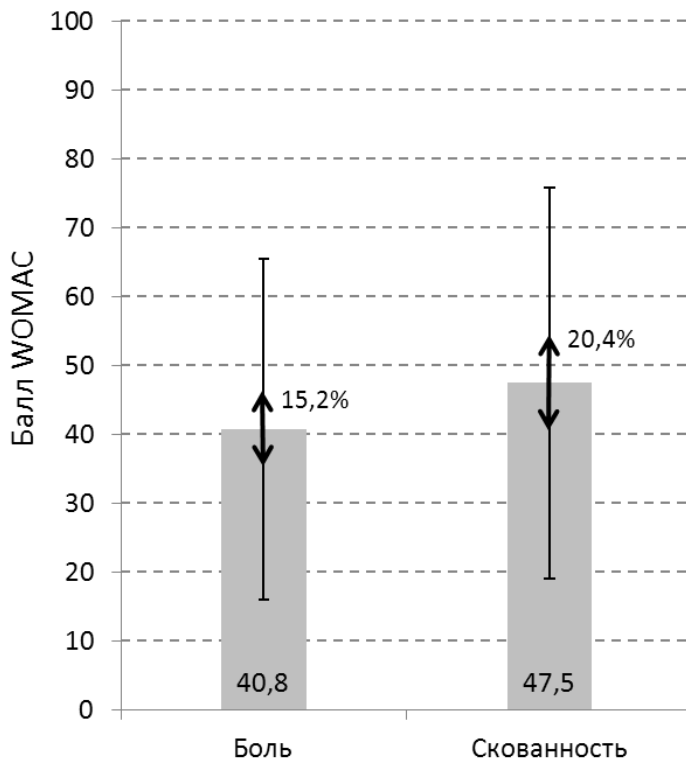


Рисунок 2. Влияние принадлежности пациентов к практике определенного врача на вариабельность боли и скованности.

Обнаруженная внутрикластерная корреляция (степень группового сходства пациентов) оказалась значительно сильнее, чем прогнозировалось на основании данных литературы при планировании исследования (5%). Подобный эффект мог быть обусловлен существенной вариабельностью профессиональных и личностных характеристик врачей, а также особенностями социальных и медицинских условий, в которых находились пациенты различных общих врачебных практик. Для того чтобы скомпенсировать столь сильную корреляцию, требуется значительно большая выборка, чем та, которая была изначально рассчитана для настоящего исследования. Поэтому подобный эффект существенно сказался на статистической достоверности результатов исследования, повысив вероятность случайной ошибки при выполнении сравнительных тестов.

3.3. Характеристика медицинских мероприятий у пациентов выборки

Для оценки соответствия медицинской помощи современным КР был произведен анализ частоты использования различных методов лечения, которые пациенты использовали на момент включения в исследование (таблица 7).

Таблица 7

Методы лечения, которые пациенты использовали на момент начала исследования (вся выборка, n=99)

Методы лечения	% пациентов	
	Всего	Часто ¹
НПВП ² системно	83,7	29,6
НПВП ² местно	82,7	39,8
Народные средства	55,1	16,3
Лечебная гимнастика	54,1	35,7
Тепло местно	50,0	22,4
Глюкозамин / хондроитин	49,0	19,4
Магнитотерапия	49,0	4,1
Раздражающие средства местного действия	43,9	17,3
Эластический наколенник (бандаж)	41,8	25,4
Парацетамол	24,5	8,2
Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов	23,5	–
Грязелечение	21,4	2,0
Лекарственный электрофорез	20,4	–
Ортопедические приспособления (трость)	18,4	14,3
ЧЭНС ³ (аппараты ДЭНАС, Скэнар, Пролог)	13,3	6,1
Биологически активные добавки	12,2	5,1
Участие в обучающих мероприятиях по ОА	11,2	–
Холод местно	8,2	1,0
Внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты	3,1	–

Примечания:

¹ежедневно и несколько раз в неделю;

²нестероидные противовоспалительные препараты;

³чрескожная электронейростимуляция.

Как видно из таблицы, пациенты с ОА, наблюдающиеся врачами общей практики, из всех лекарственных средств наиболее часто использовали НПВП (как внутрь, так и локально – 83% и 84% соответственно). Причем около 30% из

них использовали системные НПВП постоянно. Лечебную гимнастику (физические упражнения для укрепления мышц бедра) в целом выполняли 54% респондентов, при этом систематически – 36%.

Обращает на себя внимание значительное число пациентов, принимавших народные средства и БАДы – в общей сложности около 67% респондентов. Из средств альтернативной (народной) медицины наиболее часто упоминались лист лопуха (16 чел.), золотой ус (16 чел.), настойка сабельника (11 чел.), настойка сирени (11 чел.) и капустный лист (10 чел.). Другим свидетельством расхождения медицинской помощи с современными рекомендациями являлось то, что 42% пациентов получали такие вмешательства с недоказанной или неизвестной эффективностью [16, 93, 96], как лекарственный электрофорез и грязелечение (пелоидотерапия).

К распространенным лечебным воздействиям также можно отнести местные тепловые процедуры (50% респондентов), магнитотерапию (48%), использование глюкозамина и хондроитина (49%), раздражающие средства местного действия на основе перца (45%) и ношение эластичного наколенника (42%). Участие в тех или иных обучающих мероприятиях, посвященных ОА, отметили только 11,2% пациентов.

Сравнительная характеристика частоты использования различных методов лечения в основной и контрольной группах представлена в таблице 8. В целом пациенты контрольной группы получали более интенсивное (многокомпонентное) лечение, за исключением местного использования НПВП (-7,7%), регулярного использования парацетамола (-2,5%), местных холодových аппликаций (-12%), и внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты (-4,5%). Более частое использование ортопедических приспособлений (трости) в основной группе (+8%) может быть объяснено большим процентом пациентов с ОА тазобедренных суставов. Использование средств альтернативного лечения и приверженность к лечебной гимнастике в группах сравнения были сопоставимы. Также следует отметить, что пациенты контрольной группы более чем в 2 раза чаще отмечали участие в

обучающих программах по ОА. В дальнейшем при анализе динамики этого показателя указанное различие было скорректировано с помощью статистических методов.

Таблица 8

Сравнение методов лечения, которые пациенты основной и контрольной групп использовали на момент начала исследования (всего)

Вид медицинского вмешательства	% пациентов	
	Основная группа	Контрольная группа
НПВП системно	79,1	93,5
НПВП местно	85,1	77,4
Народные средства	53,7	58,1
Лечебная гимнастика	53,7	54,8
Тепло местно	49,3	51,6
Глюкозамин / хондроитин	43,3	61,3
Магнитотерапия	43,3	61,3
Раздражающие средства местного действия	40,3	51,6
Эластический наколенник (бандаж)	38,8	48,4
Парацетамол	25,4	22,6
Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов	19,4	32,3
Грязелечение	17,9	29,0
Лекарственный электрофорез	19,4	22,6
Ортопедические приспособления	20,9	12,9
ЧЭНС	13,4	12,9
Биологически активные добавки	4,5	27,6
Участие в обучающих мероприятиях по ОА	7,5	19,4
Холод местно	11,9	0
Внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты	4,5	0

Сравнение числа пациентов, которые постоянно использовали основные методы лечения, представлено в таблице 9. Приверженность к постоянному выполнению лечебной гимнастики была в группах сравнения практически идентична. Среди пациентов основной группы в целом было больше тех, кто постоянно принимал анальгетики, что можно объяснить более выраженным болевым синдромом.

мом. В дальнейшем, при проведении сравнительного анализа в динамике, подобные отличия были скорректированы с помощью статистических методик.

Таблица 9

Доля пациентов основной и контрольной групп, которые часто использовали основные методы лечения

Вид медицинского вмешательства	% пациентов	
	Основная группа	Контрольная группа
НПВП системно	31,3	25,8
НПВП местно	40,3	38,7
Парацетамол	9,0	6,5
Лечебная гимнастика	35,8	35,5

3.4. Динамика показателей альгофункционального индекса WOMAC

Как уже упоминалось ранее, ожидаемыми результатами внедрения КР среди врачей общей практики было улучшение клинических исходов у их пациентов и оптимизация лечения в сторону большего соответствия современным доказательствам эффективности. Ниже представлены изменения основных исходов у пациентов основной и контрольной групп в течение года наблюдения. В таблице 10 показана динамика болевого синдрома.

Таблица 10

Динамика боли у пациентов основной и контрольной групп в течение года наблюдения

Этапы исследования	Средний балл боли по WOMAC (CO)		Разница кластерных средних* [95% ДИ]	P
	Основная группа	Контрольная группа		
Визит включения	43,3 (26,1)	35,2 (21,1)	-	-
Через 6 месяцев	32,7 (23,5)	35,0 (23,0)	-6,9 [-16,9; 3,1]	0,16
Через 12 месяцев	28,2 (22,1)	38,5 (25,5)	-13,3 [-23,8; -2,8]	0,017

*Скорректированная с учетом изначального дисбаланса групп по боли WOMAC.

Через 6 месяцев после вмешательства скорректированный уровень боли по WOMAC у пациентов основной группы был в среднем на 7 единиц или на 19,7% меньше чем в контрольной группе, а через год – меньше на 13 единиц или на 34,5%, при этом разница между группами достигла статистической значимости ($p = 0,017$). При проверке полученных различий с помощью непараметрического теста Вилкоксона, результат также оставался статистически значимым ($p = 0,03$). В то же время, у пациентов контрольной группы уровень боли к концу года немного увеличился. При сравнении числа пациентов, у которых произошло клинически значимое уменьшение боли (на 9,7 единиц и более), разница между группами сравнения также достигла пограничной статистической значимости к концу года наблюдения (таблица 11).

Таблица 11

Доля пациентов основной и контрольной групп с клинически значимым уменьшением боли в течение года наблюдения

Этапы исследования	Процент пациентов с улучшением		Разница кластерных средних*[95% ДИ]	<i>p</i>
	Основная группа	Контрольная группа		
Через 6 месяцев	41,3%	17,2%	14,1% [-13,6%; 41,9%]	0,29
Через 12 месяцев	57,1%	20,7%	27,2% [-0,1%; 54,6%]	0,05

*Скорректированная с учетом изначального дисбаланса групп по боли WOMAC.

При проверке разницы между группами сравнения через 12 месяцев с помощью непараметрического теста Вилкоксона результат немного превысил порог статистической значимости ($p = 0,065$). Показатель ЧБНЛ (скольких пациентов надо лечить, чтобы одного вылечить) для достижения минимально ощутимого клинического уменьшения боли у одного пациента составил 3,7 в течение одного года. Иными словами, внедрение КР приводило к клинически значимому уменьшению боли приблизительно у каждого четвертого пациента с ОА.

Тенденция уменьшения скованности у пациентов основной группы напоминала динамику болевого синдрома. Через 6 мес. после вмешательства скорректиро-

ванный уровень скованности по WOMAC у пациентов основной группы был на 6,7 единиц или на 17,4% меньше чем в контрольной группе, а через год на – 14,2 единицы или на 32,5% ($p = 0,039$). При проверке полученных различий с помощью непараметрического теста Вилкоксона, результат также был статистически значимым ($p = 0,039$). В таблице 12 показана динамика скованности у пациентов основной и контрольной групп в течение года наблюдения.

Таблица 12

**Динамика скованности у пациентов основной и контрольной групп
в течение года наблюдения**

Этапы исследования	Средний балл скованности по WOMAC (CO)		Разница кластерных средних* [95% ДИ]	<i>p</i>
	Основная группа	Контрольная группа		
Визит включения	50,2 (30)	41,5 (24,2)	-	-
Через 6 месяцев	38,1 (29,2)	38,5 (25)	-6,7 [-19,7; 6,4]	0,29
Через 12 месяцев	34,1 (29,1)	43,7 (26,7)	-14,2 [-0,8; -27,5]	0,039

*Скорректированная с учетом изначального дисбаланса групп по скованности WOMAC.

Количество пациентов с клинически значимым уменьшением скованности (на 10 единиц и более) к концу года наблюдения было также существенно больше в основной группе (на 25%), что было убедительно подтверждено статистически ($p=0,028$, таблица 13).

Таблица 13

**Процент пациентов основной и контрольной групп с клинически значимым
уменьшением скованности в течение года наблюдения**

Этапы исследования	Процент пациентов с улучшением		Разница кластерных средних* [95% ДИ]	<i>p</i>
	Основная группа	Контрольная группа		
Через 6 месяцев	44,4%	20,7%	15,1% [-15%; 45,1%]	0,3
Через 12 месяцев	54,0%	20,7%	25,4% [3,2%; 47,5%]	0,028

*Скорректированная с учетом изначального дисбаланса групп по скованности WOMAC.

При проверке разницы между группами сравнения через 12 месяцев с помощью непараметрического теста Вилкоксона результат был на грани статистической значимости ($p = 0,051$). Показатель ЧБНЛ для достижения минимального клинического ощутимого уменьшения скованности у одного пациента составил 3,9 в течение одного года. Аналогично ситуации с болевым синдромом внедрение КР приводило к клинически значимому уменьшению скованности приблизительно у каждого четвертого пациента с ОА.

В целом при сравнении динамики показателей альгофункционального индекса WOMAC видна отчетливая тенденция к клиническому улучшению (уменьшению боли и скованности) в основной группе, которая достигла наибольшей выраженности к концу года наблюдения.

Число пациентов, у которых произошло одновременное уменьшение боли и скованности (общее клинически значимое улучшение), также было существенно выше в основной группе, хотя эта тенденция и не была убедительно подтверждена статистически (рисунок 3).

