

Методология клинических исследований в хирургии

О.Г. СКИПЕНКО, П.В. ЦАРЬКОВ, А.Л. БЕДЖАНЫАН, М.И. СЕКАЧЕВА

Methodology of clinical studies in surgery

O.G. SKIPENKO, P.V. TSARKOV, A.L. BEDZHANYAN, M.I. SEKACHEVA

Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского (дир. — акад. РАМН Б.А. Константинов) РАМН, Москва

Результаты клинических исследований с недавних пор стали общепризнанным ориентиром при выборе средства лечения самых различных патологических состояний, в том числе и в хирургической практике. Применение выводов конкретного исследования в клинической работе правомочно, если выполняются все методологические требования к проведению клинических испытаний. В статье представлены основные положения осуществления клинических исследований, обсуждаются сложности выполнения научных работ в хирургии и пути их преодоления, а также способы анализа медицинских публикаций.

Results of clinical studies recently became the guidelines in decision making in medicine including surgical practice. Results of each study could be used generally only if all methodological requirements are fulfilled. In this paper the principles of clinical studies design particularly in surgery and medical publications analysis are described and discussed.

Хирургия чем-то похожа на морскую авиацию. В ней, как и в море, нет прощения легкомыслию, некомпетентности и небрежности.

Фрэнсис Д. Мур (1913—2001)

Идея публикации этой статьи возникла не случайно. Анализируя российскую научную литературу, можно утверждать, что очень малое число исследований базируется на принципах доказательной медицины. Кандидатские и докторские диссертации, представляемые к публичной защите, не всегда методологически правильно организованы. Большинство проводимых в России хирургических симпозиумов и конференций имеет в повестке обзорные лекции, а не клинические или экспериментальные исследования. Более прогрессивное развитие своих клинических дисциплин можно отметить у наших коллег: эндокринологов, кардиологов, химиотерапевтов и др. В результате именно эти школы в настоящее время развиваются наиболее динамично, как следствие терапевты могут предоставлять своим больным не только большой спектр современных лекарственных средств, но и выбрать наиболее подходящие индивидуальные схемы лечения для каждого больного. В силу ряда особенностей хирургия до настоящего времени является одним из наиболее консервативных направлений медицины. Вместе с тем это не означает, что все возможные научные от-

крытия в этой области уже были сделаны и клинические исследования могут носить исключительно описательный характер. В настоящем сообщении мы попытались осветить основные методологические аспекты клинических исследований применительно к хирургии.

Что подразумевается под термином “клиническое исследование”? Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) предлагает следующую трактовку: это научное исследование, проводимое на добровольцах, для ответа на конкретно поставленный вопрос [13]. Корректно организованное и проведенное, оно позволяет максимально быстро найти наиболее эффективный лекарственный препарат или безопасный и действенный метод лечения. В итоге арсенал врачей не только пополняется новым лекарственным препаратом, но и зачастую происходит замена существующих стандартов новым эффективным методом лечения.

Организацию и методы проведения медико-биологических исследований изучает клиническая эпидемиология. Краеугольный камень клинической эпидемиологии таков: каждое клиническое решение должно базироваться на доказанных научных фактах. Этот постулат в мировой литературе получил название “evidence-based medicine” (EBM), в буквальном переводе: “медицина, основанная на фактах” либо (что более точно отражает значение тер-

© Коллектив авторов, 2008

© Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2008
Khirurgiia (Mosk) 2008; 1: 36—42

мина) “научно обоснованная медицинская практика”, или “научно-доказательная медицина”. В конце 80-х и в начале 90-х годов наибольшую известность получили работы группы канадских ученых — D. Sackett, B. Haynes, G. Guyatt и P. Tugwell из Университета МакМастера (Онтарио), впервые попытавшихся рассмотреть врачебное искусство с точки зрения строгих научных принципов, которые оказали и оказывают огромное влияние на медицинскую практику и мировоззрение западных врачей [1]. К сожалению, вплоть до последнего времени наши врачи совершенно не были знакомы с новой концепцией. В 1993 г. рабочая группа по доказательной медицине (Evidence Based Medicine Working Group) определила evidence-based medicine как “раздел медицины, основанный на доказательствах, предполагающий поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение полученных данных для использования в интересах больных”.

