МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского Минздрава России
Кафедра факультетской терапии лечебного факультета

Е.А. Наумова, Ю.Г. Шварц, О.Н. Семенова

ВВЕДЕНИЕ В ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ МЕДИЦИНУ

Учебное пособие

Рекомендовано УМО РАЕ
по классическому университетскому
и техническому образованию в качестве
учебного пособия для студентов,
ординаторов, аспирантов высших
учебных заведений, обучающихся
по направлению подготовки:
31.05.01 – Лечебное дело;
31.08.31 – Кардиология;
31.08.49 – Терапия;
31.06.01 – Клиническая медицина

Москва
2019

УДК 616-08-035:168.3(075.8)
ББК в6 я73
Н342

Авторы:

Наумова Елизавета Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России;

Шварц Юрий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России;

Семенова Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Рецензенты:

Горбунков Виктор Яковлевич – доктор медицинских наук, профессор, декан факультета повышения квалификации преподавателей специалистов гуманитарного профиля ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России;

Петрова Н.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой сестринского дела ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Наумова Е.А., Шварц Ю.Г., Семенова О.Н.

Н342 Введение в доказательную медицину: учебное пособие / Е.А. Наумова, Ю.Г. Шварц, О.Н. Семенова. – М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2019. – 76 с.

ISBN 978-5-91327-597-4

DOI 10.17513/np.374

В учебном пособии содержатся основные принципы доказательной медицины, рассматриваются виды клинических исследований, описаны наблюдательные исследования, большое внимание уделено рандомизации, освещено значение клинических рекомендаций. Учебное пособие предназначено для студентов, ординаторов, аспирантов медицинских вузов.

ISBN 978-5-91327-597-4

© Наумова Е.А., Шварц Ю.Г., Семенова О.Н., 2019
© Саратовский государственный медицинский университет, 2019
© ИД «Академия Естествознания»
© АНО «Академия Естествознания»

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений 4
Введение 5
История появления и развития клинических исследований 6
Виды клинических исследований 20
Drug development: как появляются лекарства 28
Рандомизированные клинические исследования 36
Виды ослепления в клинических исследованиях 48
Критерии эффективности вмешательства: конечные точки 53
Систематический обзор и мета-анализ 55
Пирамида доказательности 58
Клинические рекомендации (КР) 60
Заключение 65
Тестовые задания 66
Эталоны ответов к тестовым заданиям 72
Рекомендуемая литература 73

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

EMEA – Europe, the Middle East and Africa, рус. Европейское управление по контролю за новыми веществами для людей.

FDA – Food and Drug Administration, рус. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

GCP – Good Clinical Practice, рус. Надлежащая клиническая практика.

ICH – International Conference on Harmonisation, рус. Международная конференция по гармонизации.

WHO – World health organisation, рус. Всемирная организация здравоохранения.

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина.

ДМ – доказательная медицина.

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ИП – исследуемый препарат.

ИС – информированное согласие.

КИ – клиническое исследование.

КР – клинические рекомендации.

НМГ – низкомолекулярный гепарин.

НОАК – новые оральные антикоагулянты.

НФГ – нефракционированный гепарин.

ОКС – острый коронарный синдром.

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

ЭКГ – электрокардиография.

ВВЕДЕНИЕ

Доказательная медицина (ДМ) – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются, исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов (Evidence Based Medicine Working Group, 1993).

Настоящее учебно-методическое пособие предназначено для студентов, ординаторов, аспирантов медицинских вузов.

Данное учебное пособие посвящено истории появления и развитию клинических исследований (КИ). Пособие излагает основные виды КИ, понятия систематического обзора и мета-анализа. Здесь отображены фазы КИ и этапы создания лекарственных препаратов. В данном учебном пособии акцентировано внимание на рандомизированных КИ, понятии рандомизации и ослепления в ДМ. Пособие описывает основные принципы доказательной медицины, критерий эффективности лечебного вмешательства (конечные точки), значение клинических рекомендаций (КР).

Целью пособия является акцентировать внимание обучающихся на наиболее важных вопросах в ДМ. Пособие помимо теоретических основ ДМ, включает в себя тестовые задания для самостоятельной работы обучаемых.

ИСТОРИЯ ПОЯВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Длительное время медицинские знания и умения не имели систематизации и передавались из поколения в поколение, от ученика к учителю. Их не оценивали критично, в них просто верили. Информация, полученная от учителя, считалась однозначно достоверной и не подвергалась обсуждению. Для применения какого-либо метода терапии (травы, настои, кровопускания, прижигания ран и многое другое) не требовалось ни подтверждения его эффективности, ни подтверждения его безопасности, ни даже простого сравнения с другими способами лечения.

Первое сравнительное исследование было описано в Ветхом Завете, в 1 главе Книги пророка Даниила. Иудейский царь Иоахим направил группу молодых людей обучаться у жрецов-халдеев. Каждому обучающемуся было назначено питание от царского стола, включающее преимущественно тяжелую мясную пищу и вино. Даниил и его четыре товарища не захотели «вредной еды» и попросили разрешения питаться овощами и водой (современные ученые считают, что они также употребляли бобы, которые и являлись для них источником белка). Опекавший их главный евнух испугался, что его подопечные «отощают» от такого пропитания, и ему не избежать царского гнева. Тогда Даниил предложил небольшой 10-дневный эксперимент, по ходу которого он сам и его друзья придерживались «овощной диеты», а остальные питались «традиционно». В результате главный евнух увидел, что царевич и его товарищи не просто не пострадали от такого плана питания, но даже наоборот, чувствовали себя лучше остальных учеников. Таким образом в данном сюжете мы, по сути, видим открытое сравнительное исследование. И хотя с современной точки зрения, к организации данного «исследования» можно

предъявить много претензий, но это первое доступное для нас описание сравнительного эксперимента.

Средние века и Эпоха возрождения. Медицина переживает не лучшие времена. Но даже в это «темное» время наиболее прогрессивные ученые и философы задумываются о необходимости доказательного подхода в науке и медицине. Вот слова Франческо Петрарки, итальянского поэта и мыслителя: «я твердо уверен, что если взять сотню или тысячу людей одного возраста, одного темперамента, привычек и живущих в одинаковых условиях, и пораженных какой либо болезнью, и половину из них подвергнуть лечению согласно предписаниям теперешних докторов, в другой половине не давать никаких лекарств а положиться только на инстинкты Природы, то у меня нет никаких сомнений какая половина больных выживет». В этих словах отражены основные подходы к организации корректного КИ: группа пациентов с одинаковым заболеванием делится пополам и происходит сравнение эффективности вмешательства в двух группах, основной и контрольной. Но до реального появления сравнительных исследований было еще далеко.

Великий французский врач Амбруаз Паре первым представил описание своих опытов по лечению огнестрельных ран: сравнение общепринятого подхода (прижигание ран) и своего бальзама из розового масла, скипидара и яичного желтка. Он проводил и другие опыты, например лечение ожогов у одного пациента, различными способами на одной и второй половине лица. Вероятно, именно свои, с нашей точки зрения несовершенные, но чрезвычайно важные сравнительные эксперименты и позволили ему в своей клинической практики отказаться от прижигания ран, несмотря на многовековое использование этого метода.

Британский военный врач Джеймс Линд также пошел по пути сравнений. В 1747 году он провел исследование на небольшой группе матросов (всего 12 человек) по лечению цинги, этиология которой на тот момент была неизвестна. Своих подопытных

он разделил на 6 групп (всего по 2 человека в каждой), и провел сравнение эффективности нескольких средств: серной кислоты, уксуса, морской воды, сидра, собственного изобретения из смеси мускатного ореха, чеснока и хрена, и действие апельсинов и лимонов. Нетрудно догадаться, что эффект от лечения Д. Линдт увидел только у двух матросов, получавших цитрусовые. А о том, что именно недостаток витамина С приводит к симптомам цинги, известно стало намного позже, лишь в XIX веке. Опять же, с современной точки зрения к этим экспериментам можно предъявлять достаточно много замечаний, но именно они в итоге привели к появлению важнейшего современного положения ДМ: при проведении исследований вмешательств обязательно должно быть СРАВНЕНИЕ, обязательно должно быть минимум две группы: исследования и контроля. Вторым важнейшим моментом должно быть правильное деление на группы, но об этом мы поговорим далее в нашем пособии.