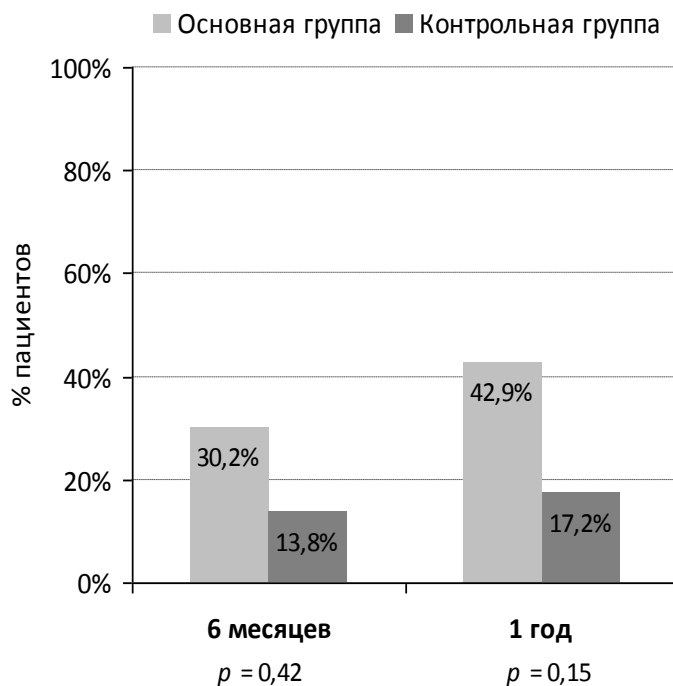


Рисунок 3. Процент пациентов с общим клиническим улучшением в течение года наблюдения.

3.5. Предикторы клинического улучшения

Для выявления предикторов минимального клинически ощутимого уменьшения боли и скованности помимо основного вмешательства (обучающего семинара), было произведено многофакторное регрессионное моделирование с использованием данных всех пациентов выборки. В качестве вероятных прогностических факторов были использованы возраст пациентов, индекс массы тела, исходные показатели боли и скованности по WOMAC, давность диагноза ОА, регулярный прием НПВП и систематическое выполнение лечебной гимнастики на момент включения в исследование. Чтобы исключить влияние основного вмешательства, вероятность развития клинического улучшения корректировалась с учетом принадлежности пациентов к основной или контрольной группам.

В результате моделирования были выявлены следующие факторы, которые так или иначе были ассоциированы с развитием клинически значимого улучшения (таблицы 14 и 15).

Таблица 14

Изначальные характеристики пациентов, ассоциированные с клинически ощутимым уменьшением боли (вся выборка, n = 92)

Клиническое улучшение	Предикторы	ОШ* [95% ДИ]	<i>p</i>
Через 6 месяцев	Давность диагноза ОА	0,84 [0,72; 0,99]	0,042
	Боль WOMAC	1,04 [1,02; 1,07]	0,001
	Регулярное выполнение лечебной гимнастики	2,9 [0,6; 14,2]	0,09
Через 12 месяцев	Боль WOMAC	1,04 [1,01; 1,06]	0,002

*Отношение шансов, скорректированное с учетом кластерного эффекта.

Таблица 15

Изначальные характеристики пациентов, ассоциированные с клинически ощутимым уменьшением скованности (вся выборка, n = 92)

Клиническое улучшение	Предикторы	ОШ* [95% ДИ]	<i>p</i>
Через 6 месяцев	-	-	-
Через 12 месяцев	Высокий ИМТ	1,1 [0,99; 1,2]	0,052

*Отношение шансов, скорректированное с учетом кластерного эффекта.

Из таблиц видно, что у пациентов, регулярно выполнявших лечебную гимнастику на момент включения в исследование, вероятность существенного уменьшения боли через 6 месяцев была почти в 3 раза выше при пограничной статистической значимости ($p = 0,09$). Напротив, у пациентов с более длительным анамнезом ОА вероятность значимого уменьшения боли была ниже (ОШ 0,84). Также было выявлено, что у пациентов с более выраженной болью и более высоким ИМТ на момент включения в исследование вероятность клинического улучшения была незначительно выше. Влияние основных предикторов на вероятность клинически ощутимого уменьшения боли графически представлено на рисунке 4.

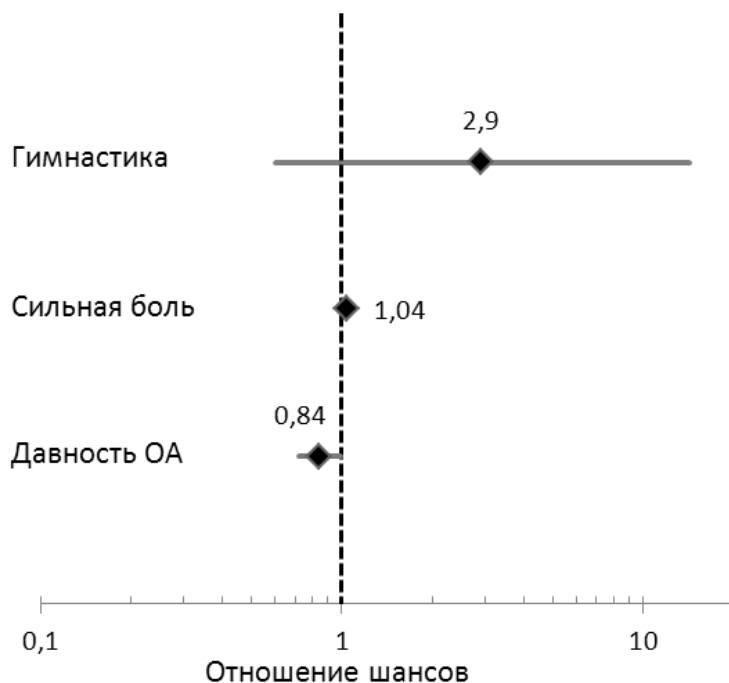


Рисунок 4. Изначальные характеристики пациентов, ассоциированные с клинически ощутимым уменьшением боли через 6 месяцев наблюдения.

3.6. Динамика индекса массы тела

У пациентов основной и контрольной групп за время наблюдения отмечалась тенденция к снижению веса (таблица 16). Хотя в основной группе уменьшение ИМТ к концу года было чуть более выражено, статистический анализ не выявил значимой разницы с контрольной группой ($p = 0,90$). Возможно, период наблюде-

ния в 12 мес. был недостаточным, чтобы оценить динамику ИМТ в полной мере. Также не исключено, что врачи основной группы были недостаточно активны или чувствовали себя неуверенно в консультировании по поводу снижения веса.

Таблица 16

**Динамика индекса массы тела у пациентов основной и контрольной групп
в течение года наблюдения**

Этапы исследования	Средний ИМТ, кг/м ² (СО)		Разница кластерных средних [95% ДИ]	P
	Основная группа	Контрольная группа		
Визит включения	32,5 (6,6)	32,5 (5,7)	-	-
Через 6 месяцев	31,7 (6,3)	31,6 (4,9)	0,7 [-2,8; 4,2]	0,66
Через 12 месяцев	31,0 (6,3)	31,4 (5)	0,22 [-3,4; 3,9]	0,90

3.7. Динамика частоты проведения рентгенографии коленных суставов

Согласно современным КР у пациентов старше 55 лет с типичными клиническими проявлениями ОА коленных суставов нет необходимости проводить рентгенографическое исследование для подтверждения диагноза. Эта рекомендация была доведена до врачей основной группы, и уменьшение подобных исследований в течение года наблюдения в целом рассматривалось как повышение качества медицинской помощи. В таблице 17 представлена динамика частоты проведения рентгенографии коленных суставов у пациентов с гонартрозом в возрасте старше 55 лет.

Таблица 17

**Рентгенографическое исследование коленных суставов
у пациентов старше 55 лет в течение предшествовавших 6 месяцев**

Этапы Исследования	Процент пациентов, которым проводилась рентгенография коленных суставов		Разница кластерных средних [95% ДИ]	P
	Основная группа	Контрольная группа		
Визит включения	30%	0%	-	-
Через 6 месяцев	30%	31%	-1,4% [-27,6%; 24,8%]	0,91
Через 12 месяцев	5%	38,5%	-17% [-42,4%; 8,4%]	0,17

К концу года наблюдения в основной группе количество рентгенологических обследований существенно снизилось (в 6 раз), хотя это и не получило статистического подтверждения. Из имеющейся динамики рентгенографий сложно сделать однозначный вывод об оптимизации диагностического процесса у пациентов с ОА, поскольку на полученный результат мог повлиять дисбаланс групп сравнения на момент начала эксперимента, а также влияние устаревших клинико-диагностических стандартов, которые могли диктовать врачам тактику обследования, существенно отличающуюся от современных клинических рекомендаций. Кроме того, сам факт участия в исследовании мог побудить врачей контрольной группы более часто проводить рентгенологическое исследование суставов.

3.8. Динамика приверженности пациентов к различным методам лечения

В группах сравнения отмечались схожие тенденции в приверженности к некоторым методам лечения, в частности увеличение использования лечебной гимнастики и ортопедических приспособлений; снижение числа пациентов, которым выполняли внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов и лекарственный электрофорез. Кроме того, в обеих группах было зафиксировано увеличение числа пациентов, отметивших участие в образовательных программах, посвященных ОА.

К уникальным изменениям, произошедшим только в основной группе, можно отнести прирост числа пациентов, принимающих препараты глюкозамина/хондроитина и использующих эластический наколенник, более активное использование ЧЭНС, а также существенное уменьшение приверженности к средствам альтернативной медицины.

Изменения приверженности пациентов к тем или иным методам лечения в течение года наблюдения представлены в таблице 18. Темным цветом выделены строки, в которых отражена существенная динамика использования медицинских вмешательств по сравнению с визитом включения (прирост или уменьшение количества пациентов, использующих определенное лечение, на 30% и более от исходного количества).

Динамика использования медицинских вмешательств в основной и контрольной группах в течение года наблюдения (всего)

Вид медицинского вмешательства	% пациентов, использующих лечение					
	Основная группа			Контрольная группа		
	визит включе- ния	Через 6 мес.	Через 1 год	визит включе- ния	Через 6 мес.	Через 1 год
НПВП системно	79,1	93,5	96,8	93,5	96,6	89,7
НПВП местно	85,1	85,5	90,3	77,4	89,7	89,7
Народные средства	53,7	19,4	9,7	58,1	44,8	44,8
Лечебная гимнастика	53,7	77,4	75,8	54,8	69,0	75,9
Тепло местно	49,3	46,8	48,4	51,6	55,2	51,7
Глюкозамин / хондроитин	43,3	62,9	66,1	61,3	65,5	65,5
Магнитотерапия	43,3	38,7	46,8	61,3	69,0	65,5
Раздражающие средства местного действия	40,3	46,8	45,2	51,6	48,3	37,9
Эластический наколенник (бандаж)	38,8	56,5	61,3	48,4	48,3	48,3
Парацетамол	25,4	32,3	30,6	22,6	27,6	27,6
Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов	19,4	12,9	8,1	32,3	17,2	17,2
Грязелечение	17,9	17,7	17,7	29	20,7	20,7
Лекарственный электрофорез	19,4	11,3	11,3	22,6	20,7	13,8
Использование трости	20,9	38,7	41,9	12,9	13,8	31,0
ЧЭНС	13,4	25,8	24,2	12,9	17,2	13,8
Биологически активные добавки	4,5	4,8	4,8	27,6	10,3	20,7
Участие в обучающих мероприятиях по ОА	7,5	32,3	40,3	19,4	24,1	34,5
Холод местно	11,9	12,9	16,1	0	0	0
Внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты	4,5	1,6	1,6	0	0	0

При анализе динамики постоянно используемых методов лечения общие тенденции изменения приверженности сохранялись (таблица 19).

Динамика использования медицинских вмешательств в основной и контрольной группах в течение года наблюдения (часто)

Вид медицинского вмешательства	% пациентов, использующих лечение часто					
	Основная группа			Контрольная группа		
	визит включе- ния	Через 6 мес.	Через 1 год	визит включе- ния	Через 6 мес.	Через 1 год
НПВП системно	31,3	30,6	27,4	25,8	31,0	17,2
НПВП местно	40,3	33,9	33,9	38,7	37,9	41,4
Лечебная гимнастика	35,8	64,5	64,5	35,5	51,7	55,2
Тепло местно	20,9	11,3	16,1	25,8	27,6	20,7
Глюкозамин / хондроитин	14,9	19,4	27,4	29,0	41,4	37,9
Раздражающие средства местного действия	13,4	19,4	11,3	25,8	6,9	13,8
Эластический наколенник (бандаж)	22,4	38,7	40,3	29,0	31,0	27,6
Парацетамол	9,0	8,1	8,1	6,5	10,3	6,9
Использование трости	16,4	30,6	33,9	9,7	13,8	20,7
ЧЭНС	4,5	16,1	14,5	9,7	10,3	10,3

В группах сравнения наблюдалось повышение приверженности к регулярной лечебной гимнастике и постоянному использованию трости. В основной группе существенно выросло число пациентов постоянно применяющих эластический наколенник и ЧЭНС. Систематический прием препаратов глюкозамина/хондроитина также вырос в основной группе, однако на фоне аналогично прироста в группе сравнения подобная динамика выглядела не столь уникально. Постоянный прием НПВП в основной группе несколько снизился, однако это изменение было выражено незначительно.

В дальнейшем был произведен анализ статистической значимости динамики основных методов лечения, а также других вмешательств, приверженность к которым существенно изменилась в основной группе за время наблюдения.

