

Есть ли будущее у рандомизированных исследований в сердечно-сосудистой хирургии в РФ?

Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, И.В. Самородская
НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН

Именно под таким лозунгом по инициативе директора академика Л.А. Бокерия была организована секция «Рандомизированные исследования в сердечно-сосудистой хирургии» в мае 2002 г. в рамках VI Ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Участники секционного заседания констатировали, что сегодня в России научно-исследовательские институты или клинические службы практически не проводят собственные рандомизированные исследования (РИ).

Большинство исследований выполняется по заявкам фирм-изготовителей лекарственных препаратов и медицинской техники, а результаты исследований в итоге являются их полной собственностью. Такая ситуация способствует низкому качеству отечественных исследований по оценке эффективности лечения и использованию в здравоохранении преимущественно результатов зарубежных исследований. Рандомизированные исследования в кардиохирургии можно разделить на три подгруппы:

1. Сравнение эффективности лекарственных препаратов, применяемых во время операции и в период послеоперационного ведения больных.
2. Сравнение эффективности медицинских приборов и приспособлений.
3. Сравнение медицинских технологий (например, медикаментозного лечения аритмий и их хирургической коррекции).

Несмотря на то, что сегодня РИ считают во всем мире «золотым стандартом» качества исследований или доказательности полученных результатов, их проведение связано с достаточно широким кругом проблем. До сих пор не все в медицинском сообществе четко знают, когда и с какой целью необходимо проведение именно РИ, в чем их преимущества и недостатки.

РИ, как и любой вид клинических исследований, имеет свои преимущества, но в то же время они не дают ответы на все клинические вопросы. Остановимся на некоторых основных характеристиках РИ. Это один из множества видов клинических исследований, особая разновидность контролируемых исследований. В **контролируемых** нерандомизированных исследованиях разделение больных на группы осуществляется по усмотрению исследователя. Под словом «**контролируемые**» подразумевается, что при организации испытаний учтено (находится под контролем) действие факторов,

способных повлиять на результат исследования. Методика контролируемых исследований предполагает сравнение двух или более видов лечения в однородных по своим основным прогностическим характеристикам на момент начала лечения группах больных. Эффект оцениваемого вмешательства считают статистически доказанным только при соблюдении требований метода сравнения — сопоставлять результаты различных видов лечения в группах больных, идентичных по тем признакам, которые могут влиять на исход заболевания.

Конечно, никому не придет в голову организовать контролируемые или рандомизированные исследования для сравнения клинических исходов (например, по частоте реимплантаций электрокардиостимуляторов (ЭКС)) импортных и отечественных ЭКС, потому что благодаря адекватно созданной Центром хирургической и интервенционной аритмологии Минздрава РФ базе данных, не возникает вопрос: «Какой из ЭКС лучше?». В 90% случаев реимплантацию выполняли после установки пациенту отечественного ЭКС.

В то же время при отсутствии четко документированных различий по результатам, но значительном различии в стоимости (например, по выпускаемым видам отечественных ЭКС или клапанных протезов), целесообразность выполнения методологически корректных исследований достаточно высока.

Термин «**gandom**» (англ.) означает «сделанный или выбранный наугад, беспорядочный». Однако в научных исследованиях по сравнению эффективности разных видов лечения термин «**gandom**» обозначает именно случайность, а не беспорядочность. При беспорядочном, «лжеслучайном» выборе (разделении) испытуемых процесс невозможно описать с помощью формул, например при разделении больных на группы по номеру истории болезни, страхового полиса или дате рождения. В РИ вид лечения конкретному больному определяют

путем использования математического закона случайных чисел (с помощью компьютера или конверта) после того, как этот пациент включен в испытание.

