

№3 Том4
2016

Фармакоэкономика
теория и практика

ФФВ

Pharmacoeconomics
theory and practice

№3 Volume4
2016

- ❑ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНКИ ДОСТОВЕРНОСТИ НАУЧНЫХ ДАННЫХ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ОЦЕНКИ, РАЗРАБОТКИ И ЭКСПЕРТИЗЫ РЕКОМЕНДАЦИЙ GRADE
- ❑ РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНКИ ДОСТОВЕРНОСТИ НАУЧНЫХ ДАННЫХ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ОЦЕНКИ, РАЗРАБОТКИ И ЭКСПЕРТИЗЫ РЕКОМЕНДАЦИЙ GRADE

Угрехелидзе Д.Т., Ягудина Р.И.

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Резюме: Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций GRADE - это метод оценки достоверности научных данных, используемых в систематических обзорах, оценке технологий здравоохранения и при создании клинических рекомендаций для различных методов лечения. В статье описан процесс проведения данной оценки, критерии вынесения рекомендаций, приведены факторы, определяющие уровень достоверности научных данных и степень убедительности рекомендаций.

Ключевые слова: GRADE, доказательная медицина, клинические рекомендации, систематический обзор, оценка технологий здравоохранения

Актуальность вопроса

Принятие решений в сфере здравоохранения должно основываться на достоверных научных данных о преимуществах и недостатках рассматриваемых медицинских технологий с высокой степенью доказательности. Лица, принимающие решения, должны опираться не только на полученные положительные или отрицательные результаты ожидаемого применения медицинской технологии, но также на степень достоверности этих данных. Зачастую экспертные группы и организации, разрабатывающие клинические рекомендации, неверно трактуют имеющуюся доказательную базу по медицинским технологиям ввиду отсутствия систематизированной и объективной оценки достоверности данных. В этой связи особое внимание уделяется методикам, позволяющим в высшей степени точно и объективно оценить качество научной информации. В настоящее время существует множество инструментов определения достоверности научных данных, однако наибольшее распространение получила методика, разработанная группой иностранных ученых, специализирующихся на доказательной медицине, из Университета Макмастера, Гарвардского университета, Кокрейновских центров Норвегии и Германии. В своих работах, берущих начало в 2000 году, ученые обратили внимание на вопросах оценки достоверности научной информации. В результате была разработана Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, сокращенно GRADE). GRADE используется для оценки достоверности систематических обзоров и клинических рекомендаций, данная система применима для изучения широкого спектра клинических вопросов, включая диагностику, скрининг, профилактику, терапию, реабилитацию. В настоящее время Система GRADE используется более чем 100 международных и национальных организаций в сфере организации здравоохранения, клинической фармакологии и доказательной медицины, среди которых Кокрейновское сообщество, Всемирная Организация Здравоохранения, Национальный институт охраны здоровья и совершенствования оказания медицинской помощи (NICE) (Таблица 1). [1]

Таблица 1. Перечень некоторых организаций, использующих систему GRADE

- Всемирная организация здравоохранения
- Европейская комиссия
- Кокрейновское сообщество
- Национальный институт охраны здоровья и совершенствования оказания медицинской помощи (NICE)
- Шотландская междууниверситетская сеть по разработке клинических руководств (SIGN)
- KDIGO – Программа по разработке клинических рекомендаций лечения больных с почечной недостаточностью
- Британский медицинский журнал
- Институт общественного здоровья Норвегии (Kunnskapssenteret)
- Агентство по здравоохранению и социальной защите региона Эмилия-Романья, Италия
- Агентство по оценке технологий здравоохранения Канады (CADTH)
- Всемирная аллергологическая организация
- Агентство исследований и оценки качества медицинского обслуживания США
- Европейское общество специалистов по торакальной хирургии
- Национальный совет по здравоохранению Швеции (Socialstyrelsen)
- Европейский мониторинговый центр по наркотикам и наркомании
- Агентство по оценке технологий здравоохранения Финляндии
- Бельгийский центр доказательной медицины
- Британское общество гастроэнтерологов