По характеру постановки задачи научные исследования принято делить на две категории: поисковые (exploratory) и проверяющие гипотезу (confirmatory). При поисковых исследованиях нет так называемой “проверяемой гипотезы” и соответственно их результаты анализируются достаточно просто. Если на этапе планирования была сформулирована “рабочая” гипотеза, то процедура обработки результатов невозможна без знания статистических методов анализа. Результаты таких исследований обычно являются доказательными.

Существуют различные способы проведения научного исследования, его организации (“структуры”, или “дизайна”). Клинические исследования в зависимости от их дизайна бывают ретроспективными и проспективными. Ретроспективное исследование включает в себя анализ имеющихся в историях болезни или иных документах данных. Очевидный недостаток такого исследования заключается в невозможности изменить методику первичного обследования, подбор групп, в утрате информации и т.д. Достоинствами можно считать оперативность и дешевизну. Проспективным исследованием называют такое, в котором исследуемую группу специально формируют и целенаправленно отслеживают. Проспективные исследования — самые доказательные из всех типов организации. Полученные в них результаты наилучшим образом объясняют причинно-следственные отношения, хотя исключить все возможные ошибки при проведении этих исследований не удастся. Главное требование к проспективным работам — это подробное описание для исследуемых групп выявляемых состояний, методов исследования и прочих деталей до начала их проведения (критерии включения и исключения). При таком подходе субъективное влияние исследователя на получаемый результат минимально [3]. Однако, учитывая тот факт, что объектом исследования вы-

ступает пациент, который волен сам определять свои поступки, и экспериментатор — врач с профессиональным личным опытом, предпочтениями и подчас ошибочными суждениями, клиническое испытание не может быть “чистым экспериментом”, следовательно, в нем всегда заложен риск систематических ошибок (предвзятости), избежать которых можно попытаться, следуя четким научным принципам.

В наиболее полной мере таким принципам отвечают рандомизированные контролируемые клинические исследования (РККИ). Они обязательно предполагают наличие опытной и контрольной групп. Пациентов распределяют по группам случайным образом (рандомизация — “random”), следя при этом, чтобы не было различий по параметрам, влияющим на исход заболевания. Исследователь, а тем более сам пациент не знают, получает ли больной плацебо (“пустышку” — препарат или субстанцию, не обладающую лечебными свойствами) или лекарство. Такая организация протокола исследования называется двойным слепым методом.

Все пациенты прослеживаются в течение определенного, часто весьма длительного отрезка времени (проспективное исследование), по истечении которого сравнивается частота наступления клинически важных конечных исходов (выздоровление, смерть, осложнения) в обеих группах. Нередко для проведения подобных исследований привлекаются тысячи и десятки тысяч больных в разных научных центрах и странах. Концепция рандомизированных медицинских испытаний была разработана Фишером (R. Fisher) в 1923 г. Первое такое исследование было выполнено в 1931 г., а с 1944 г. проводятся многоцентровые испытания и в их числе первые клинические работы по изучению эффективности стрептомицина при лечении туберкулеза.

При проведении РККИ необходимо руководствоваться правилами, разработанными Всемирной медицинской ассоциацией. Международные правила GCP (Good Clinical Practice) — это свод положений, в соответствии с которыми планируются и проводятся клинические испытания, а также анализируются и представляются их результаты.

По мнению Шведского совета по технологии оценки в здравоохранении, качество доказательств различается степенью контроля над факторами помех и убывает в следующем порядке:

1. Рандомизированное контролируемое исследование.
2. Нерандомизированное исследование с одновременным контролем.
3. Нерандомизированное исследование с историческим контролем.
4. Когортное исследование.
5. Исследование типа случай—контроль.
6. Перекрестное исследование.

7. Результаты наблюдений.