Важным и примечательным этапом в развитии КИ стало появление плацебо, и произошло это в России, в 1829–1832 гг. Уже тогда существовало такое направление в медицине как гомеопатия, и уже тогда, применение сверхмалых доз какого-либо вещества вызывало у ученых большие сомнения. Император Николай I дал указание «разобраться», и Министерством Внутренних дел было инициировано исследование, по изучению эффективности гомеопатической терапии. Прошло оно в Санкт Петербургском военном госпитале, где были организованы 3 группы пациентов (или на практике, 3 разных палаты), в одной из которых лечением занимался врач-гомеопат. Во второй группе (палате) использовались традиционные для того времени средства («обычные» и кровопускания, а третья группа (палата) должна была стать контрольной. В этой третьей группе решили не использовать никаких лекарств, но так, как даже по меркам того времени полное отсутствие лечения выглядело странно (и даже

тогда, неэтично), то помимо хорошего питания, адекватных условий содержания было решено изготовить «безобидные» пилюли из лактозы и какао, то есть по сути – плацебо. По иронии судьбы, именно в этой третьей группе результаты лечения оказались наилучшими. Гомеопатия в России была запрещена на несколько лет, а в существующие тогда стандарты лечения пересмотрены.

Американский врач Остин Флинт подошел к изучению плацебо еще более системно. Он давал «пустышку» 13 больным с острой ревматической лихорадкой и достаточно методично фиксировал такие «конечные точки» как продолжительность атак и периодов без активности процесса, учитывал осложнения, число вовлеченных суставов. У него не было параллельной группы сравнения, но он провел сравнительный анализ своих результатов, с известными, опубликованными на тот момент данными. Это исследование вновь подчеркнуло необходимость проведения проспективных сравнительных исследований и необходимость отделять эффект от лечения, от естественного течения заболевания и эффекта плацебо.

Прогрессивное развитие медицины, химии, фармакологии привело к появлению большого числа препаратов, которые позиционировались как лекарственные и активно продавались широким слоям населения. Человеку всегда хотелось верить в чудо, и нечистоплотные предприниматели всегда пользовались этим (и продолжают это делать вплоть до сегодняшнего дня). В конце XIX – начале XX века активно рекламировались и хорошо продавались разнообразные средства с крайне сомнительными составами, но твердыми обещаниями излечить от всего. Например «Исцеляющий бальзам Экмана – обновляет желудок и почки, очищает кровь и излечивает от рака, диабета, желчных камней и сердечной недостаточности». Такие средства всегда продавались очень хорошо (К слову, существуют они и сейчас: попробуйте ввести в поисковик словосочетания «лекарство от всех болезней»,

или «эффективное средство от рака» и вы удивитесь, обилию самых невероятных предложений и удивительных способов лечения). И хотя врачи и ученые пытались бороться с такими шарлатанами, но с юридической точки зрения им трудно было предъявлять какие-либо обвинения. Основным оправдательным аргументом был следующий: людей никто не заставляет покупать такие продукты, а раз они пользуются спросом, значит они эффективны. Только в 1912 году впервые в мировой истории Конгресс США окончательно запрещает рекламу лекарств с недоказанными свойствами, которая обманывает потребителя, но проблема была в том, что способов доказать эффективность на тот момент просто не было. Однако, именно это юридическое решение было одним из важных стимулов для дальнейшего развития КИ лекарственных средств.

Первое в истории слепое рандомизированное исследование было проведено в 1931 году. Ранее, для лечения туберкулеза использовались препараты золота, обладавшие большим числом побочных эффектов. Эффективность их в отношении микобактерии туберкулеза доказана не была (как не было доказано на тот момент и многое другое). Американский врач и ученый, профессор Джеймс Амберсон (James B. Amberson) провел в 1931 году исследование, с принципиально новым дизайном. Во-первых: в исследовании принимали участие всего 24 пациента, но они были разделены на две группы по 12 человек, и, что самое главное, распределение пациентов по группам было проведено случайны образом: путем подбрасывания монетки. Первая группа получала инъекции препарата золота (санокризин/sanocrysin), а вторая – плацебо (инъекции физраствора для имитации введения внутривенного препарата). Во-вторых: это было слепое исследование – ни сами пациенты, не персонал больницы не знали, кто из больных какое лечение получает. В результате были получены данные о неэффективности санокризина, и о достоверно

большем числе побочных реакций при его применении в сравнении с плацебо. Конечно, далеко не все современные принципы организации КИ были соблюдены в этом случае, но для нас важно, что это было первое слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ). Результаты его были опубликованы в журнале American Review of Tuberculosis в том же 1931 году.

Первое многоцентровое исследование было проведено в Великобритании в 1948 году. Оно включало 107 пациентов из 7 клинических центров. Пациенты были разделены на 2 группы: одна получала стрептомицин и постельный режим, вторая – только постельный режим. Наблюдение продолжалось 6 месяцев. Пациенты группы стрептомицина, что не удивительно, чувствовали себя существенно лучше.

Постепенно именно большие многоцентровые исследования стали стандартом КИ, и уже в 1954 году в исследовании вакцины от полиомиелита (The Salk poliomyelitis vaccine trials) принимало участие 1,8 миллионов детей из США, Канады и Финляндии. Это было самое массовое в истории и очень дорогое исследование. Хотя оно подвергалось критике, из-за некоторых особенностей дизайна. Первоначально это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, однако в 1955 году были получены первые данные об эффективности и безопасности данной вакцины, после чего в 11 штатах исследование продолжалось по прежнему сценарию, а в остальных 33 был использован иной протокол. Там в школах обучающиеся второго года (7–8 лет) становились группой исследования, а учащиеся 1 и 3 года – автоматически рассматривались как группа контроля, при этом плацебо они не получали. Это было обозначено как observed control approach (наблюдательный контролируемый подход). Несмотря на это, вакцина доказала свою эффективность и быстро стала частью обязательного прививочного календаря, а большие

многоцентровые исследования – стандартом ДМ. Результаты многоцентровых исследований обрабатываются в одном месте: научном центре, не связанном с клиническими центрами, где проводятся сами процедуры исследования. Публикация результатов КИ является обязательной, независимо от того какой результат получен, положительный или отрицательный.

После Второй мировой войны в различных странах появился целый ряд новых методов лечения заболеваний. Сторонники нового метода аргументировали свою точку зрения тем, что эффективность его использования вытекает из знаний о механизмах развития болезни. Эта теория выглядит очень правильной и имеет массу сторонников вплоть до сегодняшнего дня, однако с развитием ДМ она была опровергнута. Далеко не всегда средство имеющее прекрасное обоснование с точки зрения патологической физиологии, анатомии, фармакодинамики и фармакокинетики в корректно проведенных КИ оказывалось лучше менее обоснованного метода. Примером может служить «противостояние» ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). С точки зрения механизма действия данных препаратов, применение БРА выглядит более целесообразным, так как они блокируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) не затрагивая распад брадикинина, в связи с чем, частота побочных эффектов при их применении меньше. Целый ряд КИ различных БРА в сравнении с различными иАПФ показал, что БРА действительно реже приводят к отеку Квинке и появлению сухого кашля, но при этом ни в одном исследовании их эффективность (т.е. влияние на такие конечные точки как смерть, инфаркт, инсульт) не оказалась выше, чем у иАПФ. Однозначного объяснения этому на сегодняшний день нет, но факт остается фактом: по влиянию на прогноз пациента иАПФ в настоящее время эффективнее БРА.

«История трагедий»

Очень часто историю развития ДМ называют «историей трагедий». Действительно, вопрос проведения исследований на человеке очень сложен и неоднозначен. Планируя какое-либо исследование с участием людей, исследователь всегда должен учитывать не только научную сторону вопроса, но и множество этических проблем, связанных с проведением КИ. С одной стороны очень важно получить достоверную информацию об эффективности средства, но с другой еще более важна безопасность тех, кто принимает участие в эксперименте (рис. 1).