Целью проведения оценки с помощью системы GRADE является получение доступной и исчерпывающей информации об эффективности медицинской технологии с точки зрения наиболее важных клинических исходов для принятия решений в сфере здравоохранения, получение информации о достоверности научной базы (т.е. о степени уверенности специалиста в том, что оценка эффекта проведена верно). GRADE обеспечивает прозрачный и структурированный процесс оценки систематических обзоров и клинических рекомендаций, а также может являться подспорьем в разработке уже составляемых рекомендаций. В ходе оценки достоверности научных данных специалисты определяют вопросы, на которые следует дать ответ при проведении анализа, выбирают наиболее приоритетные клинические исходы, как для пациента, так и для специалиста здравоохранения, дается оценка качеству доказательной базы с учетом возможных систематических ошибок, несогласованности результатов в различных исследованиях по одной медицинской технологии, косвенности данных, неточностей определения размера эффекта. Степень убедительности рекомендации по принятию решений в сфере здравоохранения оценивается GRADE как «высокая» или «низкая степень убедительности» (также используется термин «обязательная» и «условная») в зависимости от качества научных данных и соотношение желательных и нежелательных последствий от применения оцениваемой медицинской технологии. [1] На рисунке 1 представлено схематичное описание процесса оценки GRADE.

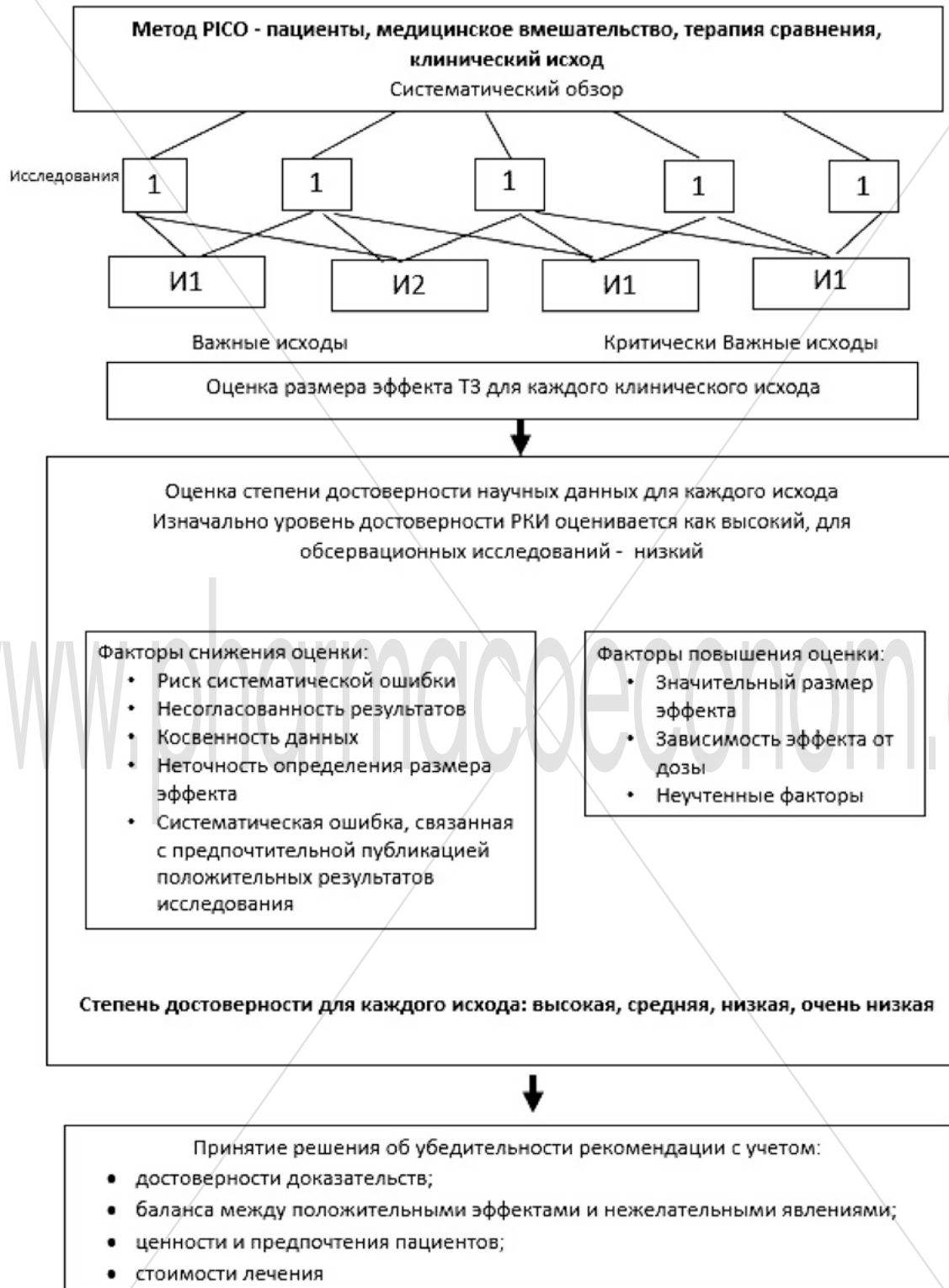


Рисунок 1. Процесс оценки GRADE



Первым этапом GRADE является формулирование вопросов с помощью метода PICO (patient/intervention/comparator/outcome - пациенты, медицинское вмешательство, терапия сравнения, клинический исход), в ходе которого определяется исследуемая популяция пациентов, оцениваемая медицинская технология и терапия сравнения, клинические исходы. Этот метод выявления наиболее важных вопросов в рассматриваемой медицинской проблеме широко используется как при разработке клинических рекомендаций, так и при составлении систематических обзоров. При составлении клинических рекомендаций также необходимо определить наиболее важные клинические исходы. Степень значимости клинических исходов может различаться в зависимости от опрашиваемых групп (пациенты, врачи или организаторы здравоохранения), поэтому крайне важно корректно определить ключевую популяцию для получения релевантных данных. Наиболее предпочтительным вариантом является учет мнений различных групп (например, мнение определенной группы пациентов, точка зрения налогоплательщика или представителя страховой компании). Для