РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ. ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

С.А. Шальнова*¹, С.Ю. Марцевич²

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс России. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Российские клинические исследования в кардиологии. Вчера, сегодня, завтра

С.А. Шальнова*¹, С.Ю. Марцевич²

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс России. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Освещаются вопросы организации рандомизированных клинических исследований (РКИ), проводящихся по принципам качественной клинической практики (Good Clinical Practice — GCP), рассматривается ситуация с исследованиями в России и в мире. Поднимаются вопросы, которые необходимо решить для повышения качества проводимых РКИ. С этой целью систематизирована информация о российских клинических и эпидемиологических исследованиях. Для улучшения качества представления результатов РКИ группой ученых и редакторов было разработано заявление CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials — Единые стандарты представления результатов испытаний), перевод которого начинает публиковаться в этом номере журнала.

Ключевые слова: рандомизированные клинические исследования, качественная клиническая практика, Единые стандарты представления результатов испытаний. **РФК 2010;6(4):434–437**

Russian clinical trials in cardiology. Yesterday, today and tomorrow

S.A. Shalnova*¹, S.Y. Martsevich²

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The organization of randomized clinical trials (RCTs) in accordance to the principles of Good Clinical Practice (GCP) is presented. The situation with RCTs in Russia and worldwide is also considered. Issues that must be addressed to improve a quality of the RCTs are reviewed. Information about Russian clinical and epidemiological studies structured for this purpose. The CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement was designed to improve the quality of reporting the results of RCTs by group of scientists and editors. Publication of the translation of this important document starts in this issue of the journal.

Key words: randomized clinical trials, Good Clinical Practice, Consolidated Standards of Reporting Trials.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):434–437

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): svetlanashalnova@yandex.ru

Вчера

Бремя сердечно-сосудистых заболеваний, которые во второй половине 20-го столетия достигли характера эпидемии, обусловило большой интерес к ним медицинской общественности. Это привело к тому, что кардиология оказалась лидером по числу проводимых клинических исследований. Результаты эпидемиологических исследований позволили выявить факторы, влияющие на развитие и прогрессирование ССЗ, и легли в основу принципов доказательной медицины. Это же обстоятельство привело к фантастическому «взрыву» в развитии фармацевтической науки и разработке невиданного ранее количества лекарственных средств для лечения кардиологических больных. Кроме того, необходимость получения несмещенной оцен-

ки эффективности и безопасности этих препаратов позволила сформулировать принципы качественной клинической практики, которые также являются неотъемлемой частью медицины, основанной на доказательствах.

Доказательная медицина, которая представляет собой новую технологию сбора, анализа и интерпретации научных результатов и разработки на их основе клинических рекомендаций и которая встретила массу критики, в настоящее время является ведущей в оценке клинических исследований.

Около двадцати лет назад Россия стремительно вошла в число стран — участниц крупных клинических международных исследований, проводящихся по принципам качественной клинической практики (Good Clinical Practice — GCP). Нельзя сказать, что нас приветствовали цветами и торжественным маршем. Подчас высказывалась критика результатов исследований, в которых доля больных из России была значительной (CIBIS II, NERIT-HF), с предположением, что для российских больных только контроль и применение любого современного метода лечения даст гораздо более высокий результат, чем у больных из США или Евро-

Сведения об авторах:

Шальнова Светлана Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела планирования и координации научных исследований РКНПК

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ЛОДОЗ

бисопролол / гидрохлортиазид
2,5 - 5 - 10 мг 6,25 мг

Сочетание рождает гармонию

- Уникальная высокоэффективная комбинация бисопролола и низкой дозы диуретика
- Высокий уровень безопасности – доказанная метаболическая нейтральность
- Положительное влияние на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией

Леркамен®

лерканидипин

Эффективный контроль АД¹ /
24-ч антигипертензивное
действие²

Оптимальная переносимость
среди других дигидропиридиновых
антагонистов кальция /
Меньше отеков голени^{3,4}

Высокая приверженность
лечению артериальной
гипертензии⁵

**Эталон приверженности лечению
артериальной гипертензии**

пы, вследствие недостаточного уровня медицинской помощи населению в нашей стране. Думается, что критика по поводу недостаточного уровня нашего здравоохранения во многом справедлива. Вместе с тем, наши врачи имеют достаточно высокую квалификацию, а эффект «хорошего врача», или эффект Хауторна, был описан социальными психологами еще в 1930-е годы¹. В настоящее время российские исследователи, принимающие участие в международных испытаниях, достаточно хорошо информированы о принципах GCP.

До настоящего времени в России отсутствовала информация об исследованиях, проводящихся в стране. Это не означает, что в России они не проводятся.

Однако часто можно услышать сомнения относительно необходимости проведения национальных исследований, ведь собственных лекарственных средств разрабатывается весьма немного, если не сказать мало. Данное обстоятельство, кстати, играет отрицательную роль в формировании общественного мнения, что проведение подобных исследований в России достаточно просто и недорого. В отличие от нашей страны за рубежом в разработку новых лекарственных препаратов и, что особенно важно, в оценку эффективности и безопасности препаратов у различных групп больных вкладываются значительные интеллектуальные и финансовые средства. В мире постоянно проводятся крупные проспективные рандомизированные исследования лекарственных средств с оценкой конечных точек, выполняемые по всем правилам GCP, на результатах которых впоследствии основываются положения «доказательной медицины». Во многих из них принимает участие Россия.

