Всероссийское научное общество кардиологов

ВЕСТИ КАРДИОЛОГИИ

Информационно-образовательное издание

Под редакцией академика РАМН Р.Г. Оганова

Организационная поддержка проекта:
Национальный фонд поддержки кардиологии «КАРДИОФОРУМ»
(www.kardioforum.ru, info@kardioforum.ru)

Издано при спонсорском участии компаний:
ACTAVIS
АКРИХИН
EGIS
Nycomed
PRO.MED. CS Praha a.s.

Москва 2010

© Всероссийское научное общество кардиологов
© Национальный фонд поддержки кардиологии «КАРДИОФОРУМ»

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКТОРА 3

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ – ОСНОВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ 4
Р.Г. Оганов, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, г. Москва.

ЕЩЕ РАЗ О ПРОБЛЕМЕ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ЛЕКАРСТВ. ВЗГЛЯД НА ДЖЕНЕРИКИ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ 11
С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, В.В. Якусевич
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, г.Москва, Ярославская государственная медицинская академия, г.Ярославль.

МОЖЕМ ЛИ МЫ ПРОВОДИТЬ РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 22
С.Н. Толпыгина, Е.В. Платонова, С.А. Шальнова
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, г. Москва.

Полная электронная версия выпуска на сайте: www.kardioforum.ru
Корректор — Я. Вохминцев
Компьютерная верстка — Д. Долгов
Дизайн обложки — Д. Важенин

Всероссийское научное общество кардиологов

Уважаемые коллеги!

Перед вами – очередной выпуск информационно-образовательного издания ВНОК – «Вести кардиологии». Его основная тема может быть сформулирована как внедрение понятий доказательной медицины в реальную клиническую практику. Эта тема регулярно звучит в научных публикациях, образовательных программах, клинических рекомендациях, поддерживаемых ВНОК.

В первой статье этого выпуска «Рандомизированные контролируемые исследования – основа доказательной медицины» делается попытка в доступной для практического врача форме осветить основные понятия доказательной медицины.

Вторая статья выпуска «Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств, взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины» в очередной раз обращается к проблеме дженериков. В ней, однако, практически впервые делается попытка оценить современные дженерики и те исследования, в которых оценивалась их эффективность и безопасность, со строгих позиций доказательной медицины.

Наконец, третья статья «Можем ли мы проводить рандомизируемые контролируемые исследования в Российской Федерации» фактически анонсирует новую инициативу ВНОК – создание Справочника «Российские клинические и эпидемиологические исследования в кардиологии» – первую попытку систематизировать проведенные в нашей стране крупные клинические и эпидемиологические исследования и оценить их качество с позиций доказательной медицины.

Надеюсь, что представленные в выпуске материалы будут полезны для практического врача. Уверен, что лишь в том случае, если врач будет задумываться над тем, насколько обоснован выбор лечения с позиций доказательной медицины, можно рассчитывать на то, что больные будут получать от назначенной терапии ту пользу, которую реально доказала современная медицинская наука.

президент ВНОК,
академик РАМН
Р.Г. Оганов

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ – ОСНОВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Р.Г. Оганов[1,2], С.Ю. Марцевич[1,2], Н.П. Кутишенко[1]
[1]Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, г. Москва.
[2]Кафедра доказательной медицины ММА им. И.М.Сеченова, Москва

К основным достижениям кардиологии XX века можно смело отнести два очевидных в настоящее время факта: во-первых, доказательство в эпидемиологических исследованиях основной роли сердечно-сосудистых заболеваний в общей смертности населения, во-вторых, доказательство в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) способности ряда лекарственных препаратов эту смертность снизить. Вполне справедливо, что лекарственные препараты, обладающие таким действием, на Западе стали называть «лекарствами, спасающими жизнь» (life-saving drugs). Данное заключение было сделано на основании анализа строго доказанных научных фактов. В свою очередь, принцип применения в медицине только тех методов, полезность которых научно обоснована, сильно повлиял на мировоззрение врачей и стиль медицинской практики любого уровня: от принятия государственных решений до назначения индивидуальной терапии.

Что такое доказательная медицина

Существуют различные определения медицины, основанной на доказательствах. В соответствии с одним из них, доказательная медицина (или медицина, основанная на доказательствах – «evidence-based medicine») – это «сознательное, четкое и беспристрастное использование лучших из имеющихся доказанных сведений для принятия решений о помощи конкретным больным» [1]. Доказательную медицину можно рассматривать вариантом медицинской практики, которая отличается поиском самых оптимальных диагностических, лечебных, профилактических вмешательств для каждого конкретного больного, для каждой конкретной ситуации.

Принципы доказательной медицины наиболее широко используются в области клинической фармакологии: они позволяют дать объективную сравнительную оценку эффективности и безопасности применения лекарственных средств для лечения определенных патологических состояний, они лежат в основе создания клинических рекомендаций, являющихся во всем мире эталоном диагностики, профилактики и лечения заболеваний, эти принципы также позволяют ответить на не менее важный вопрос об экономической эффективности различных вмешательств.

Исследования, в которых изучается эффективность лекарственных препаратов, могут быть организованы по-разному: от описания серии случаев и одномоментных исследований до рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований. Нередко в медицинской литературе сообщается о крупных исследованиях, результаты которых при внимательном рассмотрении нельзя считать достоверными в связи с невыполнением в них современных методических требований. Закономерно возникает вопрос, что может служить объективным доказательством преимущества того или иного вмешательства в целом или доказательством эффективности и безопасности проводимого лечения в частности.

РКИ – основа доказательной медицины

В фармакотерапии наиболее доказательными и объективными являются рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), что позволяет отнести их к категории так называемого «золотого стандарта». РКИ обязательно предполагают наличие опытной и контрольной групп, при этом пациентов распределяют по группам случайным образом (рандомизация). В идеале врач-исследователь, а тем более сам пациент не знают, получает ли пациент изучаемый препарат или препарат сравнения/плацебо (двойной слепой метод). Все пациенты прослеживаются в течение определенного отрезка времени (проспективное исследование). По окончании исследования сопоставляется частота клинически важных исходов (общая смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, вероятность возникновения тяжелых осложнений – инфаркта миокарда, инсульта, тяжелой функциональной недостаточности органов, госпитализаций, дополнительных инвазив-

ных вмешательств и т.д.), установленных в качестве конечных точек исследования. РКИ являются наиболее научно обоснованным способом получения достоверных результатов, что позволяет считать их основой доказательной медицины.

Справедливости ради надо отметить, что эффект ряда методов и лекарств, однозначно признанных в медицине как обладающих доказанным действием, был продемонстрирован без проведения рандомизированных контролируемых исследований (например, инсулина, пенициллина, стрептомицина, дефибрилляции). Лекарственные препараты, используемые в кардиологии, как правило, не обладают столь быстрым и очевидным действием, их эффект оценивается категорией вероятности, поэтому без проведения РКИ никаких выводов об их реальной эффективности и безопасности сделать нельзя.

Можно ли доказать эффективность терапии без рандомизации? Для чего нужна рандомизация

Рандомизация – одно из важных преимуществ методологии РКИ как «золотого» стандарта клинических испытаний. Она позволяет исключить влияние внешних условий на результат проведенного вмешательства путем формирования групп пациентов, сопоставимых не только по известным данным (пол, возраст, сопутствующие заболевания, проводимое лечение), но и по любым другим признакам, значение которых исследователю может быть заранее и не известно, при этом одни пациенты попадают в опытную группу, другие – в группу сравнения. Теоретически, если группы идентичны по основным клиническим показателям, то любые изменения в исходах можно отнести за счет вмешательства [2, 3, 4].

Несмотря на популярность рандомизации, ее суть нередко понимают неверно и вместо случайного распределения пациентов используют упрощенные методы – по алфавиту, датам рождения и т.д., даже произвольное распределение пациентов в группы. Такая «псевдорандомизация» не приводит к ожидаемым результатам. Признанными методами рандомизации являются использование таблиц случайных чисел, конвертов или компьютерного распределения.

В нерандомизированном исследовании (процедура рандомизации не проводится) для уменьшения возможной систематической ошибки могут использоваться различные технологии. Клинические испытания этого уровня можно лишь частично отнести к категории «исследование» - уровень доказательности их значительно ниже, чем у РКИ, поскольку они позволяют более высокую степень свободы как в методах включения пациентов в исследование, так и в интерпретации полученных данных.

Таким образом, рандомизация является современной нормой и стандартом качества для исследования эффективности и безопасности лекарственных средств, препятствует субъективному влиянию на формирование групп, обеспечивает минимум различий между группами, а также создает условия для корректного использования статистических тестов.

Что дали РКИ практической медицине

Как источник информации о возможностях современных лекарственных препаратов РКИ в настоящее время не имеют никакой альтернативы, поскольку обычный клинический опыт врача не способен оценить значимость тех или иных методов в отношении отдаленных результатов лечения. В многочисленных РКИ была продемонстрирована способность конкретных препаратов или определенных методов лечения влиять на общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из наиболее ярких примеров таких РКИ являются исследования, продемонстрировавшие способность ингибиторов фермента, превращающего ангиотензин, улучшать прогноз жизни больных с хронической сердечной недостаточностью, проведенные в конце 80-х – начале 90-х гг. XX века. Так, в исследованиях CONSENSUS и SAVE было четко показано, что назначение таких препаратов как эналаприл и каптоприл больным с выраженной сердечной недостаточностью 3-4-го класса достоверно снижало общую смертность таких больных – самую жесткую из существующих конечных точек.

Нередко бывает, что РКИ, напротив, демонстрируют отрицательное влияние лекарственных препаратов на прогноз жизни больных. Иногда это случается с препаратами, уже активно использующимися в клинической практике. Так, например, в исследовании CAST было показано, что антиаритмические препараты эйкаинид и флекаинид, назначенные больным, перенесшим инфаркт

миокарда, подавляя аритмии, увеличивают смертность больных. Исследование CAST фактически спасло много человеческих жизней, так как эти препараты ранее широко назначались больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе после острого инфаркта миокарда [5].