определения классификации исходов рекомендуется использовать девятибалльную шкалу, в которой клинические результаты с оценкой 7-9 определяются как крайне важные; с оценкой 4-6 как важные и с оценкой 1-3 как ограниченной важности (Рис.2). Крайне важные и важные клинические исходы учитываются при разработке клинических рекомендаций. Использование суррогатных клинических точек нежелательно. Их применение допускается только при доказанной связи состояния пациента с данными точками. При оценке систематических обзоров используют только наиболее важные для пациента исходы (качество жизни, выживаемость, боль). [3]

Следующим этапом является оценка достоверности научных данных для наиболее важных клинических исходов. В контексте оценки GRADE систематического обзора термин «достоверность научных данных» обозначает степень уверенности специалиста в том, что оценка эффекта проведена верно. В контексте создания клинических рекомендаций «достоверность научных данных» обозначает степень уверенности специалиста в том, что оценка эффекта проведена приемлемым образом для одобрения рекомендаций. В таблице 1 приведена классификация степеней достоверности в системе GRADE и их интерпретация. [2]

Таблица 2. Интерпретация степени достоверности научных данных

Степень достоверности	Интерпретация
Высокая	Специалисты полностью уверены, что настоящий эффект от использования технологии совпадает с данными исследования
Средняя	Уверенность специалистов в оценке эффекта относительна: истинный эффект может незначительно отличаться от ожидаемого эффекта
Низкая	Уверенность специалистов в оценке эффекта ограничена: истинный эффект может существенно отличаться от ожидаемого эффекта
Очень низкая	Уверенность специалистов в оценке эффекта крайне слаба: истинный эффект может полностью отличаться от ожидаемого эффекта

При оценке уровня достоверности систематических обзоров и клинических рекомендаций используется четырехбалльная система, при которой оценку 4 получают научные данные с высоким уровнем качества, а оценку 1 – научные доказательства с низкой достоверностью. Исходные баллы определяются дизайном изучаемого исследования, так РКИ по умолчанию оцениваются как данные с высоким уровнем достоверности, наблюдательные исследования, напротив, имеют низкий уровень качества. Далее учитываются пять факторов, которые могут снижать общий балл и три фактора, повышающие значения (см. Таблицу 3). Система GRADE делает акцент на оценке каждого важного клинического исхода и достоверность оценки разных клинических результатов в одном и том же исследовании или группе исследований (мета-анализе) может различаться.

