



# «Верю – не верю», или Зачем практикующему врачу разбираться в научных публикациях



*В рамках VIII Международного конгресса по нейрореабилитации состоялся практический семинар, организованный при поддержке компании «ЭВЕР Нейро Фарма». Как отметил во вступительном слове председатель семинара, профессор кафедры фундаментальной и клинической неврологии медико-биологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Николай Анатольевич ШАМАЛОВ, современные практикующие врачи часто плохо представляют, откуда берутся те или иные результаты клинических исследований, и не умеют их интерпретировать. Именно поэтому возникла необходимость обсудить методологию клинических исследований и уровни их доказательности. На примере исследования SARS, посвященного оценке эффективности и безопасности терапии Церебролизином у постинсультных больных, эксперты продемонстрировали критический подход к анализу результатов исследований.*

## Что дает практикующему врачу экспериментальная наука

Доклинические исследования – это исследования фармакологических, токсических, фармацевтических свойств веществ, разработка новых форм лекарственных препаратов и тестирование лекарственных средств на моделях заболеваний. Зачем практикующему специалисту разбираться в экспериментальных исследованиях? Несколько важных аргументов привел доцент кафедры физических методов лечения и спортивной медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, к.м.н. Алексей Андреевич ШМОНИН. Прежде всего можно более детально изучить механизмы действия новых или уже известных лекарственных средств, их профиль безопаснос-

ти, комбинации и взаимодействия с другими препаратами. Кроме того, понимание экспериментальных исследований также способствует выбору схемы терапии – оптимального терапевтического и реабилитационного окна. Согласно правилам, лекарственное средство или новая технология экспериментально исследуется с использованием минимум трех видов животных. Как правило, церебральную ишемию моделируют в эксперименте на крысах, мышах, свиньях, собаках, кошках, обезьянах. Организм крысы близок человеческому организму по метаболизму и биохимии, мышь интересна как инструмент для генетических исследований, анатомическое строение свиней близко таковому у человека, по-

этому на них хорошо отрабатывать оперативные вмешательства. Обезьяны – это инструмент для исследования поведения, изучения конечной фазы доклинических исследований.

«Наша группа занимается изучением ишемии головного и спинного мозга. Мы не моделируем инсульт в том виде, какой он есть в клинической практике, мы моделируем определенный элемент, например окклюзию сосудов и реперфузию», – пояснил докладчик. Благодаря эксперименту был выявлен эффект «краевой реперфузии» при длительной окклюзии средней мозговой артерии у крысы. На модели фокальной ишемии было показано, что ранее ишемическое прекондиционирование обладает способностью уменьшать размеры зоны нарушения перфузии. Таким образом, проведенные исследования



## Практический семинар компании «ЭВЕР Нейро Фарма»

позволили расширить представления о механизмах формирования ишемического повреждения. Существуют самые разные технологии оценки повреждения мозга у животных с экспериментальным инсультом. Хорошо известна методика витальной окраски срезов (2–3 мм) головного мозга крысы 1,5%-ным хлоридом трифенилтетразолия. Магнитно-резонансная томография на «человеческом» томографе (1,5 тесла) не применяется в качестве метода диагностики у крысы с инсультом в силу большой мощности аппарата и плохой разрешающей способности для столь мелкой особи. Для оценки скорости кровотока в мозговой артерии можно провести доплерографию. Современным направлением в диагностике является оценка выраженности неврологического дефицита у крыс с экспериментальным ишемическим инсультом по шкале Garcia, которая считается наиболее видоспецифичной. Особый интерес представляет тест обращения с вермишелью (Vermicelli Handling Test), с помощью которого сначала отбираются наиболее типичные особи, которым моделируют инсульт, проводят лекарственную терапию с последующим тестированием вариантов активности. В экспериментальных исследованиях используются и нейрофизиологические методики. Например, метод исследования электрической реакции мозга и нервной системы в целом на слуховые раздражители позволяет оценить сохранность структур слухового анализатора на различных уровнях. Важным аспектом является контроль артериального давления на протяжении всего опыта – падение артериального давления у крысы или мыши приводит к большему размеру инфаркта. Применяются разные методы регистрации артериального давления, в частности неинвазивный метод с использованием аппаратного комплекса, включающего

