

КАК ГРАМОТНО СПЛАНИРОВАТЬ НАУЧНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, НАПИСАТЬ СТАТЬЮ И ВЫЛЕЧИТЬ ПАЦИЕНТА, СОГЛАСНО МЕЖДУНАРОДНЫМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ?

Плаксина А.Н., Мухаметшин Р.Ф.

*ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум»
ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1»*

В статье расставлены акценты на наиболее важные этапы в планировании и построении дизайна медицинских исследований. Приведены примеры типичных ошибок и стереотипных мнений при проведении научных работ, а также представлены варианты отечественных и зарубежных исследований. Статья содержит полезную информацию для авторов, планирующих к подаче в печать результаты своих научных изысканий.

Ключевые слова: доказательная медицина, дизайн научной работы, Кохрейновская база данных.

How we should plan scientific medical study, write article and cure of patient, in accordance with international guidelines?

Plaxina A., Mukhametshin R.

*Scientific and Practical Center "Bonum", Ekaterinburg
Regional children hospital#1*

The article describes methodological approach to design of medical research. The main mistakes and stereotypes meanings are considered in this report. The paper is useful for authors, who are planning to publish the results of scientific investigations.

Keywords: evidence-based medicine, design of science study, Cochrane Collaboration.

Являясь редактором журнала, одному из авторов данной статьи приходится анализировать качество научных статей, подаваемых к публикации. Попытаемся в данном обзоре подчеркнуть то, на что необходимо обратить внимание при планировании и проведении медицинских исследований, при публикации статей, а также на злободневные ошибки во взглядах врачей, повышающих квалификацию на курсах тематического усовершенствования и профессиональной

переподготовки, в силу наличия опыта преподавания.

«Корень зла», как нам представляется, лежит именно в подходе к медицинской науке, в том, как она воспринимается врачами и какую роль выполняет. Активное и сознательное разделение практической медицины и медицинской науки (явление беспрецедентное для цивилизованных стран), происходящее в нашей стране по сей день, ещё более усугубляет ситуацию. С одной стороны есть медицинская «наука»,

придумывающая и доказывающая просто удивительно абсурдные и бесполезные вещи, а с другой - информационный вакуум (сознательно поддерживаемый многими практическими врачами) и нежелание изучать и анализировать повседневную медицинскую практику.

Именно нежелание знать, косность мышления и отрицание обоснованности и доказательности применяемых методов в клинической практике опасно и разрушительно, в том числе и для пациентов. «Не думающий врач» не пытается искать ответы на свои вопросы (во вполне доступных источниках), он в лучшем случае лениво ждет, когда учёные от медицины придумают, как быть дальше, в худшем признает только свой многолетний опыт. У многих врачей нет достаточной мотивации, чтобы менять свои привычки. В доказательной медицине же индивидуальный врачебный опыт и мнение экспертов или "авторитетов", рассматриваются как не имеющие достаточной научной основы с позиции "золотого стандарта" - рандомизированных контролируемых исследований [1].

Печально, что зачастую дизайн медицинских и диссертационных исследований начинается, когда набрана определенная группа пациентов, и будущий кандидат на ученую степень активно принимается «шаманить» над

материалом, подразделяя его на удобные группы, с целью получения максимально приближенных результатов к выгодной для работы гипотезе. Научные работники даже не осведомлены о том, что существует, так называемая, мощность выборки, которая определяет объем потенциальной работы, ее репрезентативность, экстраполяцию результатов на популяцию. При планировании дизайна клинического исследования обязательным является расчёт необходимого размера выборки, основанного на ожидаемой величине эффекта. Этот объём выборки должен обеспечивать заданную мощность исследования. Относительно легко выбрать мощность и уровень значимости критерия, однако, труднее определиться в необходимости оценки силы эффекта и вариации числовой переменной до того, как отобраны данные.

При планировании работы не уделяется должного внимания таким первостепенным, основополагающим этапам, как прохождение этического комитета и защита персональных данных. В соответствие с законом «О персональных данных» (Выписка из Федерального закона Российской Федерации от 27 июля 2006 г. N 152-ФЗ «О персональных данных») при проведении научных исследований в педиатрии родители, в качестве законных

представителей детей, обязаны заполнять информированное согласие в трех экземплярах, форма и структура которого должны быть одобрены локальным этическим комитетом, что необходимо удостоверить выпиской из приказа лечебного и академического учреждения. Данный документ, чаще всего, включает в себя добровольное согласие на осмотр ребенка и ознакомление с документацией медицинскими работниками исключительно в медицинских и научно-исследовательских целях, с учетом сохранения врачебной тайны; разрешение на хранение и обработку персональной информации в автоматизированной базе данных (регистр), где информация может использоваться в форме, идентифицируемой только кодом, исключительно в медицинских и научных целях, с учетом сохранения врачебной тайны и соблюдения нормативно-правовых документов РФ, а также согласие на проведение каких-либо методов исследования.