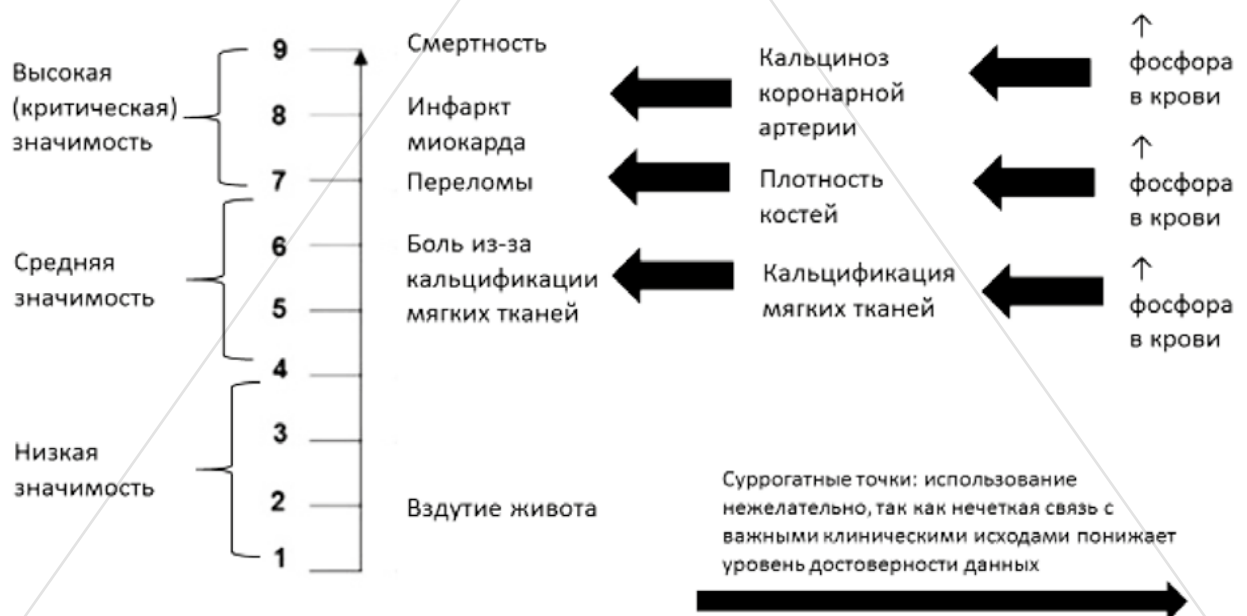


Рисунок 2. Отбор клинических исходов для оценки GRADE

Таблица 3. Критерии повышения и понижения достоверности данных

Дизайн исследования	Уровень достоверности	Понижение если	Повышение если
Рандомизированные исследования	Высокий (4 балла)	Риск систематической ошибки -1 Серьезный -2 Очень серьезный	Значительный размер эффекта +1 Значимое +2 Очень значимое
	Средний (3 балла)	Несогласованность результатов -1 Серьезная -2 Очень серьезная Косвенность данных -1 Серьезная -2 Очень серьезная	
Обсервационные исследования	Низкий (2 балла)	Неточность определения размера эффекта -1 Серьезная -2 Очень серьезная	Зависимость эффекта от дозы +1 Ярко выражена
	Очень низкий (1 балл)	Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования -1 Серьезная -2 Очень серьезная	Неучтенные факторы, исключение которых: +1 уменьшает размер найденного эффекта