и хвостовые манжеты различных диаметров. Каковы основные достижения экспериментальной неврологии на данный момент? Прежде всего были разработаны и внедрены в клиническую практику препараты для тромболитической терапии (алтеплаза), препараты для лечения рассеянного склероза (глацирамера ацетат). Именно в доклинических исследованиях было впервые получено доказательство нейропротективного эффекта Церебролизина, который сейчас включен в клинические рекомендации как препарат для лечения когнитивных нарушений и ишемического инсульта. К сожалению, есть и неудачи. Проведены тысячи доклинических исследований многочисленных нейропротекторов, которые так и не дошли до уровня клинических рекомендаций и использования в рутинной практике. Примером тому могут служить NXU059, магнезия, которые, по данным клинических исследований, не продемонстрировали высоких положительных результатов или убедительного профиля безопасности. А.А. Шмонин привел в пример собственное исследование по изучению нейропротективного действия мельдония при экспериментальном ишемическом инсульте у крыс. Было показано, что препарат не работает как нейропротектор и с точки зрения дальнейших исследований не интересен. Значительное число препаратов, которые были успешны в доклинических исследованиях, не подтвердили свое действие в больших клинических испытаниях. По мнению ведущих европейских экспертов, причины неудач следует искать в низком качестве исследований, отсутствии единой методологии и единых стандартов исследований, а также в субъективном факторе и нежелании публиковать негативные результаты. Что поможет разрешить сложившийся кризис в отношении транс-



Доцент, к.м.н.  
А.А. Шмонин

ляционных исследований и переноса данных из доклинических в клинические? Во-первых, следование стандартам надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice) в отношении содержания и разведения животных, устройства лабораторий, правил утилизации, ветеринарного контроля, транспортировки и стандартных операционных процедур. Во-вторых, внедрение многоцентровых рандомизированных доклинических исследований, аналогичных клиническим исследованиям фазы III, с единым центром управления и научным координатором, дизайном и стандартным подходом, системой сбора данных, рандомизацией и залеплением исследователей.

Таким образом, экспериментальные исследования позволяют выявить те молекулы, которые могут быть эффективны и безопасны в клинической практике. Чтение статей об экспериментальных исследованиях способствует информированию о возможных взаимодействиях лекарственных средств, их комбинациях, о плейотропных и нежелательных явлениях. «Технологии трансляционных медицинских исследований позволяют клиницисту ставить задачу перед экспериментатором, а экспериментатору – приоткрывать тайны действия лекарственных препаратов», – отметил А.А. Шмонин, завершая выступление.



К.м.н.  
А.М. Алашеев

**М**етодология научных исследований – это способ избежать ошибок и отделить случайное от закономерного. По мнению заведующего неврологическим отделением для лечения больных с нарушениями мозгового кровообращения Свердловской клинической больницы № 1, к.м.н. Андрея Марисовича АЛАШЕЕВА, зная методологию клинических исследований, можно оценить качество публикации, а следовательно, иметь аргументированное мнение о представленных в ней данных. Безусловно, между идеальным экспериментом и клиническим исследованием существуют определенные отличия. Если в идеальном эксперименте все участники одинаковы и одинаково наблюдаются, то в клиническом исследовании участники разные и в любой момент могут отказаться от дальнейшего лечения. В идеальном эксперименте ошибка измерения мала в сравнении с эффектом вмешательства, в клиническом исследовании ошибка может быть больше наблюдаемого эффекта, а оценка часто затруднительна и субъективна.

Различают случайные и системные ошибки. Системные – это ошибки отбора и информации. Выделяют пять основных ошибок, связанных с отбором:

- 1) добровольное участие в исследовании (более охотно участвуют лица с какими-либо патологиями);
- 2) отказ от участия (менее охотно участвуют лица с какими-либо болезнями);

### Общая методология клинических исследований

- 3) наблюдение в специализированных центрах (в исследование включаются пациенты с тяжелыми, нетипичными формами заболевания, не отражающие реальное положение дел в популяции);
- 4) согласие на длительное наблюдение (с течением времени возрастает вероятность того, что пациенты будут отказываться от дальнейшего наблюдения);
- 5) «выход» пациента из-под наблюдения (при высокой частоте выбывания возникает опасность, что выбывшие отличаются от оставшихся в исследовании).