В исследовании ILLUMINATE новый препарат торсетрапиб, достоверно снижая уровень холестерина и повышая уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, увеличивал смертность больных, по-видимому, из-за побочных действий (повышения АД)[6]. Оба названных исследования наглядно демонстрируют ненадежность патофизиологического способа доказательств и подтверждают тот факт, что лишь влияние на конечный результат – частоту осложнений и выживаемость больных, определяет реальную ценность лекарственного препарата.

Ограниченная ценность несравнительных исследований (до-после)

Безусловно, этот метод имеет право на существование, однако характеризуется целым рядом конкретных ограничений, существенно снижающих доказательную ценность полученных результатов. Несравнительный метод применим как при хроническом течении, так и при острых фазах заболевания, срок исследования обычно определяется временем наступления стабильного терапевтического эффекта, при проведении исследований предъявляются довольно строгие требования к формированию однородной по клиническим характеристикам группы больных. В определенной мере повысить статус доказательности такого исследования могло бы проведение двух контрольных периодов: одного – до начала исследования, второго – по его завершении с целью подтверждения стабильности состояния пациентов, но, как правило, этот подход используется редко.

Несравнительные исследования имеют очень ограниченную область применения, как правило, такие исследования дают общее представление об эффективности и переносимости проводимой терапии и не могут использоваться для определения значимости вмешательства на исходы заболевания или на прогноз. Статус этих исследований с точки зрения доказательной медицины намного ниже, чем РКИ. Однако около половины российских исследований поводится несравнительным методом [7].

Каким требованиям должно отвечать РКИ

В обязательном порядке при проведении любого РКИ должны соблюдаться правила «Надлежащей клинической практики» или ICH-GCP. Результаты исследований, проведенных без соблюдения таких правил, не должны использоваться для принятия важных клинических решений, при этом исследования, изначально спланированные и выполненные без соблюдения правил ICH-GCP, не могут быть приведены к этому стандарту ретроспективно [8]. Для отечественных врачей планирование и выполнение исследований в соответствии с правилами ICH-GCP связано с рядом больших организационных и финансовых трудностей. Однако принципиальное возражение вызывают исследования, в которых изначально пренебрегают основными требованиями надлежащей клинической практики, т.к. доказательная медицина призвана использовать только те сведения, которые получены в ходе правильно спланированных и организованных клинических исследований. Какие же основные требования должны выполняться при проведении РКИ?

Любое исследование должно быть выполнено по заранее утвержденному протоколу.

1. Протокол исследования – это документ, в котором отражены цели и задачи исследования, а также вопросы организации, методологии и условия, при которых данное испытание будет выполнено. Около половины клинических исследований в России проводится сравнительным методом, при этом подавляющее большинство – с использованием параллельного дизайна. Исследования с параллельным дизайном протокола являются наиболее затратными, поскольку требуют набора достаточно большого количества пациентов.

Считается, что исследования с перекрестным дизайном незаслуженно забыты, хотя по праву должны занимать лидирующее место при проведении исследований по изучению не только фармакокинетической, но и терапевтической эквивалентности [9, 10]. Один из ограничивающих факторов – обеспечение адекватного периода «отмывания». С другой стороны – он является дизайном выбора, если речь идет о существенной вариабельности индивидуального терапевтического ответа на проводимое лечение. При выборе перекрестного дизайна исследования следует быть уве-

ренным в том, что: заболевание имеет хронический характер и течет стабильно; эффект от назначенной терапии наступает быстро и имеет обратимый характер при прекращении лечения; период отмены терапии вполне достаточен по продолжительности, чтобы исключить эффект влияния первого препарата на результаты второго курса терапии. В том случае, если воспроизвести исходные клинические показатели после периода отмены первого изучаемого препарата невозможно, если период отмены слишком продолжительный по времени, что становится небезопасным для пациента, следует использовать только параллельный дизайн исследования. Основные преимущества и недостатки параллельного и перекрестного дизайна представлены в таблице.

Преимущества и недостатки исследования с параллельным дизайном	
ПРЕИМУЩЕСТВА	**НЕДОСТАТКИ**
Срок исследования ограничен только временем наступления стабильного терапевтического эффекта	Требуется значительно большее число пациентов для включения
Необходим только один период отмены терапии (перед началом исследования)	У каждого пациента проверяется только один вариант терапии
Применим как при хроническом течении, так и при острых фазах заболевания	Ошибки рандомизации могут существенно отразиться на конечных результатах
Более удобный и простой для врачей и пациентов	
Преимущества и недостатки исследования с перекрестным дизайном	
ПРЕИМУЩЕСТВА	**НЕДОСТАТКИ**
Относительно небольшое количество пациентов по сравнению с параллельным дизайном	Увеличение срока исследования, за счет этого возможно воздействие других факторов на результаты
Два варианта терапии (как ее эффективность, так и безопасность) проверяются у одного и того же пациента	Необходимо два периода отмены терапии, к началу второго периода терапии могут не восстановиться исходные показатели
Ошибки рандомизации сказываются только на последовательности назначения препаратов	Требуется исключить эффект последовательности назначения изучаемых препаратов
Возможность избежать возникновения системных ошибок	Более трудоемкий для врачей и для пациентов
	Применим только при стабильном хроническом течении заболевания

Относительно низкие требования, предъявляемые к отбору пациентов, делают «перекрестный» дизайн исследования дизайном выбора при проведении клинических исследований с дженериками. Поскольку все испытуемые получают изучаемый лекарственный препарат, то «перекрестный» дизайн протокола также незаменим для оценки безопасности терапии. Кроме того, «перекрестный» дизайн исследования является более экономичным в сравнении с другими протоколами сравнительного испытания лекарственных препаратов. Схема исследования с «перекрестным» дизайном широко используется для изучения фармакокинетики и фармакодинамики, когда ответ пациентов на вмешательство (терапию) может сильно варьировать, в таких случаях этот метод позволяет определенным образом нивелировать вариабельность таких показателей [11].

Хорошо продуманный и грамотно составленный протокол РКИ обеспечивает снижение вероятности появления систематических ошибок, в дальнейшем минимизация случайных ошибок обеспечивается применением соответствующих методов статистического анализа, адекватного как клиническому материалу, так и целям исследования [12]. Однако финансирование исследований фирмами-производителями лекарственных препаратов нередко приводит к тому, что при создании протокола клинического исследования один из изучаемых препаратов

может заранее оказаться в более выгодных условия, чем препарат сравнения [13, 14].

2. Определение первичных и вторичных конечных точек. Протокол исследования заранее определяет первичные и вторичные конечные точки.

Первичная конечная точка (primary end-point) — заранее выбранный в протоколе исследования вариант исхода, для которого планируется возможность наиболее мощного статистического анализа. Первичные конечные точки могут иметь разную степень «жесткости» (см. ниже). В качестве первичной конечной точки или ее компонентов предпочитают выбирать более «жесткие» варианты исходов — инсульты, инфаркты, смерть. Выигрыш по частоте первичной конечной точки для одного препарата по сравнению с другим (или с плацебо) — наиболее убедительное из возможных свидетельств его преимущества. Первичная конечная точка может быть комбинированной, в таких случаях она часто объединяет исходы разной степени «жесткости», например, смертность от любой причины плюс вероятность госпитализаций вследствие ухудшения течения заболевания. Использование таких комбинированных конечных точек способно существенно повысить число больных, достигших конечного результата (и одновременно позволяет снизить общее количество больных, включенных в исследование), однако нередко можно наблюдать манипулирование составными частями таких комбинированных конечных точек в целях повышения значимости конкретного исследования (а нередко и конкретного лекарственного препарата).

Вторичные (иногда и третичные) конечные точки (secondary/tertiary end-points) — также заранее выбранные варианты исхода, для которых протокол исследования предусматривает возможность адекватного статистического анализа. Их весомость не столь высока, как весомость первичной конечной точки. Выигрыш только по вторичным конечным точкам (без первичной), как правило, не является убедительным свидетельством в пользу достоверности отличий между анализируемыми ветвями исследования.

3. Жесткие и мягкие конечные точки. Суррогатные конечные точки. В кардиологии доказательная медицина базируется в первую очередь на оценке влияния лечения на так называемые «жесткие конечные точки» — общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, возникновение таких тяжелых осложнений, как инфаркт миокарда или мозговой инсульт, регистрацию новых случаев диабета или мерцательной аритмии, количество госпитализаций, инвазивных вмешательств и т.д. [15]. Однако изучение «жестких» конечных точек не всегда реалистично, особенно в случае включения больных с невысоким риском сердечно-сосудистых осложнений или при относительно коротком сроке наблюдения в исследовании. В таких случаях для оценки эффективности терапии в клинических исследованиях могут быть использованы так называемые «суррогатные» конечные точки. Это клинические или лабораторные показатели, которые относительно легко измерить, предсказывающие отдаленный исход терапевтического вмешательства, но не являющиеся сами по себе прямыми показателями такого исхода [4, 16]. Суррогатные критерии хорошо себя зарекомендовали при проведении клинических исследований II и III фазы, а также в сравнительных исследованиях по изучению терапевтической эквивалентности оригинальных препаратов и дженериков.

4. Критерии включения и исключения являются важнейшей характеристикой формирования выборки пациентов: чем более однородной создается выборка пациентов, тем легче интерпретировать результаты исследования, поскольку меньшее количество переменных, отражающих состояние группы, может повлиять или исказить результат исследования. Кроме того, грамотный выбор критериев исключения направлен на обеспечение безопасности вмешательства, благодаря исключению тех пациентов, для которых участие в исследовании может быть сопряжено с рядом проблем со здоровьем или даже опасным.