Риск систематической ошибки

Достоверность научных данных снижается, если присутствуют значительные ограничения, влияющие на общую оценку эффекта терапии. Данные ограничения включают в себя: низкий уровень сокрытия порядка распределения пациентов по группам, отсутствие «маскирования» в исследовании (в особенности когда исходы субъективны), невозможность дальнейшего наблюдения (неявка пациента на осмотры), преждевременное прекращение исследования при получении положительного результата, выборочное информирование об исходах. Например, большинство рандомизированных исследований, посвященных относительной эффективности широкой резекции опухоли в сравнении с операцией Уиппла при злокачественной опухоли поджелудочной железы были ограничены отсутствием оптимального уровня сокрытия порядка распределения пациентов по группам, недостаточным предотвращением осведомленности больных, медицинского персонала, статистиков о том, какие из наблюдений к какой из исследуемых групп относятся (экспериментальной либо контрольной) и значительное число пациентов, с которыми был потерян контакт для дальнейшего наблюдения. По этим причинам достоверность данных по наиболее важным клиническим результатам оценивается как средняя. [4]

Несогласованность результатов

Несогласованность оценки эффективности одной и той же медицинской технологии в различных исследованиях, выраженная показателями «неоднородность» или «изменчивость результатов», является сигналом к снижению уровня достоверности научных данных на 1 или 2 балла в зависимости от степени несогласованности. Колебания могут возникнуть в

результате различий в популяциях (различия в тяжести заболевания в разных группах), в видах терапии вмешательств (к примеру, более выраженный эффект при более высоких дозах препарата), или результатах (например, уменьшение эффекта лечения со временем), в этом случае баллы за несогласованность не снижаются. Если при обзоре мета-анализов наблюдаются: значительные различия в точечной оценке эффекта, перекрытия доверительных интервалов, статистическая проверка неоднородности результатов при $p < 0$ (проверка нулевой гипотезы), высокое значение I^2 (Индекс гетерогенности) ($>75\%$), то баллы за несогласованность снижаются. [7]

Косвенность научных данных

Основными признаками косвенности систематического обзора являются различия в сравниваемой популяции, видах лечения, клинических исходах. Методика GRADE отдает предпочтение прямым сравнениям медицинских технологий между собой по сравнению с непрямыми сравнениями. [8]

Неточность определения размера эффекта

Неточность определения эффекта встречается, когда в исследованиях с относительно малым числом пациентов и небольшим количеством событий наблюдается широкий доверительный интервал оценки эффекта. Также указывать на неточность может такой показатель как оптимальный размер информации (Optimal information size). Если общее число пациентов, включенных в систематический обзор, меньше числа пациентов, моделированного при расчетах размера условной выборки для верно статистически проведенного исследования, то необходимо снизить балл за неточность. [6]

Таблица 4. Определение соответствия оптимальному размеру информации

Общее число случаев	Снижение относительного риска	Соответствие порогу оптимального размера информации (ОРИ)
100 или меньше	$<30\%$	Почти никогда не будет соответствовать порогу ОРИ при любой частоте событий в контрольной группе
200	30%	Будет соответствовать порогу ОРИ при частоте событий в контрольной группе = 25%
200	25%	Будет соответствовать порогу ОРИ при частоте событий в контрольной группе = 50% или выше
200	20%	Будет соответствовать порогу ОРИ при частоте событий в контрольной группе = 80% или выше
300	$\geq 30\%$	Будет соответствовать порогу ОРИ
300	25%	Будет соответствовать порогу ОРИ при частоте событий в контрольной группе = 25% или выше
300	20%	Будет соответствовать порогу ОРИ при частоте событий в контрольной группе = 60% или выше
400 или больше	$\geq 25\%$	Будет соответствовать порогу ОРИ при любой частоте событий в контрольной группе
400 или больше	20%	Будет соответствовать порогу ОРИ при частоте событий в контрольной группе 40% или выше

Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования

Систематическая ошибка мета-анализа, связанная с погрешностью отбора публикаций, возникает из-за склонности некоторых исследователей, редакторов и других лиц публиковать преимущественно положительные (статистически значимые) результаты научных исследований, опуская статистически незначимые, неоднозначные или противоречащие ожиданиям данные. Всегда необходимо подозревать такого рода ошибки в малых «положительных» исследованиях, спонсируемых исследованиях, при систематической публикации «положительных» или «отрицательных» эффектов с малой выборкой. Для выявления публикационной ошибки GRADE использует метод воронкообразного графика. В случае отсутствия публикационной ошибки график имеет форму симметричной воронки (рис.3) Если есть высокий риск публикации работ, в которых имеются статистически значимые результаты в пользу оцениваемого вмешательства, то в нижнем левом углу воронки возникает пробел на месте отсутствующих результатов, следовательно, необходимо снижать балл. [5]

использует бинарную систему, оценивая убедительность рекомендаций как «сильную» (высокой степени) и «условную» (низкой степени).