3.8.1. Динамика использования анальгетиков

За время проведения исследования общее число пациентов, принимавших НПВП хотя бы эпизодически, выросло в основной группе приблизительно на 18% (рисунок 5). В то же время постоянный прием НПВП несколько снизился за период наблюдения, хотя при сравнении с контрольной группой эта тенденция не была подтверждена статистически (таблица 20).

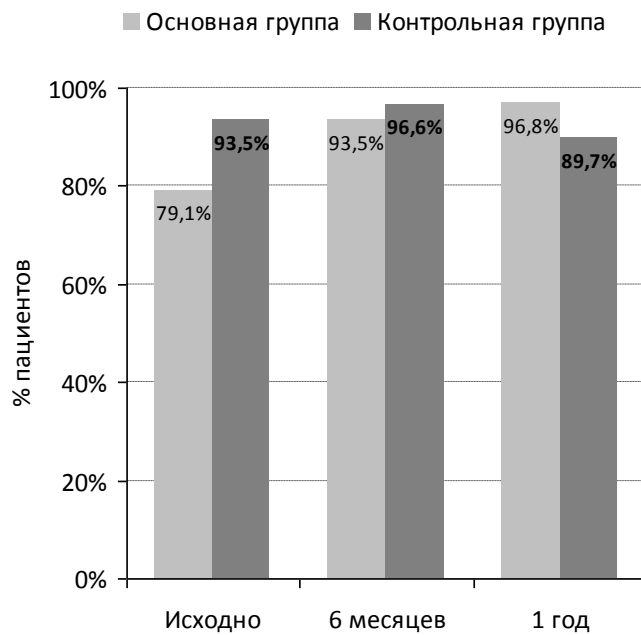


Рисунок 5. Динамика приема НПВП пациентами основной и контрольной групп в течение года наблюдения (всего).

Таблица 20

Динамика приема НПВП пациентами основной и контрольной групп в течение года наблюдения (частое использование)

Этапы исследования	Процент пациентов, которые использовали НПВП часто		Разница кластерных средних* [95% ДИ]	p
	Основная группа	Контрольная группа		
Визит включения	31,3%	25,8%	-	-
Через 6 месяцев	30,6%	31,0%	-3,3% [-21,6%; 15%]	0,71
Через 12 месяцев	27,4%	17,2%	10,2% [-6,6%; 27,1%]	0,21

*Скорректированная с учетом изначального дисбаланса групп.

Для того чтобы оценить истинную приверженность к приему НПВП на протяжении года наблюдения, дополнительно был произведен анализ только у тех пациентов, которые постоянно принимали НПВП на момент включения в исследование (рисунок 6).

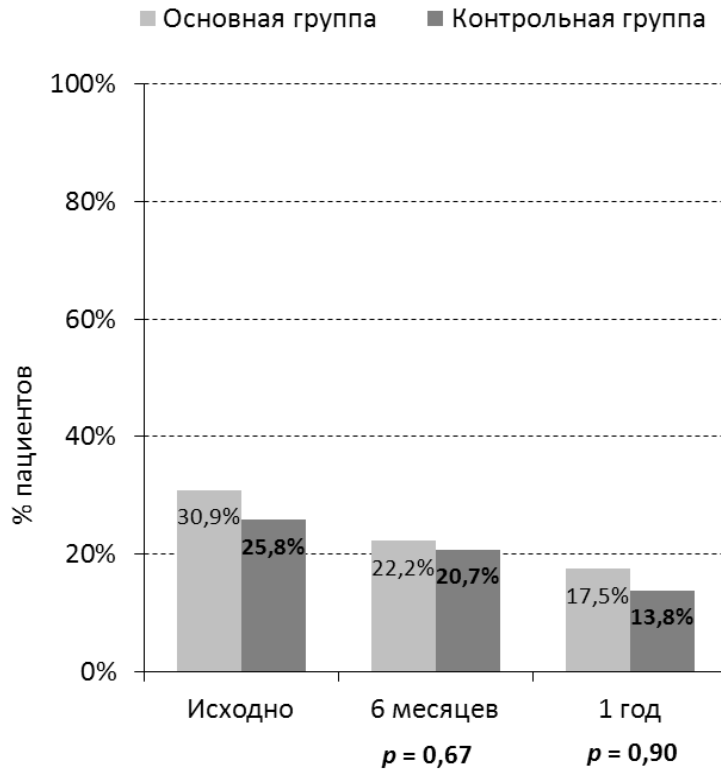


Рисунок 6. Динамика постоянного приема системных НПВП пациентами основной и контрольной групп в течение года наблюдения.

Как видно из рисунка, среди пациентов обеих групп, постоянно принимавших НПВП при включении в исследование, наблюдалась одинаковая тенденция прекращения приема этих препаратов. В обеих группах число таких пациентов сократилось практически в два раза. Таким образом, в основной группе в течение года наблюдения действительно наблюдалось уменьшение приема системных НПВП, однако аналогичная по направлению и выраженности тенденция в контрольной группе нивелировала статистическую значимость выявленного эффекта.

Для сравнения на рисунке 7 и в таблице 21 приведена динамика использования парацетамола.

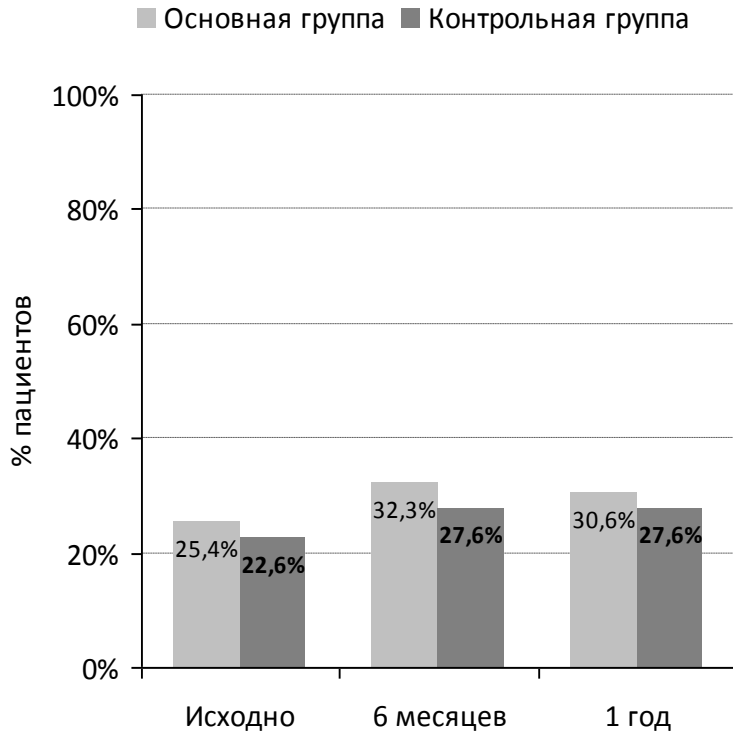


Рисунок 7. Динамика приема парацетамола пациентами основной и контрольной групп в течение года наблюдения (всего).

Таблица 21

Динамика использования парацетамола пациентами основной и контрольной групп в течение года наблюдения (частое использование)

Этапы исследования	Процент пациентов, которые принимали парацетамол часто		Разница кластерных средних* [95% ДИ]	<i>p</i>
	Основная группа	Контрольная группа		
Визит включения	9,0%	6,5%	-	-
Через 6 месяцев	8,1%	10,3%	-2,8% [-14,9%; 9,3%]	0,63
Через 12 месяцев	8,1%	6,9%	1% [-14,8%; 16,8%]	0,89

*Скорректированная с учетом изначального дисбаланса групп.

За период наблюдения количество пациентов, постоянно принимающих парацетамол, не претерпело существенной динамики, соответственно различия между группами были статистически незначимыми.

Одной из целей внедрения КР было снижение употребления системных НПВП за счет использования более безопасных вариантов анальгезии, в частности противовоспалительных средств местного действия. На рисунке 8 и в таблице 22 показана динамика использования НПВП-содержащих средств локального действия (ЛНПВП).

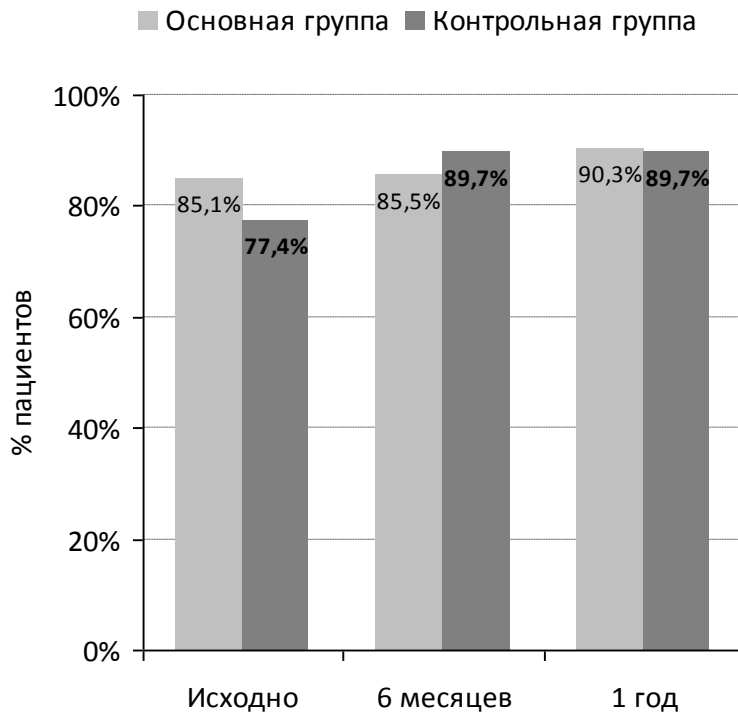


Рисунок 8. Динамика использования ЛНПВП пациентами основной и контрольной групп в течение года наблюдения (всего).

Таблица 22

Динамика использования ЛНПВП у пациентов основной и контрольной групп в течение года наблюдения (частое использование)

Этапы исследования	Процент пациентов, которые использовали ЛНПВП часто		Разница кластерных средних* [95% ДИ]	p
	Основная группа	Контрольная группа		
Визит включения	40,3%	38,7%	-	-
Через 6 месяцев	33,9%	37,9%	-3,1% [-26,9%; 20,6%]	0,78
Через 12 месяцев	33,9%	41,4%	-5,9% [-33%; 21,2%]	0,65

*Скорректированная с учетом изначального дисбаланса групп.

Как видно из таблицы, за время наблюдения в основной группе систематическое использование ЛНПВП незначительно уменьшилось, однако эти изменения не были подтверждены статистически.

Увеличение приверженности пациентов основной группы к другим средствам вспомогательной аналгезии (препараты глюкозамина/хондроитина и ЧЭНС), и к использованию эластического наколенника также не получило статистического подтверждения (таблица 23).

Таблица 23

Динамика использования средств вспомогательной аналгезии у пациентов основной и контрольной групп в течение года наблюдения

Этап исследования	% пациентов, получающих лечение		p*
	Основная группа	Контрольная группа	
Препараты глюкозамина/хондроитина (часто)			
Визит включения	14,9%	29,0%	-
6 месяцев	19,4%	31,0%	0,28
12 месяцев	27,4%	27,6%	0,24
ЧЭНС (всего)			
Визит включения	13,4%	12,9%	-
6 месяцев	25,8%	17,2%	0,54
12 месяцев	24,2%	13,8%	0,46
Эластичный наколенник (часто)			
Визит включения	22,4%	29,0%	-
6 месяцев	38,7%	41,4%	0,49
12 месяцев	40,3%	37,9%	0,40

*Скорректированное значение с учетом изначального дисбаланса групп.

3.8.2. Динамика использования ортопедических приспособлений (трости)

В контексте изучения приверженности пациентов к рациональной и, что немаловажно, безопасной терапии ОА, заслуживает внимания динамика использования трости (таблица 24). Как видно из таблицы, в основной группе наблюдался отчетливый рост приверженности к использованию трости. Эта тенденция была подтверждена статистически через 6 месяцев наблюдения, однако через 1 год раз-

ница между группами сравнения была не столь выражены, чтобы быть убедительно подтвержденными при сравнении кластерных средних показателей.

Таблица 24

**Использование трости пациентами основной и контрольной групп
в течение года наблюдения**

Этапы исследования	Процент пациентов, которые использовали трость		Разница кластерных средних* [95% ДИ]	p
	Основная группа	Контрольная группа		
Визит включения	20,9%	12,9%	-	-
Через 6 месяцев	38,7%	13,8%	19,3% [0,9%; 37,8%]	0,041
Через 12 месяцев	41,9%	31,0%	7,5% [-16,2%; 31,1%]	0,51

*Скорректированная с учетом изначального дисбаланса групп.

3.8.3. Динамика приверженности к лечебной гимнастике

На рисунке 9 и в таблице 25 представлена динамика приверженности пациентов к лечебной гимнастике.



Рисунок 9. Динамика приверженности к лечебной гимнастике среди пациентов основной и контрольной групп в течение года наблюдения (всего).

Динамика приверженности к лечебной гимнастике у пациентов основной и контрольной групп в течение года наблюдения (частое выполнение)

Этапы исследования	Процент пациентов, которые делали лечебную гимнастику		Разница кластерных средних [95% ДИ]	<i>p</i>
	Основная группа	Контрольная группа		
Визит включения	35,8%	35,5%	-	-
Через 6 месяцев	64,5%	51,7%	17,6% [-19,3%; 54,4%]	0,33
Через 12 месяцев	64,5%	55,2%	12,7% [-24,1%; 49,5%]	0,47

Как видно из таблицы, за время проведения исследования количество пациентов основной группы, регулярно выполняющих лечебную гимнастику, увеличилось практически в два раза. Однако в контрольной группе также наблюдалась тенденция увеличения приверженности к гимнастике, поэтому выявленный эффект выглядел статистически неубедительно.