5. Этические нормы при проведении биомедицинских исследований, объектом которых является человек, контролируются правилами «Надлежащей клинической практики» и ICH-GCP. В данном случае речь идет об обязательном одобрении исследования Этическим комитетом, а участники исследования в обязательном порядке должны получать полную информацию об исследовании и в письменной форме подтверждать свое согласие на участие в исследовании.

6. Методы статистического анализа должны быть определены до начала исследования в виде плана статистического

анализа – документа, который содержит подробное описание принципиальных подходов к анализу результатов и детальное описание методов выполнения статистического анализа первичных (основных) и вторичных (дополнительных) переменных, а также других данных. Результаты исследования подвергаются статистической обработке только после завершения исследования и верификации всех зарегистрированных в нем показателей. Недопустимо подвергать статистической обработке результаты неполного срока наблюдения или какой-то части включенных в него больных до завершения включения в исследование всех пациентов.

Как практическому врачу оценить ценность того или иного исследования (на что он должен обратить внимание в первую очередь)

Принципы медицины, основанной на доказательствах, необходимы каждому врачу, который должен критически анализировать и интерпретировать научные данные для использования их на практике. В поисках ответа на клиническую проблему врач может пользоваться разными источниками информации и получать разнообразные, порой взаимоисключающие факты и рекомендации. Поэтому другой важнейший принцип научно обоснованной медицинской практики связан с критическим анализом информации: «вес» каждого факта тем больше, чем строже научная методика исследования, в ходе которого данный факт получен [17].

При решении вопроса, заслуживают ли опубликованные материалы внимания, необходимо определить, насколько четко обозначена задача/цель, была ли проведена рандомизация и представлена ли информация по сопоставимости сформированных групп, все ли пациенты были учтены в конце исследования (четко ли указаны продолжительность исследования, частота выбытия, намерение лечиться и соблюдение режима приема препарата), проводилось ли исследование «слепым» или «открытым» методом, адекватно ли проведен статистический анализ и насколько полно представлены полученные результаты. Значимость полученных доказательств неодинакова, она зависит от типа проведенного исследования и убывает в следующем порядке:

- рандомизированное контролируемое клиническое исследование;
- нерандомизированное клиническое исследование с одновременным контролем;
- нерандомизированное клиническое исследование с историческим контролем;
- когортное исследование;
- исследование типа «случай-контроль»;
- результаты наблюдений;
- описание отдельных клинических случаев.

Наиболее типичными ошибками или отклонениями от принятых правил представления результатов исследования являются следующие: 1. Выполнение исследования несравнительным методом – около половины российских исследований являются несравнительными [7]; 2. Ошибки при рандомизации и произвольное формирование групп. Сама по себе рандомизация еще не гарантирует получения сопоставимых по исходным показателям групп пациентов. Отсутствие данных о сопоставимости групп делает выводы о сравнительной эффективности двух препаратов малоубедительными [18, 19, 20, 21]. 3. Неверно проведенный статистический анализ. Нередко авторы используют парный t-критерий Стьюдента для выявления различий в действии двух или нескольких препаратов, что может приводить к совершенно неправильным выводам. Данный факт имел место, например, в упоминавшемся выше сравнении нескольких дженериков эналаприла и индапамида [18, 19]. Когда же требуется сравнить эффективность нескольких методов лечения, испытанных на одних и тех же больных, необходимо применять дисперсионный анализ повторных наблюдений [22]. Кроме того, при малых размерах выборки (10-15 человек) должны применяться статистические методы для анализа малых выборок [23].

Заключение

Доказательная медицина является основой современных знаний, касающихся лечения любых заболеваний, в первую очередь тех, которые характеризуются социальной значимостью (высокая распространенность и плохой прогноз жизни). Очевидно, что сердечно-сосудистые заболевания относятся как раз к этой категории болезней.

Современная клиническая фармакология предоставляет практическому врачу огромный выбор методов лечения и конкретных лекарственных препаратов, доказанность действия которых очень сильно различает-

ся. С одной стороны, существуют лекарства, способные предотвратить смерть больного (так называемые life-saving drugs), с другой стороны, существует гораздо большее число лекарств, не имеющих строгих доказательств эффекта не только на отдаленные исходы болезни, но даже и на текущее состояние больного.

Лишь в том случае, если практический врач будет владеть основами доказательной медицины, уметь хотя бы в общем оценивать качество клинических исследований, изучавших эффективность тех или иных лекарственных препаратов, он сможет в полной мере использовать весь арсенал современной доказательной медицины и реально назначать именно ту терапию, которая способна повлиять на судьбу больного.

Список литературы:

1. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Grey J.A.M. et al. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996; 312: 71-72.
2. Бащинский С.Е. Evidence-based medicine и Международный журнал медицинской практики. Международный журнал медицинской практики 1996; 1: 6-11.
3. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М: Медиа Сфера 2001; 392 с.
4. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: ГОЭТАР-Медиа 2006; 240 с.
5. Echt DS, Liebson PR, Mitchel B: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1992, 324:781-788
6. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M., Grundy S.M., Kastelein J.J.P., Komajda M., Lopez-Sendon J., Mosca L., Tardif J.-C., Waters D.D., Shear C.L., Revkin J.H., Buhr K.A., Fisher M.R., Tall A.R.,Brewer B., for the ILLUMINATE Investigators*. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. N Engl J Med 2007; 357: 2109-2122.
7. Российские клинические и эпидемиологические исследования. Выпуск 1. Москва. 2010. 132 с.
8. «Надлежащая клиническая практика». Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005.
9. Fleiss J.L. A Critique of Recent Research on the two Treatment Cross-Over Design. Controlled Clinical Trials 1989; 10: 1121-1130.
10. Senn S.J. Cross-over trials in clinical research. Chichester: Wiley, 1993.
11. Massel D. Similar, the same or just not different: a guide for deciding whether treatments are clinically equivalent. Can J Cardiol 1999; 15 (5): 556-562.
12. Барт А.Г., Вербицкая Е.В., Солнцев В.Н. О состоянии дел и перспективах обучения статистическому анализу медицинских данных. Международный журнал медицинской практики 2006; 2: 39-42.
13. Ridker PM, Torres J: Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. JAMA 2006, 295:2270-2274.
14. Карпов Ю.А. Программа ОРИГИНАЛ: предпосылки и дизайн. Кардиоваскулярная терапия и профилактики 2009; 9(1): 79-85.
15. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний: данные доказательной медицины и реальная клиническая практика. Российский кардиологический журнал 2001; 4: 8-11.
16. Temple R.J. A regulatory authority's opinion about surrogate endpoints. In: Ed. Nimmo W.S., Tucker G.T. Clinical measurements in drug evaluation. N.Y., J.Wiley, 1995.
17. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М: Медиа Сфера 1998; 352 с.
18. Марченко И.В., Чаляби Т.А., Брель У.А., Недогода С.В. Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. Сердце 2007; 3(6): 150 - 153.
19. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприларенитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 2000; 1: 52-54.
20. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А., Брель У.А. Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. Кардиология 2005; 6: 27-30.
21. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Цома В.В., Брель У.А. и др. Сравнительная эффективность оригинального и генерического лозартана у больных артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6: 10-14.
22. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер.с англ. М: Практика 1999.
23. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М: МедиаСфера 2006, 312 с.

ЕЩЕ РАЗ О ПРОБЛЕМЕ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ЛЕКАРСТВ. ВЗГЛЯД НА ДЖЕНЕРИКИ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

С.Ю. Марцевич[1,3], Н.П. Кутишенко[1], В.В. Якусевич[2]
[1]Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, г.Москва
[2]Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль
[3]Кафедра доказательной медицины ММА им. И.М.Сеченова, г. Москва

О проблеме взаимозаменяемости

Данные доказательной медицины в кардиологии представляют врачу огромные возможности в отношении лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В многочисленных контролируемых исследованиях продемонстрирована способность целого ряда лекарственных препаратов предупреждать возникновение осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и, в конечном счете, продлевать жизнь больных [1, 2]. Необходимо отметить, что все эти результаты были получены с использованием так называемых оригинальных препаратов. Под ними понимают «впервые синтезированные и прошедшие полный цикл доклинических и клинических испытаний лекарственные препараты, активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок» [3, 4]. Практически единственным недостатком оригинальных препаратов является высокая стоимость, но именно этот недостаток существенно ограничивает возможность их широкого использования.

В связи с этим следует остановиться на проблеме взаимозаменяемости лекарственных препаратов. В своей работе врачи часто вынуждены заменять один лекарственный препарат другим, допуская в принципе, что это не приведет к ухудшению результатов лечения. Такие замены можно подразделить на несколько типов:

- Замена одного препарата на другой такого же класса. При этом допускается, что все препараты внутри одного и того же класса обладают одинаковыми свойствами (класс-эффект);
- Замена одной лекарственной формы препарата на другую;
- Замена оригинального препарата на его копию (или дженерик);
- Замена одного дженерика другим дженериком.

Любая такая замена далеко не всегда обеспечивает лечение такого же качества и такой же безопасности, и, главное, далеко не всегда приводит к желаемому результату – снижению риска сердечно-сосудистых осложнений.

Наиболее важное значение из представленных вариантов имеют следующие: возможно ли заменять один препарат другим, относящимся к тому же классу лекарств, и возможно ли заменять оригинальный препарат (который стоит достаточно дорого) его копией, или дженериком [5, 6, 7]. К проблеме замены препаратов внутри одного класса многие авторы относятся крайне осторожно, справедливо полагая, что препараты, принадлежащие одному классу, могут несколько отличаться по своим фармакологическим эффектам. В связи с этим замена препаратов внутри класса нежелательна в том случае, если нет четких и убедительных научных доказательств их сопоставимой эффективности и сопоставимой безопасности при длительном применении [8, 9, 10, 11, 12].

Не менее актуальна проблема замены оригинальных препаратов дженериками. Деление на оригинальные и дженерические (воспроизведенные) лекарственные средства стало активно обсуждаться в последнее время в связи с широкой практикой замены оригинальных препаратов на дженерики [4]. Выбор оптимального как с клинической, так и фармакоэкономичкеской точки зрения лекарственного препарата становится одной из важнейших медицинских и социальных задач.