Рис. 1. Проблемы проведения КИ

Талидомид

В 1954 году немецкая фармацевтическая компания Chemie Grünenthal разработала препарат, получивший название талидомид (thalidomide). Изначально препарат рассматривался как противосудорожное средство, однако подобный его эффект подтвержден в опытах не был, зато при проведении экспериментов на мышах выяснилось, что передозировка препарата не приводит к смерти подопытных животных, что позволило разработчикам

считать препарат безвредным. В 1955 году первые образцы препарата попали к людям, и принимавшие отметили его седативный эффект и благоприятное влияние на сон. Безопасное успокаивающее и снотворное средство, при передозировке которого (в том числе с суицидальными намерениями) нет выраженных побочных эффектов – это был просто «препарат мечты». Исследования талидомида на людях не проводилось, так как этого не требовало законодательство того времени. В 1957 году начались продажи препарата под названием Contergan в Германии. Всего Талидомид поступил в продажу в 46 странах Европы, Скандинавии, Азии, Африки, Южной Америки, где он выпускался под 37 разными названиями. Еще раз подчеркнем, никаких дополнительных исследований препарата никем и нигде не проводилось. А вот рекламная кампания была чрезвычайно масштабной. «Лучшее и безопасное средство для беременных и кормящих мам!» – и это несмотря на то, влияния на плод никто не изучал. Спустя год от начала продаж появились первые сообщения о развивающихся на фоне терапии талидомидом невритах. Они были проигнорированы и частично скрыты фармкомпанией. В сентябре 1960 года талидомид добрался до США. Компания Richardson-Merrell обратилась в FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для быстрой регистрации препарата талидомид, под названием Kevadon. Одобрение казалось лишь формальностью, и представители фарм фирмы уже разослали 2,5 миллиона таблеток 1200 практикующим американским врачам. В результате, несмотря на отсутствие разрешения, около 20 000 пациентов «неофициально» все-таки получили данный препарат. Но масштаб случившейся далее трагедии, в США оказался несопоставим со всем остальным миром. И это только благодаря сотруднику FDA Фрэнсис О. Келси. Неожиданно для всех она отклонила заявку. Причиной такого решения были результаты исследования безопасности препарата на мышах, уже упоминаемые выше. Препарат якобы абсолютно не имеет токсичности,

не странно ли это? Доктор Келси оказалась первой, кто предположил, что талидомид просто не усваивался в организме мышей, и поэтому не оказывал никакого эффекта. Она же предположила, что с учетом данных о побочных эффектах в виде невритов (о которых сообщалось все больше и больше), и открытии к тому времени проницаемости плацентарного барьера, препарат вполне может оказывать повреждающее действие на плод. Как эксперт, доктор Келси запросила более подробную информацию, которую не получила. Вместо этого начался конфликт с фармакологической фирмой. Давление на Ф. Келси было колоссальным. Она продержалась до конца 1961 года, пока наконец почти в одно время, профессор Ленц (W. Lenz) в Германии и доктор Макбрайд (McBride) в Австралии не выявили связь между врождёнными пороками у новорожденных и приемом талидомида на ранних сроках беременности.

На сегодняшний день точно известно, что талидомид обладает тератогенными свойствами и представляет большую опасность именно на ранних стадиях беременности. Критический период для плода – 34–50 дней после последней менструации у женщины (от 20 до 36 дней после зачатия). Даже приема всего одной таблетки препарата сможет оказаться достаточным, для развития у плода дефектов. Повреждения, вызванные талидомидом, могут касаться самых разнообразных частей тела. Наиболее распространённые внешние дефекты – это отсутствие верхних или нижних конечностей, отсутствие ушных раковин, дефекты глаз и мимической мускулатуры. Дефекты конечностей носят названия фокомелия и амелия («тюленья конечность» и «отсутствие конечности» соответственно), которые проявляются в виде некоего подобия тюленьих ласт вместо конечности или практически полного их отсутствия. Препарат может влиять и на внутренние органы, вызывая развитие разнообразных необратимых дефектов.

Не сразу, но препарат был отозван с рынка. Чего стоило решение самой Келси? Для того чтобы оценить, как сложно было этой женщине принять подобное решение, нужно осознать несколько

фактов. На тот момент талидомид уже несколько лет как продавался более чем в 40 странах. Велась агрессивная маркетинговая кампания. На тот момент сама Келси работала в FDA около месяца, и это было одним из первых ее заданий. 8 августа 1962 года президент Джон Кеннеди вручил Фрэнсис О. Келси премию за выдающуюся гражданскую службу – высшую невоенную награду США. Она стала второй женщиной в истории, удостоенной такой награды. Кроме того, сегодня в ее честь названа премия, вручаемая наиболее выдающимся сотрудникам FDA.

Всего, по приблизительным подсчетам, за 6 лет пребывания препарата на рынке родилось до 12 000 детей с отклонениями из-за приема их матерями «безобидного успокоительного». Около 40 % из этих малышей не дожили и до 1 года. Чтобы понять, как тяжело пришлось в жизни выжившим, достаточно взглянуть на фото самых известных пострадавших – звезду немецкой документалистики Нико фон Глазова и бас-баритона из Германии Томаса Квастхоффа (рис. 2) [https://www.adme.ru/svoboda-kultura/kak-odna-zhenschina-ne-poboyalas-nastoyat-na-svoem-i-predotvratila-tragediyu-nacionalnogo-masshtaba-1868165/ © AdMe.ru].

Рис. 2. Тератогенные эффекты приема Талидомида

Эликсир сульфаниламида

Сульфаниламид (стрептоцид) – один из первых представителей химиотерапевтических средств группы сульфаниламидов. Он обладает широким спектром противомикробного действия. В 1937 году препараты сульфаниламида были доступны в виде таблеток и порошков и достаточно широко использовался. В июне 1937 года было принято решение о разработке жидкой лекарственной формы сульфаниламида. В ходе лабораторных исследований было установлено, что сульфаниламид хорошо растворяется в диэтиленгликоле, а вот в воде препарат растворялся плохо. Полученная субстанция на людях не проверялась, так как основное вещество было хорошо известно и давно применялось. О побочных эффектах добавки никто не думал. А зря! Диэтиленгликоль высокотоксичен, и в настоящее время используется в качестве антифриза. Эликсир сульфаниламида появился на рынке в сентябре 1937 года, а уже в октябре того же года появились сообщения о связи нескольких смертельных случаев с приемом данной формы препарата. Сообщение об отзыве препарата было растиражировано средствами массовой информации. Но даже за 1 месяц оборота препарата на рынке, от него умер 101 человек, причем в большинстве это были дети, для которых и предназначался приятный на вкус эликсир.

Исследования сифилиса Таскиги (Tuskegee Syphilis Study (US Public Health Service))

Опасным может оказаться не только использование непроверенных препаратов. В ряде случаев навредить человеку можно и бездействием. С 1932 по 1972 год проводилось исследование по отслеживанию всех стадий сифилиса на популяции бедных и в целом необразованных Афроамериканцев в городе Таксиги, штат Алабама. Им ничем не вредили, но их и не лечили, их просто наблюдали.

В »исследовании» приняли участие 400 человек. Им ничего не сообщали об их заболевании, но утверждали, что обследование у приезжих специалистов им обязательно чем-нибудь поможет. Несмотря на изобретение пенициллина в 1940 году пациенты так и не получили никакой терапии. Уже к 1946 году смертность среди этих пациентов была в 2 раза выше, чем среди пациентов, получавших уже тогда терапию. Однако прекращен эксперимент был лишь в 1972 году, после неожиданной огласки и масштабного обсуждения данной проблемы. В 1997 году президент Америки Б. Клинтон был вынужден посетить город, и принести публичные извинения перед пострадавшими, но к этому моменту из 400 участников эксперимента в живых оставалось лишь 8 человек.