3.8.4. Динамика использования средств альтернативной медицины

Одним из наиболее значимых результатов вмешательства было существенное уменьшение числа пациентов основной группы, которые использовали средства альтернативной медицины. Через 6 мес. их число уменьшилось на 34,3% в абсолютном значении или более чем на половину от изначального количества ($p = 0,04$), через год – на 44% ($p = 0,02$), то есть наблюдалась тенденция к полному прекращению использования народных средств, что было убедительно подтверждено статистически. В контрольной группе сокращение использования средств альтернативной медицины было незначительным (таблица 26). При проверке полученных различий с помощью непараметрического двухвыборочного теста ранговых сумм Вилкоксона, результат также оставался статистически значимым ($p = 0,012$ через 6 и 12 месяцев).

Таблица 26

Использование средств альтернативной медицины пациентами основной и контрольной групп в течение года наблюдения (всего)

Этапы исследования	Процент пациентов, которые использовали народные средства		Разница кластерных средних* [95% ДИ]	p
	Основная группа	Контрольная группа		
Визит включения	53,7%	58,1%	-	-
Через 6 месяцев	19,4%	44,8%	-22,9% [0,7%; -45,1%]	0,04
Через 12 месяцев	9,7%	44,8%	-32,6% [4,9%; -60,4%]	0,02

*Скорректированная с учетом изначального дисбаланса групп.

3.8.5. Изменение числа пациентов, которые приняли участие в образовательных программах, посвященных остеоартрозу

Несмотря на то, что количество пациентов, прошедших обучение по ОА существенно выросло в основной группе за время наблюдения (более чем в 5 раз), аналогичная тенденция в контрольной группе нивелировала статистическую значимость этого изменения (таблица 27).

Таблица 27

Доля пациентов основной и контрольной групп, которые прошли обучение, посвященное ОА, в течение года наблюдения

Этапы исследования	Процент пациентов, которые прошли обучение		Разница кластерных средних* [95% ДИ]	p
	Основная группа	Контрольная группа		
Визит включения	7,5%	19,4%	-	-
Через 6 месяцев	32,3%	24,1%	17,4% [-15,7%; 50,4%]	0,28
Через 12 месяцев	40,3%	34,5%	8,5% [-42,4%; 59,3%]	0,73

*Скорректированная с учетом изначального дисбаланса групп.

3.9. Клинические примеры

1. Пациентка В., 68 лет, жительница пос. Буланаш, Свердловской области. Наблюдалась врачом основной группы. Страдала остеоартрозом коленных суставов в течение 10 лет, диагноз подтвержден рентгенологически. На момент включения в исследование ИМТ 37 кг/м^2 , регулярно выполняла лечебную гимнастику (упражнения для укрепления мышц бедра), использовала средства альтернативной терапии (местно спиртовые настойки золотого уса и одуванчика, капустный лист), ежедневно принимала системные НПВП (диклофенак) и еженедельно использовала ЛНПВП; в течение предшествующего года проходила повторные курсы внутрисуставных инъекций ГКС, при ходьбе часто пользовалась тростью. В течение года наблюдения зафиксировано стойкое клинически значимое (в 2 раза по сравнению с изначальными показателями) уменьшение боли и скованности, вес к концу года уменьшился на 3 кг (ИМТ 35 кг/м^2), продолжала ежедневно выполнять лечебную гимнастику, стала регулярно измерять вес; прием системных НПВП стал эпизодическим (по потребности), начала регулярно пользоваться эластичным наколенником и мазями согревающего действия, перестала пользоваться тростью и средствами альтернативной терапии. В течение года наблюдения потребности во внутрисуставных инъекциях ГКС не было.

2. Пациентка Ш., 46 лет, жительница г. Екатеринбурга. Наблюдалась врачом основной группы. Страдала остеоартрозом коленных суставов в течение 2 лет, диагноз подтвержден рентгенологически. На момент включения в исследование ИМТ 35 кг/м^2 , из лечения использовала только ЛНПВП несколько раз в неделю. В течение года наблюдения зафиксировано стойкое клинически ощутимое уменьшение боли и скованности (уровни боли и скованности по WOMAC уменьшились в 3 раза по сравнению с изначальными показателями), вес к концу года уменьшился на 4 кг (ИМТ 33 кг/м^2), начала регулярно выполнять лечебную гимнастику, измерять вес и придерживаться низкокалорийной диеты. Кроме того, пациентка периодически стала пользоваться эластичным наколенником, системными НПВП и препаратами глюкозамина и хондроитина; в качестве местного лечения начала

применять тепловые компрессы и мази с противовоспалительным и раздражающим действием по потребности.

3. Пациентка В., 60 лет, жительница д. Соколята, Свердловской области. Наблюдалась врачом контрольной группы. Страдала остеоартрозом коленных суставов в течение 5 лет. На момент включения в исследование ИМТ 28 кг/м^2 , эпизодически использовала НПВП системного и местного действия, периодически проходила курсы магнитотерапии на область суставов. В течение года наблюдения вес не изменился, уровень боли по WOMAC несколько снизился через 6 месяцев, затем снова вырос, степень скованности увеличилась. Пациентка не выполняла лечебной гимнастики, частота использования НПВП не изменилась.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на высокую распространенность остеоартроза в Российской Федерации и выраженное влияние этого заболевания на качество жизни, существует достаточно много признаков неудовлетворительного качества медицинской помощи пациентам с этим заболеванием, особенно в первичном звене здравоохранения. В лечении ОА распространены методы с сомнительной эффективностью, неоправданно широко используются инвазивные процедуры, нестероидные противовоспалительные препараты, электролечение, необоснованно часто назначаются рентгенологические исследования, пациенты и врачи слабо информированы о возможностях немедикаментозного лечения. Все это закономерно приводит к невысокой эффективности медицинской помощи при значительных затратах здравоохранения и пациента. Сама по себе ревматологическая служба не способна существенно улучшить качество медицинской помощи больным ОА, если ее рекомендации не будут поддержаны грамотным и непрерывным наблюдением врачей первичного звена.

Одним из способов улучшения текущей ситуации является предоставление медицинским работникам современной высококачественной информации по диагностике и лечению ОА в виде так называемого клинического руководства (КР). Появляется все больше данных, что КР способны улучшить качество медицинской помощи, исходы у пациентов и удовлетворенность врачей своей работой, кроме того их внедрение улучшает экономическую эффективность здравоохранения [113]. Во многих случаях КР служат основой для последипломного повышения квалификации врачей и среднего медицинского персонала. При этом российские врачи, в отличие от своих зарубежных коллег, находятся в менее выгодной ситуации, так как они существенно ограничены в доступе к регулярно обновляемой высококачественной медицинской информации, а практическое здравоохра-

нение по-прежнему находится под влиянием устаревших медицинских стандартов.

Однако само по себе наличие современных клинических руководств еще не означает, что их положения автоматически будут использоваться на практике. Недостаточно просто получить высококачественные рекомендации, необходимо предусмотреть, каким образом они будут внедряться, и как оценить степень их воздействия на медицинскую практику и исходы у пациентов [67].

Научные исследования, позволяющие проверить эффективность КР в условиях практического здравоохранения, относятся к так называемым прикладным испытаниям. Дизайн подобных исследований позволяет учитывать многие особенности обычных пациентов: коморбидность, прием других медикаментов и низкую приверженность к лечению [7]. Одним из вариантов прикладных исследований являются кластерные рандомизированные испытания (КРИ), в которых в качестве объектов вмешательства могут выступать не отдельные пациенты, а врачи или медицинские организации различного уровня [11]. Характерным примером кластера является врачебный участок. В рамках КРИ можно проверять, насколько тот или иной метод обучения медицинских работников влияет на качество медицинской помощи и на исходы у их пациентов. В роли образовательных вмешательств могут выступать дидактические или интерактивные семинары, обучение на рабочем месте, система компьютерных напоминаний, а также предоставление врачам информационных материалов и брошюр для пациентов [16].

Несмотря на растущую популярность и значение прикладных испытаний в мировой медицинской науке, в Российской Федерации до сих пор не проводилось исследований, посвященных внедрению КР в практическое здравоохранение. Также нет исследований эффективности различных образовательных стратегий в последипломной подготовке врачей. Кроме того, многие медицинские инновации, даже если они и доводятся до врачей, нередко сталкиваются с непреодолимыми административными и финансовыми препятствиями, поэтому реального улучше-

ния качества медицинских услуг и клинических исходов у пациентов не происходит.

В этой связи настоящая работа была одной из первых попыток применить дизайн кластерного рандомизированного испытания к решению прикладной задачи – поиску наиболее эффективного и доступного способа внедрения КР в практическое здравоохранение на примере ОА. В качестве КР выступили российские клинические рекомендации по диагностике и ведению больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов, подготовленные Ассоциацией врачей общей практики (семейных врачей) совместно с Ассоциацией ревматологов России в 2006 году [5]. Был выбран относительно простой и доступный способ внедрения КР – однодневный дидактический обучающий семинар для врачей общей практики в сочетании с предоставлением врачам информационно-методических материалов и брошюр для пациентов. Образовательный семинар, как метод передачи медицинских инноваций, был выбран еще и потому, что он может быть легко воспроизведен в других условиях и применительно к другим нозологиям. Это позволяет с большей уверенностью использовать результаты настоящего исследования для совершенствования медицинской помощи.

Вмешательство (образовательный семинар) производилось на уровне врачей, а исходы изучались у их пациентов. Подобная двухэтапная система оценки эффективности КР с акцентом на клинические исходы потребовала использования сложного дизайна исследования и трудоемкого иерархического статистического анализа, однако наилучшим образом соответствовала клинически-ориентированному характеру работы. Кластером в настоящем исследовании являлся врачебный участок с прикрепленным населением (общая врачебная практика). В качестве контроля выступала так называемая обычная медицинская помощь, врачи контрольной группы не получали дополнительной информационной поддержки.

В процессе исследования проверялась гипотеза о том, способно ли внедрение КР с помощью дидактического образовательного семинара и дополнительной ин-

формационно-методической поддержки врачей изменить лечение в сторону большего соответствия современным научным доказательствам и улучшить исходы у их пациентов с ОА крупных суставов в условиях реальной медицинской практики. В качестве основного исхода были выбраны два показателя альгофункционального индекса WOMAC (боль и скованность по визуальной аналоговой шкале; в качестве дополнительных исходов изучались динамика индекса массы тела, количество рентгенографий коленных суставов у пациентов старше 55 лет, потребность в постоянном приеме анальгетиков, приверженность к физическим упражнениям, использование медикаментов с недоказанной эффективностью (альтернативного лечения), а также число пациентов, принявших участие в образовательных программах, посвященных ОА.

Ожидалось, что в результате вмешательства у пациентов, лечащие врачи которых прошли дополнительное обучение, улучшатся показатели альгофункционального индекса, снизится вес, улучшится приверженность к регулярному выполнению лечебной гимнастики и уменьшится потребность в постоянном приеме анальгетиков. Кроме того, ожидалось, что врачи уменьшат количество необоснованных рентгенографий коленных суставов, а также более активно будут проводить обучение больных с ОА. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение года, исходы исследовались трижды: при включении в исследование, а также через 6 и 12 месяцев.

При формировании базы данных исследования абсолютные показатели WOMAC трансформировались из миллиметровой шкалы в 100-бальную нормализованную шкалу. При проведении статистического анализа учитывалась иерархическая структура данных, значимость различий между группами сравнения проводилось с использованием кластерных средних показателей. Для проверки гипотез использовался двусторонний *t*-тест (two-tailed *t*-test) для независимых выборок (критерий Стьюдента). В случае выраженного изначального дисбаланса между группами сравнения по изучаемому исходу производилось вычисление скоррек-

тированной разницы средних показателей (adjusted mean difference) с помощью двухэтапного регрессионного анализа [76].

Набор участников исследования (врачей и пациентов) происходил поэтапно. На начальном этапе врачам общей практики, доступным контакту, было предложено участие в исследовании (анкетировании пациентов), посвященному ОА. 29 врачей дали согласие на участие в исследовании, из них в основную группу поэтапно было распределено 12 человек, в контрольную – 17. Все врачи-участники исследования в свое время проходили единообразное обучение современным принципам диагностики и лечения остеоартроза на кафедре семейной медицины Уральской государственной медицинской академии. Одинаковый уровень исходных знаний врачей основной и контрольной групп был подтвержден коротким тестированием. Также группы были сопоставимы по демографическим характеристикам и профессиональному стажу: средний возраст врачей основной группы составлял 40 лет, стаж работы в участковой службе – 10 лет, в контрольной группе – 42 года и 8,7 лет соответственно.

За время проведения исследования 2 врача в основной группе и 11 в контрольной прекратили набор и наблюдение пациентов в силу различных причин. Большинство из них выбыло в связи со сменой места работы, однако следует признать, что подобная ситуация отчасти могла быть источником систематической ошибки и повлиять на достоверность результатов. Одной из причин диспропорции между группами сравнения в количестве выбывших врачей, помимо случайности, могла быть более низкая мотивация продолжать участие в исследовании у врачей контрольной группы, так как они не получили такого «вознаграждения», как дополнительное обучение и информационная поддержка. В прикладных исследованиях подобная ситуация нередко является неизбежной, когда в связи с особенностями дизайна использовать плацебо-вмешательство не представляется возможным.