8. Описание отдельных случаев [15].

Клинические исследования имеют первостепенное значение для выведения на рынок нового эффективного и безопасного лекарственного средства, а также для получения одобрения регулирующих органов на новые показания к использованию препарата. Испытание фармакологического препарата на людях проходит несколько фаз. Эти фазы составляют основу разработки лекарственных средств и содержат описание всего процесса клинических исследований. Короткое описание фаз клинических исследований приведено в таблице.

С целью облегчения работы практических врачей эксперты готовят информационные продукты в виде клинических рекомендаций, систематических обзоров, литературных дайджестов, посвященных важнейшим проблемам медицины и основанных на научно-доказательных данных. Наиболее активная организация, созданная с этой целью, — это Кокрановское

Сотрудничество, созданное в 1992 г. Дж. Челмерсом (J. Chalmers) в Оксфорде. Систематические обзоры и метаанализ — главные результаты деятельности Кокрановского Сотрудничества, которые регулярно публикуются в электронном виде. Арчи Кокран (A. Cochrane) — английский эпидемиолог, который в 1973 г. составил первый систематический обзор.

Метаанализ — это статистический метод, позволяющий объединить результаты независимых исследований. Чаще всего его используют для оценки клинической эффективности терапевтических методов лечения. Для этого объединяются результаты двух и более рандомизированных контролируемых испытаний. Информативность метаанализа зависит от качества систематического обзора, на основании которого он проводится. Качественный метаанализ предполагает изучение всех исследований, посвященных соответствующей проблеме, оценку неоднородности и определение информативности ос-

Фазы клинических исследований

| Фаза | Описание |
|---|--|
| Доклинические научные исследования | Исследования — Тестирование новых веществ <i>in vitro</i> и в эксперименте Цель — Оценка токсичности и потенциальной мутагенности лекарственного средства <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> на животных — Оформление документации и заявки для получения разрешения на проведение исследования на людях |
| I | Исследования — Первые исследования лекарственного средства на людях, обычно здоровых добровольцах Цель — Исследовать фармакокинетический профиль лекарственного средства — Установить необходимый уровень безопасности лекарственного средства (безопасная дозировка) |
| II | Исследования — Испытания на больших группах людей, у которых диагностировано определенное заболевание Цель — Установить эффективность лекарственного средства у пациентов с исследуемым заболеванием или синдромом — Оценить краткосрочную безопасность лекарственного средства — Определить оптимальную терапевтическую дозу (эффективная дозировка) |
| III а — домаркетинговые б — постмаркетинговые | Исследования — Крупномасштабные клинические исследования на более крупных группах больных разного возраста, с различными сопутствующими заболеваниями Цель — Получение данных о безопасности и эффективности лекарственного средства для оценки соотношения риск/польза |
| IV | Исследования — Постмаркетинговые Цель — Выявление отличий нового лекарственного препарата от других препаратов в данной фармакотерапевтической группе — Сравнение его эффективности с аналогами, уже реализуемыми на рынке — Демонстрация пользы нового препарата с точки зрения экономики здравоохранения в реальных условиях |

новых результатов путем анализа чувствительностей. Метаанализ проводят для того, чтобы обобщить имеющуюся информацию и распространить ее в понятном для читателей виде. Он включает определение основной цели анализа; выбор способов оценки результатов; систематизированный поиск информации; обобщение количественной информации, статистический анализ и интерпретацию результатов [7]. Идея метаанализа проста: при увеличении количества данных сужаются доверительные интервалы и возрастает достоверность различий, что обеспечивает большую надежность при принятии клинического решения. При этом крайне важно, чтобы количественные данные были статистически однородны, для чего в метаанализе используют соответствующие критерии проверки [12].

Систематический обзор (systematic review, systematic overview) — особый вид научного исследования, выполненный по специально разработанной методике, объектом которого являются данные других оригинальных научных исследований. Анализ и обобщение результатов исследований, включенных в обзор, можно проводить с применением статистических методов и без них. Систематические обзоры позволяют провести адекватное обобщение результатов научных исследований. Целью систематического обзора является взвешенное и беспристрастное изучение результатов ранее проведенных исследований. Часто в систематическом обзоре проводится количественная оценка суммарного эффекта, установленного на основании результатов всех изученных исследований (метаанализ).