Нацистские эксперименты над людьми

Эксперименты нацистов над людьми – серия медицинских экспериментов, проводившихся на заключённых немецких концентрационных лагерей во время Второй мировой войны. Участие в экспериментах было для подопытных вынужденным, и часто заканчивалось смертью. Проводимые эксперименты были очень разнообразны, и касались различных проблем. Были опыты, посвященные воздействию, высоких или низких температур на человеческий организм, опыты по действию голодания и обезвоживания. Также проводились исследования, направленные на продвижения расовой теории. Эти эксперименты послужили поводом для рассмотрения дела врачей на Нюрнбергском трибунале. Обвинения были предъявлены 20 врачам концентрационных лагерей, 7 были приговорены к смертной казни, 5 к пожизненному заключению.

В результате, в 1947 году был принят Нюрнбергский Кодекс – первый этический документ, направленный на защиту прав людей, принимающих участие в КИ, и в первую очередь на:

- Добровольное согласие на участие в исследовании.
- Право участника исследования на получение полной информации о сути исследования, его целях и возможных рисках.

● Право участника исследования на прекращение своего участия (выход из исследования) в любое время.

● Необходимость обоснования проведения исследования ожидаемой пользой от внедрения изучаемого метода.

● Необходимость обоснования риска от участия в исследовании социальной важностью изучаемой проблемы.

В 1964 году был принят следующий важный документ, а именно: Всемирной медицинской ассоциацией была разработана Хельсинская декларация. Она действует по сегодняшний день, и регулярно обновляется. Хельсинская декларация – это набор основных этических принципов, регламентирующих проведение экспериментов на людях.

● Добровольное участие.

● Разъяснение *(пациенту)* всех побочных и других эффектов проводимого вмешательства.

● При проведении исследования риск для пациента не должен превышать пользу от применяемого лекарственного средства.

● Субъект исследования должен прочитать информированное согласие (ИС) и понять в каком исследовании ему предлагают участвовать.

Последний пересмотр Хельсинской декларации был в 2013 году.

К 1996 году формируются основополагающие правила проведения КИ International Conference on Harmonisation (ICH) Good Clinical Practice (GCP) и официально публикуются под эгидой всемирной организации здравоохранения (WHO).

Российский национальный стандарт ГОСТ Р 52379-2005 Надлежащая клиническая практика, разработанный на основе GCP, впервые был принят в 2005 году.

ВИДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По определению Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащей клинической практики» клиническое испытание/исследование (clinical trial/study)» – это любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. В более широком смысле – КИ – это любые исследования, субъектом которого является человек, причем как наблюдательного исследования, так и такого, в котором тестируется медицинский препарат, иной способ терапии или диагностики.

Единой классификации КИ на сегодняшний день не существует. В данном пособии приведены некоторые важные определения.

Наблюдение и эксперимент

Очень важным на наш взгляд является деление биомедицинских исследований на два типа: наблюдение и эксперимент. В первом случае имеет место только наблюдение за появлением, развитием или течением какого-либо процесса или заболевания, как на фоне стандартного (принятого) лечения или без него (если это допустимо на основании текущих стандартов терапии). В этом случае нет никакого вмешательства в естественное течение наблюдаемого процесса, ни лечебного, ни диагностического. Наблюдаемые явления могут отслеживаться по ходу своего естественного развития, или фиксироваться только однократно (одномоментно). В экспериментальном исследовании участники эксперимента подвергаются какому-либо воздействию, это может быть назначение медикаментозного средства, или способа немедикаментозной терапии.

Наблюдательные исследования очень важны, они позволяют описать естественное течение заболевания, распространенность какого-либо процесса в природе, **но они не позволяют достоверно оценить эффективность и безопасность какого-либо метода терапии.**

К **наблюдательным исследованиям** относятся: описания одного клинического случая, или серии случаев; исследования типа «случай-контроль»; исследование взаимосвязей («поперечные»); когортные исследования («продольные»).

В **описании клинического случая** ведется тщательное описание и изучение развития симптомов заболевания, наблюдение за эффективностью лечения и если это возможно, то и исходом у одного конкретного человека. Как правило, таким образом получается первичная информация о неизвестных еще процессах, или об очень редких заболеваниях. В случае описания **серии случаев** под наблюдением находятся несколько пациентов, имеющих одинаковое заболевание и как правило получающих одинаковое или сходное лечение, контрольной группы в этом случае нет. Это следующий этап – более подробное описание какой-либо проблемы и постановка новых задач, для ее дальнейшего изучения.

В **исследовании типа случай-контроль** (рис. 3) имеются не только люди с заболеванием, но и группа сравнения, здесь на каждый случай человека с определенным заболеванием (или исходом) в качестве сравнения «приходится» человек из этой же популяции, но без данной болезни (исхода). Цель – выявление связи между исходом и предшествующим воздействием факторов риска, но оценка в таком исследовании проводится ретроспективно. В исследовании типа случай-контроль первоначально производится отбор двух групп пациентов: первая – с изучаемым заболеванием и вторая – контрольная, без такой болезни, но сопоставимая с первой группой по остальным параметрам. Далее ретроспективно изучается частота воздействия изучаемых факторов риска в двух группах, и определяется взаимосвязь

между воздействие данного фактора и развитием заболевания (исхода) или его отсутствием. Важным моментом для корректного проведения такого исследования является формирование контрольной группы. Лучший способ – это производить отбор пациентов в обе группы из одной популяции. В этом случае можно минимизировать связанную с отбором систематическую ошибку. Однако это в ряде случаев достаточно сложно, например, если основная группа сформирована из пациентов специализированного центра, в который они поступали из разных районов, а иногда и разных городов, какой должна быть контрольная группа? Ведь в такой ситуации практически все отобранные пациенты ранее находились в различных популяциях? Другие возможные способы: наложение ограничений (подбираются пациенты, обладающие узким диапазоном характеристик, что делает невозможным в дальнейшем переносить полученные данные на большинство пациентов с данным заболеванием), подбор пар (на каждого пациента основной группы приходится один или несколько человек с аналогичными характеристиками, но без изучаемых заболеваний, что также не всегда возможно, и не позволяет изучать воздействие исключенных факторов), разделение на подгруппы и стандартизация (рассчитывается частота исходов для каждой подгруппы пациентов (по тяжести, возрасту и т.п.) и группа сравнения и контроля подбираются так, что вес каждой из подгрупп в группе одинаков). Также возможно формирование нескольких контрольных групп. Преимущества исследований типа случай-контроль заключаются в следующем:

1) возможность выявлять случаи болезни и делать сравнения, независимо от распространенности заболевания;

2) при установлении роли причинных или прогностических факторов нет необходимости ожидать результат длительное время, т.к. оценка происходит ретроспективно;

3) относительная дешевизна такого типа исследований.

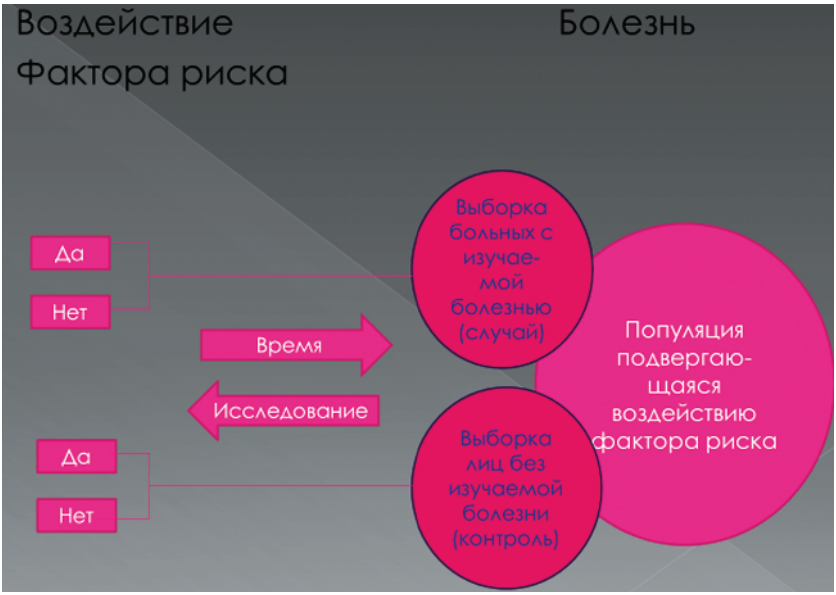

Рис. 3. Исследование случай-контроль
(Р. Флетчер Клиническая эпидемиология)

Когортное исследование – это наблюдательное исследование, в котором определенную, выделенную из популяции, группу людей (т.е. когорту) наблюдают в течение некоторого времени (рис. 4). В когорту включаются люди, лица, у которых отсутствует изучаемая болезнь, но она потенциально может у них развиться. Далее когорту наблюдают в течении определенного периода, и фиксируют изучаемые исходы (т.е. развитие заболевания). При таком подходе можно выявить, какие из изучаемых факторов риска связаны с развитием изучаемых исходов (т.е. развитием заболевания).