Для ознакомления пациента и/или родителей пациента исследователю с целью улучшения комплаентности возможно предоставить «Памятку пациента», где отражены в доступной для немедицинских лиц форме основные положения предстоящей научной-практической работы, В процессе информированного согласия

уполномоченный врач-исследователь обязан детально объяснить потенциальному участнику цель исследования, как оно будет проходить, какие визиты и процедуры потребуются, какие возможны риски и преимущества лично для пациента, какие есть варианты лечения без участия в исследовании.

Выбор контрольной точки (конечная точка, англ. - «endpoint») – ответственный и важный момент любого исследования. Контрольная точка может отражать значимые исходы («твердая, истинная конечная точка»), а также косвенные лабораторные показатели («суррогатная конечная точка»). Если тот или иной метод лечения показал своё влияние на ряд лабораторных показателей, необходимо задать исследователю вопрос, а как эти показатели связаны с исходом, как они на него влияют либо коррелируют с ним. Доказательность предполагает оперирование значимыми исходами – летальность, выживаемость, длительность ИВЛ, потребность в тех или иных методах терапии и т.д. Нередко для проведения подобных исследований привлекаются тысячи и десятки тысяч больных, в разных научных центрах и странах. Это необходимо для того, что бы свести к минимуму риск ошибки, связанной с неоднородностью популяции и возможными личными предпочтениями исследователя.

Общеизвестно, что только эксперимент может показать что в науке истинно. Чем тщательнее он поставлен, тем выше вероятность, что его результаты обусловлены реально существующей связью между явлениями, а не артефактом и не случайным стечением обстоятельств. Воспроизводимость (валидность) - одно из важнейших условий объективности данных. Поэтому крайне необходимо упоминать в разделе «Материалы и методы» что служило ограничением исследования (пример: отсутствие желания родителей информировать о способе зачатия ребенка, смена телефонного номера и местожительства), на какую популяцию должны экстраполироваться полученные результаты (пример: бесплодные пары, имеющие синдром потери плода и зачавшие беременность с помощью применения вспомогательных репродуктивных технологий), и каковы потери исследования (пример: потери составили 2,5 %, что являлось допустимым для продолжения исследования и адекватной оценки данных).

Эпидемиологию исследования, методологическую основу доказательной медицины, преподают далеко не во всех медицинских ВУЗах, поэтому, зачастую, практикующий врач по наитию пытается «изобразить» подобие клинического

исследования. По – мнению С.Б. Бащинского [2], клиническое исследование трудно отнести к "чистому эксперименту". Объектом изучения является пациент, который волен сам определять свои поступки, а экспериментатор - врач с личным профессиональным опытом, склонностями и подчас ошибочными суждениями. Именно поэтому в клинических исследованиях всегда заложена опасность систематических ошибок (предвзятости в отборе групп пациентов, распределении пациентов между группами, выбор «удобных» исследователю ретроспективных данных), избежать которых, можно лишь следуя четким научным принципам.

В наиболее полной мере таким принципам отвечают рандомизированные контролируемые клинические исследования, подразумевающие собой специальный вид исследований, условия проведения которых (отбор группы вмешательства, характер вмешательства, ограничения наблюдений и оценка исходов) обеспечивают устранение систематических ошибок. Рандомизация - процедура, обеспечивающая случайное распределение больных в основную и контрольную группы, с целью уменьшения вероятности систематических ошибок из-за различий групп по каким-либо признакам, следя при этом, чтобы группы

не различались по параметрам, влияющим на исход заболевания. Рандомизация предполагает непредсказуемый характер распределения больных на группы (исследователь не может предугадать, в какую группу попадет следующий больной), в том числе, дабы исключить эффект Хотторна, состоящий в том, что новизна, интерес к эксперименту или повышенное внимание к исследуемому вопросу приводит к искаженному, слишком благоприятному исходу эксперимента.