Таким образом, клиническое исследование является мостом между фундаментальной наукой и практической медициной. Следовательно, цель клинических испытаний заключается в улучшении существующих результатов лечения посредством поиска новых методов диагностики и профилактики заболеваний, а также эффективных способов воздействия на патологические процессы [5]. Наиболее перспективным и надежным путем реализации поставленных задач служат контролируемые испытания. В настоящее время РККИ считаются золотым стандартом, а индивидуальный врачебный опыт и мнение экспертов или “авторитетов” принимаются во внимание, но расцениваются не столь высоко [6]. Безусловно, клинический опыт и интуиция — необходимые составляющие врачебного искусства, однако ни один клиницист не может иметь достаточного опыта, чтобы свободно ориентироваться во всем многообразии клинических ситуаций. Это вовсе не означает, что другие исследования (например, case-report или описательные работы) не имеют смысла. Кроме того, РККИ не всегда могут быть проведены. В таких ситуациях мы можем и должны опираться на исследования с другим дизайном [4].

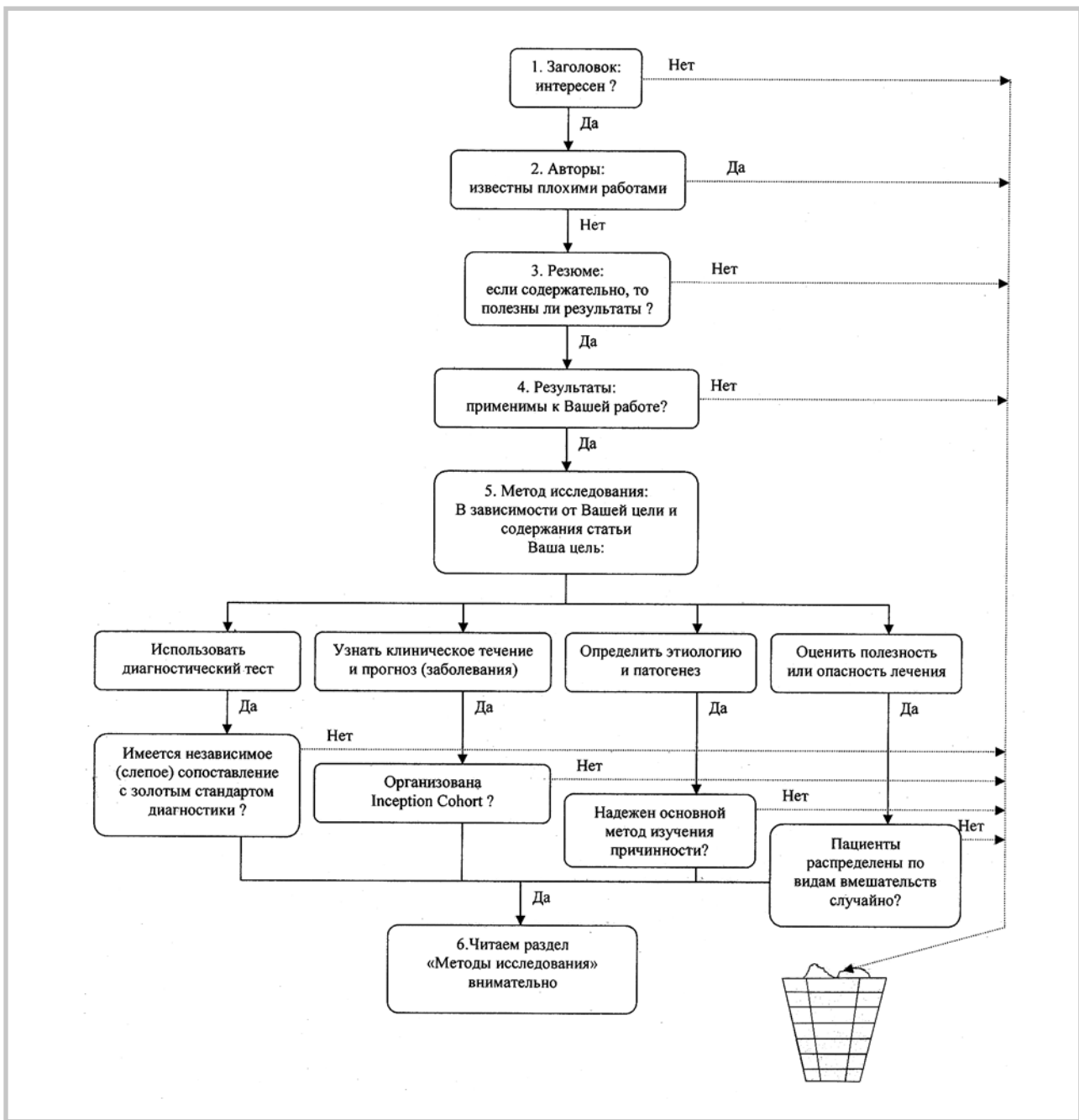
К сожалению, широкий круг врачей мало знаком с методами организации и проведения РККИ, хотя эти знания чрезвычайно необходимы как для медиков, проводящих исследование, так и для врачей, знакомящихся с его результатами в печати. Научные сотрудники и врачи лечебно-профилактических учреждений различного профиля должны быть ознакомлены с принципами организации контролируемых испытаний, требованиями и условиями их проведения, так как немаловажным фактором, влияющим на качество проведенного анализа, является количество пациентов, набранных в исследование. Для быстрого набора наибольшего числа больных работа должна проводиться не одним институтом и/или практическим учреждением, а несколькими, т.е. кооперативно.