Когортные исследования также являются продольными – т.е. наблюдаемый человек прослеживается во времени, или проспективными –это означает, что исследуемая группа формируется в настоящее время и далее наблюдается в будущем. Это исследование заболеваемости. **Достоинства и недостатки когортных исследований представлены в табл**. 1.

Таблица 1

Достоинства и недостатки когортных исследований

Достоинства	Недостатки
1) единственный способ непосредственной оценки заболеваемости; 2) отвечают на клинический вопрос: «заболеют ли люди, если они подверглись воздействию факторов риска?»; 3) при оценке эффекта воздействия фактора риска позволяют избежать систематической ошибки, которая обычно возникает, если исход известен заранее; 4) позволяет оценить связь между воздействием фактора риска и несколькими заболеваниями	1) число включенных в исследование лиц должно быть значительно больше, чем число пациентов с изучаемым заболеванием, поэтому метод непригоден для редких заболеваний; 2) высокая стоимость из-за того, что приходится исследовать большое число людей в течение продолжительного времени; 3) результаты долгое время остаются неизвестными; 4) позволяет оценить связь между заболеванием и воздействием относительно небольшого числа факторов (тех, что были определены в начале исследования)

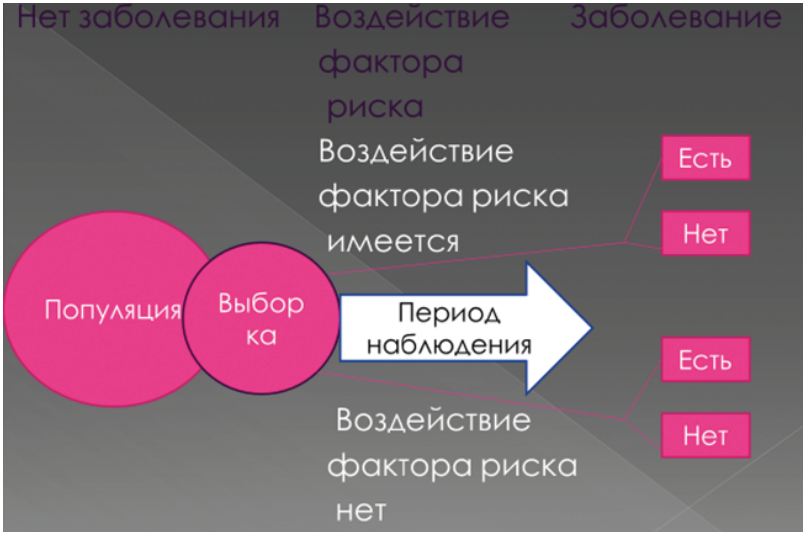

Рис. 4. Когортное исследование
(Р. Флетчер Клиническая эпидемиология)

Поперечные исследования

Главная цель таких исследований – изучение заболеваемости среди населения (какой-либо болезнью) в определенный ограниченный период времени. В случае необходимости повторного изучения заболеваемости через какое-то время исследование может повторяться. Это одномоментное исследование, направленное на выявление всех случаев болезни, которые есть на текущий момент. В этом случае также используют термин – «исследованием на распространенность».

Исследования вмешательств бывают неконтролируемые, контролируемые, нерандомизированные и рандомизированные.

Неконтролируемые испытания. В этом случае имеется только одна группа пациентов, которых подвергают какому-либо вмешательству (например, определенной терапии) и далее наблюдают за течением заболевания, при этом любое изменений самочувствие пациента считается связанным именно с произведенным вмешательством. К сожалению, подобное предположение не верно по своей сути (далее в данном пособие мы будем обсуждать из чего на самом деле складывается эффект от вмешательства), и сегодня, данные, полученные в подобных исследованиях, не рассматриваются как достоверные и убедительные.

Контролируемое исследование. Это исследование, в котором есть группа вмешательства (исследуемой терапии) и группа контроля (получающая чаще всего стандартную, рекомендованную терапию или плацебо, там, где это допустимо (иногда в этом случае используется термин «сравнительное» КИ)). В более широком смысле – контролируемое исследование – это такое исследование, в котором контролируются (по возможности минимизируются или исключаются) потенциальные источники систематических ошибок (т.е. оно проводится в строгом соответствии с протоколом, мониторируется и т.д.).

Рандомизированное клиническое исследование (РКИ). В этом случае также имеется группа исследования и группа контроля, но ключевым моментом является распределение в эти группы случайным образом, т.е. путем рандомизации (рис. 5).

В нерандомизированном исследовании соответственно процедура рандомизации отсутствует, а пациенты распределяются в группы на усмотрение исследователя, или бессистемно. Процедура рандомизации является самой важной частью по исключению любых других влияний на пациента, кроме непосредственного влияния самого исследуемого способа терапии (о чем подробнее будет сказано ниже).

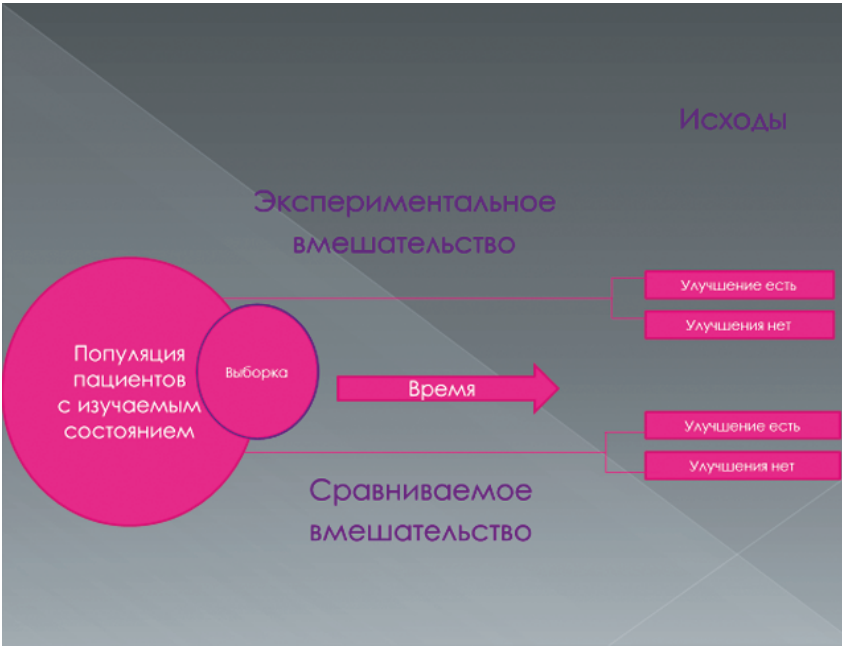

Рис. 5. Рандомизированные исследования (Р. Флетчер Клиническая эпидемиология)

Исследования вмешательств могут быть **параллельными:** когда на протяжении всего исследования пациенты относятся к одной и той же группе лечения и получают все время либо исследуемый препарат (ИП), либо препарат сравнения. Также исследования вмешательств могут быть перекрестными, когда в первой части исследования первая группа получает исследуемое вмешательство, а вторая – только контроль, а во второй, они «меняются», и пациенты первой группы становятся контролем, а второй – получают исследуемую терапию.