В исследование включались пациенты до 70 лет с клиническим диагнозом ОА коленных или тазобедренных суставов. Поскольку исследование являлось прикладным (максимально отражающим реальную практику), достоверность диагно-

за ОА в каждом конкретном случае была полностью отнесена в компетенцию врача, дополнительный аудит амбулаторных карт не проводился. Такой подход вполне допускается специалистами [102].

За время проведения эксперимента врачи, закончившие исследование, набрали 92 пациента, 63 в основной группе и 29 в контрольной. К моменту окончания экспериментальной фазы из основной группы выбыло 13 человек (21%), из контрольной группы – 6 (21%). Причинами выбывания были смена места жительства, потеря контакта с пациентом, отказ от дальнейшего анкетирования, в одном случае – смерть пациентки. Таким образом, число пациентов, закончивших исследование, составило 79% от изначального количества, как в целом, так и в отдельных группах в частности. Вероятность того, что пациенты выбывали по причинам, обусловленным экспериментальным вмешательством, была расценена как чрезвычайно низкая, поэтому выбывание считалось полностью случайным.

Среднестатистического пациента исследования можно описать как женщину 55 лет с ожирением 1 степени, страдающую ОА коленных суставов около 5 лет. Подобная характеристика вполне соответствует типичному описанию больного остеоартрозом [5, 83, 89]. Например, в прикладном кластерном испытании P. Ravaud et al. [21], где участвовало 327 пациентов с ОА коленных суставов, средний ИМТ составлял 30 кг/м^2 (СО $3,7 \text{ кг/м}^2$), в настоящем исследовании – $32,2 \text{ кг/м}^2$ (СО $6,3 \text{ кг/м}^2$).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным демографическим характеристикам и индексу массы тела, однако пациенты группы вмешательства при включении в исследование имели несколько более выраженные симптомы заболевания, и среди них было на 8,5% больше больных коксартрозом. Также врачи основной группы отчетливо чаще проводили рентгенологическое исследование суставов. Подобный дисбаланс в изначальных характеристиках пациентов основной и контрольной групп, безусловно, нежелателен, особенно в классических РКИ. Однако в прикладных исследованиях, где критерии включения менее строгие, а выбор потенциальных кандидатов более субъективен, такая ситуация не

столь драматична. Снижение валидности в этом случае является своего рода расплатой за улучшение релевантности. Подобный дисбаланс групп, возникающий из-за ограниченного числа участников, которых можно включить в исследование, встречается в кластерных исследованиях достаточно часто [76]. И наконец, уже упомянутая ранее проблема значительного выбывания врачей контрольной группы, безусловно, сказалась на репрезентативности выборки и балансе групп. Как бы то ни было, вышеописанные проблемы принимались во внимание в последующем анализе и интерпретации результатов эксперимента. При проведении статистического анализа, вышеупомянутый дисбаланс основных исходов был скорректирован, насколько это возможно, с помощью двухэтапного регрессионного анализа.

На начальном этапе исследования у пациентов всей выборки был проведен анализ факторов, влияющих на выраженность болевого синдрома и скованности. В результате анализа была выявлена зависимость клинической симптоматики от локализации ОА (вида пораженного сустава) и индекса массы тела пациентов. У пациентов с коксартрозом выраженность боли была в среднем на 19,5, а скованности на 17,6 балла по WOMAC выше. Более выраженная симптоматика у пациентов ОА тазобедренных суставов, возможно, являлась особенностью выборки настоящего исследования. В доступных зарубежных исследованиях, включавших пациентов с различными локализациями ОА, изначальные показатели WOMAC при гонартрозе и коксартрозе были, как правило, сопоставимы [53]. Однако в исследовании O. Svensson et al. [68], в котором оценивалась эффективность терапии напроксеном 500 мг 2 раза в день в течение 6 недель, было выявлено менее выраженное улучшение показателей WOMAC у пациентов с коксартрозом. Авторы пришли к выводу, что выявленная вариабельность эффекта НПВП зависела от локализации ОА. Так или иначе, необходимы дальнейшие исследования с более репрезентативной и сбалансированной выборкой, чтобы проверить выявленную зависимость.

Собственно ИМТ оказывал незначительное, но статистически значимое влияние на показатели WOMAC, на каждую единицу ($\text{кг}/\text{м}^2$) увеличения ИМТ боль и скованность возрастали чуть более чем на 1 балл, что вполне согласуется с существующими представлениями о роли ожирения в развитии и прогрессировании ОА [83, 93].

Также при анализе данных первичного анкетирования была выявлена выраженная зависимость клинических исходов от принадлежности пациента к тому или иному врачебному участку или кластеру (выраженная внутрикластерная корреляция): 15,2% вариабельности болевого синдрома и 20,4% вариабельности скованности зависело от того, у какого врача наблюдались пациенты с ОА. Степень корреляции или «группового сходства» клинической симптоматики у пациентов была достаточно высокой, что могло быть косвенным признаком существенных различий в профессиональных характеристиках врачей или вариабельностью локальных особенностей медицинской помощи.

При анализе особенностей лечения, которое получали пациенты выборки, было выявлено, что из всех лекарственных средств наиболее часто использовались НПВП (как внутрь, так и локально – 83% и 84% пациентов соответственно). Причем около 30% из них использовали системные НПВП регулярно (ежедневно или несколько раз в неделю). Подобная частота использования НПВП согласуется с результатами исследования Н. L. Mitchell и М. V. Hurley, которые при анализе лечения 415 пациентов с болью в колене, наблюдавшихся у врачей общей практики, выявили, что 83% респондентов принимали анальгетики или НПВП [91]. В исследовании Р. Ravaud et al. из 324 амбулаторных пациентов с ОА 56,4% использовали НПВП [21]. По данным других зарубежных исследований, при ОА в качестве анальгетика первой линии врачи гораздо чаще назначают именно парацетамол, а не НПВП. Такая стратегия рекомендуется во многих современных клинических руководствах [51, 52, 97]. Например, в исследовании L. Denoed et al. парацетамол назначался 96% пациентам с ОА коленных суставов, а НПВП всего 34% [60].

В то же время пациенты настоящей выборки принимали парацетамол только в 26,4% случаев.

Ситуация, когда треть пациентов принимает НПВП систематически, в целом вызывает определенную озабоченность, учитывая высокий риск развития осложнений при таком режиме приема. Подобная частота использования НПВП может быть объяснена, с одной стороны, доступностью этих препаратов при хорошем обезболивающем эффекте, а с другой – недооценкой риска побочных эффектов при длительном приеме НПВП и недостаточной информированностью врачей и пациентов об альтернативных способах анальгезии. Вероятно, врачам не удастся в достаточном объеме осветить возможности немедикаментозных методов лечения ОА и задействовать весь их потенциал в жестких временных рамках консультативного приема.

К распространенным лечебным воздействиям также можно отнести местные тепловые процедуры (50% респондентов), магнитотерапию (48%), использование глюкозамина и хондроитина (49%), раздражающие средства местного действия на основе перца (45%) и ношение эластичного наколенника (42%).

При анализе спектра лечения пациентов были выявлены существенные расхождения с рекомендациями современных клинических руководств по лечению ОА. Значительное число пациентов принимали народные средства и БАДы – в общей сложности около 67% респондентов (21% регулярно и 46% эпизодически). Наиболее часто упоминались лист лопуха (16 человек), золотой ус (16 человек), настойка сабельника (11 человек), настойка сирени (11 человек) и капустный лист (10 человек). Высокую приверженность к подобному лечению можно объяснить культурными предпочтениями (вера в безопасность и целебные свойства т.н. «природной» медицины), относительной дешевизной, доступностью и простотой использования этих средств. Подобная популярность альтернативной медицины не является уникальной для России. Американские исследователи изучали распространенность и спектр альтернативной терапии среди 422 пациентов с ОА, находившихся под наблюдением семейных врачей. В общей

сложности 69,2% респондентов использовали средства традиционной и альтернативной медицины (к которым в США относятся, в том числе, препараты на основе глюкозамина и хондроитина, релаксационные техники и йога), 23% из них использовали растительные препараты местно, 10% принимали растительные препараты внутрь, 12,1% употребляли витамины и минералы [126]. С другой стороны, в исследовании британских авторов Н.Л. Mitchell и М.В. Hurley среди 415 пациентов с болью в колене всего менее 1% использовали средства альтернативной терапии и гомеопатические препараты [91]. В целом, по сравнению с данными зарубежных авторов, выявленную приверженность к альтернативному лечению можно расценить как очень высокую. Следует отметить, что у пациентов, регулярно использовавших подобные средства, боль была сильнее в среднем на 16,3 балла ($p = 0,009$), а скованность – на 14 баллов ($p = 0,066$). Эту закономерность вполне можно объяснить тем, что пациенты с более выраженными симптомами прибегали к дополнительным, в том числе альтернативным, средствам в надежде облегчить свое состояние. Причиной такого выбора также могла быть неудовлетворенность «официальными» методами лечения. В свете выявленной взаимосвязи использование альтернативных средств можно расценивать как своего рода маркер клинически неудовлетворительного состояния у пациентов с ОА крупных суставов.

Другим свидетельством выявленного расхождения медицинской помощи с современными рекомендациями является то, что 42% пациентов исследования получали такие вмешательства с недоказанной или неизвестной эффективностью [16, 93, 96], как лекарственный электрофорез и грязелечение (пелоидотерапия).

Лечебную гимнастику (физические упражнения для укрепления мышц бедра и сохранения объема движений в суставе) выполняли 54% респондентов, при этом регулярно (ежедневно или несколько раз в неделю) – 36%. Этот результат выглядит несколько лучше данных зарубежных авторов, например, в исследовании Р. Ravaud et al. из 327 пациентов с ОА коленных суставов 21,7%

регулярно выполняли физические упражнения [21]. В целом изначальную приверженность к лечебной гимнастике можно расценить как хорошую.

На участие в обучающих мероприятиях, посвященных ОА, изначально указали 11,2% респондентов. Учитывая то, что в современных КР обучение рекомендуется всем больным ОА, подобную низкую осведомленность пациентов об особенностях своего заболевания и возможностях лечения можно расценить как неудовлетворительную.

Наименее «популярными» вмешательствами оказались внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты (3%) и местные холодовые аппликации (9% респондентов). Редкое использование препаратов гиалуроновой кислоты выглядит закономерным, учитывая их дороговизну, трудоемкость применения и спорную эффективность.

Как уже указывалось выше, основной задачей диссертационной работы было выяснить, способно ли обучение врачей улучшить исходы у их пациентов и привести спектр медицинских вмешательств в большее соответствие с современными КР. Фактически в исследовании проверялась состоятельность национального клинического руководства, как сборника современных медицинских рекомендаций, и состоятельность дидактического образовательного семинара с методической поддержкой, как способа активной передачи этих рекомендаций практикующим врачам и пациентам.

В целом эксперимент продемонстрировал позитивный эффект от обучения и методической поддержки врачей. В течение года наблюдения у пациентов основной группы была зафиксирована отчетливая тенденция к улучшению абсолютных показателей альгофункционального индекса WOMAC. Через 6 мес. после вмешательства скорректированный уровень боли по WOMAC у пациентов основной группы был в среднем на 7 единиц или на 19,7% меньше чем в контрольной группе, а через год – меньше на 13 единиц или на 34,5%, при этом разница между группами достигла статистической значимости ($p = 0,017$). Тенденция уменьшения скованности у пациентов основной группы напоминала динамику болевого

синдрома. Через 6 месяцев после вмешательства скорректированный уровень скованности по WOMAC был на 6,7 единиц или на 17,4% меньше чем в контрольной группе, а через год на – меньше 14,2 единицы или на 32,5% ($p = 0,039$).

Средняя степень уменьшения боли и скованности через год наблюдения по сравнению с изначальными показателями превышала порог минимального клинически ощутимого изменения (9,7 баллов для боли и 10 баллов для скованности [23]). Выявленное уменьшение боли и скованности в настоящем исследовании было более выражено по сравнению с обобщенными данными аналогичных зарубежных исследований, вероятно за счет относительно небольшого размера выборки. Например, в Кокрановском систематическом обзоре было показано что вмешательства, где образовательный семинар является одним из компонентов, способны улучшить непрерывные исходы у пациентов (например, уровень боли по визуальной аналоговой шкале) только на 4 – 8% [40]. С другой стороны, по данным систематического обзора J. M. Grimshaw et al., сочетание образовательных семинаров и распространения информационных материалов способно улучшить непрерывные исходы у пациентов на 14-19% [48].

Количество пациентов с минимальным клинически ощутимым уменьшением боли было существенно выше в основной группе – на 14% ($p = 0,29$) через 6 мес. и на 27% ($p = 0,05$) через год после внедрения КР. Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении скованности – пациентов с улучшением было на 15% больше через 6 мес. ($p = 0,3$) и на 25% через год ($p = 0,028$). Показатель ЧБНЛ (скольких пациентов надо лечить, чтобы одного вылечить) для достижения минимально ощутимого клинического уменьшения боли и скованности в течение одного года составил 3,7 и 3,9 соответственно. Иными словами, внедрение КР приводило через год к минимальному клинически ощутимому улучшению приблизительно у каждого четвертого пациента с ОА.