Какие же клинические исследования нужны нам?

Прежде всего, нам необходим анализ реальной ситуации по распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и факторов риска (ФР) их развития, прогноза жизни больных ССЗ, применяющихся в России методов лечения и их эффективности. Речь идет о популяционных эпидемиологических исследованиях и наблюдательных исследованиях реальной практики (фармакоэпидемиология), а также собственный опыт использования тех или иных лекарственных препаратов. В отечественной литературе последних лет представлены в основном одномоментные наблюдательные исследования, которые, однако, позволили оценить частоту использования тех или иных препаратов, эффективность терапии, приверженность лечению на момент

проведения исследования. Важное место в ряду наблюдательных исследований занимают регистры различных состояний. В кардиологии это, прежде всего, регистры острого коронарного синдрома (ОКС), регистры инфарктов миокарда (ИМ), мозговых инсультов.

Кроме того, на наш взгляд, весьма полезны исследования по изучению терапевтической эффективности препаратов-копий (дженериков) и исследования, проводимые для получения ответа на вопросы, не затронутые в международных исследованиях.

Кстати, обсуждение дженериков в России приняло беспрецедентный характер. Наряду со взвешенными публикациями возникло большое число работ, в которых интересы фармкомпаний слишком прозрачны. Не секрет, что клинические исследования чаще всего проводятся на средства фармкомпаний, за что им низкий поклон и глубокая благодарность. Зачастую без их помощи невозможно провести достойное клиническое исследование. Но есть качественные исследования и есть псевдоисследования.

Следует четко представлять, что контрафактная продукция не обсуждается вообще. Мы обсуждаем качественные дженерики. Однако сложившаяся ситуация на самом деле не позволяет врачу быстро получить информацию о том, какой дженерик выбирать. Следует поддержать мнение Ю.Б. Белоусова с соавт., С.Ю. Марцевича с соавт., Е.И. Тарловскую и др. [1-3] в их позиции, что необходимы исследования по терапевтической эквивалентности дженериков. А вот с вопросом о проспективных исследованиях с жесткими конечными точками и временем наблюдения, сравнимым со средним временем лечения, согласиться трудно. Даже компании, производящие оригинальные препараты, не могут позволить себе супердлительные исследования, и эксперты все чаще прибегают к мета-анализу. А вот предложение о том, что должен проводиться контроль безопасности в пострегистрационном периоде, заслуживает всяческой поддержки и внимания на государственном уровне.

До настоящего времени имелось весьма незначительное число возможностей пополнить свои знания о российских клинических исследованиях (КИ). Информацию о международных КИ в России можно найти на сайтах <http://clinical-trials.ru/main.html> и <http://www.synrg-pharm.com/article31.htm> 2007-2009 (SynRG Orange Paper). Для интересующихся российскими исследованиями по разным нозологиям можно обратиться к Реестру Российских клинических исследований 2008, подготовленному обществом клинических исследований [4].

Сегодня

Первой попыткой систематизировать информацию о проводимых в России исследованиях в области

1. Эффект Хауторна, или эффект включения в группу, — социально-психологический феномен, который заключается в объективном улучшении состояния пациента после того, как он, например, дал согласие на участие в когортном исследовании или клиническом испытании. Иными словами, испытуемый меняет свое поведение, когда его поощряют, за ним наблюдают. Сущность этого явления не вполне ясна, тем не менее, этот эффект существует. По сути, высказывание о том, что в хорошей клинке и «стены лечат», относится к данному эффекту.

кардиологии стало создание под эгидой ВНОК и Национального Фонда поддержки кардиологии КАРДИОФОРУМ «Каталога Российских исследований в кардиологии» [5]. В рамках данной работы были проанализированы имеющиеся в печати данные о проводимых в России клинических и эпидемиологических исследованиях. В результате было отобрано 87 из них (как уже завершённых, так и продолжающихся). Критерием для отбора исследований служили:

1. количество включенных пациентов не менее 50;
2. наличие собственного краткого названия (акронима);
3. наличие публикаций об исследовании в Российских медицинских журналах.

Следует отметить, что если по количеству больных и акрониму в ряде случаев делались исключения для исследований, посвященных редким заболеваниям или методам лечения или выполненным на высоком методическом уровне, то наличие опубликованных результатов являлось обязательным. Предпочтение отдавалось рандомизированным исследованиям. По каждому включенному исследованию представлены следующие разделы: название (акроним и полное), краткое описание дизайна исследования, данные о количестве и клинической характеристике исследуемой популяции, режиме лечения, длительности наблюдения и наиболее значимые результаты.

В настоящее издание включено 90% завершённых исследований. Остальные находятся на разных этапах завершения. Около 43% исследований были многоцентровыми.