Все новые методы лечения, профилактики или диагностики, согласно современным западным стандартам, не могут быть признаны без обязательной тщательной проверки в ходе РККИ. Этот подход сильно отличается от отечественной практики. Так, при анализе 446 клинических работ по применению гипербарической оксигенации, получившей широкое распространение в нашей стране, выяснилось, что только 5,6% из них были с группой контроля, а рандомизация и плацебо-контроль не проводились ни в одной работе [2].

Завершающим атрибутом любого исследования независимо от его результатов должна быть публикация в медицинском журнале. Стандартная структура научного сообщения включает следующие разделы:

- Реферат
- Введение
- История вопроса
- Обоснование исследования
- Метод исследования
- Организация исследования
- Исследуемая выборка больных
- Вмешательство (диагностика или лечение)
- Распределение вмешательств
- Список осложнений
- Методы статистического анализа данных
- Результаты исследования
- Обсуждение
- Выводы
- Литература

Журналы являются зеркалом медицинской практики, в котором отражаются самые передовые итоги врачебной деятельности. Число журналов велико, а статьи в них разнородны и иногда кажутся интересными только самому автору. Количество научных работников и объем научной литературы в мире растут быстро, а объем знаний — медленно. Такая закономерность существует, несмотря на



Алгоритм анализа журнальной статьи

стремление исследователей публиковаться все больше и больше. Это обстоятельство побудило западных ученых к созданию “Журнала невоспроизводимых результатов”, который в 1992 г. наградила “антинобелевской премией” специалиста по кристаллографии как “самого неутомимого автора научных работ”, опубликовавшего за 10 лет (с 1981 по 1990 г.) 948 научных статей (т.е. в среднем 1 статья каждые 3,9 дня) (<http://www.improbable.com>).

К сожалению, многие врачи попросту незнакомы с методами статистического анализа и понятием

о качестве медицинских публикаций. В результате часть работ в российских хирургических журналах относится к разряду научной публицистики. Большинство практических врачей не владеют принципами критической оценки публикаций, предпочитая быстрые и простые ответы на возникающие вопросы. Медицинские руководства в виде поваренных книг с однозначными и простыми рецептами имеют привлекательность, так как позволяют быстро получить информацию. Принципы доказательной медицины требуют дополнительных затрат времени и

сил, но они позволяют критически взглянуть на проблему, оценить степень достоверности полученных результатов, составить личное мнение. Канадская группа по ЕВМ разработала алгоритм для анализа журнальных статей [14] (см. схему).