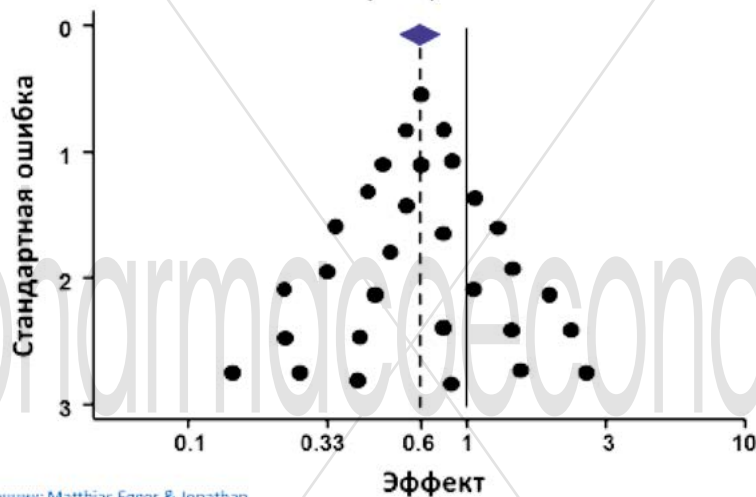
Оценка степени убедительности рекомендаций может проводиться как с точки зрения пациентов, врачей и лиц, принимающих решения. Для каждой группы определение «сильной» рекомендации звучит следующим образом:

- С точки зрения пациента: Большинство людей на вашем месте предпочли бы получить описываемый курс лечения и только небольшой процент людей бы отказался. Обсудите с врачом возможность получения терапии, если вам ее не предложили.
- С точки зрения врачей: Большинство пациентов должны получить рекомендуемый курс лечения
- С точки зрения лиц, принимающих решения: Правильное решение в большинстве ситуаций

Определение «условной» рекомендации звучит как:

- С точки зрения пациента: Некоторые люди на вашем месте предпочли бы получить описываемый курс лечения, но значительная доля людей бы отказалась

Симметричный воронкообразный график



Источник: Matthias Egger & Jonathan

Рисунок 3. Симметричный воронкообразный график

Факторы, повышающие достоверность научных данных

Несмотря на то, что обычно наблюдательные исследования оцениваются как научные данные низкого уровня достоверности, при некоторых условиях они могут повысить свой уровень качества научных данных. Если методологически верно построенное исследование дает информацию о значительном размере эффекта или если имеются данные о дозозависимом эффекте, то можно быть уверенным в достоверности исследования, и в зависимости от выраженности факторов рекомендуется повышать оценку достоверности на 1 или 2 пункта. Примером повышения достоверности данных может служить мета-анализ, включивший наблюдательные исследования влияния профилактики варфарином при замене сердечного клапана. Данное исследование показало, что относительный риск тромбоза при профилактике варфарином составил 0.17 (95% доверительный интервал 0.13-0.24). Очень высокие значения размера эффекта указывают на высокий уровень достоверности данных, следовательно, следует повысить значения достоверности на 2 пункта. [9]

Степень убедительности рекомендаций

Степень убедительности рекомендаций отражает степень уверенности специалиста в том, что положительные эффекты от данной терапии будут превышать ее недостатки. Положительные эффекты включают в себя снижение смертности, увеличение качества жизни, снижение бремени болезни и сокращение использования ресурсов здравоохранения. К нежелательным эффектам в данном контексте относят побочные явления, влияющие на ухудшение положительных эффектов. GRADE

- С точки зрения врачей: Вы должны понимать, что для разных групп пациентов подходят соответствующие виды лечения и необходимо выбрать схему лечения, учитывая особенности и предпочтения пациента
- С точки зрения лиц, принимающих решения: Принятие данного решения требует обсуждения с участием всех заинтересованных сторон.