Проблема взаимозаменяемости оригинальных лекарственных препаратов и их дженериков актуальна во всем мире. В 2008 г. в журнале JAMA были опубликованы результаты мета-анализа, оценившего терапевтическую эквивалентность ряда оригинальных лекарственных препаратов и дженериков, использующихся в кардиологии [13]. В нашей стране данная проблема особенно остра, т.к. на российском рынке появилось огромное количество самых разнообразных дженериков одного и того же лекарственного препарата, при этом многие специалисты отмечают

у некоторых дженериков низкое качество, недостаточную эффективность, высокую частоту побочных эффектов [3, 5, 14, 15, 16, 17, 18].

Что такое дженерик

Строгого определения понятия «дженерик» до сих пор не существует. Под дженериком понимают воспроизведенный лекарственный препарат (т.е. копию), содержащий то же самое действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат [3, 19, 20]. Совершенно очевидно, что это не отражает всех тех аспектов, от которых зависят качество, эффективность и безопасность дженериков. В идеале под дженериком понимают «воспроизведенный лекарственный препарат, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с инновационным оригинальным лекарственным средством того же состава, выпускаемый иным производителем, но не разработчиком оригинального препарата и без лицензии разработчика» [22]. Обычно дженерик допускается в обращение после истечения срока патентной защиты оригинального препарата, как правило, на основании оценки регистрационного досье сокращенного объема и данных биоэквивалентности [21]. Однако сведения о терапевтической взаимозаменяемости дженерика обычно отсутствуют, поскольку сравнительное изучение терапевтических свойств дженерика не является обязательным в соответствии с существующими на сегодняшний день правилами их регистрации. В связи с этим в отношении дженериков, когда они впервые выходят на фармацевтический рынок, отсутствует клиническая информация, более того, практика показывает, что результаты изучения дженериков, которые необходимо подавать при регистрации препарата, в большинстве случаев недоступны для врачей и провизоров.

Различия в лечебном эффекте оригинальных лекарств и дженериков и различных дженериков между собой допускаются рядом международных документов. Существует термин «дженерическая замена», под которой понимают отпуск лекарственного препарата, коммерческое название которого отличается от выписанного врачом, а химический состав и дозировка действующего начала – идентична [23, 24]. В документах Всемирной Медицинской Ассамблеи делается предупреждение, что при отпуске препаратов, не полностью идентичных по химическому составу, биологическому действию или терапевтической эффективности пациент может столкнуться с неадекватным эффектом, т.е. с побочными реакциями или с недостаточной лечебной эффективностью. В этом документе обращается особое внимание на то, что государственные службы контроля должны информировать врачей о степени химической, биологической и терапевтической идентичности препаратов, выпускаемых одним или разными производителями, а службы контроля качества, существующие на предприятиях-производителях лекарств, обязаны следить за неуклонным соответствием выпускаемых препаратов стандартам химических, биологических свойств [23].

Как доказывается эквивалентность дженерика

Соответствие дженерика оригинальному препарату доказывают, в первую очередь, на основании данных фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности). Фармацевтическая эквивалентность – это эквивалентность воспроизведенного препарата по качественному и количественному составу лекарственных средств [25, 26]. Следует подчеркнуть, что фармацевтическая эквивалентность не гарантирует эквивалентности фармакокинетической. В соответствии с существующими требованиями содержание лекарственного средства в исследуемом препарате и препарате сравнения не должно отличаться более чем на 5% (как правило, изучают лишь некоторые показатели, в частности, обязательно проводят пробы на растворимость in vitro). Фармакокинетическая эквивалентность – это определение скорости и степени всасывания оригинального (инновационного) лекарства и дженерика при приеме в одинаковых дозах и лекарственных формах внутрь или другими способами на основании определения концентрации в жидкостях и тканях организма [27, 28, 29]. В то же время исследование биоэквивалентности лишь предполагает, что фармакокинетически эквивалентные оригиналу воспроизведенные препараты обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии [30]. Исследования биоэквивалентности проводят на ограниченном контингенте здоровых добровольцев (на Западе, как правило, на 24-х пациентах, в России – на 18-ти) с помощью рандомизированного перекрестного метода. В качестве показа-

телей фармакокинетики оценивают максимальную концентрацию препарата (Cmax) и время ее достижения, а также площадь под кривой «концентрация время», так называемую AUC (area under curve). Считается, что 90% значений AUC препарата-дженерика не должны выходить за пределы 80-125% от таких же показателей для оригинального препарата, если это условие соблюдается, то делается вывод о биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата [19, 20, 29, 31, 32]. Необходимо отметить, что биоэквивалентность, как правило, изучается при приеме разовых доз, при этом далеко не всегда тестируются активные метаболиты, не анализируются посторонние примеси [33]. Таким образом, исследование биоэквивалентности позволяет «уровнять в правах» дорогой оригинальный фармацевтический продукт и дешевый дженерический препарат [21].

Все ли так просто с доказательством эквивалентности

Считается, что если средняя относительная биодоступность отвечает принятым критериям, но смещена к минимально допустимому значению, то потери в содержании препарата в крови пациента (соответственно и эффективности) могут составить около 20-30%. Отклонение средней биодоступности в сторону максимально допустимого значения также может быть связано с серьезными проблемами – в первую очередь, с частотой и тяжестью развития нежелательных побочных реакций, что очень важно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном [6, 29, 34, 35, 36]. Таким образом, даже при доказанной биоэквивалентнсти существует вполне конкретная вероятность клинической неэквивалентности оригинального препарата и дженерика. Нельзя не согласиться и с таким фактом, что далеко не всегда наблюдается полная зависимость между концентрацией препарата в крови и его клиническим эффектом [37,38].

Существует несколько причин, вследствие которых теоретически даже при доказанной биоэквивалентности оригинального препарата и препарата-дженерика в их эквивалентности могут быть существенные различия [39, 40, 41].

- Во-первых, исследование биоэквивалентности выполняется у здоровых добровольцев, фармакокинетика препарата у которых может существенно отличаться от таковой у больных [42].
- Во-вторых, при изучении биоэквивалентности изучается действие разовых доз препаратов, при регулярном применении параметры фармакокинетики, по крайней мере, некоторых препаратов, могут существенно меняться [43, 44, 45].
- В-третьих, при изучении биоэквивалентности далеко не всегда есть возможность детектировать метаболиты лекарственных препаратов, многие из которых могут обладать собственной фармакологической активностью [45, 46].
- В-четвертых, при исследовании биоэквивалентности, как правило, не определяют наличие наполнителей и примесей, содержание которых может быть различным в оригинальном препарате и дженерике и которые могут (хотя и не должны) обладать собственной фармакологической активностью. Известно, что примеси могут определять некоторые побочные эффекты лекарственных препаратов [16, 33].

Также само понятие биоэквивалентости является условным, договорным, как и условны принятые критерии эквивалентности (которые периодически изменяются) [47]. На повестке дня стоит вопрос об ужесточении критериев биоэквивалентности, что позволит уменьшить число препаратов с пограничными фармакокинетическими параметрами, включая обязательное изучение препаратов на российской популяции, определение фармакокинетических параметров при длительном применении, изучение зависимости эффекта от дозы и концентрации препарата [44, 48].

Тем не менее, нельзя не признать, что в настоящее время биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) является основным способом доказательства эквивалентности дженерика оригинальному препарату, и реальной альтернативы ей не существует (поскольку невозможно проводить клинические испытания со всеми существующими дженериками). Задачей сегодняшнего дня является строгое соблюдение правил качественной клинической практики при изучении биоэквивалентности, совершенствование самой методики оценки биоэквивалентности, а также максимальная открытость полученных результатов (в настоящее время данные о биоэквивалентности существующих дженериков, как правило, не являются доступными).

Клинические исследования с дженериками

Необходимость в определении терапевтической эквивалентности того или иного дженерика оригинальному препарату признается многими исследователями [7, 16, 18, 19, 49]. Это связано с тем, что очень часто данные, полученные при исследовании эффективности и безопасности оригинального препарата автоматически переносятся на дженерик, на этом строится доктрина продвижения дженериков на фармацевтическом рынке.

Для доказательства терапевтической эквивалентности требуется проведение клинического изучения дженерика с выполнением сравнительных клинических исследований с оригинальным препаратом с целью изучения его эффективности и безопасности. Без результатов клинических исследований дискуссия об эквивалентности возможной замены назначенного врачом препарата на дженерик несостоятельна. Даже в США, где качество препаратов, выпускаемых на фармацевтических рынок, строго отслеживается Управлением по контролю качества продуктов и лекарственных средств США (FDA), врачи высказывают крайнюю обеспокоенность подобным положением, справедливо полагая, что в некоторых случаях отсутствие данных о терапевтической эквивалентности может привести к неудаче лечения, особенно у пожилых или ослабленных пациентов [13, 40, 50]. Это означает, что препараты могут иметь одинаковую биоэквивалентность, но при этом могут отличаться по клинической эффективности вследствие того, что показатели концентрации одного из препаратов будут более вариабельными, чем у другого. Если при самом первом назначении оригинального препарата или дженерика это может не иметь большого значения для пациента, то при переводе с оригинального препарата на дженерик или с одного дженерика на другой различие в эффективности и/или переносимости между двумя препаратами может быть заметно [51, 52].

Так, Carter и соавт. сообщают результаты сравнительного рандомизированного двойного слепого исследования двух препаратов верапамила, проведенного у пожилых больных [42]. При идентичности фармакокинетики оригинального верапамила и дженерика в группе молодых здоровых добровольцев, что позволило считать изучаемые препараты биоэквивалентными, в группе пожилых больных концентрация дженерика в крови оказалась на 77% выше. Наблюдения за развитием неблагоприятных последствий замены амиодарона на дженерик с описанием летальных исходов обобщены в статье Канорского С.Г. и соавт. [17]. По данным авторов, замена кордарона генерическим аналогом при стабильной базовой терапии может сопровождаться более чем 10-кратным возрастанием частоты рецидивирования фибрилляции предсердия. Причины возможных клинических проблем, связанных с применением дженериков кордарона, кроются, по-видимому, в недостаточной изученности их фармакокинетики [44].