Учитывая сложность организации, проведения и анализа РККИ, их инициатором обычно выступают либо фармакологические компании, либо государство. Для решения вопросов, имеющих прямое отношение к локальным лечебным процессам, инициаторами проведения РККИ могут выступать сами медицинские учреждения. Во многих университетах западных стран для организации и материально-финансовой поддержки существуют специальные фонды.

Проведение рандомизированных исследований в хирургии сталкивается с особыми сложностями. Хотя основные принципы в методологии проведения исследований справедливы и для хирургии, существуют субъективные и объективные ограничения. В подробном анализе М. Solomon и соавт. обнаружили лишь 202 рандомизированных клинических исследования в области хирургии, опубликованных к 1990 г. Интересен тот факт, что 76% этих исследований были направлены на сравнение вариантов терапевтического лечения у хирургической группы больных и только 18% сравнивали между собой хирургические методы и 6% проводили сравнение хирургического и терапевтического лечения [18]. Тому существуют определенные причины.

С исторической точки зрения, хирургия не нуждалась в проведении рандомизированных исследований. После введения анестезии, асептики и антисептики хирургия получила мощный толчок для развития. Таким образом, многие применяющиеся сегодня операции (в отличие от современных лекарственных препаратов) были введены в практику еще задолго до начала эры рандомизированных исследований. Когда лечение становится стандартом помощи, его крайне сложно сравнивать с плацебо. В редких случаях преимущества варианта лечения столь очевидны [8], что проведение исследования становится неэтичным, но чаще именно наличие предпочтений у пациентов и врачей делает исследование невозможным. В тех областях хирургии, которые развивались после 1950 г., таких как сердечно-сосудистая хирургия, трансплантация, ортопедия и нейрохирургия, качество научных работ гораздо выше. Однако и в “запретной зоне” стандартов при тщательном анализе можно обнаружить участки, которые требуют проверки в ходе рандомизированных исследований.

Существует вероятность того, что врачи могут игнорировать доказательства, если это угрожает их личным интересам. Это хорошо показало внедрение лапароскопической холецистэктомии. На конференции, проведенной в 1994 г., было представлено

много сообщений об увеличении частоты повреждения желчных протоков в ходе лапароскопических операций [16]. Выявленные преимущества были значительно меньше недостатков, однако от проведения рандомизированных клинических исследований вынуждены были отказаться, так как методика уже широко вошла в практику. Таким образом, стремление хирургов внедрить данный новый метод лечения было связано не столько с интересами больного, сколько с собственными коммерческими интересами. Но и в этих ситуациях существуют специальные методы статистического анализа (CUSUM, CRAM и др.), способные выявить недостатки методов и помочь отстоять позицию необходимости проведения исследования [20]. Зачастую исследователи заранее настроены на получение определенных выводов. Мотивы могут быть разными: защита собственной разработки, отстаивание интересов отдельной научной школы, слепая вера в преимущества конкретного метода и др. Борьба с этим сложно. Только общественное мнение, открытость и общедоступность данных по материалам и методам исследования, строгий контроль со стороны редакционных коллегий дают возможность получения выводов, основанных на реальной и действительно достоверной информации.

Нельзя обойти вниманием вопросы подготовки к проведению РККИ, поскольку именно в хирургии особое значение приобретает так называемый фактор обучения. Некоторые авторы предлагают начинать рандомизированное исследование с первого больного [10]. Сложно с этим согласиться, так как операции представляют собой сложные манипуляции, качество проведения которых требует неоднократных повторений. В период обучения больше вероятность ошибок и осложнений, что сильно отличает хирургию от терапии [9]. Следует учитывать эту особенность, например начинать рандомизацию только по прошествии определенного периода обучения хирургов методике [17]. Следующая особенность представлена различиями техники одной и той же операции, что может быть устранено четкостью описания метода, документацией всех возможных вариантов, контролем с использованием фото- и видеоаппаратуры.