Ошибки информации подразделяются на ошибки воспоминаний (больные чаще всего помнят негативные моменты прошлого), ошибки исследователя (в силу различий в квалификации и отсутствия единого протокола), ошибки метода (использование разных методов исследования одного и того же показателя может привести к ложным различиям).

Для того чтобы избежать ошибок отбора, прежде всего нужно обеспечить всем членам популяции равные шансы попасть в исследование, мотивировать пациентов к участию, любыми способами добиваться высокой вовлеченности и низкого выбывания. Ошибки информации контролируются максимальным использованием объективных методов оценки и стандартизированным единым протоколом обследования. Если не удалось проконтролировать ошибку, это должно быть указано в публикации.

По словам А.М. Алашеева, в публикациях должно быть уделено особое внимание описанию исследуемой популяции и методу формирования выборки, поскольку специалистов прежде всего интересует возможность переноса полученного опыта на своих пациентов. Выборка есть процесс, в результате которого субъект из доступной популяции становится участником исследования. Репрезентативность выборки

достигается путем тщательного определения критериев включения (характеристики, четко определяющие тех, кто в целевой популяции) и невключения (тех, кто не в целевой популяции). Процесс отбора участников исследования должен быть таким, чтобы исследуемая популяция была случайной выборкой из доступной популяции.

При случайной выборке каждый пациент имеет равный шанс в нее попасть. При систематической выборке субъекты выбираются из списка через равные интервалы. Кластерная выборка подразумевает случайную выборку из кластеров субъектов. При стратифицированной выборке популяция делится на подгруппы (страты) и из каждой страты делается случайная выборка. Выборка должна быть достаточной для выявления ожидаемого эффекта, реальной и оправданной по соотношению вреда и пользы для участников исследования.

Конечная точка исследования – это всегда математически выраженная цель исследования, она описывается на языке, доступном для статистического расчета и количественного выражения. Она должна быть исчислима, измерима и выражать основной клинически значимый показатель. Первичная конечная точка всегда одна, остальные точки – вторичные, они не определяют успех или неудачу исследования.

Дизайн исследования – это попытка избежать систематических ошибок, минимизировав случайные, и обеспечить обобщаемость результатов исследования. Если изучается этиология, то исследование должно проводиться по типу «случай – контроль», когда пациенты сравниваются с относительно здоровыми людьми, сходными по основным характеристикам. Изучение методов диагностики выполняется путем сравнения нового диагностического метода с золотым стандартом. При оценке эффективности лечения проводится клиническое исследование (сравне-



## Практический семинар компании «ЭВЕР Нейро Фарма»

ние двух и более групп пациентов, отличающихся по методам лечения), а при изучении прогноза – когортное исследование (изучение групп пациентов/здоровых лиц с фактором риска вплоть до развития у них определенного исхода).

Согласно классификации, клинические исследования подразделяются на неэкспериментальные (когортные, одномоментные поперечные, случай – контроль) и экспериментальные, которые бывают неконтролируемые и контролируемые (параллельные, перекрестные).

Рандомизация представляет собой процесс распределения участников по группам случайным образом, с целью устранить возможные систематические ошибки, связанные с субъективностью отбора и распределением пациентов по группам. Она бывает простая, блоковая с одинаковым размером блока и блоковая с неодинаковым размером блока.

Наблюдение контрольной группы (отсутствие лечения, стандартное лечение и плацебо) позволяет сбалансировать влияние прочих факторов на изучаемый исход.

Качественное исследование подразумевает заслепление (сокрытие информации о том, какое лечение в рамках исследования получает пациент). По степени заслепления (маскирование (лечение известно пациенту и врачу), одностороннее (исследователь осведомлен о назначенном лечении, а пациент нет или наоборот), двойное (ни пациент, ни исследователь не знают о типе лечения)).