За рубежом разработаны клинические рекомендации, протоколы лечения, согласно проведенным ранее контролируемым клиническим испытаниям. Многочисленные примеры убеждают нас в том, что воздействия, которые теоретически должны обеспечивать лечебный эффект, на самом деле не работают. Ярким примером является использование альбумина, в том числе, и в педиатрической практике. Альбумин – один из тех препаратов, применение которых «обоснованно патогенетически» при огромном перечне заболеваний (шок различного генеза, ожоговая болезнь и т.д.), в том числе и у новорождённых (поводом считалось даже бессимптомная гипопротеинемия). Подобная практика была очень распространена в 70-80-е годы. К великому сожалению в отечественной

медицине по-прежнему немало приверженцев «альбумина». Проведенный в 1998 году крупный мета-анализ [3] продемонстрировал следующие интересные результаты (приведён риск летального исхода, а в скобках – 95% доверительный интервал). Относительный риск смерти в группе лиц леченных альбумином - 1,46 (0,95- 2,22), при гипоальбуминемии - 1,69 (1,07-2,67), ожогах - 2,40 (1,11-5,19). Другими словами, если в терапии вышеперечисленных состояний использовался альбумин, это приводило к повышению летальности соответственно в 1,46, 1,69 и 2,4 раза. Шесть дополнительных смертей в группе лиц, леченных альбумином или одна дополнительная смерть на 17 пролеченных больных. Впечатляющие результаты. Как итог – единственное показание к применению альбумина (Европейское общество гастроэнтерологов) – гипоальбуминемия при циррозе печени. Это ярчайший пример того, как опасно опираться в своей терапевтической стратегии и тактике исключительно на теорию, чем очень грешит отечественная медицина.

Если не предполагается проведение процедуры рандомизации, то одним из вариантов качественного планирования и получения истинного результата является исследование «случай-контроль».

Приведем пример дизайна одного из таких исследований [4].

Наличие конфаундеров (факторы, воздействия которых смещают результаты исследования) усложняет анализ здоровья, наведенного исключительно влиянием вспомогательных технологий. Максимальное сопоставление «на входе в исследование», рафинирование групп позволит оценить в большей степени воздействие метода вспомогательной репродукции на здоровье детей «на выходе из исследования», а не патологического течения беременности и преждевременных родов. Общеизвестно влияние соматического статуса, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза на состояние здоровья детей. Так же существуют и гендерные особенности предрасположенности, этиологической значимости и патогенеза какой-либо приоритетной патологии. Необходимо формирование контрольной группы одновременно с основной, во избежание хронологической ошибки. Контрольная группа детей была подобрана согласно критериям, рекомендованным мета-анализами, парно-сопряженным методом одновременно с основной группой, в амбулаторной сети детских поликлиник г.Екатеринбурга, в количестве 65 человек, сопоставимая с основной, по следующим параметрам: возраст, соматическая

патология и паритет матери, социальное положение и целостность семьи, плодность, тип плацентации, способ родоразрешения, гестационный возраст, антропометрические данные и пол ребенка. Именно сопоставление по данным параметрам позволило адекватно оценить исследуемые группы и получить достоверные результаты о состоянии здоровья детей.

В подобных исследованиях необходимо взвешенно подходить к выбору статистического метода, так как, чаще всего, данные являются связанными, и не подлежат оценке пресловутым параметрическим критерием Стьюдента.

Столь частое, совсем не по назначению, применение вышеупомянутого критерия обусловлено тем, что термин «статистика» для практикующего врача является более чем непонятным. Существующая литература в большинстве своем ориентирована на людей, имеющих математическое или техническое образование, и практически недоступна специалистам с медицинским или биологическим образованием. Все это приводит к тому, что исследователи боятся использовать статистические методы, а если и используют, то на уровне «шаманских заклинаний», особо не понимая, что и как надо делать, что они делают и какие результаты получают [5]. Пытаясь исключить свое участие в этом

непостижимом процессе, в лучшем случае, данные подлежат работе математика, занимающегося статистическим анализом. Однако, человеку с математическим образованием не важна клиническая значимость результатов работы. Даже при статистически достоверных результатах необходимо интерпретировать полученные данные в реальности с их клиническим применением. На самом деле большинство клинических исследований спланировано для выявления статистически значимого различия между группой лечения и контрольной группой. Для регистрации новых препаратов государственными органами (FDA, EMEA) достаточно наличия только статистически значимого различия. Фармакологические компании включают в исследование огромное число пациентов, чтобы обеспечить статистическую значимость различий между исследуемым продуктом и контролем. При этом сама величина этого различия может быть незначительной или недостаточной, чтобы обосновать высокую цену и нового препарата и риск новых побочных эффектов. Например, исследование, на основании которого эрлотиниб (Тарцева) был одобрен для лечения рака поджелудочной железы, выявило 10 дней преимущества в медиане выживаемости. Это преимущество было статистически значимым и препарат был зарегистрирован. Авторы отмечают, что