- Около 80% исследований дают оценку частоты использования, эффективности терапии, приверженности лечению на момент проведения исследования.
- Около 12% посвящены эпидемиологии, прогнозу ССЗ.
- Около 8% поднимают комбинированную тематику.

Безусловным лидером по нозологии является артериальная гипертензия (44,0%), далее по убывающей ИБС (28%), ХСН (13%), метаболические нарушения (9%), нарушения ритма (4%), другие – 2%.

На рис. 1 и 2 представлена характеристика исследований, включенных в каталог. Длительность исследований и сравнительно небольшая численность выборок не позволяют отследить влияние проводимой терапии на жесткие конечные точки (общую смертность, смерть от ССЗ, развитие тяжелых осложнений ССЗ – инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности), т.е. на прогноз заболевания. Поэтому в большинстве исследований анализируются суррогатные конечные точки (уровень АД, липидов крови) и т.д., которые имеют значительно меньшую прогностическую ценность.

Рис. 1. Характеристика РКИ по длительности

Рис. 2. Характеристика РКИ по числу включенных пациентов

К сожалению, проведенный анализ показал, что далеко не все российские исследования отвечают стандартам качественной клинической практики. Лишь 31% из вошедших в каталог РКИ были проспективными и 40% являлись, по утверждению авторов, рандомизированными, однако во многих публикациях отсутствуют четкое описание применявшегося метода рандомизации, а также результаты проверки качества рандомизации. Последнее имеет чрезвычайно важное значение, поскольку несоответствие сравниваемых групп по исходным характеристикам приводит к снижению достоверности полученных результатов, так как при этом весьма часты систематические ошибки. Тем не менее, ряд исследований был выполнен на достаточно высоком методическом уровне.

Подобные замечания можно адресовать не только российским исследованиям. Недавно проведенные методологические исследования указывают на то, что недостатки отчетной документации и дизайна рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) сопряжены с систематическими ошибками (смещениями) при оценке эффектов лечения. Систематические ошибки при РКИ отражают недостатки научного подхода, а это в свою очередь несет угрозу нарушения лежащих этических норм.

Опасность систематических ошибок при плохом дизайне испытания и недостаточном качестве отчетов состоит в вероятности принятия ошибочных решений на

всех уровнях оказания медицинской помощи начиная от лечения конкретного пациента до разработки национальной политики в области здравоохранения.

Критическая оценка качества клинических испытаний возможна только при условии, если в опубликованных отчетах представлены точные и подробные описания структуры, выполнения и анализа данных РКИ. Однако такие отчеты, отнюдь не являясь прозрачными, часто представляют неполную информацию о РКИ, что усугубляет проблемы, возникающие из-за плохой методологии.

Для улучшения качества представления результатов РКИ группой ученых и редакторов было разработано заявление CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials — Единые стандарты представления результатов испытаний), перевод которого начинает публиковаться с этого номера нашего журнала [6].

В справочнике российских исследований в кардиологии можно, в частности, получить ответы на вопросы, не затронутые в международных исследованиях. Например, в исследовании ОСКАР представлена характеристика пациентов высокого риска в реальной российской практике и возможности коррекции факторов риска с использованием препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз жизни [7]. Исследование РОСА было первым российским национальным многоцентровым исследованием по изучению

возможности оптимального снижения АД [8]. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД представляет анализ клинических данных с использованием современных технологий связи [9].

Завтра

Таким образом, проведенный анализ показал, что в России вполне возможно проведение многоцентровых рандомизированных исследований при условии их грамотного планирования, жесткой координации независимыми организациями для обеспечения качества рандомизации и качественной статистической обработки. Выполнение данных условий является гарантом достоверности полученных результатов.

Мы надеемся, что регулярная публикация в каталоге данных о проводимых в России исследованиях будет способствовать повышению их качества в будущем. Кроме того, в ходе дискуссии при представлении справочника на конференции 3 июня 2010 г. обсуждался вопрос о необходимости организации независимого комитета или комиссии, возможно под эгидой ВНОК, для регистрации и, возможно, одобрения российских исследований.

Авторы приносят благодарность генеральному спонсору издания — фармацевтической компании КРКА и главным спонсорам — фармацевтическим компаниям АКРИХИН и PRO. MED. CS Praha a.s.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Дженирики — мифы и реалии. *Remedium* 2003; 7-8: 4-9.
2. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. *РМЖ* 2008; 16(5): 333-336.
3. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 4: 77-82.
4. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., редакторы. *Реестр Российских клинических исследований*. М.: Российское общество клинических исследований; 2008.
5. Российские клинические и эпидемиологические исследования в кардиологии. Справочник. Выпуск 1. М.; 2010.
6. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement. Available on <http://www.consort-statement.org/consort-statement>
7. Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования ОСКАР — «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг.». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007; 6(1): 47-53.
8. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. Первое российское национальное многоцентровое исследование — РОСА (Российское исследование Оптимального снижения Артериального давления). *Системные гипертензии* 2004; 6(2): 13-28.
9. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология* 2009; 49 (7-8): 4-12.

Поступила 03.08.2010
Принята в печать 04.08.2010