Несмотря на пользу, получаемую в результате проведения клинических исследований и направленную на совершенствование здравоохранения, нельзя пренебрегать безопасностью, благополучием и свободой выбора каждого отдельного участника исследования. Очевидна

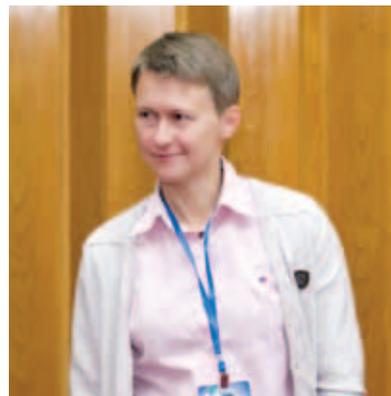
необходимость соблюдения этических аспектов клинических исследований, подразумевающих добровольность участия, недопустимость применения плацебо при доказанном способе лечения и однократную публикацию как положительных, так и отрицательных результатов. Существующие стандарты предоставляют возможность быть опубликованными в тех или иных журналах, в зависимости от качества результатов проведенных исследований. В этой связи практикующему специалисту следует обращать внимание на журналы с высоким импакт-фактором, где, как правило, публикуются интересные исследования высокого качества, проведенные в соответствии с принятым стандартом. Желательно, чтобы исследование было включено в регистр клинических исследований, который есть и в России.

### Как и зачем читать научные статьи. Уровни доказательности и критический анализ результатов исследований

**В** мире ежегодно публикуется около 2 млн научных медицинских статей, не считая материалов многочисленных национальных и международных конференций, книг и т.д. Как практикующему врачу ориентироваться в таком объеме информации? Как отметила старший научный сотрудник отдела организации скорой помощи НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург), к.м.н. Татьяна Витальевна ХАРИТОНОВА, существует три уровня надежности силы слова в медицине. На высшем уровне находятся клинические рекомендации и протоколы, которые в ряде стран утверждены как национальные стандарты. Второй уровень – публикации в лицензированных журналах, либо первичные оригинальные исследования, либо вторичные (обзор, метаанализ), и третий уровень – мнение экспертов. В клинических рекомендациях все методы разделены на классы

(I, II, III). Класс I означает, что данные методы диагностики/лечения считаются благоприятными, полезными и эффективными, класс II – что доказательства противоречивы, класс III – что лечение не является полезным/эффективным. Сила рекомендаций тоже меняется от уровня к уровню, где самым сильным уровнем считается уровень А – это доказательства, основанные на данных многих рандомизированных клинических исследований или метаанализов. Уровень В указывает на то, что доказательства основаны на данных одного рандомизированного клинического исследования или многих нерандомизированных. Уровень С есть согласованное мнение экспертов либо немногочисленные исследования, регистры. Таким образом, самый высокий уровень рекомендаций – IA.

Схематично уровни доказательности публикаций можно изобразить



К.м.н.  
Т.В. Харитонова

зять в виде пирамиды, где на самой вершине находится метаанализ рандомизированных клинических исследований. Ниже располагаются неоднократно подтвержденные рандомизированные клинические исследования. Далее по нисходящей – нерандомизированные исследования с параллельным контролем, когортные исследования, исследования «случай – контроль», базы данных и регистры, наконец, серия наблюдений.

Метаанализ – это синтез нескольких количественных рандомизированных клинических исследова-



ний, которые посвящены одному вопросу. Недостаток метаанализа заключается в том, что он должен включать только опубликованные исследования, поэтому те исследования, которые получили негативный результат и которые не были опубликованы, в него не попадают. Для того чтобы исключить влияние этого фактора, можно применить воронкообразный график или предохранительный N-метод, когда рассчитывается то количество негативных исследований, которое можно было бы найти в литературе, чтобы опровергнуть позитивный результат. Далее Т.В. Харитоновна охарактеризовала наиболее популярные манипуляции, связанные с клиническими исследованиями.