Исследование может быть **открытым**, в этом случае все участники исследовательского процесса знают, что именно получает пациент, стандартное лечение/плацебо, либо исследуемое вмешательство.

Простое слепое исследование означает, что пациент не знает, что именно он получает, но лечащему врачу (врачу-исследователю) известно, в какую группу распределен пациент. Двойное слепое исследование – это исследование, при проведении которого ни врач, ни пациент не знают, какую именно терапию получает испытуемый.

Исследование может проводиться только в одном исследовательском центре, и тогда оно называется **одноцентровым**, либо одномоментно, в нескольких центрах, по одним правилам (одному протоколу) как правило в разных странах, и тогда его называют **многоцентровым** и **международным**.

DRUG DEVELOPMENT: КАК ПОЯВЛЯЮТСЯ ЛЕКАРСТВА

Появление нового лекарства – процесс не быстрый и крайне непростой. На создание нового препарата уходят годы, и далеко не всегда новая разработанная молекула проходит все этапы исследований безболезненно и завершается появление нового препарата в продаже. Этапы этого большого пути приведены на рис. 6.

Рис. 6. Этапы большого пути

Поиск молекулы

Поиск молекулы, которая в дальнейшем станет лекарственным средством – процесс, основанный не только на имеющихся знаниях фармакологии и физиологии, но и на творческом и неординарном подходе со стороны ученых. Иногда – это результат

длительных расчетов, а иногда – удачного стечения обстоятельств. Существуют электронные базы как существующих, так и виртуальных молекул, в которых также может производиться отбор кандидата в новый лекарственный препарат. После отбора молекул и их базовых тестов «в пробирке» (на изолированных мембранах, органах или тканях животных и человека), выбирается лучший на данном этапе вариант, и очень часто сразу патентуется, для сохранения интеллектуальной собственности. Далее молекула попадает в руки физиолога и начинается этап доклинических исследований.

Доклинические исследования

Несмотря на продолжающиеся споры о целесообразности экспериментов на животных, на сегодняшний день, мы не можем от них отказаться, и вынуждены получать первые представления о фармакодинамике, фармакокинетике, токсичности и переносимости препарата на животных. Причем для ряда тестов используются только различные ткани, а для определенных задач и введение вещества лабораторному животному. На сегодняшний день это обязательный этап проверки исследуемого вещества, в том числе и с точки зрения законодательства. Изучают острую токсичность (т.е. влияние приёма одной дозы препарата), подострую токсичность (исследуют многократное введение вещества); особое внимание уделяется влиянию на репродуктивную и иммунную системы, и возникновение тератогенных эффектов. При отсутствии явных негативных влияний, и при наличии ожидаемого от вещества эффекта рассчитывается так называемое соотношение «доза–ответ», устанавливается потенциально летальная доза. Успешные доклинические испытания к сожалению не всегда означают, что первое применение вещества у человека пройдет ожидаемо и безопасно, поскольку разумеется организм человека имеет ряд существенных отличий от животных, и именно это

часто является аргументом для сторонников отказа от экспериментов на животных, но к сожалению, на сегодняшний день у нас нет иной возможности получать самую первую информацию о препарате, кроме как из доклинических исследований.

Получение разрешения на клинические исследования

Наличие результатов доклинических исследований (токсикологии, исследований in vitro, и экспериментов на животных) является обязательным для получения разрешения на проведение исследований на человеке.

Практически во всех странах имеются соответствующие административные органы, регулирующие клинические испытания. В России это Минздрав России (Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств), в США – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными веществами (FDA), в Европе – Европейское управление по контролю за новыми веществами для людей (EMEA). **Без разрешения соответствующего регуляторного органа, проведение исследований на людях недопустимо. Также любое клиническое исследование обязательно рассматривается и одобряется специальным комитетом по этике.**

Фазы КИ лекарственных препаратов

Существует IV фазы (этапа) КИ (табл. 2, рис. 7).

Фаза I. Это первый опыт применения нового лекарственного препарата на человеке. Это ответственейший этап, главная цель которого убедиться в отсутствии явной токсичности и принять решение о целесообразности дальнейших исследований препарата. Эта фаза проводится на здоровых добровольцах (участвующих в исследовании за материальное вознаграждение). Исключение составляют только высокотоксичные препараты (например

цитостатики), исследование которых на здоровых людях в силу огромного числа серьезных нежелательных эффектов неэтично и недопустимо. Такие препараты исследуются только на лицах с заболеваниями, от которых предназначены. В ходе данной фазы КИ исследователи получают первые данные о фармакокинетике и фармакодинамике препарата, о его потенциальной токсичности, и при хорошем стечении обстоятельств – первое представление об эффективных дозах, которые и будут тестироваться в следующей фазе КИ.

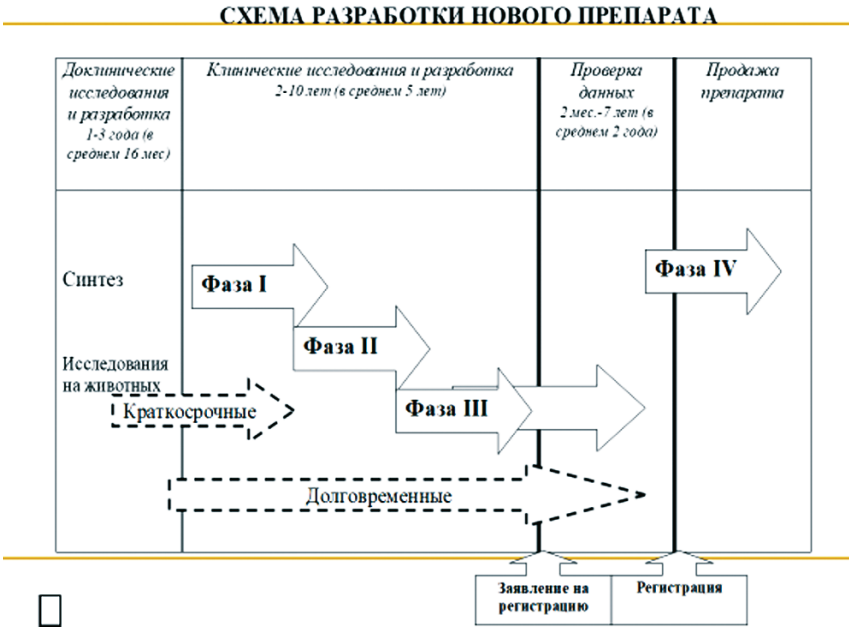

Рис. 7. Схема разработки нового лекарственного препарата

Однако все участники первой фазы все равно подвергаются риску, поскольку ни один эксперимент на животных не может полностью гарантировать безопасность препарата на человеке. В 2006 году в Лондоне проводились исследования 1 фазы моноклональных антител TGN1412 (препарат фирмы Beringer

Ingelheim, исследование проводила компания Parexel), предназначенных для лечения ревматоидного артрита, и лейкемии. Исследование проводилось на здоровых добровольцах. В первый же день эксперимента 6 участников (которым достался препарат, а не плацебо) оказались в реанимации в крайне тяжелом состоянии, с выраженными токсическими повреждениями различных органов и чудовищными отеками мягких тканей. Доклинические исследования на приматах ничего подобного не выявляли (у обезьянок отмечалось лишь незначительное увеличение лимфоузлов, разрешавшееся самостоятельно). Разразился чудовищный скандал. Пострадавшие (которым причитались страховые выплаты) тем не менее обратились в суд. Был проведен целый ряд проверок, не нашедших никаких отклонений от корректного и законного проведения данного КИ. Все это лишь еще раз доказывает, что невозможно полностью просчитать все риски для человека, и подчеркивает важность многоступенчатых КИ. Для обеспечения безопасности участников 1 фазы – подобные эксперименты проводятся только в хорошо оснащенных стационарах, где испытуемые находятся под постоянным наблюдением, где у них берется множество лабораторных и функциональных показателей, и где есть возможность оказания экстренной помощи, в случае развития нежелательных реакций. Обычно в I фазе участвуют до 100 испытуемых.