Чрезвычайно сложно выполнить в хирургии исследование с так называемым слепым дизайном. Отсутствие подобного варианта проведения работы мало влияет на такой результат лечения, как смертность, но для оценки субъективных результатов со стороны пациента (например, оценка боли, слабости, удовлетворения лечением, восстановления работоспособности) и со стороны хирурга (например, продолжительность пребывания в стационаре, оценка успешности операции) может иметь очень существенное значение. Оценка полученных результатов специалистом, не имеющим представле-

ния о первичном выборе процедуры, позволяет уменьшить вероятность ошибочных выводов [19].

Плацебо является основой рандомизированных исследований в терапии, но применение его в хирургии в настоящее время невозможно, хотя так называемый “эффект плацебо” и в этой ситуации исключить нельзя. Хорошо известный пример данного эффекта был опубликован в 1959 г. Для того, чтобы доказать эффективность перевязки внутренней грудной артерии при лечении стенокардии, в ходе рандомизированного исследования выполнялась ложная операция. Хирурга информировали непосредственно перед операцией, должен он проводить перевязку или нет. В завершении исследования все пациенты (с перевязкой или без перевязки) сообщили о значительном улучшении самочувствия [11].

С примерами использования ненадежной, ненаучной медицинской информации и пациенты, и врачи сталкиваются ежедневно. Научно обоснованная медицинская практика учит врача искусству

критического анализа информации, умению соотносить результаты исследования с конкретной клинической ситуацией. Для современного врача навыки критической оценки столь же важны и необходимы, как, например, умение собрать анамнез заболевания. Внедрение научно обоснованной медицинской практики имеет еще и экономический аспект. Даже в высокоразвитых странах ресурсы, выделяемые обществом на здравоохранение, ограничены. Важно направлять эти ресурсы на развитие методов профилактики, диагностики и лечения, практическая польза которых подтверждена исследованиями, удовлетворяющими критериям научно обоснованной медицинской практики. Положительное восприятие изложенных принципов доказательной медицины даст возможность увеличить число исследований. Кооперирование разных учреждений будет способствовать расширению круга исследователей, более быстрому набору результатов, преодолению трудностей и, наконец, повышению качества лечения хирургических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бащинский С.Е. Международный журнал медицинской практики 2005; 1: 32—36.
2. Боборыкин В.М., Нугманова Д.С. Материалы Национальной конференции Казахстана по качеству медицинской помощи, 15—16 мая, 1996; 77—80.
3. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М: Медиа Сфера 2001.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М: Практика 1999; 460.
5. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М: Медицина 1985.
6. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Д.Ю. Украинский медицинский часопис 2001; 5.
7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клин эпидемиол. М: Медиа Сфера 1998.
8. Black N. BMJ 1996; 312: 1215—1218.
9. Vonenkamp J.J. et al. Lancet 1995; 345: 745—748.
10. Chalmers T.C. Med Clin North Am 1975; 59: 1035—1038.
11. Cobb L.A. N Engl J Med 1959; 260: 1115—1118.
12. Dziri C. World J Surg 2005; 29: 545—546.
13. Eastern Cooperative Oncology Group: www.ecog.org.
14. How to read clinical journals: to learn about a diagnostic test. Can Med Ass J 1981; 124: 703—710.
15. Lacaine F. World J Surg 2005; 29: 588—591.
16. Neugebauer E. et al. Surg Endosc 1995; 9: 550—563.
17. Ramsay C.R. et al. Health Technology Assess 2001; 5: 1—79.
18. Solomon M.J. et al. Surgery 115: 707—712.
19. Van Der Linden W. Surgery 1980; 7: 258—262.
20. Van Rij A.M. et al. Br J Surg 1995; 82: 1500—1503.

Поступила 21.06.07