Для поиска предикторов, которые могли оказывать влияние на вероятность развития клинического улучшения помимо основного вмешательства, был произведен иерархический регрессионный многофакторный анализ с включением раз-

личных характеристик пациентов на момент начала исследования (выборка целиком, вероятность улучшения была скорректирована с учетом эффекта вмешательства). Анализ показал, что у пациентов, изначально приверженных к лечебной гимнастике, вероятность существенного уменьшения боли через 6 месяцев была почти в 3 раза выше при пограничной статистической значимости ($p = 0,09$). Выявленная закономерность в определенной степени может служить подтверждением роли физических упражнений в развитии клинического улучшения у пациентов с ОА. Другим слабым позитивным предиктором был изначально более высокий уровень боли (ОШ 1,04), который можно объяснить с точки зрения так называемого «эффекта регрессии к среднему», когда у пациентов с более выраженными симптомами на момент обследования (обострением), через определенное время происходит соответственно более значимое улучшение (ремиссия).

В то же время такая характеристика пациентов как давность заболевания негативно сказывалась на вероятности уменьшения боли (ОШ 0,84), что выглядит закономерно, так как для ОА свойственно нарастание необратимых структурных изменений сустава и прогрессирование клинической симптоматики с течением времени.

Полученные данные во многом согласуются с результатами работы датских исследователей, изучавших предикторы уменьшения боли, скованности и улучшения функции у пациентов с жалобами на боль в коленных суставах [42]. Исследование проводилось в общей практике в течение одного года и включало 251 пациента. Среди других выявленных факторов авторы выделяют изначально высокий уровень боли по WOMAC, как позитивный предиктор существенного уменьшения боли через 3 и 12 месяцев наблюдения, а также длительность жалоб, как негативный предиктор уменьшения боли и вероятности улучшения (выздоровления) [42].

В результате исследования не удалось убедительно продемонстрировать уменьшение количества необоснованных рентгеновских исследований коленных суставов у пациентов с ОА старше 55 лет. Основная причина этого кроется в из-

начальном выраженном дисбалансе групп сравнения по частоте назначаемых рентгенографий. Кроме того, существующие устаревшие административные требования к обследованию пациентов с ОА могли диктовать врачам тактику, прямо противоположную клиническим рекомендациям. В российском здравоохранении не редкость ситуация, когда объем обследования и лечения определяются не клинической целесообразностью, а требованиями экспертов страховых компаний и администраторов здравоохранения.

При исследовании динамики индекса массы тела не удалось выявить существенного снижения веса у пациентов основной группы. Хотя сравнение индивидуальных показателей и продемонстрировало тенденцию к снижению ИМТ (на 1 кг/м^2 к концу года), статистический анализ кластерных средних не выявил значимой разницы. Возможно, период наблюдения в 12 мес. был недостаточным, чтобы оценить динамику ИМТ в полной мере.

Следующая группа изучаемых исходов касалась динамики приверженности пациентов к тем или иным методам лечения в течение года наблюдения. Как в основной, так и в контрольной группах были выявлены существенные изменения в спектре используемых медицинских вмешательств. К схожим тенденциям можно отнести увеличение числа пациентов, регулярно выполняющих лечебную гимнастику и использующих трость при ходьбе, а также снижение числа пациентов, которым выполняли внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов и лекарственный электрофорез. Кроме того, в группах сравнения было зафиксировано увеличение числа пациентов, отметивших участие в образовательных программах, посвященных ОА. Поскольку эти изменения наблюдались в обеих группах, их можно условно считать «естественными», хотя в случае с использованием трости прирост в основной группе был существенно выраженнее – на 19,3% через 6 месяцев наблюдения, что было убедительно подтверждено статистически ($p = 0,041$). Схожие изменения приверженности в группах сравнения были причиной того, что даже выраженная динамика в основной группе выглядела статистически незначимой. Например, в основной группе к концу года произошло пятикратное

увеличение числа больных, которые приняли участие в образовательных программах, посвященных ОА. Очевидно, что подобное изменение не могло быть простой случайностью, и наверняка было индуцировано обучением и методической поддержкой врачей. Тем не менее, относительно небольшой размер выборки и аналогичная тенденция в контрольной группе сделали подобное изменение статистически незначимым ($p = 0,28$ через 6 месяцев, $p = 0,73$ через год). Схожая картина наблюдалась в отношении регулярной лечебной гимнастики – несмотря на практический двукратный рост приверженности в основной группе (с 35,8% до 64,5%), выявленный эффект не удалось подтвердить статистически ($p = 0,33$ через 6 месяцев, $p = 0,47$ через год).

Существование «конкурирующих» тенденций использования медицинских вмешательств в контрольной группе может иметь несколько объяснений. Например, в случае со снижением потребности во внутрисуставных инъекциях глюкокортикоидов, наблюдаемая тенденция являлась логичным следствием регресса синовита и связанных с ним боли и отека сустава. Соответственно те, кто получали инъекции на момент включения в исследование, в последующем не нуждались в подобном лечении. С другой стороны, «конкурирующее улучшение» могло быть вызвано тем, что врачи и пациенты контрольной группы осознавали себя участниками исследования, или «объектами специального интереса», поэтому могли изменять свое поведение неслучайным образом. Например, врачи могли уделять своим пациентам больше чем обычно внимания, а пациенты старались «порадовать» врачей более прилежным исполнением их рекомендаций. Подобная особенность поведения участников клинических испытаний, которая может оказывать существенное влияние на исходы, известна как *эффект Хауторна (Hawthorne effect)*. В настоящем исследовании избежать подобного эффекта было невозможно в связи с особенностями дизайна. Таким образом, хотя улучшение приверженности к лечебной гимнастике или рост числа обученных пациентов в основной группе и не получили статистического подтверждения, невозможно однозначно утверждать, что эти изменения *в действительности не произошли*.

К уникальным тенденциям, наблюдавшимся только в основной группе, можно отнести прирост числа пациентов, принимающих препараты глюкозамина/хондроитина, использующих эластический наколенник и ЧЭНС, а также существенное уменьшение приверженности к средствам альтернативной медицины. Все эти тенденции могли быть результатом внедрения КР, однако убедительное статистическое подтверждение получило только уменьшение использования средств альтернативной медицины. Через 6 мес. в основной группе было на 23% меньше пациентов, которые принимали подобные средства ($p = 0,04$), через год – меньше на 33%, что было убедительно подтверждено статистически ($p = 0,02$). Выявленный эффект вполне может быть объяснен повышением компетенции врачей и пациентов в отношении современных принципов лечения ОА как результат образовательного семинара и распространения информационных брошюр.

В отношении анальгетического лечения за время наблюдения была выявлена тенденция сокращения приема системных НПВП, однако ее также не удалось подтвердить статистически (снижение на 3,3% через 6 месяцев, $p = 0,71$, затем повышение на 10% через 12 месяцев, $p = 0,21$). Опять же, во многом это было связано с аналогичной по направлению и выраженности тенденцией в контрольной группе. В целом число пациентов, постоянно принимавших НПВП на момент включения в исследование, сократилось в группах сравнения практически в два раза. Использование парацетамола и противовоспалительных средств локального действия не претерпело в группах сравнения существенных изменений.

Учитывая схожие тенденции в приверженности к таким методам лечения, как лечебная гимнастика, прием НПВП, участие в образовательных программах по ОА, а также статистически неубедительный рост использования эластического наколенника, ЧЭНС и препаратов глюкозамина/хондроитина, закономерен вопрос о причинах существенного улучшения боли и скованности в основной группе. Поскольку количественные показатели использования тех или иных медицинских вмешательств не дают на этот вопрос однозначного ответа, наиболее логичным объяснением видится улучшение *качества* взаимодействия врачей и пациентов в

основной группе. Будучи лучше подготовленными и методически оснащенными в результате образовательного семинара, врачи основной группы наверняка более грамотно проводили обучение пациентов и более взвешено выбирали лечебную тактику; пациенты больше доверяли врачам и становились активными участниками лечебного процесса, в том числе благодаря специальным информационным брошюрам. Одним из примеров подобного доверия могло быть снижение использования средств альтернативной медицины, которое наверняка было «компенсировано» другими, более современными рекомендациями из уст врачей. Кроме того, эффект внедрения КР наверняка был *интегральным*, не зависящим исключительно от одного или двух медицинских вмешательств.

Полученные результаты отчасти согласуются с данными зарубежной литературы. Например, в исследовании L. Denoeud et al., было выявлено, что знакомство врача с современными КР по диагностике и лечению ОА (рекомендации Европейской антиревматической лиги - EULAR) увеличивает приверженность пациентов к использованию анальгетиков, однако не оказывает существенного влияния на приверженность к снижению веса или физическим упражнениям [60]. Другая группа авторов исследовала эффективность обучения врачей методике консультирования пациентов с ОА по вопросам снижения веса и увеличения физической активности [21]. Через год наблюдения пациенты основной группы чаще выполняли физические упражнения, у них была менее выражена боль и лучше функциональная активность, однако между группами не было существенной разницы в степени снижения веса [21].

В силу ряда причин исследование не удалось провести с «запасом» статистической мощности. Поэтому при сравнении с контрольной группой не все изменения удалось убедительно подтвердить статистически. Причины этого кроются в изначальном дисбалансе групп сравнения и высоком проценте выбывания врачей из исследования, особенно в контрольной группе. Кроме того, была выявлена выраженная зависимость исходов у пациентов от того, у какого врача и в каком месте они лечились (выраженная внутрикластерная корреляция). Подобный эффект

также требует существенного увеличения размера выборки. С учетом всего вышесказанного, чтобы получить по исследуемой проблеме гарантированно валидный результат, необходимо было бы сформировать выборку приблизительно из 50 врачей и 500-750 пациентов, что на момент проведения эксперимента было практически невыполнимой задачей. Тем более, если учесть недавно возникшую и сравнительно малочисленную «популяцию» врачей общей практики, из которой необходимо было набирать участников исследования.

Однако в целом выявленное влияние обучения врачей на клиническое течение ОА и приверженность пациентов к различным медицинским вмешательствам выглядит многообещающим, особенно это касается уменьшения использования средств с недоказанной эффективностью. Обнаруженное клиническое улучшение и тенденция в использовании средств альтернативного лечения имели достаточно стойкий характер и достигали максимума к концу года после внедрения КР, поэтому полученные в исследовании результаты добавляют уверенности в том, что современные клинические рекомендации могут улучшить качество медицинской помощи и исходы у пациентов в долгосрочной перспективе. Даже с помощью достаточно простых методов обучения врачей и распространения информационных материалов для пациентов можно в определенной степени оптимизировать медицинскую помощь, приблизив ее к лучшим мировым стандартам. Пример остеоартроза в данном случае является моделью, которая могла бы использоваться при внедрении КР по другим нозологиям.

Настоящее исследование было попыткой осуществить на практике пока малоизвестный в Российской медицинской науке тип исследования – прикладное кластерное рандомизированное испытание. Несмотря на то, что при выполнении диссертационной работы мы столкнулись с рядом трудностей научного и организационного характера, полученный опыт поможет более качественно планировать будущие исследования, а также послужит еще одной ступенью, облегчающей путь медицинских инноваций в практическое здравоохранение.

ВЫВОДЫ

1. Отличительной особенностью пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов, наблюдавшихся в общей врачебной практике, была существенная зависимость клинической симптоматики от принадлежности пациента к тому или иному врачебному участку, что могло отражать вариабельность профессиональных и личностных качеств врачей и их влияние на течение заболевания. Кроме того, пациенты с более выраженными болью и скованностью чаще прибегали к средствам альтернативной медицины, что можно расценивать как косвенный маркер клинически неудовлетворительного состояния.
2. При анализе методов лечения, которые использовали пациенты с ОА крупных суставов, наблюдающиеся в общей практике, были выявлены расхождения с современными научными доказательствами в виде широкого применения средств альтернативной медицины (67% пациентов) и других методов лечения с недоказанной или неизвестной эффективностью (42% пациентов). При этом всего 11,2% пациентов проходили обучение, посвященное ОА.
3. Проведение обучающего семинара, посвященного клиническим рекомендациям по ОА, методическая поддержка врачей и предоставление информационных материалов для пациентов способствовали клинически ощутимому уменьшению боли и скованности у каждого четвертого пациента с ОА крупных суставов в течение года наблюдения. Наблюдаемый эффект вероятнее всего был обусловлен интегральным воздействием клинических рекомендаций и улучшением качества взаимодействия врачей и пациентов.
4. После внедрения современных рекомендаций оптимизация лечения проявилась в виде существенного снижения использования средств альтернативной медицины (на 23% через 6 мес. $p=0,04$, и на 33% через год $p=0,02$), а также в более активном использовании трости. Были выявлены тенденции к увеличению числа пациентов, прошедших обучение по ОА, повышению приверженности к

регулярной лечебной гимнастике и уменьшению приема НПВП, однако они не получили убедительного статистического подтверждения. У пациентов с ОА, имеющих избыточную массу тела и ожирение, внедрение клинических рекомендаций не привело к существенному снижению веса.