В среднем, около одной трети всех исследуемых препаратов отсеивается на первой фазе исследований, в связи с плохой переносимостью или плохой абсорбцией.

Фаза II. Обычно это первый опыт применения у пациентов с заболеванием, для лечения которого предполагается использовать препарат. Вторая фаза делится на IIa и IIb. Фаза IIa – это терапевтические пилотные исследования (pilot studies), т.к. полученные в них результаты обеспечивают оптимальное планирование последующих исследований. Фаза IIb – это более обширные

исследования, но главная их цель – доказательства безопасности препарата. Результаты этих исследований (pivotal trial) служат основой для планирования исследований III фазы.

В исследованиях II фазы продолжается изучение фармакодинамики и фармакокинетики препарата, и его влияние на определенные параметры испытуемых (пульс, давление, уровень холестернина и т. п.). Дополнительной задачей исследований II фазы является определение терапевтического уровня дозирования лекарственного средства.

Обычно в исследованиях на фазе II участвуют от 100 до 2–3 тысяч испытуемых.

Фаза III. Многоцентровые испытания с участием больших групп пациентов (в среднем, от 2000–3000 человек, но в ряде случаев до 20–30 тысяч пациентов). Набор таких пациентов в исследование проходит в многочисленных научно-исследовательских центрах различных стран мира одновременно.

Данные, полученные в КИ III фазы, являются основой для создания инструкций по применению препарата и для решения вопроса об его регистрации и соответственно начале продаж.

Основные задачи клинических испытаний III фаза – оценка безопасности и **эффективности** лекарственного средства при достаточно длительном использовании пациентами с заболеванием, для лечения которого он и предназначен.

Фазу III клинических испытаний иногда делят на фазы a и b. Фаза IIIa клинических исследований служит для получения информации о безопасности и эффективности лекарственного средства в сравнительно больших группах пациентов. Исследования фазы IIIb – клинические это испытания, проводимые перед получением одобрения на лекарственный препарат и массовым производством. Информация, полученная на этой фазе испытаний, дополняет окончательные результаты исследований.

Фаза IV. Исследования проводятся после начала продажи препарата с целью получить более подробную информацию о длительном применении в различных группах пациентов и при различных факторах риска и т.д., и, таким образом, более полно оценить стратегию применения лекарственного средства. Она позволяет отследить редкие побочные эффекты, которые невозможно выявить в ходе ограниченного по времени клинического испытания. Клинические испытания IV фазы, проводимые после того, как лекарственный препарат получил одобрение, часто называют постмаркетинговыми исследованиями.

Если лекарственное средство собираются применять по новому показанию, ещё не зарегистрированному, то для этого проводятся дополнительные исследования, начиная с фазы II.

Таблица 2

Фазы КИ: основные задачи и число участников

Фаза	Ориентировочное количество пациентов	Основные задачи
I	20–100	Первое опыт применения нового активного вещества у человека, оценка токсичности и безопасности, определение параметров фармакокинетики
II	100–800	Установление эффективности, определение оптимальных режимов дозирования, оценка безопасности
III	1000–30000	Подтверждение данных об эффективности и безопасности, сравнительные исследования со стандартными препаратами
IV	Десятки тысяч	Дальнейшей изучение эффективности для оптимизации применения препарата, долгосрочные исследования безопасности, оценки редких нежелательных лекарственных реакций

Клинические испытания часто преподносят различные сюрпризы своим организаторам и спонсорам. Но иногда они бывают и приятными. Так, например, в 1996 году компания Pfizer проводила испытания нового средства для лечения артериальной гипертензии, под кодовым наименованием UK-92480. Препарат не оказывал существенного влияния на развитие гипертонии, но имел способность влиять на эректильную функцию (ученые обратили внимание на комментарии пациентов об этом удивительном эффекте вещества). Всего через 2 года препарат UK-92480 появился на рынке под названием «Виагра» и вошёл в историю фармакологии как одно из самых успешных фармацевтических открытий.

Проведение КИ – крайне дорогостоящий процесс, но в случае удачи, регистрации препарата и успешных продаж, он не просто окупается, а является прибыльным для фармкомпаний.

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая схема РКИ приведена на рис. 8.

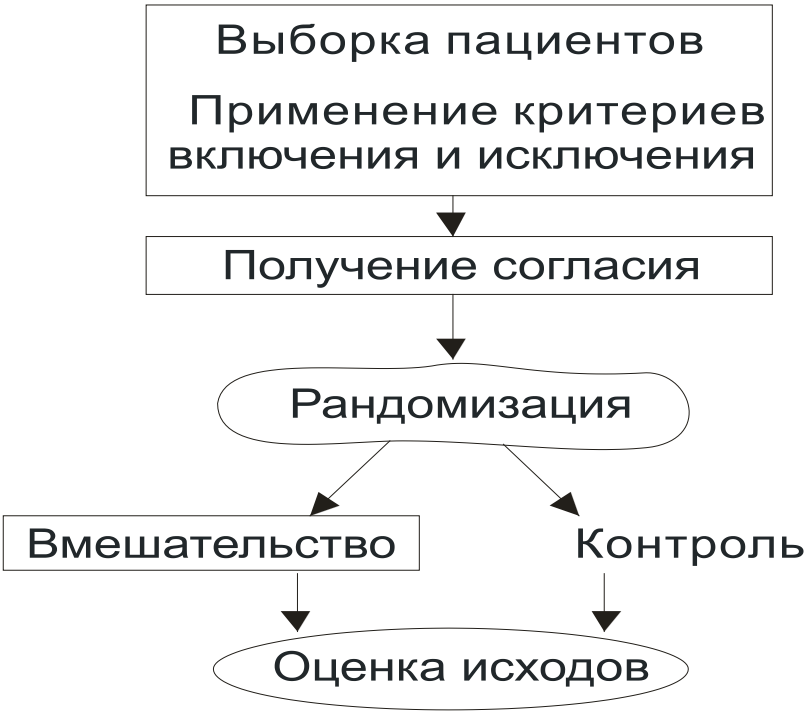

Рис. 8. Схема РКИ

Рандомизация – это процесс случайного распределения испытуемых в группу вмешательства и группу контроля. Именно она является основным моментом в проведении РКИ. **Однако обратите внимание, что это не первый этап исследования**. **Первым этапом происходит формирование выборки пациентов**:

определяется круг лиц, максимально похожих друг на друга (насколько это возможно), и происходит это на основании критериев включения и исключения, описанных в протоколе исследования.

Протокол исследования

Это основной документ, в котором подробнейшим образом описываются обоснование исследования, его цели, задачи, дизайн, критерии включения и исключения, все процедуры исследования. Четко описываются все манипуляции с пациентом: когда, на какие сутки/или минуты, будет забираться кровь, выполняться электрокардиография (ЭКГ), биопсия или какие-либо иные действия. Протокол пишется разработчиками – экспертами, одобряется регуляторными органами, и именно по данному документу в дальнейшем работают все врачи-исследователи, принимающие участие в эксперименте. Благодаря этому врачи разных исследовательских центров выполняют одинаковые действия, строго следуя протоколу исследования. Отклонения от протокола исследования не допустимы, но если они случаются, то это документируется и сообщается и организаторам, и регуляторным органам. Если по ходу исследования было допущено множество отклонений от протокола, то его результаты могут быть поставлены под сомнение, и разработчикам может быть отказано в регистрации препарата.