Факторы, влияющие на степень убедительности рекомендаций

При вынесении решения о степени убедительности рекомендаций экспертная группа рассматривает четыре ключевых фактора:

- достоверность доказательств;
- баланс между положительными эффектами и нежелательными явлениями;
- ценности и предпочтения пациентов;
- стоимость лечения

Первым ключевым фактором, определяющим убедительность рекомендации, является соотношение между положительными эффектами и нежелательными последствиями применения различных методов лечения. Например, рассмотрим применение антенатальных стероидов при преждевременных родах. Прием стероидов матерью снижает риск синдрома дыхательной недостаточности у новорожденного при минимальном увеличении риска побочных явлений, увеличении затрат и сопровождается неудобствами в применении препаратов. Преимущества терапии значительно перевешивают недостатки,

следовательно, убедительность рекомендации данной схемы лечения определяется как высокая (высокая степень убедительности рекомендации данной схемы лечения). Когда преимущества и недостатки терапии примерно равноценны, то такую рекомендацию следует считать условной (с низкой степенью убедительности). Например, рассмотрим популяцию пациентов с мерцательной аритмией и с низким риском инсульта. Варфарин может более эффективно снизить риски инсульта, но его применение будет сопровождаться повышением риска кровотечений и неудобствами в применении. В таком случае более правильной стратегией будет рассмотрение каждого случая индивидуально. Вторым фактором является достоверность научных данных. Если специалисты не уверены в размере эффекта и частоте нежелательных явлений, связанных с приемом нового препарата, рекомендация не может быть сильной. Например, компрессионное белье градуированного сжатия оказывает значительный положительный эффект на снижение тромбоза вен при долгих авиаперелетах. Однако рандомизированные исследования, на которых базируется оценка, значительно подвержены систематической ошибке и в них отсутствует маскирование. Несмотря на положительные эффекты данной ТЗ, ношение компрессионного белья может обладать только слабой рекомендацией. Еще одним важным фактором являются различия в оценке и предпочтениях пациентов. Принимая во внимание, что сравниваемые ТЗ имеют характерные преимущества и недостатки, то как экспертная группа определяет преимущества, удобство и степень риска от применения новой технологии и совпадают ли эти оценки с мнением пациентов является крайне важным для принятия решений об убедительности рекомендаций. Например, рассмотрим популяцию больных с мерцательной аритмией, получающих профилактику инсульта препаратом варфарин. Ученые Деверо и коллеги провели опрос 63 врачей и 61 пациента с целью выяснить какое количество желудочно-кишечных кровотечений они считают допустимым в популяции 100 пациентов и будут ли они в дальнейшем назначать/принимать варфарин при условии, что будет предотвращено 8 эпизодов инсульта (4 обширных и 4 малых) в той же популяции из 100 человек. Большинство пациентов высоко оценили важность положительного эффекта варфарина и были готовы принять риск 22% кровотечений, чтобы снизить риск инсульта на 8%, в то время как среди врачей мнения разделились. Однако были отмечены и пациенты, готовые принять только низкий риск кровотечения. Эти данные свидетельствуют о том, что в популяции пациентов с высоким риском инсульта приему варфарина может быть дана сильная

рекомендация. [11] Крайне важным фактором при определении убедительности рекомендаций является экономический эффект от применения оцениваемой медицинской технологии. Именно для этого фактора наиболее характерна изменчивость в зависимости от времени и региона. При переносе данных из одной страны в другую необходимо учитывать различия в организации и объеме финансирования систем здравоохранения, различия в структуре затрат и в реальной клинической практике. Следует отметить, что условная рекомендация не должна быть препятствием для дальнейших исследований в области перспективных медицинских технологий. В частности, если экспертный совет проводит оценку инновационного ТЗ с приемлемыми затратами, удовлетворительным соотношением между положительными эффектами и нежелательными явлениями с обнадёживающими клиническими результатами, но достоверность доказательной базы низка, то следует признать рекомендацию условной, ограничив применение технологии только в исследовательских целях. Такой политики придерживается NICE, давая возможность заинтересованным сторонам продолжить работу над улучшением доказательной базы.