5. Клинически ощутимое уменьшение боли через 6 месяцев наблюдения чаще развивалось у пациентов, приверженных к регулярной лечебной гимнастике (ОШ 2,9; $p=0,09$) и имевших изначально более высокий уровень боли (ОШ 1,04; $p=0,001$). Давность заболевания негативно сказывалась на вероятности клинического улучшения (ОШ 0,84, $p=0,042$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Однодневный дидактический обучающий семинар в сочетании с предоставлением врачам информационных материалов может использоваться как простая форма внедрения клинических рекомендаций в практическое здравоохранение.
2. При разработке и внедрении клинических рекомендаций по ОА следует сделать отдельный акцент на рациональном использовании НПВП и на возможных более безопасных альтернативах анальгетической терапии.
3. Учитывая важность нормализации веса в лечении ОА, разработчикам клинических руководств следует включать более подробные рекомендации для врачей и пациентов по принципам рационального питания и контролю калорийности пищи.
4. Для выработки оптимальной стратегии внедрения клинических рекомендаций желательно проанализировать, насколько основные их положения могут противоречить существующим лечебно-диагностическим стереотипам врачей, а также административным и страховым требованиям.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

КР – клиническое руководство (клинические рекомендации)

КРИ – кластерные рандомизированные испытания

НПВП – нестероидные противовоспалительные средства

ОА – остеоартроз (остеоартрит)

ОШ – отношение шансов

РКИ – рандомизированное контролируемое испытание

РР – разница рисков

СО – стандартное отклонение

ЧБНЛ – число больных, которых надо лечить, чтобы одного вылечить

ЧЭНС – чрескожная электронейростимуляция

WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Index

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Л. И. Остеоартроз : из прошлого в будущее / Л. И. Алексеева, Е. С. Цветкова // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 2. – С. 31–37.
2. Бащинский, С. Е. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины : учеб. пособие для врачей и организаторов здравоохранения / С. Е. Бащинский. – М. : Медиа-Сфера, 2004. – 135 с.
3. Иннес, У. Остеоартрит (остеоартроз). Буклет для пациентов / У. Иннес. – Екатеринбург : ЭКС-Пресс, 2006. – 12 с.
4. Карпов, О. И. Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической терапии / О. И. Карпов, А. М. Лиля // Рус. мед. журн. – 2003. – № 28 (200). – С. 1558–1562.
5. Клинические рекомендации по диагностике и ведению больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов / О. М. Лесняк, А. А. Попов, А. Г. Солодовников [и др.] ; под ред. О. М. Лесняк. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 176 с.
6. Качество жизни больных остеоартрозом и его динамика в течение года наблюдения по данным эпидемиологического исследования в сельской популяции / Н. Н. Крохина, А. Г. Солодовников, А. Г. Закроева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 12–18.
7. Лесняк, О. М. Что делать, если вам поставили диагноз остеоартрит (остеоартроз) / О. М. Лесняк. – М. : Линия-Принт, 2004. – 22 с.
8. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 168 с.
9. Пухтинская, П. С. Клиническая эффективность образовательной программы для пациентов с остеоартритом (остеоартрозом) коленных и тазобедренных суставов / П. С. Пухтинская // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 2 (56). – С. 56–61.

10. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования / Е. А. Галушко, Т. Ю. Большакова, И. Б. Виноградова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 1. – С. 11–17.
11. Фоломеева, О. М. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США / О. М. Фоломеева, Е. А. Галушко, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 4. – С. 4–13.
12. Фоломеева, О. М. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах Российской Федерации / О. М. Фоломеева, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 4–10.
13. Эпидемиологическое исследование суставных жалоб и остеоартроза среди городского и сельского населения Урала / О. М. Лесняк, Н. Н. Крохина, О. Е. Алферова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 6. – С. 27–32.
14. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use / M. B. Harrison, F. Legare, I. D. Graham [et al.] // CMAJ. – 2009. – DOI:10.1503/cmaj.081232.
15. Akesson, K. Improved education in musculoskeletal conditions is necessary for all doctors / K. Akesson, K. E. Dreinhofer, A. D. Woolf // Bulletin of the World Health Organization. – 2003. – Vol. 81 (9). – P. 677–682.
16. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on the Treatment of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty) / J. Richmond, D. Hunter, J. Irrgang [et al.] // Rosemont (IL) : American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), 2008. – 263 p.
17. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on the Treatment of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty) / J. Richmond, D. Hunter, J. Irrgang [et al.]. – Rosemont (IL) : American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), 2003. – 17 p.

18. Analysis of cluster randomized trials in primary care : a practical approach / M. K. Campbell, J. Mollison, N. Steen [et al.] // *Fam. Pract.* – 2000. – Vol. 17 (2). – P. 192–196.
19. Are health care professionals advising obese patients to lose weight? / D. A. Galuska, J. C. Will, M. K. Serdula [et al.] // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282 (16). – P. 1576–1578.
20. Arroll, B. Why are guidelines not used and what can be done to change that? / B. Arroll // *NZFP.* – 2003. – Vol. 30 (5). – P. 324–326.
21. ARTIST (osteoarthritis intervention standardized) study of standardised consultation versus usual care for patients with osteoarthritis of the knee in primary care in France : pragmatic randomised controlled trial / P. Ravaud, R-M. Flipo, I. Boutron [et al.] // *BMJ.* – 2009. – Vol. 338 : b421. – DOI:10.1136/bmj.b421.
22. Beggs, A. D. Chest pain and fleeting neurological signs / A. D. Beggs, H. Al-Rawi, A. Parfitt // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365 (9469). – P. 1514.
23. Bellamy, N. The WOMAC Knee and Hip Osteoarthritis Indices : Development, validation, globalization and influence on the development of the AUSCAN Hand Osteoarthritis Indices / N. Bellamy // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 23 (Suppl. 39). – P. 148–153.
24. Bellamy, N. WOMAC Osteoarthritis Index User Guide VIII / N. Bellamy. – Brisbane: [s. n.], 2007. – 20 p.
25. Bloom, B. S. Effects of continuing medical education on improving physician clinical care and patient health : a review of systematic reviews / B. S. Bloom // *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* – 2005. – Vol. 21. – P. 380–385.
26. Brand, C. Translating evidence into practice for people with osteoarthritis of the hip and knee / C. Brand // *Clin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 26 (9). – P. 1411–1420.
27. Brand, C. Systems for implementing best practice for a chronic disease : management of osteoarthritis of the hip and knee / C. Brand, S. Cox // *Intern. Med. J.* – 2006. – Vol. 36 (3). – P.170–179.

28. Broughton, R. What makes a good clinical guideline? / R. Broughton, B. Rathbone. – London : Hayward Medical Communications. Hayward Group plc., 2001. – 6 p.
29. Cain, M. Diffusion of innovations in health care / M. Cain, R. Mittman. – Oakland, CA : California health care foundation. Institute for the Future, 2002. – 28 p.
30. Carey, M. The Cycle of Change : Implementing Best-Evidence Clinical Practice / M. Carey, H. Buchan, R. Sanson-Fisher // International Journal for Quality in Health Care. – 2009. – Vol. 21 (1). – P. 37–43.
31. Carr, A. Barriers to the effectiveness of any intervention in OA / A. Carr // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2001. – Vol. 15 (4). – P. 645–656.
32. Case management of arthritis patients in primary care : a cluster-randomized controlled trial / T. Rosemann, S. Joose, G. Laux [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 57 (8). – P. 1390–1397.
33. Characteristics of effective clinical guidelines for general practice / J. S. Burgers, R. P. Grol, J. O. Zaat [et al.] // Br. J. Gen. Pract. – 2003. – Vol. 53 (486). – P. 15–19.
34. Christie, J. Planning a Cluster Randomized Controlled Trial. Methodological Issues / J. Christie, P. O'Halloran, M. Stevenson // Nurs. Res. – 2009. – Vol. 58 (2). – P. 128–134.
35. Clinical guidelines : using clinical guidelines / G. Feder, M. Eccles, R. Grol [et al.] // BMJ. – 1999. – Vol. 318 (7185). – P. 728–730.
36. Clinical practice guidelines : potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines / S. H. Woolf, R. Grol, A. Hutchinson [et al.] // BMJ. – 1999. – Vol. 318. – P. 527–530.
37. Clinical practice guidelines' development and use in New Zealand : an evolving process / E. McKinlay, D. McLeod, A. Dowell [et al.] // The New Zealand Medical Journal. – Vol. 117 (1199) : U999. – URL : <http://www.nzma.org.nz/journal/117-1199/999>. – 21.07.2009.
38. Cluster randomized trials - methodological and ethical considerations. MRC clinical trials series / Medical Research Council. – London : [s. n.], 2002. – 15 p.

39. Comparison of the risk difference, risk ratio and odds ratio scales for quantifying the unadjusted intervention effect in cluster randomized trials / O. C. Ukoumunne, A. B. Forbes, J. B. Carlin [et al.] // *Statist. Med.* – 2008. – Vol. 27. – P. 5143–5155.
40. Continuing education meetings and workshops : effects on professional practice and health care outcomes / L. Forsetlund, A. Bjørndal, A. Rashidian [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2009. – Issue 2. – Art. No. : CD003030. – DOI:10.1002/14651858.CD003030.pub2.
41. Cottrell, E. The attitudes, beliefs and behaviours of GPs regarding exercise for chronic knee pain : a systematic review / E. Cottrell, E. Roddy, N. E. Foster // *BMC Fam. Pract.* – 2010. – Vol. 11 : 4. – DOI:10.1186/1471-2296-11-4.
42. Course and Prognosis of Knee Complaints in General Practice/ J. M. van der Waal, S. D. M. Bot, C. B. Terwee [et al.] // *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research).* – 2005. – Vol. 53 (6). – P. 920–930.
43. Davis, D. Continuing medical education effect on practice performance : effectiveness of continuing medical education : American College of Chest Physicians Evidence-Based Educational Guidelines / D. Davis, R. Galbraith // *Chest.* – 2009. – Vol. 135 (Suppl. 3). – P. 42S–48S.
44. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis : recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Results from a workshop / R. Altman, K. Brandt, M. Hochberg [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 1996. – Vol. 4 (4). – P. 217–243.
45. Diffusion of Innovations in Service Organizations : Systematic Review and Recommendations / T. Greenhalgh, G. Robert, F. Macfarlane [et al.] // *The Milbank Quarterly.* – 2004. – Vol. 82 (4). – P. 581–629.
46. Do physicians treat symptomatic osteoarthritis patients properly? Results of the AMICA experience / P. Sarzi-Puttini, M. A. Cimmino, R. Scarpa [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 35 (Suppl. 1). – P. 38–42.
47. Donner, A. Pitfalls of and controversies in cluster randomization trials / A. Donner, N. Klar // *Am. J. Public Health.* – 2004. – Vol. 94 (3). – P. 416–422.

48. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies / J. M. Grimshaw, R. E. Thomas, G. MacLennan [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2004. – Vol. 8 (6). – P. 1–352.
49. Effectiveness of Continuing Medical Education / S. S. Marinopoulos, T. Dorman, N. Ratanawongsa [et al.] // *Evid. Rep. Technol. Assess. (Full Rep).* – 2007. – Vol. 149. – P. 1–69.
50. Efficacy of patient letter reminders on cervical cancer screening : a meta-analysis / D. S. Tseng, E. Cox, M. B. Plane [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 16 (8). – P. 563–568.
51. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis : report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / W. Zhang, M. Doherty, N. Arden [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 669–681.
52. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis : Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) / K. M. Jordan, N. K. Arden, M. Doherty [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 1145–1155.
53. Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis : the minimal clinically important improvement / F. Tubach, P. Ravaud, G. Baron [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 29–33.
54. Evaluation of health interventions at area and organisation level / O. C. Ukoumunne, M. C. Gulliford, S. Chinn [et al.] // *BMJ.* – 1999. – Vol. 319 (7206). – P. 376–379.
55. Evidence of Effectiveness of Herbal Medicinal Products in the Treatment of Arthritis. Part 1: Osteoarthritis / M. Cameron, J. J. Gagnier, C. V. Little [et al.] // *Phytother. Res.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1497–1515.
56. Experimental and quasi-experimental designs for evaluating guideline implementation strategies / J. Grimshaw, M. Campbell, M. Eccles [et al.] // *Fam. Pract.* – 2000. – Vol. 17 (Suppl. 1). – P. S11–S18.

57. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review / A. L. Francke, M. C. Smit, A. J. de Veer [et al.] // *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* – 2008. – Vol. 8 : 38. – DOI:10.1186/1472-6947-8-38.
58. Felson, D. T. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee / D. T. Felson // *N Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354 (8). – P. 841–848.
59. Ferlie, E. B. Improving the quality of health care in the United Kingdom and the United States : a framework for change / E. B. Ferlie, S. M. Shortell // *The Milbank Q.* – 2001. – Vol. 79. – P. 281–315.
60. First line treatment of knee osteoarthritis in outpatients in France : adherence to the EULAR 2000 recommendations and factors influencing adherence / L. Denoed, B. Mazières, C. Payen-Champenois [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64 (1). – P.70–74.
61. Flottorp, S. Process evaluation of a cluster randomized trial of tailored interventions to implement guidelines in primary care - why is it so hard to change practice? / S. Flottorp, K. Håvelsrud, A. D. Oxman // *Fam. Pract.* – 2003. – Vol. 20 (3). – P. 333–339.
62. Fontaine, K. R. Are overweight and obese adults with arthritis being advised to lose weight? / K. R. Fontaine, S. Haaz, S. J. Bartlett // *J. Clin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 13 (1). – P. 12–15.
63. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health / M. Campbell, R. Fitzpatrick, A. Haines [et al.] // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 694–696.
64. Fransen, M. Exercise for osteoarthritis of the knee / M. Fransen, S. McConnell // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2008. – Issue 4. – Art. No. : CD004376. – DOI: 10.1002/14651858.CD004376.pub2.
65. Freemantle, N. Implementation strategies / N. Freemantle // *Fam. Pract.* – 2000. – Vol. 17 (Suppl. 1). – P. S7–S11.