Зачастую мнения о том, всегда ли зарегистрированный препарат-дженерик соответствует по эффективности и безопасности оригинальному препарату, прямо противоположны. Так, сравнение эффективности оригинального препарата бисопролола и его дженерика (Бисогаммы) в одном исследовании, выполненном с методическими погрешностями, не выявило никаких отличий [53], в другом же исследовании было показано, что оригинальный препарат бисопролола (Конкор) достоверно более эффективен, чем тот же самый дженерик. Для обеспечения одинакового антигипертензивного эффекта потребовались более высокие дозы дженерика и более частый перевод пациентов на комбинированную терапию ($p=0,04$), а суммарные затраты для обеспечения эквивалентного антигипертензивного эффекта при использовании оригинального бисопролола оказались ниже, чем при применении дженерического [54]. Авторы одной из работ при сравнении эффективности 5 различных дженериков эналаприла (этот препарат чаще всего является предметом сравнительных клинических исследований оригинального препарата и дженериков) у больных артериальной гипертонией I-II ст. пришли к выводу, что для нормализации АД необходимая доза оригинального препарата (Ренитека) составляла 12 мг в сутки, а для дженерика Энама – в 3(!) раза больше (36,6 мг в сутки) [55]. Вполне допуская, что даже при полной биоэквивалентности оригинального препарата и дженерика между ними могут существовать определенные количественные и качественные различия (см. выше), трудно представить, что эти различия могут достигать трехкратного размера.

Анализ зарегистрированных на российском рынке дженериков симвастатина по-

казал, что только с четырьмя из них были проведены сравнительные клинические исследования, основанные на динамике суррогатных конечных точек (уровень холестерина крови) [56]. В трех исследованиях не было выявлено достоверных различий во влиянии оригинального симвастатина и его дженерика на уровень общего холестерина и его фракций, а в одном исследовании [57] были отмечены статистически значимые различия в действии оригинального препарата и его дженерика на разные фракции холестерина.

Таким образом, между оригинальным препаратом и дженериком могут существовать не только количественные, но и качественные различия. Список противоречивых исследований, изучающих клиническую эффективность оригинальных препаратов и дженериков в кардиологии, можно было бы продолжить. Более важным представляется, однако, выявить основные причины существующих противоречий.

Ситуация в РФ

Проблема эквивалентности дженериков в нашей стране, повидимому, в несколько раз более актуальна, чем в странах Запада. Это объясняется как менее строгими критериями регистрации, так и отсутствием каких-либо нормативных актов, ограничивающих количество дженериков. Хорошо известно, что количество дженериков, например, эналаприла в нашей стране давно перешло за сотню, количество дженериков амлодипина и симвастатина составляет более 30 и продолжает расти. Даже официальные органы признают, что количество дженериков в нашей стране плохо поддается контролю, для многих из них отсутствуют данные биоэквивалентности, большинство выпускается без соблюдения обязательного стандарта GMP [33].

Имеющиеся справочники по лекарственным препаратам не приводят данных ни по биоэквивалентности отдельных дженериков, ни по фармацевтическим свойствам. В этих же справочниках между разными дженериками одного и того же препарата могут выявляться различия в максимально допустимых дозировках, описании побочных действий и противопоказаний. Это создает ложное впечатление о том, что каждый из дженериков проходил отдельное клиническое испытание [29, 34]. Существующая в России система фармаконадзора, призванная отслеживать побочные эффекты лекарственных средств после их размещения на рынке, пока не соответствует международным нормам и не оказывает большого влияния на процессы регистрации/перерегистрации лекарственного средства. Далеко не все производители дженериков отслеживают нежелательные побочные эффекты своих препаратов, более того, не спешат указать в инструкции по применению все выявленные в результате клинических исследований оригинального препарата нежелательные явления, а ответственность за нежелательные реакции, возникшие во время приема их препаратов, возлагают на оригинальный препарат [58].

Как показывает опыт, практические врачи в нашей стране плохо ориентируются в проблеме дженерической замены. По результатам проведенного опроса о существовании на фармацевтическом рынке оригинальных препаратов и дженериков знают 60% врачей, 75% провизоров и 20% потребителей [59], осведомленность врачей и пациентов о дженериках, как правило, хуже, чем об оригинальных препаратах.

Если посмотреть на качество этих исследований

Оценить число исследований близких по действию лекарственных препаратов, проводимых в нашей стране после их регистрации, не представляется возможным, в то же время насущная потребность в сравнительных исследованиях целых групп лекарственных препаратов прослеживается довольно четко. К сожалению, пострегистрационные исследования отличаются чрезвычайно низким качеством, часто используются упрощенные дизайны. Клинические исследования дженериков в России, как правило, являются открытыми, непродолжительными и неконтролируемыми (несравнительными). Они проводятся с целью «апробации» нового лекарственного препарата либо без протокола, либо с упрощенным протоколом на очень малой выборке пациентов (10-15 человек), не предусматривающим ни рандомизацию, ни формирование группы контроля (сравнения) [48]. В подавляющем числе случаев такие исследования не проходят этической экспертизы. Оценка эффективности иногда основывается на «ощущениях» больного или «субъективном мнении врача», а не на достижении строго определенных показателей эффективности терапии, оцениваемой по так называемым «сур-

рогатным точкам». При этом расплывчатое заключение, что препарат «эффективен и хорошо переносится» не убедительно и дезориентирует будущих потребителей данного лекарственного препарата [46].

Причины неоднозначных результатов в клинической оценке тех или иных дженериков, по-видимому, кроются не только (и, может быть, не столько) в различиях в эффективности и безопасности между различными препаратами, сколько в несовершенстве тех методов оценки, которые используют те или иные авторы при проведении подобного рода исследований. Можно назвать ряд типичных ошибок, допускаемых авторами таких исследований, которые могут в значительной степени исказить полученный результат и соответственно сделать выводы в отношении эффективности того или иного дженерика ошибочными [16].

Главным фактором, определяющим неоднозначность таких суждений, является отсутствие унификации или стандартизации таких исследований. Если изучение фармакокинетической эквивалентности оригинального препарата и дженерика к настоящему времени максимально стандартизовано, то в проведении клинических испытаний разные исследователи используют совершенно разные подходы [7, 60]. Это касается как дизайна самих исследований, так и характеристик включаемых в них больных. Например, в упоминавшееся выше исследование по сравнению оригинального бисопролола и его дженерика включали больных с тяжелой АГ, выраженными метаболическим нарушениями [53], которые вряд ли являются типичными пациентами с АГ.

Знакомство со многими исследованиями показывает, что большинство из них проводятся до сих пор несравнительным методом. Случается, что сравнение эффективности оригинального препарата и дженерика проводят на основании ретроспективного анализа историй болезни, выполненного без всякого протокола, при этом делаются радикальные выводы о преимуществах одного препарата над другим, как это произошло, например, при сравнении оригинального клопидогрела с одним из его дженериков [61]. Понятно, что с позиций доказательной медицины такой анализ вообще нельзя назвать исследованием. Если и возникает необходимость сравнить эффективность двух препаратов на основании ретроспективных данных, то надо было бы проводить исследование по типу «случай-контроль», хотя доказательная ценность и таких исследований невелика.

Не во всех исследованиях по изучению эквивалентности определены четкие конечные критерии (например, достижение целевого уровня АД), не учитывается число больных, достигших данных критериев в результате лечения, не оцениваются потребовавшиеся для этого дозы препаратов. Если исследование проводится сравнительным методом, то очень часто не оценивается качество проведенной рандомизации. Нельзя считать правильно проведенной рандомизацией простое разделение пациентов на группы на основании их желания/нежелания принимать тот или иной изучаемый препарат. Безусловно, результаты исследования являются методически уязвимыми, когда за короткий период выбывает около половины пациентов только из-за несоблюдения режима приема препаратов [62]. Довольно часто не контролируется приверженность терапии, не регистрируются нежелательные явления или, наоборот, возникновение нежелательного явления приписывается исключительно дженерику только на основании возможной или маловероятной причинно-следственной связи и без анализа других факторов, способных вызвать нежелательное явление, как это случилось с одним из дженериков индапамида, которому без существенных на то оснований приписали опасные побочные эффекты [63].

Многие клинические исследования по сравнительному изучению дженериков отличаются неправдоподобно хорошими результатами: высоким процентом завершивших исследование, отсутствием нежелательных явлений, отсутствием у пациентов предшествующих заболеваний или сопутствующей терапии, а также необычно высокой эффективностью лечения. Очень часто нарушаются этические принципы при проведении исследований (нет указаний, что пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании). Все это свидетельствует о частом несоблюдении российскими исследователями основных принципов надлежащей клинической практики и правил проведении рандомизированных клинических исследований [64]. Обобщение аналитических работ российских биостатистиков позволяет заключить, что российские исследователи имеют крайне низкий уровень знаний в области статистического анализа

биомедицинских данных. При планировании клинических исследований далеко не всегда учитывается вероятность появления систематических и случайных ошибок [10]. Довольно часто авторы неправильно применяют методы статистического анализа. Данный факт имел место, например, в упоминавшемся выше сравнении нескольких дженериков эналаприла, а также в исследовании, в котором оценивался эффект нескольких дженериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у пожилых пациентов [55, 65]. Как известно, парный критерий Стьюдента применяется для проверки эффективности одного метода лечения в случае, когда имеются данные о состоянии каждого участника до и после лечения. Когда же следует сравнить несколько методов лечения, испытанных на одних и тех же больных, необходимо использовать дисперсионный анализ повторных наблюдений [66], а при сравнительном анализе малых выборок (10-15 человек) необходимо применять специальные методы статистического анализа [65].