«Проведено двойное слепое рандомизированное клиническое исследование». Рандомизированные исследования не нужны при изучении достоверного и явно спасительного вмешательства в фатальной ситуации, а также при наличии метаанализа с однозначным выводом. Они неуместны при изучении прогноза болезни, надежности диагностических тестов и качества помощи, критерии которого не определены. Кроме того, они могут быть неосуществимы, если рандомизация этически неоправданна или если нужно количество участников слишком велико.

Следующее распространенное утверждение жидется на включении в исследование якобы большого числа пациентов, в то время как размер выборки должен обеспечивать достаточную мощность для выявления эффекта, но не более того. Если вдруг в ходе исследования обнаружено, что вмешательство эффективно, далее рандомизировать пациентов неэтично, поскольку часть из них не получит эффективного лечения.

«В исследование были включены пациенты с установленным диагнозом». Следует оценить, насколько данный диагноз соотносится с реальной клинической практикой.

«В сравнении с препаратом X исследуемый препарат Y...». Необходимо детально рассмотреть, насколько эффективен препарат сравнения, каковы его доза и способ введения. По словам Т.В. Харитоновны, бывают ситуации, когда препарат в терапевтической дозе сравнивается с препаратом в токсической дозе и в качестве позитивного результата исследования преподносится незначительное число побочных эффектов.

«Полученные результаты демонстрируют улучшение по ряду параметров». Должны быть описаны клинические исходы (твердые контрольные точки), значимые

для пациента, а не суррогатные контрольные точки, которые крайне редко бывают адекватной заменой клинически значимого исхода: выживаемости, смерти, качества жизни.

«Получены статистически высоко значимые результаты». Следует различать статистически достоверный результат и практически значимый результат. Кроме того, статистически высоко значимый результат можно получить с помощью большого размера выборки. Было исследование, которое длилось семь-восемь лет и охватило 20 тыс. пациентов. Из этого исследования «выжали» пограничную статистическую значимость, показав преимущество дорогого препарата перед дешевым.

«Результаты достоверны,  $p < 0,05$ ». При оценке статистических параметров следует знать, что вероятность случайных различий при  $p < 0,05$  составляет 1:20, то есть параметр  $p$  не равен величине эффекта и не позволяет судить, связано отсутствие значимости с отсутствием эффекта или с недостаточным объемом выборки. Завершая выступление, Т.В. Харитоновна отметила, что при чтении статьи необходимо оценивать, как соотносится данный материал с клинической деятельностью, имеет ли он практическую значимость, а не статистическую.

### Пример критического анализа: битва рецензентов

Алгоритм критического анализа научной статьи был представлен на примере публикации об исследовании CARS (Cerebrolysin and Recovery after Stroke), посвященном оценке эффективности и безопасности Церебролизина в сравнении с плацебо у больных после инсульта<sup>1</sup>. Результаты были опубликованы в журнале Stroke, который выпуска-

ется Американской кардиологической ассоциацией и Американской ассоциацией по лечению инсульта (AHA/ASA) и обладает наибольшим индексом цитируемости по показателю «инсульт». В качестве рецензентов выступили А.М. Алашеев и Т.В. Харитоновна.

Целью данного исследования было изучение улучшения двигательной функции верхних конеч-

ностей на 90-й день у пациентов после инсульта, которые получали Церебролизин, по сравнению с пациентами, которые получали плацебо. Это было проспективное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование в параллельных группах.

Основные характеристики исследования:

✓ популяция – больные с ишемическим инсультом в первые 24–72 часа;

<sup>1</sup> Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V. et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial // Stroke. 2016. Vol. 47. № 1. P. 151–159.



## Практический семинар компании «ЭВЕР Нейро Фарма»

- ✓ вмешательство – Церебролизин в дозе 30 мл/сут в течение 21 дня и стандартная реабилитация в течение 21 дня с последующей амбулаторной реабилитацией;
- ✓ сравнение – плацебо и стандартная реабилитация в течение 21 дня;
- ✓ исход – изменение относительно исходного уровня по тесту оценки функции руки (ARAT) для оценки функций кисти;
- ✓ временной интервал – 90 дней после инсульта.