66. Glasgow, R. E. How can we increase translation of research into practice? Types of evidence needed / R. E. Glasgow, K. M. Emmons // *Annu. Rev. Public Health.* – 2007. – Vol. 28. – P. 413–433.
67. Glasziou, P. The paths from research to improved health outcomes / P. Glasziou, B. Haynes // *ACP J. Club.* – 2005. – Vol. 142 (2). – P. A8–A10.
68. Greater reduction of knee than hip pain in osteoarthritis treated with naproxen, as evaluated by WOMAC and SF-36 / O. Svensson, M. Malmenas, L. Fajutrao [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 781–784.
69. Grol, R. Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice / R. Grol // *Med. Care.* – 2001. – Vol. 398. – № 8 (Suppl. 2). – P. II46–II54.
70. Grol, R. Clinical guidelines : what can we do to increase their use? / R. Grol, H. Buchan // *Med. J. Aust.* – 2006. – Vol. 185 (6). – P. 301–302.
71. Grol, R. From best evidence to best practice : effective implementation of change in patients' care / R. Grol, J. Grimshaw // *The Lancet.* – 2003. – Vol. 362 (9391). – P. 1225–1230.
72. Grol, R. Twenty years of implementation research / R. Grol, R. Jones // *Family Practice.* – 2000. – Vol. 17 (Suppl. 1). – P. S32–S35.
73. Guideline on missing data in confirmatory clinical trials. – London: European Medicines Agency, 2010. – 12 p.
74. Haines, A. Bridging the implementation gap between knowledge and action for health / A. Haines, S. Kuruvilla, M. Borchert // *Bull. World Health Organ.* – 2004. – Vol. 82 (10). – P. 724–732.
75. Hakkennes, S. Measures for assessing practice change in medical practitioners / S. Hakkennes, S. Green // *Implement. Sci.* – 2006. – Vol. 1 : 29. – DOI:10.1186/1748-5908-1-29.
76. Hayes, R. J. Cluster randomized trials / R. J. Hayes, L. H. Moulton. – Boca Raton, FL : Chapman & Hall, 2009. – 315 p.

77. Hollis, S. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomized controlled trials / S. Hollis, F. Campbell // *BMJ*. – 1999. – Vol. 319. – P. 670–674.
78. How can primary care cross the quality chasm? / L. I. Solberg, K. S. Elward, W. R. Phillips [et al.] // *Ann. Fam. Med.* – 2009. – Vol. 7 (2). – P. 164–169.
79. Implementation research design : integrating participatory action research into randomized controlled trials / L. K. Leykum, J. A. Pugh, H. J. Lanham [et al.] // *Implementation. Sci.* – 2009. – Vol. 4 : 69. – DOI:10.1186/1748-5908-4-69.
80. Improvement in resource utilization after development of a clinical pathway for patients with pressure ulcers / W. W. Dzwierzynski, K. Spitz, A. Hartz [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1998. – Vol. 102. – P. 2006–2011.
81. Interventions for enhancing medication adherence / R. B. Haynes, E. Ackloo, N. Sahota [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2008. – Issue 2. – Art. No. : CD000011. – DOI:10.1002/14651858.CD000011.pub3.
82. Jawad, A. S. Analgesics and osteoarthritis : are treatment guidelines reflected in clinical practice? / A. S. Jawad // *Am. J. Ther.* – 2005. – Vol. 12 (1). – P. 98–103.
83. Knee osteoarthritis and obesity / D. Coggon, I. Reading, P. Croft [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 25. – P. 622–627.
84. Level of acceptability of EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis by practitioners in different European countries / B. Mazières, N. Schmidely, H. J. Hauselmann [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64 (8). – P. 1158–1164.
85. Liang, L. The gap between evidence and practice / L. Liang // *Health Aff.* – 2007. – Vol. 26 (2). – P. w119-w121. – DOI:10.1377/hlthaff.26.2.w119.
86. Little, C. V. Herbal therapy for treating osteoarthritis / C. V Little, T. Parsons // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2000. – Issue 4. – Art. No. : CD002947. – DOI:10.1002/14651858.CD002947.
87. Macpherson, H. Pragmatic clinical trials / H. Macpherson // *Complement. Ther. Med.* – 2004. – Vol. 12 (2-3). – P. 136–140.

88. Methods for evaluating area-wide and organisation-based interventions in health and health care : a systematic review / O. C. Ukoumunne, M. C. Gulliford, S. Chinn [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 1999. – Vol. 3 (5). – P. iii–92.
89. Michael, J. W. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee / J. W. Michael, K. U. Schluter-Brust, P. Eysel // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2010. – Vol. 107 (9). – P. 152–162.
90. Mitchell, C. Primary care guidelines in rheumatology / C. Mitchell, A. Adebajo // *Rheumatology (Oxford)*. – 2006. – Vol. 45 (10). – P. 6–8.
91. Mitchell, H. L. Management of chronic knee pain: a survey of patient preferences and treatment received / H. L. Mitchell, M. V. Hurley // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2008. – Vol. 9 : 123. – DOI:10.1186/1471-2474-9-123.
92. Montori, V. M. Intention-to-treat principle / V. M. Montori, G. H. Guyatt // *CMAJ.* – 2001. – Vol. 165 (10). – P. 1339–1341.
93. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis : national clinical guideline for care and management in adults / P. Conaghan, F. Birrell, M. Burke [et al.] // London: Royal College of Physicians, 2008. – 316 p.
94. New models for primary care are needed for osteoarthritis / K. S. Dziedzic, J. C. Hill, M. Porcheret [et al.] // *Phys. Ther.* – 2009. – Vol. 89 (12). – P. 1371–1378.
95. O'Reilly, S. C. Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee : a randomised controlled trial / S. C. O'Reilly, K. R. Muir, M. Doherty // *Ann. Rheum. Dis.* – 1999. – Vol. 58. – P. 15–19.
96. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II : OARSI evidence-based, expert consensus guidelines / W. Zhang, R. W. Moskowitz, G. Nuki [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2008. – Vol. 16. – P. 137–162.
97. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III : Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 / W. Zhang, G. Nuki, R. W. Moskowitz [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2010. – Vol. 18 (4). – P. 476–499.

98. One-year experience with an inpatient asthma clinical pathway / T. S Kwan-Gett, P. Lozano, K. Mullin [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 1997. – Vol. 151. – P. 684–689.
99. Osteoarthritis costing report. Implementing NICE guideline / London : National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008. – 24 p. – URL : <http://guidance.nice.org.uk/CG59/CostReport/pdf/English>. – 28.06.2009.
100. Peat, G. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care / G. Peat, R. McCarney, P. Croft // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 91–97.
101. Practical Clinical Trials for Translating Research to Practice / R. E. Glasgow, D. J. Magid, A. Beck [et al.] // *Med. Care.* – 2005. – Vol. 43. – P. 551–557.
102. Pragmatic controlled clinical trials in primary care : the struggle between external and internal validity / M. Godwin, L. Ruhland, I. Casson [et al.] // *BMC Med. Res. Methodol.* – 2003. – Vol. 3 : 28. – DOI:10.1186/1471-2288-3-28.
103. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury : risk factors for serious complications / M. Koch, A. Dezi, M. Tarquini [et al.] // *Digest. liver Dis.* – 2000. – Vol. 32. – P. 138–151.
104. Printed educational materials : effects on professional practice and health care outcomes / A. P. Farmer, F. Légaré, L. Turcot [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2008. – Issue 3. – Art. No. : CD004398. – DOI:10.1002/14651858.CD004398.pub2.
105. Roland, M. Understanding controlled trials : What are pragmatic trials? / M. Roland, D. J. Torgerson // *BMJ.* – 1998. – Vol. 316. – P. 285.
106. Rosser, W. W. Application of evidence from randomised controlled trials to general practice / W. W. Rosser // *The Lancet.* – 1999. – Vol. 353 (9153). – P. 661–664.
107. Saghaei, M. Random allocation software for parallel group randomized trials / M. Saghaei // *BMC Med. Res. Methodol.* – 2004. – Vol. 4 : 26. – DOI:10.1186/1471-2288-4-26.

108. Sample size calculator for cluster randomized trials // M. K. Campbell, S. Thomson, C. R. Ramsay [et al.] // *Comput. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 34 (2). – P. 113–125.
109. Schuster, M. A. How good is the quality of health care in the United States? / M. A. Schuster, E. A. McGlynn, R. H. Brook // *Milbank Q.* – 1998. – Vol. 76 (4). – P. 517–563.
110. Scott, D. Osteoarthritis of the knee / D. Scott, A. Kowalczyk // *BMJ Clin. Evid.* – 2007. – Vol. 12 (1121). – 21 p.
111. Smith, H. Continuing education meetings and workshops : effects on professional practice and health-care outcomes: RHL commentary (last revised: 1 October 2009) / H. Smith, H. Brown, J. Khanna // *The WHO Reproductive Health Library.* – Geneva : World Health Organization. – URL : http://apps.who.int/rhl/effective_practice_and_organizing_care/Cd003030_smithh_com/en/index.html. – 26.01.2010.
112. Straus, S. E. Defining knowledge translation / S. E. Straus, J. Tetroe, I. Graham // *CMAJ.* – 2009. – Vol. 181 (3-4). – P. 165–168.
113. Systematic review of practice guideline dissemination and implementation strategies for healthcare teams and team-based practice / J. Medves, C. Godfrey, C. Turner [et al.] // *Int. J. Evid. Based Healthc.* – 2010. – Vol. 8. – P. 79–89.
114. The AGREE Next Steps Consortium (2009). The AGREE II Instrument [Electronic version]. – URL : <http://www.agreetrust.org>. – 17.12.2009.
115. The awareness-to-adherence model of the steps to clinical guideline compliance. The case of pediatric vaccine recommendations / D. E. Pathman, T.R. Konrad, G. L. Freed [et al.] // *Med. Care.* – 1996. – Vol. 34. – P. 873–889.
116. The effects of on-screen, point of care computer reminders on processes and outcomes of care / K. G. Shojania, A. Jennings, A. Mayhew [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2009. – Issue 3. – Article No. : CD001096. – DOI:10.1002/14651858.CD001096.pub2.

117. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study / A. A. Guccione, D. T. Felson, J. J. Anderson [et al.] // *Am. J. Public Health.* – 1994. – Vol. 84. – P. 351–358.
118. The epidemiology of osteoarthritis of peripheral joints / I. Petersson, L. Jacobsson, L. Silman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 1996. – Vol. 55. – P. 651–694.
119. The Guideline Implementability Appraisal (GLIA) : development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation / R. N. Shiffman, J. Dixon, C. Brandt [et al.] // *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* – 2005. – Vol. 5 : 23. – DOI:10.1186/1472-6947-5-23.
120. The Lancet. When clinical practice guidelines fail // *The Lancet.* – 2005. – Vol. 365 (9469). – P. 1440.
121. Tips for learners of evidence-based medicine : 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat / A. Barratt, P. C. Wyer, R. Hatala [et al.] // *CMAJ.* – 2004. – Vol. 171 (4). – P. 353–358.
122. Titler, M. Translating research into practice / M. Titler // *Am. J. Nurs.* – 2007. – Vol. 107 (Suppl. 6). – P. 26–33.
123. Toward evidence-based quality improvement. Evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966-1998 / J. Grimshaw, M. Eccles, R. Thomas [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 21 (Suppl. 2). – P. S14–S20.
124. Tzortziou, V. Professional interventions for general practitioners on the management of musculoskeletal conditions / V. Tzortziou, D. Morrissey, M. Underwood // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2008. – Issue 4. – Art. No. : CD007495. – DOI:10.1002/14651858.CD007495.
125. Upshur, R. Evidence-based medicine in primary care: perils and pitfalls / R. Upshur, S. Tracy // *NZFP.* – 2003. – Vol. 30 (5). – P. 327–330.
126. Use of complementary therapies among primary care clinic patients with arthritis / C. J. Herman, P. Allen, W. C. Hunt [et al.] // *Prev. Chron. Dis.* – 2004. – Vol. 1 (4). – P. 1–15.

127. Vogt, F. General practitioners' perceptions of the effectiveness of medical interventions : an exploration of underlying constructs / F. Vogt, D. Armstrong, T. M. Marteau // *Implement. Sci.* – 2010. – Vol. 5 : 17. – DOI:10.1186/1748-5908-5-17.
128. Wagner, T. H. The effectiveness of mailed patient reminders on mammography screening : a meta-analysis / T. H. Wagner // *Am. J. Prev. Med.* – 1998. – Vol. 14 (1). – P. 64–70.
129. Weingarten, S. Translating practice guidelines into patient care : guidelines at the bedside / S. Weingarten // *Chest.* – 2000. – Vol. 118 (Suppl. 2). – P. 4S–7S.
130. Wensing, M. Developing and selecting interventions for translating knowledge to action / M. Wensing, M. Bosch, R. Grol // *CMAJ.* – 2009. – DOI:10.1503/cmaj.081233.
131. Westfall, J.M. Practice-based research - "Blue Highways" on the NIH roadmap / J. M. Westfall, J. Mold, L. Fagnan // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297 (4). – P. 403–406.
132. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? : A Framework for Improvement / M. D. Cabana, C. S. Rand, N. R. Powe [et al.] // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282 (15). – P. 1458–1465.
133. Why don't physicians adhere to guideline recommendations in practice? An analysis of barriers among Dutch general practitioners / M. Lugtenberg, J. M. Zegers-van Schaick, G. P. Westert [et al.] // *Implement. Sci.* – 2009. – Vol. 4 : 54. – DOI:10.1186/1748-5908-4-54.
134. Wong, N. D. *Mystat : A Personal Version of Systat* / N. D. Wong // *Yale J. Biol. Med.* – 1989. – Vol. 62 (2) – P. 237–238.