В некоторых исследованиях сама цель исследования формулируется некорректно. Так, в исследовании ОРИГИНАЛ до того, как оно было начато, ставилась цель доказать преимущества оригинального индапамида перед зарегистрированными дженериками, как будто авторы заранее знали результат такого сравнения [66, 67]. Хотя, как известно, основной постулат оценки качества дженериков гласит, что если дженерик зарегистрирован (что автоматически должно означать, что он биоэквивалентен оригинальному препарату), то он и терапевтически эквивалентен ему. Таким образом, нулевая гипотеза в таких исследованиях должна исходить из равенства оригинального препарата и дженерика. Безусловно, изучение терапевтической эквивалентности может этого и не подтвердить (о чем неоднократно упоминается в этой статье), однако такой результат надо рассматривать не как правило, а как исключение. В противном случае вся система регистрации дженериков, принятая во всем мире, должна быть признана порочной.

Еще одной немаловажной проблемой является определение экономической эффективности кардиологических препаратов, однако современные подходы к методологии фармакоэкономических исследований оригинальных и дженерических лекарственных препаратов не достаточно разработаны как в нашей стране, так и за рубежом. Одним из сдерживающих факторов является ограниченное количество проводимых рандомизированных клинических исследований оригинальных и дженерических лекарственных препаратов, выполненных методически грамотно, с максимальным соблюдением правил доказательной медицины и надлежащей клинической практики. В результате для фармакоэкономического анализа выбираются исследования, выполненные с серьезными методическими нарушениями [61]. Так, последнее исследование было проведено ретроспективно, истории болезни пациентов были разделены на две группы по принципу назначения пациентам оригинального или дженерического клопидогрела, при этом сформированные группы странным образом идеально совпали по всем основным клиническим параметрам, чего не удается добиться даже в строго рандомизированных исследованиях. Данные о контроле со стороны исследователя за соблюдением режима приема препарата, клиническими показателями, показателями липидного спектра, частотой нежелательных явлений и выбытием из исследования полностью отсутствуют. В группе дженерика в сравнении с оригинальным препаратом намного реже назначалась гиполипидемическая терапия (71,7% и 92,4% соответственно) и терапия бета-блокаторами (86,8% и 98,1% соответственно), что может косвенно свидетельствовать о менее интенсивной терапии в этой группе пациентов после выписки из стационара. Таким образом, выбранное для фармакоэкономического анализа исследование имело ряд существенных отклонений от принципов проведения контролируемых клинических исследований, поэтому результаты данного анализа относительно экономических преимуществ оригинального клопидогрела перед дженериком никак нельзя назвать достоверными.

Обобщение результатов рандомизированных исследований с дженериками

В современных условиях стало необходимым создание надежных методических разработок для проведения и оценки клинических испытаний, сравнения полученных результатов и их дальнейшего обобщения или объединения. Дизайн рандомизированных контролируемых клинических исследований был предложен и обсужден ранее [7, 15]. Как показал опыт, использование единого (унифицированного)

протокола полностью удовлетворяет клиническим потребностям и может использоваться как стандарт при выполнении исследований по изучению терапевтической эквивалентности. Передоложенный протокол рандомизированного клинического исследования обеспечивает возможность подготовки исходных данных – результатов клинического исследования – для включения в единую базу данных по терапевтической эквивалентности оригинальных лекарственных препаратов и их дженериков, а также близких по действию лекарственных препаратов.

Сравнительные рандомизированные клинические исследования, выполненные с использованием такого протокола, в ряде случаев продемонстрировали наличие существенных различий в клинической эффективности и безопасности оригинальных антигипертензивных и гиполипидемических препаратов и их дженериков. Разные дженерики антигипертензивных препаратов продемонстрировали различную степень соответствия оригинальному препарату: от полного соответствия, как для новой лекарственной формы метопролола тартрата пролонгированного действия, до неполного соответствия, когда регистрировались достоверные различия по заранее обозначенным критериям эффективности. Данные таких исследований приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Эффективность и безопасность оригинального препарата и дженерика

МНН	Оригинальный препарат	Дженерик	Изучаемый показатель	соответствие	
				по эффективности	по безопасности
Эналаприл	Ренитек	Энам	АД	Неполное (количеств. отличия)	полное
Амлодипин	Норваск	Кардилопин	АД	почти полное	полное
Фозиноприл	Моноприл	Фозикард	АД	почти полное	полное
Индапамид	Арифон, Арифон ретард	Индап	АД	полное	почти полное
Симвастатин	Зокор	Симвастол	липиды	Неполное (качествен. отличия)	неполное
Карведилол	Дилатренд	Ведикардол	АД	Неполное (количеств. отличия)	почти полное
Бисопролол	Конкор	Бисогамма	АД	Неполное (количеств. отличия)	полное
Ацетилсалициловая к-та	Аспирин кардио	Ацекардол	агрегация тромбоцитов	полное	почти полное
Амлодипин	Норваск	Амлорус	АД	полное	почти полное
Эналаприл + гидрохлоротиазид	Ко-ренитек	Рениприл ГТ	АД	почти полное	неполное
Симвастатин	Зокор	Симвагексал	липиды	полное	полное
Рамиприл	Тритаце	Хартил	АД	почти полное	почти полное
Метопролол	Беталок ЗОК	Эгилок ретард	АД	полное	полное

Примечание: соответствие по эффективности: неполное – статистически достоверные различия по любому выбранному критерию эффективности; почти полное – достоверных различий нет, различия ≥10% по титрованию и/или переводу на комбинированную терапию; полное – различия по титрованию и/или переводу на комбинированную терапию <10%.

соответствие по безопасности: неполное – статистически достоверные различия в частоте нежелательных явлений (НЯ) или регистрация 1 серьезного НЯ, связанного с приемом препарата; почти полное – достоверных различий нет, различия ≥10% в частоте НЯ; полное – различия в частоте НЯ <10%.

В таблице приведен далеко не полный список дженериков, с которыми были выполнены исследования по определению терапевтической эквивалентности. Тем не менее, эти данные позволяют сделать вывод, что на фармацевтическом рынке присутствуют дженерики, которые полностью копируют свойства оригинального препарата, но все же большинство дженериков несколько отличаются или по эффективности, или по переносимости, несоответствие у некоторых дженериков может принимать значимый характер за счет выявленных качественных или количественных отличий.

Для того чтобы с практических позиций оценить качество дженерика, следует обращать внимание на следующие аспекты:

- производится ли препарат в соответствии со стандартом GMP;
- насколько широко он зарегистрирован в странах Запада (в первую очередь в США и Евросоюзе);
- представила ли компания-производитель данные о его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату с указанием количественных отклонений от основных параметров.
- крайне необходимо, чтобы альтернативой жизненно важным оригинальным препаратам в этом списке стали препараты-дженерики, доказавшие свою терапевтическую эквивалентность в грамотно спланированных и выполненных в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики рандомизированных клинических исследованиях.

Заключение

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день строго научные данные свидетельствуют о том, что существующие дженерики весьма значительно отличаются между собой по степени соответствия оригинальным препаратам. К сожалению, мы не имеем возможности ознакомиться с данными доклинического изучения каждого конкретного дженерика (в первую очередь, с оценкой биоэквивалентности), хотя эти данные по ряду причин далеко не всегда позволят составить впечатление о клинической эквивалентности.

На сегодняшний день, учитывая несовершенство системы регистрации дженериков, единственным способом убедиться в реальной эквивалентности оригинальному препарату является проведение ограниченного, но строго спланированного сравнительного клинического исследования. Такие исследования должны проводиться с обязательным соблюдением основных правил доказательной медицины. По-видимому, наиболее часто используемые дженерики должны подвергаться таким клиническим испытаниям.

Нет сомнений, что часть дженериков (хотелось бы, чтобы эта часть была бы достаточно большой) практически полностью копирует свойства оригинальных препаратов. Однако другая часть копирует эти свойства не полностью, а некоторые, кроме того, уступают оригинальным препаратам в безопасности.

Очевидно, что дженерики с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальным препаратам могут использоваться для длительной лекарственной профилактики (как первичной, так и вторичной), и только при применении таких дженериков мы с полным основанием можем ожидать таких же результатов в отношении предупреждения риска сердечно-сосудистых осложнений, которые были получены в контролируемых рандомизированных исследованиях с оригинальными препаратами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний: данные доказательной медицины и реальная клиническая практика. Российский кардиологический журнал 2001; 4: 8-11.
2. Volpe M., Alderman M, Furberg C. et al. Beyond hypertension. Toward guide-lines for cardiovascular risk reduction. Amer. J. Hypertension 2004; 17: 1068-1074.
3. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. Ремедиум 2003; 7-8: 4-9.
4. Fischer MA, Avorn J. Economic implication of evidence-based prescribing for hypertension. JAMA 2004; 291 (15): 1850-1856.
5. 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.
6. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г., Кутишенко Н.П. Исследования биоэквивалентности как способ доказательства

идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика. Российский кардиологический журнал 2005; 2: 76-78.
7. Якусевич В.В. Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2006; 4: 41-46.
8. Furberg CD, Herrington DM. Are drugs within a class interchangeable? Lancet 1999; 354: 1202-1204.
9. Furberg CD, Pitt B. Are All Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Interchangeable. JACC 2001; 37: 1456-1460.
10. Kessler DA, Rose JL, Temple RJ. at al. Therapeutic-Class Wars – Drug Promotion in a Competitive Marketplace. N Engl J Med 1994;331: 1350-1354.
11. Orellana C. Germany brings in generic-drug plan in a bid to cut costs. Lancet 2002; 359: 862.
12. Thomas M, Mann J. Increased thrombotic vascular events after change of statin. Lancet 1998; 352: 1830-1831.
13. Kesselheim A., Misono A., Lee J at al. Clinical equivalence of generic and brand-made drugs used in cardiovascular disease: 1 systemic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300:2514-2526.
14. Герасимов В.Б., Лукьянов С.В. Еще раз к вопросу о дженериках. Фармацевтический вестник 2004; 18: 339.
15. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов-дженериков в кардиологии: реалии и возможности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2005; 1: 13-18.
16. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Как практическому врачу разобраться в многообразии дженериков. Российский кардиологический журнал 2005; 1: 67-69.
17. Канорский С.Г., Старицкий А.Г. Развитие осложнений при назначении генерических препаратов амиодарона. Фарматека 2005; 6: 55-57.
18. Diamond BI, Albercht JW. Medical and psychiatric implications of generic drugs. Psychopathology 1987; suppl 1: 92-98.
19. Meyer G.F. History and regulatory issues of generic drugs. Transplantation Proceedings 1999;31 (Suppl. 3A):10S-12S.
20. Senn S. In the blood: proposed new requirements for registering generic drugs. Lancet 1998;352:85-86.
21. Викулова С. Биоэквивалентность и дженерики созданы друг для друга. Ремедиум 1999; 12: 30-32.
22. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003; 3:103-104
23. Заявление о генерической замене лекарственных препаратов. 41-я Всемирная Медицинская Ассамблея, Гонконг, сентябрь 1989.
24. World Medical Association Statement on Generic Drug Substitution Adopted by the 41st World Medical Assembly Hong Kong, September 1989 and rescinded at the WMA General Assembly, Santiago 2005.
25. EMEA revising bioequivalence guideline, SCRIP 1999; 2400: 2-18.
26. EMEA, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union,Volume 9.
27. Белолипецкая В.Г., Суханов Я.В. Фармакокинетические исследования и практическая медицина. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2005; 2: 43-47.
28. Гуревич К.Г., Мешковский А.П. Определение биоэквивалентности: Сравнительный подход. Российский биомедицинский журнал 2001; 2: 215-216.
29. Соколов А.В. Правила исследования биоэквивалентности лекарств. Клиническая фармакокинетика 2004; 1: 5-13.
30. Quality Assurance of Pharmaceuticals. WHO 1997: 104-162.
31. CPMP/EWG/QWP/1401/98 Note for guidance on the investigation on bioavailability and bioequivalence. London. CPMP/EMEA, 26 July 2001.
32. Benet LZ Relevance of Pharmacokinetics in Narrow Therapeutic Index Drug. Transplantation Proceedings 1999; 31: 1642-1644.
33. Ревельский И.А. Способ сравнительной физиологической оценки фармацевтических субстанций и препаратов на их основе. Вестник Росздравнадзора 2009; 4: 48-51.
34. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г., Кутишенко Н.П., Колтунов И.Е. Проблема выбора лекарственного препарата в кардиологии: значение биоэквивалентности для доказательства идентичности оригинального препарата и дженерика. Артериальная гипертензия 2005; 3: 164-166.
35. Senn S.J. Statistical issues in the drug development. Chichester: Wiley, 1997.
36. Senn S. In the blood: proposed new requirements for registering generic drugs. Lancet 1998;352:85-86.
37. Gottschalk LA. Clinical relevance of the bioavailability/bioequivalence. J Clin Psychiatry 1986; 47: 3-5.
38. Клинические испытания лекарств. К.: МОРИОН, 2002.- 352 с.
39. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости. Вестник Росздравнадзора 2009; 4: 48-51.
40. Okie S. Multinational medicine – ensuring drug quality in an era of global manufacturing. N Engl J Med 2009; 361: 737-740.
41. Orellana C. Germany's generic drugs law prompts concern among doctors. Lancet 2002;359: 1498.
42. Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. Pharmacotherapy 1993; 13: 359-368.
43. Голицин С.П. К проблеме использования генерических форм амиодарона в лечении больных с нарушениями ритма сердца. Развитие осложнений при назначении генерических препаратов амиодарона. Фарматека 2005; 6:58-58.
44. Pollak PT. Altered Metabolite Concentrations with amiodarone Generic substitution Cannot Be Observed without monitoring. Can J Cardiol 2001; 17:1159-1163.

45. Reffel JA, Kowey PR. Generic Antiarrhythmic Are Not Therapeutically Equivalent for the Treatment of Tachyarrhythmia. Am J Cardiol 2000; 85: 1151-1153.
46. Дроздецкий С.И. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии с позиций клинической практики. Клиническая фармакология и терапия 2005;14(3): 48-50.
47. The rules governing medical products in the European Union. Investigation on Bioavailability and Bioequivalence. 1998; v. 3C: 231-244.
48. Воробьев А.В. Доклад о состоянии обеспечения населения лекарственными препаратами в РФ (2008 г.) издательство «Ньюдиамед», Москва – 2009 г., 80 с.
49. Masri M. Generic in transplantation, and the international rules and regulations on their usema. Tissue Antigens 2002, 60(6): 550-561.
50. Colaizzi J.L., Lowenthal DT. Critical therapeutic categories: contraindications to generic substitution? Clin Ther 1986; 4: 370-379.
51. Anderson S, Hauck WW. Consideration of the individual bioequivalence. J Pharmacoki-net Biopharm 1990; 18: 259-273.
52. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. In vivo bioequivalence approaches, draft guidance. 1997. Available from URL: http://www.fda.gov/cder/guidelance/1716dft.pdf.
53. Шостак Н.А., Рашид М.А., Аринина Е.Е. и др. Эффективность и безопасность применения бисогаммы и конкора для лечения артериальной гипертонии у больных среднего возраста. Фарматека 2008; 12(166):81-89.
54. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Шилова Е.В. и др. Препараты бисопролола в сравнительном исследовании эффективности и переносимости оригинального препарата и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6:15-21.
55. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприларенитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 2000; 1: 52-54.
56. Марцевич С.Ю.. Кутишенко Н.П. Достижение целевого уровня липидов у больных высокого сердечно-сосудистого риска: имеет ли значение выбор препарата? Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008; 1: 83-86.
57. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения симло (симвастатина) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). Русский медицинский журнал 2003; 11 (19): 1088-1092.
58. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Дженерики и бренды: pro et contra. Качественная клиническая практика 2003; 2: 95.
59. Максимкина Е. Оригинальный препарат или дженерик: анализ потребительских предпочтений. Ремедиум 2000; 1: 74-75.
60. Кутишенко Н.П., Якусевич В.В., Деев А.Д., Марцевич С.Ю. Создание унифицированного протокола для оценки терапевтической эквивалентности дженериков и оригинальных препаратов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(5):172.
61. Дронова Е.П., Лопатин Ю.М. Клинико-экономический анализ оригинальной и генерической форм клопидогрела при ишемической болезни сердца после эндоваскулярных вмешательств. Качественная клиническая практика 2010; 1: 1-8.
62. Габинский Я.Л., Ослина В.П., Афанасьева Н.С. «Плавикс или зилт?». Уральский кардиологический журнал 2008; 3: 64-70.
63. Лопатин Ю.М. Диуретики и развитие гипокалиемии у больных артериальной гипертонией: одинакова ли безопасность оригинальных и генерических препаратов? Атмосфера. Кардиология 2004; 3: 1-4.
64. Мелихов О.Г. Клинические исследования. Издательство «Атмосфера», Москва 2003. 200 с.
65. Марченко И.В., Чаляби Т.А., Брель У.А., Недогода С.В. Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. Сердце 2007; 3(6): 150 –153.
66. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер.с англ. М: Практика 1999.
67. Карпов Ю.А. Программа ОРИГИНАЛ: предпосылки и дизайн. Кардиоваскулярная терапия и профилактики 2009; 9(1): 79-85.

МОЖЕМ ЛИ МЫ ПРОВОДИТЬ РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

С.Н. Толпыгина, Е.В. Платонова, С.А. Шальнова
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, г. Москва.

Россия более 10 лет является полноправным участником международных клинических исследований, проводимых в соответствии с жесткими стандартами GCP (качественной клинической практики). Врачи, принимающие участие в данных программах, приобрели достаточный опыт и квалификацию, позволяющие выполнять исследования на самом высоком методическом уровне. Если количество международных исследований, проводимых в России, исчисляется сотнями (на сайте фармаконадзора приведен перечень из более чем 700 таких исследований, получивших разрешение на проведение на территории РФ), то официальных данных о российских исследованиях практически нет.

В медицинских кругах давно идет дискуссия относительно того, нужны ли нам вообще собственные национальные исследования. Ответ на этот вопрос неоднозначен. С одной стороны - в мире постоянно проводятся крупные проспективные рандомизированные исследования с оценкой конечных точек, выполняемые по всем правилам GCP, на результатах которых впоследствии основываются положения доказательной медицины, во многих из которых принимает участие Россия. Кроме того, за рубежом, в отличие от России, имеются финансовые, технические, организационные возможности и адекватные методы статистического анализа для проведения различного рода мета-анализов. С другой – встает вопрос: в какой мере можно экстраполировать данные, полученные в других странах с отличным от нашего расовым и этническим составом населения и социально-экономическим условиями на российскую популяцию? Если же проведение собственных исследований необходимо, то с какой целью? Думается, что прежде всего нам необходим анализ реальной ситуации с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и факторов риска (ФР) их развития, прогноза жизни больных ССЗ, применяющихся в России методах лечения и их эффективности, для чего служат популяционные эпидемиологические исследования и наблюдательные исследования реальной клинической практики (фармакоэпидемиология), в частности, 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.