фармкомпания стремятся доказать в исследованиях не клинически важное различие, а то минимальное различие, которое возможно показать исходя из размера исследуемой группы, а следовательно бюджета исследования. По мнению авторов, следует использовать другой подход: доказывать различие в эффективности, которое клинически существенно и достаточно, чтобы компенсировать риск побочных эффектов и токсичность нового препарата. Величина этого различия должна заранее определяться в протоколе исследования. Джек Ли (J.Lee) в редакторском комментарии отметил, что этот подход призывает к новой парадигме в одобрении новых препаратов и должен заставить медиков и статистиков искать более надежные способы доказательств и оценки реальной пользы новых препаратов [6].

Идеальные клинические исследования должны базироваться на принципах «Good Clinical Practice» [7]. К великому сожалению, лишь чисто экспериментальные работы хоть, сколько ни будь методологически выверены. Большинство клинических исследований не имеют ни чётко оговорённой цели, ни критериев включения и исключения, ни понятного дизайна и, по всей видимости, корректируются по ходу работы, ориентируясь на получение

положительного результата. Предположения и гипотезы базируются лишь на теоретических соображениях и не имеют отражения в практике.

Количество проводимых в стране рандомизированных контролируемых испытаний ничтожно мало по сравнению с их распространенностью в развитых странах. Для значительной части авторов подобных научных работ главная цель — не поиск объективной научной истины, а получение ученой степени. С другой стороны, у нас «не принято» говорить об отрицательных результатах, в то время как это тоже результат. Авторы стремятся опубликовать положительные результаты, и нередко исследование сознательно или бессознательно меняется в пользу «нужного» результата. Недостаточная достоверность значительной части публикуемых в России научных работ, посвященных проблемам медицины, ведет к дезинформации практикующих врачей относительно клинической ценности некоторых методов лечения. Отечественная медицинская наука не выполняет своей главной функции, которая заключается в создании

адекватной научной основы для деятельности практического здравоохранения [8].

Заключение

Авторы глубоко убеждены, что медицина не «шаманство», не свод суеверий и домыслов, а наука с экспериментальным подходом к исследуемому объекту и вероятностной оценкой результата. Невозможно заниматься наукой и не быть при этом практикующим врачом, невозможно, работая в практической медицине, не заниматься постоянно анализом, изучением тех проблем, с которыми работаешь.

Наиболее выгодным является симбиоз врача-исследователя, ознакомленного с медицинской статистикой, и математика, имеющего практический опыт в медицинских работах. Только благодаря такой гармоничной команде будет достигнут клинически значимый и полезный для практического здравоохранения статистически достоверный результат.

Список литературы

1. Доказательная медицина И.А. Красильников, Л.П. Зуева, Е.Н. Колосовская, Б.И. Асланов / Санкт-Петербургский Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербургская медицинская академия им. И.И. Мечникова. – 2002. - 34 с.

2. Башинский С.Б. О необходимости научно-обоснованной медицинской практики / С.Б.Башинский // Evidence-based medicine и международный журнал медицинской практики URL: <http://www.likar.info/biblioteka/43243/> (дата обращения 12.03.2012).
3. Meta-analysis of albumin use in critically ill patients. – BMJ. – 1998. – Vol. 317. - P.235
4. Плаксина А.Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий: автореф. дис. ... канд.мед.наук: 14.01.09 / Плаксина Анна Николаевна – Екатеринбург, 2011. – 28 с.
5. Новиков Д.А. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типичные случаи). / Д.А. Новиков, В.В. Новочадов - Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2005. – 84 с.
6. URL: <http://clinical-trials.ru/news/50.html/> (дата обращения: 10.03.2012)
7. ГОСТ Р 52379-2005 Министерство Здравоохранения Российской Федерации Национальный Стандарт Российской Федерации Надлежащая Клиническая Практика Good Clinical Practice (GCP) Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. n 232-ст. URL: http://www.unico94.ru/official/docs/show/?id=526&main_id=526. (дата обращения 07.03.2012)
8. Власов В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов – Медиа Сфера, М. – 2001. – 392 с.

Плаксина Анна Николаевна – к.м.н., врач-неонатолог, руководитель Областного центра превентивных технологий в педиатрии, ответственный редактор ЭНИ «Системная интеграция в здравоохранении», г.Екатеринбург, 620149, ул. Бардина, 9а e-mail: plaxina@bonum.info