В качестве примера применения системы GRADE приведем отчет Института общественного здоровья Норвегии (Kunnskapssenteret) по оценке медицинских технологий, используемых при терапии рассеянного склероза. [12] Два исследователя проводили независимую оценку используемых в исследовании мета-анализов, с целью определить их достоверность для каждого отобранного клинического исхода. Клинические исходы были выбраны группой врачей с использованием методики PICO: частота рецидивов в течение года, уровень прогрессирования, и частота отказов от терапии ввиду побочных эффектов. Далее для каждой из сравниваемых схем лечения была проведена оценка достоверности данных по отобранным критериям эффективности с учетом риска систематической ошибки, несогласованности результатов, косвенности данных, неточности определения, риска систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, размера эффекта, зависимости эффекта от дозы и неучтенных факторов, исключение которых уменьшает размер найденного эффекта. В результате для препарата Интерферон бета-1а 30 мкг была построена таблица по оценке достоверности данных (Evidence profile) (Таблица 4).

По результатам проведенной оценки можно сказать, что научные

Таблица 4. Таблица по оценке достоверности данных применения интерферона бета-1а 30 мкг по сравнению с плацебо

Оценка достоверности							Число пациентов		Эффект		Качество
Число исследований	Дизайн иссл-я	Риск сист. ошибки	Несогласованность	Косвенность	Неточность	Другие факторы	Интерферон бета-1а 30 мкг	Плацебо	Отношение шансов (95% ДИ)	Абсолютный риск (95% ДИ)	Качество исследования
Частота рецидивов в течение года											
3	РКИ	нет	нет	нет	нет	нет	-/659	-/647	ОШ 0,76 (0,65-0,89)	0 из 1000	ВЫСОКОЕ (4 балла)
Уровень прогрессирования заболевания											
2	РКИ	нет	нет	нет	Серьезная	нет	70/605 (11,6%)	96/593 (16,2%)	ОШ 0,68 (0,50-0,95)	Меньше 52 из 1000	СРЕДНЕЕ (3 балла)
частота отказов от терапии ввиду побочных эффектов											
3	РКИ	нет	нет	нет	Очень серьезная	нет	34/659 (5,2%)	21/647 (3,2%)	ОШ 1,73 (0,82-3,87)	Больше 24 из 1000	НИЗКОЕ (2 балла)

данные о частоте рецидивов в течение года при приеме интерферона бета-1а 30 мкг по сравнению с плацебо обладают высокой степенью достоверности. Данные об уровне прогрессирования заболевания при приеме интерферона бета-1а 30 мкг по сравнению с плацебо обладают средней степенью достоверности. Сведения о частоте отказов от терапии ввиду побочных явлений при приеме интерферона бета-1а 30 мкг по сравнению с плацебо обладают низкой степенью достоверности.

Результаты

Были разобраны основные методологические аспекты проведения оценки достоверности научных данных с помощью системы GRADE. Были выявлены основные факторы повышения и снижения качества научной информации. Авторами представлен алгоритм проведения оценки достоверности с помощью методики GRADE. Приведена интерпретация степеней достоверности научной информации. Авторами разобрано понятие «убедительности» рекомендаций на конкретных примерах.

Заключение

Система GRADE предлагает прозрачный и доступный способ оценки научных данных, учитывая методики современной доказательной медицины. Применение данного метода является шагом вперед к принятию к более рациональных, информированных решений, учитывающих как мнение пациентов, так и позиции врачей и лиц, принимающих решения.

Список литературы:

1. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-394. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008;336(7651):995-998. doi: 10.1136/bmj.39490.551019.BE
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395-400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):407-415. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017
5. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1277-1282. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1283-1293. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1294-1302. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1303-1310. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014
9. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1311-1316. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.004
10. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):151-157. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.006
11. Guyatt Gordon H, Oxman Andrew D, Kunz Regina, Falck-Ytter Yngve, Vist Gunn E, Liberati Alessandro et al. Going from evidence to recommendations *BMJ* 2008; 336 :1049
12. Amatya B, Khan F, La Mantia L, Demetrios M, Wade DT. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD009974. doi: 10.1002/14651858.CD009974.pub2