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. Примером могут

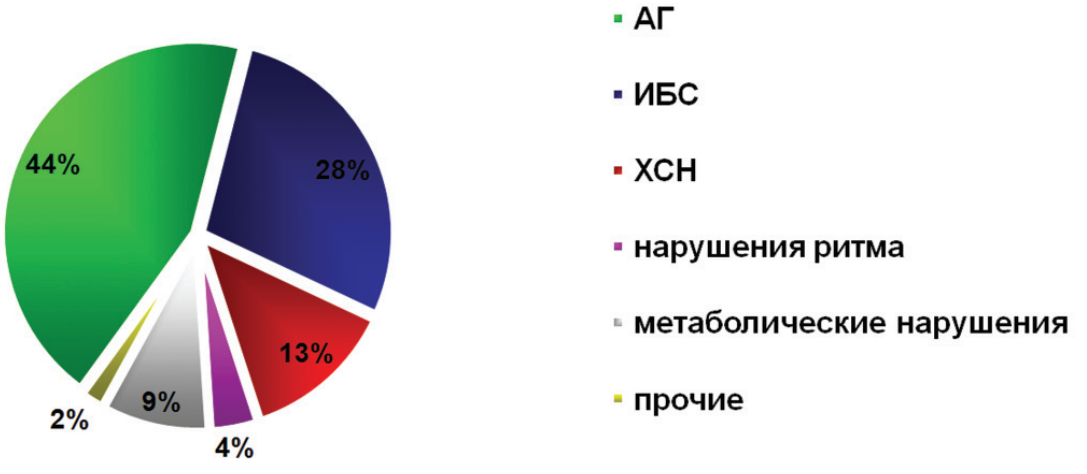

Рисунок 1. Изучаемые в исследованиях нозологии.

служить два российских рандомизированных исследования – АККОРД и КАМЕЛИЯ, продемонстрировавшие особые свойства (отличные от других бета-блокаторов) карведилола у больных с артериальной гипертонией, осложненной метаболическими нарушениями.

Первой попыткой систематизировать информацию о проводимых в России исследованиях в области кардиологии стало создание под эгидой ВНОК и Национального Фонда поддержки кардиологии «КАРДИОФОРУМ» «Справочника российских клинических и эпидемиологических исследований в кардиологии» [1]. В рамках данной работы были проанализированы имеющиеся в печати данные о проводимых в России клинических и эпидемиологических исследованиях. В результате было отобрано 93 из них (как уже завершенных, так и продолжающихся). Критерием для отбора исследований служили:

1. количество включенных пациентов более 50;
2. наличие опубликованных данных об иследовании в российских медицинских журналах.
3. предпочтение отдавалось исследованиям с собственным кратким названием (акронимом);

Следует отметить, что если по количеству больных и акроним в ряде случаев делались исключения для исследований, посвященных редким заболеваниями или методам лечения, или выполненных на высоком методическом уровне, то наличие опубликованных результатов являлось обязательным условием. Предпочтение отдавалось рандомизированным

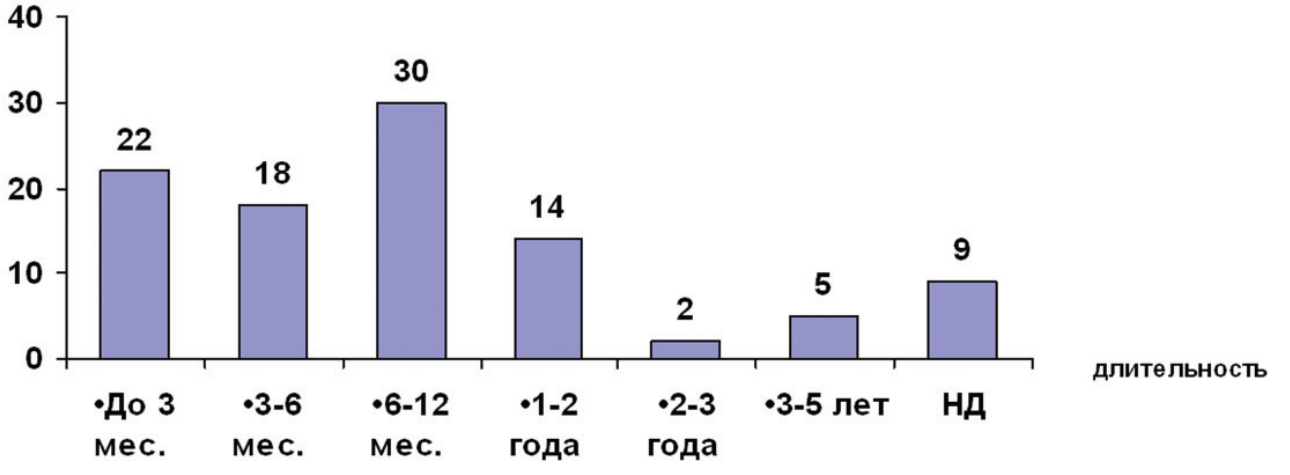

Рисунок 2. Распределение РКИ по длительности

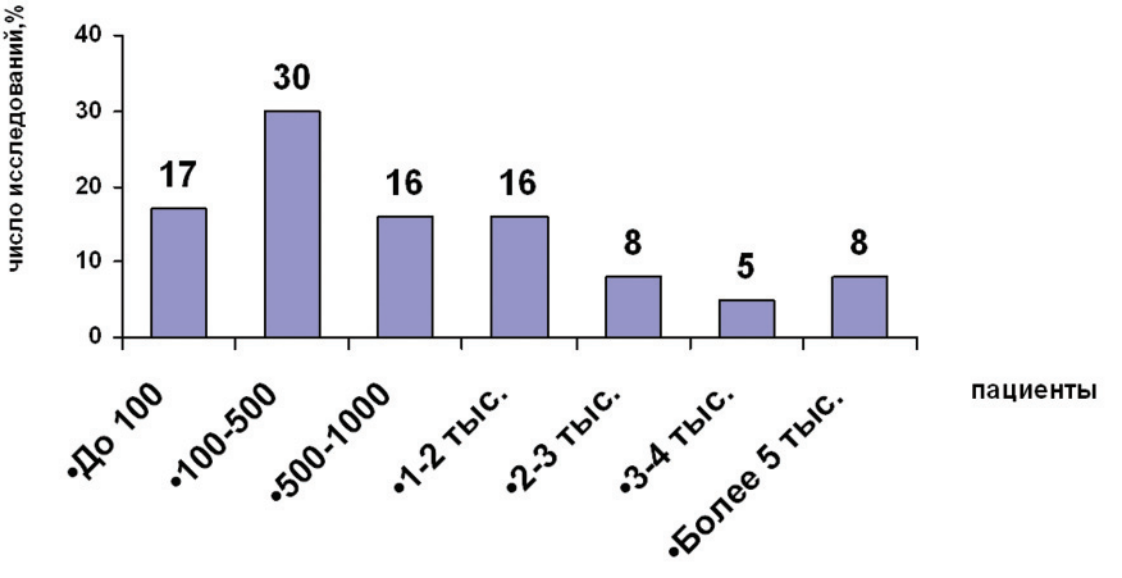

Рисунок 3. Распределение РКИ по числу пациентов

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. На данный момент 90% включенных в каталог исследований уже завершены и их результаты опубликованы. Около 43% исследований были многоцентровыми.

Как видно на представленной диаграмме (рис. 1), в большинстве случаев иследования были посвящены АГ, далее по убывающей ИБС, ХСН и метаболическим нарушениям.

Анализ длительности исследований и численности включенных пациентов представлен на рис. 2 и 3. Хорошо видно, что большинство российских исследований достаточно короткие (около 70% имеют длительность до 1 года) и число пациентов, включенных в исследование обычно невелико (около 50% включает менее 500 человек).

Столь небольшая длительность и численность выборки 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.

К сожалению, проведенный нами 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 отсутствовало четкое описание применявшегося метода рандомизации, также не были описаны результаты проверки качества рандомизации, т.е. исходной сопоставимости сформированных групп (рис. 4). Последнее имеет чрезвычайно важное значение, поскольку несоответствие сравниваемых групп по исходным характеристикам может приводить к затруднению статистической обработки данных и снижению достоверности полученных результатов. Тем не менее, ряд исследований был выполнен на достаточно высоком методическом уровне.

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.

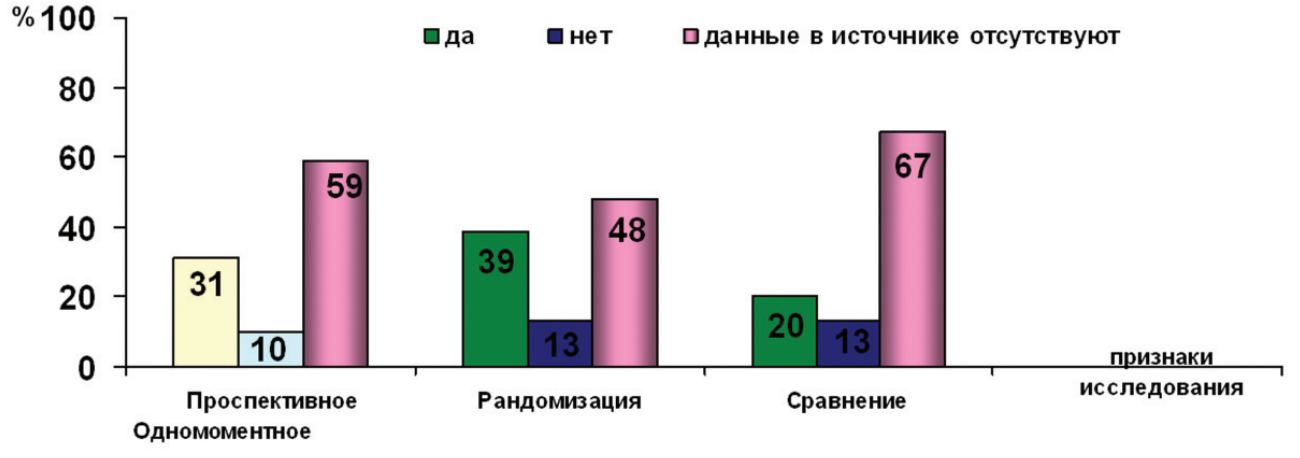

Рисунок 4. Распределение РКИ по дизайну

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Российские клинические и эпидемиологические исследования в кардиологии. Справочник. Выпуск 1., Москва 2010; 130 стр.