Существует несколько методов рандомизации, обеспечивающих корректность формирования групп сравнения: последовательных номеров, метод адаптивной, блоковой рандомизации и т.д. Рандомизированные исследования делятся на открытые, слепые, двойные слепые и тройные слепые. Таким образом, сама процедура выбора метода и проведения рандомизации — сложный процесс. Поэтому планирование таких сложных исследований предпочтительно выполнять совместно со специалистом по биомедицинской статистике. Статистик участвует в организации исследования, сборе информации, распределении больных на группы, в рандомизированных исследованиях определяет метод лечения для пациента, выбор метода анализа и интерпретации полученных данных.

Проведение РИ в области сердечно-сосудистой хирургии — инновационная технология, требующая четкой работы всего процесса. РИ — это всегда проспективные исследования. Они могут быть одно- или многоцентровые, но в них всегда сравнивают два типа лечебных вмешательств (или плацебо). РИ не лишены недостатков. Одна из серьезных проблем — сложность отбора больных. Обычно в исследования, какими бы крупными они не были, можно включить только 4–8% больных из всей популяции с данным заболеванием. Это приводит к ограничениям в экстраполяции результатов на популяцию. Таким образом, доказанные в исследовании результаты можно распространять только на больных, идентичных по своим характеристикам тем, которые включены в рандомизированные исследования. РИ всегда влекут за собой психологическое неприятие (как со стороны врача, так и со стороны пациента) выбора метода лечения случайным образом. Кроме того, РИ связаны с временными и финансовыми затратами. Например, на составление одного протокола исследования может потребоваться от 6 до 12 мес. Финансирование необходимо для привлечения к работе специалистов-статистиков, постоянного обеспечения возможности использовать метод лечения, определенный во время процедуры рандомизации. Например, при сравнении двух клапанных протезов в наличии постоянно должны быть оба этих вида и тех размеров, которые указаны в протоколе исследования. Кроме того, фирмы-производители лекарственных препаратов могут оплачивать врачу «отбор» больных для исследования и корректное заполнение индивидуальной регистрационной карты.

Выводы, полученные в РИ, зависят от способа анализа полученных результатов: сам принцип РИ не исключает возможности статистических манипуляций с

полученными результатами. Результаты отдельных РИ могут значительно различаться, что зависит как от корректности методологии планирования и статистического анализа результатов, так и особенностей исследуемой популяции и технологии лечебно-диагностического процесса.

В процессе обсуждения вопроса о возможности и целесообразности проведения РИ в сердечно-сосудистой хирургии участники секции пришли к согласованному мнению о том, что необходимо для организации РИ:

1. Четкая ориентация на конечный результат, что выражается в четком формулировании цели исследования. Какие методы лечения врачи-исследователи хотят сравнить, чтобы доказать какой из методов лечения лучше и по каким критериям.
2. Финансирование необходимо для материально-технологического оснащения исследования, обеспечивающего доказанность полученных результатов.
3. Обучение врачей-исследователей технологии проведения РИ для четкой организации всего технологического процесса. Планирование исследования в соответствии с принципами GCP — утверждение протокола Ученым советом и Этическим комитетом — отбор больных в соответствии с критериями протокола — выбор метода лечения с помощью процедуры рандомизации — страхование пациента на случай возникновения нежелательных явлений — обеспечение возможности использовать метод лечения, определенный во время процедуры рандомизации, — корректное заполнение врачом-исследователем индивидуальной регистрационной карты — статистическая обработка данных независимым специалистом-статистиком — анализ полученных результатов.

Abstract

The randomized controlled trial is one of the simplest and most powerful tools to measure and compare the outcomes of two or more clinical interventions. One intervention is regarded as the standard of comparison or control. Participants receive the interventions in random order to ensure similarity of characteristics at the start of the comparison. Randomization itself can be achieved through a variety of procedures; moreover the order in which measurements are obtained can also be randomized. The realization of randomized controlled trial in cardiac surgeries requires precise work of all process. One of the serious problems is difficulty of patient selection. Usually in most researches, it is possible to include only 4–8% of patients from whole population with concrete disease. It leads to limitation for results extrapolation regarding whole population. Thus, the results, proved in research, can be distributed only to the patients identical on the characteristics which were included in trials. In other words the randomized controlled trial cannot answer all the questions of clinical practice.