По словам Т.В. Харитоновой, «трудно критиковать то, что хорошо спланировано, грамотно проведено и опубликовано в престижном журнале». Однако имеются определенные замечания – слишком длинное и пространное введение, малоинформативное для практикующего врача. Но уже в основной части, как отметил А.М. Алашеев, четко описана популяция участников исследования. Так, в исследование включались пациенты в возрасте 18–80 лет:

- с ишемическим супратенториальным (очаговым, полушарным) инсультом объемом > 4 см;
- дебютом инсульта за 24–72 часа до рандомизации и введения первой дозы препарата;
- отсутствием значимых нарушений до инсульта, отсутствием инсульта в предыдущие три месяца;
- суммой баллов по ARAT < 50;
- суммой баллов по коммуникационной шкале Гудгласса и Каплан > 2.

«Не обошлось без определенного сужения критериев включения и исключения», – уточнила Т.В. Харитонова. В целом, в исследовании участвовали пациенты с легким и среднетяжелым заболеванием, при этом в популяции наблюдался некий дисбаланс в пользу правополушарных больных, у которых может быть совершенно иная динамика восстановления. А.М. Алашеев пояснил, что

исследование CARS является пилотным, а для пилотного исследования сужение популяции вполне оправданно.

Процент досрочного прекращения участия в исследовании составил 3,8%. Авторы статьи указали, что серьезных нарушений протокола в популяции не наблюдалось, однако не уточнили, какие нарушения они считали серьезными и какие больные были исключены из протокола по причине нарушений. Предположение А.М. Алашеева о том, что размер публикации не смог вместить всю необходимую информацию, поэтому не все детали протокола оказались прописаны, было принято его оппонентом.

А.М. Алашеев отметил, что исследование демонстрирует клинически значимый исход по первичной конечной точке. Для определения эффективности лечения использовался тест ARAT, который оценивает восстановление моторной функции руки по способности пациентом держать объекты различного размера, веса и формы. Согласно полученным результатам, среднее абсолютное изменение баллов на 90-й день после инсульта по сравнению с исходными данными составило  $30,7 \pm 19,9$  в группе препарата Церебролизин и  $15,9 \pm 16,8$  в группе плацебо. Оценка динамики улучшения моторной функции верхних конечностей показала, что Церебролизин восстанавливает двигательную функцию верхних конечностей до 51 балла (медиана) по сравнению с 27 баллами (медиана) в группе плацебо. Благоприятный результат (от 0 до 1 балла) по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) к 90-му дню реабилитации зарегистрирован у 42,3% пациентов в группе Церебролизина и у 14,9% больных в группе плацебо. Сходная тенденция наблюдалась при

сравнении доли пациентов, состояние которых оценивалось от 0 до 2 баллов по шкале mRS. К своим обязанностям смогли вернуться 44 пациента в группе Церебролизина и только 15 пациентов в группе плацебо.

«Была показана высокая приверженность к терапии Церебролизин и высокий профиль безопасности препарата, сравнимый с плацебо, что говорит о благоприятном соотношении „польза – риск“. Ни одно серьезное нежелательное явление не было оценено как связанное с исследуемым препаратом.

Резюмируя вышесказанное, А.М. Алашеев и Т.В. Харитонова были единодушны в том, что публикации и представленные в ней результатам исследования можно доверять. Эксперты высказали пожелание, чтобы в перспективе исследование было продолжено с включением в него более широкой популяции пациентов из различных регионов, со всеми патогенетическими и морфологическими подтипами инсульта, оценкой исходов по твердым клиническим значимым точкам и тщательным контролем потенциальных источников дисбаланса в группах.

### Заключение

**П**одводя итоги семинара, профессор Н.А. Шамалов отметил важность затронутых в ходе его работы вопросов. Высокая распространенность неврологических заболеваний, в частности ишемического инсульта, обуславливает необходимость рационального выбора наиболее эффективных препаратов. Немалую помощь в таком выборе практикующему врачу оказывает как знание экспериментальных и клинических исследований, так и умение разбираться в уровнях их доказательности и в оценке значимости научных публикаций. \*

Неврология