Критерии включения и исключения

Это подробное описание тех симптомов, признаков, показателей, которые обязательно должны быть у пациента (критерии включения), и которых не должно быть ни в коем случае (критерии исключения). Например, в исследование включаются пациенты старше 40 лет, но не старше 71 года, поступившие не позднее 2 часов от появления клинических симптомов острого коронарного синдрома (ОКС), обязательно имеющие элевацию сегмента ST

не менее 1 мм в не менее чем 2 смежных стандартных отведениях и/или не менее 2 мм в 2 смежных грудных отведениях. При этом у них не должно быть острой сердечной недостаточности Killip 3-4, не должно быть онкологических заболеваний, почечной, печеночной недостаточности. Это делается для того, чтобы группа пациентов, которые могут участвовать в исследовании была максимально однородной. Если пациент соответствует основным критериям включения и не имеет критериев исключения, то ему предлагают участвовать в данном клиническом исследовании. Врач-исследователь проводит с пациентом беседу, в ходе которой он объясняет суть исследования, риски и пользу от участия в исследовании, и предлагает для ознакомления документ, под названием ИС.

Информированное согласие (ИС)

Основополагающим документом, определяющим этические принципы проведения биомедицинских исследований с участием людей, является Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации. **Хельсинкская Декларация** гласит: «При проведении любого исследования с участием людей в качестве субъектов каждый потенциальный субъект исследования должен быть надлежащим образом проинформирован о целях, методах, ожидаемой пользе и возможном риске исследования, а также о неудобствах, которые могут быть вызваны экспериментом. Участники исследования должны быть проинформированы о том, что они имеют неограниченное право отказаться от участия в исследовании и в любое время взять назад согласие на участие. Врач должен получить такое согласие – свободное и информированное – от субъекта исследования, желательно в письменном виде».

Пациенты могут включаться в научное исследование только после того, как они получили полную информацию о нём и дали осознанное и добровольное согласие на участие.

Получение ИС – важнейший элемент надлежащего проведения любого исследования на человеке. Этот процесс строго регламентирован. Письменную форму ИС (сейчас в России Информационный листок пациента и Форма ИС) для КИ составляет фирма-спонсор или сам врач-исследователь (если он проводит свое, менее масштабное, например диссертационное исследование).

ИС обязательно должно содержать следующую информацию:

1. Кто проводит данное исследование?

2. Какова его цель?

3. Какой препарат (метод) исследуется, что он из себя представляет. Используется ли плацебо или какая-либо контрольная терапия?

4. Подробнейшее описание всех процедур исследования (сколько раз пациент посещает исследовательский центр, какие исследования выполняются и когда (максимально детально, вплоть до количества миллилитров крови, которое будет забрано).

5. Что потребуется от пациента (например, регулярное посещение центра)?

6. Каковы возможные риски и неудобства от участия в программе?

7. Какую пользу может получить пациент от своего участия в эксперименте?

8. Какая компенсация предусмотрена в случае нанесения вреда здоровью?

9. Предусмотрена ли оплата за участие в эксперименте (характерно для 1 фазы КИ)?

10. В обязательном порядке подчеркивается добровольность участия в исследовании (указывается, что в случае отказа – никакого влияния на стандартную помощь и терапию это не окажет) и возможность отказа от участия в нем в любой момент (и даже без объяснения причин).

11. Гарантируется конфиденциальность всей информации о пациенте (никто, кроме самого врача-исследователя не будет

знать, что вся информация о данном участнике исследования – это данные, в том числе и персональные, принадлежащие именно данному человеку, все остальные участники процесса будут получать данные пациента только в обезличенном виде).

12. Оговаривается возможность проведения проверок (при соблюдении конфиденциальности) представителями официальных инстанций.

13. Указываются имена и телефоны контактных лиц (врача-исследователя, этического комитета).

14. Обязательно вносится предупреждение о том, что одномоментно пациент может участвовать только в одном клиническом исследовании.

ИС обязательно предоставляется на родном языке пациента (если необходим перевод, то он осуществляется сертифицировано) Форма согласия должна быть удобна для чтения (не мелкий шрифт, четкость и последовательность изложения информации). Документ утверждается официальными инстанциями страны, где проходит КИ и Комитетом по Этике.

Важно помнить, что ИС получается ДО выполнения любых действий с пациентом в рамках исследования, а не только до непосредственного назначения исследуемого препарата. Что это означает? Ни одно обследование, измерение, назначение в рамках протокола (а не стандартной практики) не может происходить без подписанного ИС, даже если это безболезненная и безопасная процедура, например обычный осмотр пациента или ультразвуковое исследование почек. Если данные процедуры выполняются только по причине участия в протоколе, то это уже эксперимент, и требуется согласие пациента. С другой стороны, если, например проводится исследование среди стационарных пациентов с пневмонией, то выполнение рентгенологического исследования легких является процедурой, обязательной для всех, не зависимо от участия в исследовании. В этом случае, подписывать

дополнительное согласие на рентген нет необходимости, оно включено в стандартное согласие пациента на предложенный план лечения в стационаре. Если в протокол исследования вносятся какие-либо изменения, так или иначе связанные с пациентом (появляется новая информация о лекарственном средстве, изменяются процедуры исследования), то должна быть подготовлена, затем одобрена соответствующими инстанциями, а затем и подписана пациентом новая версия ИС, содержащая все внесенные изменения.

При получении ИС пациент не может быть как-либо ограничен во времени. Он может забирать форму для ознакомления домой. Может показывать форму согласия любому другом врачу, родственнику, адвокату, т.е. любому лицу, с которым захочет посоветоваться.

Форма ИС собственноручно подписывается и датируется пациентом в двух оригинальных экземплярах. Затем форму подписывает и датирует врач-исследователь, проводивший разъяснительные беседы с пациентом. Один оригинал согласия остается в исследовательском центре, а второй оригинал – забирает пациент. В истории болезни пациента обо всем этом делается соответствующая запись.

Если пациент не может сам подписать ИС (это несовершеннолетний ребенок, лицо, признанное в законном порядке недееспособным), то согласие за него может подписать его законный представитель или официально назначенный опекун.

Если пациент не может сам прочесть форму ИС (например, вследствие проблем со зрением), то в процессе чтения, и обсуждения принимает участие Свидетель (независимое лицо, не связанное с персоналом клиники). Он помогает пациенту, и в этом случае также подписывается в специальных строках формы согласия (после подписания формы пациентом).

В редких случаях возможно включение пациента в исследование без подписания ИС. Это относится к исследованиям,

в реанимационной практике, когда велика вероятность поступления пациента без сознания, и без сопровождающих официальных лиц. Это подробно описывается в протоколе исследования. Такие испытания нуждаются в очень весомых обоснованиях и также проходят одобрение официальных инстанций и Этического комитета. После того, как пациент пришел в себя, с ним проводится беседа, описывается суть произошедшего, и пациент знакомится с информационным листком пациента и формой ИС. Если пациент их подписывает, то он продолжает участие в эксперименте, если пациент отказывается (а он имеет на это полное право), то его участие в научном исследовании завершено, он продолжает только стандартное лечение.

Рандомизация

Как мы уже обсуждали выше, рандомизация – это процесс случайного распределения заранее отобранных, имеющих максимально сходные характеристики испытуемых в основную и контрольную группы. Сам термин «*рандомизация*» произошел от англ. слова random, т. е. случайный выбор.

Рандомизация – наиболее оптимальный способ распределения испытуемых в группы, так как именно он позволяет минимизировать возможность систематической ошибки.

Систематическая ошибка (*bias)* – это «систематическое (неслучайное, однонаправленное) отклонение результатов от истинных значений». Она может быть связана с отбором пациентов (selection bias), с процедурами измерения (measurements bias) и с вмешивающимися факторами (confounding bias).

Почему так важен отбор пациентов? Достаточно очевидно, что при сравнении двух групп, существенно отличающихся друг от друга (например, по возрасту или тяжести заболевания), невозможно сравнивать их исходы (как при наличии медицинского вмешательства, так и нет). То есть, у кого тяжесть заболевания

выше, всегда будут иметь больше негативных исходов, чем пациенты с более легкой формой болезни. Отбор пациентов по строгим критериям включения и исключения с последующим случайным распределением в основную группу и группу контроля и направлен на предотвращение данной ошибки.

Ошибка, обусловленная измерением, связана с различными способами оценки каких-либо параметров в двух исследуемых группах. Это могут быть погрешности измерения в различных лабораториях (и поэтому очень часто в КИ используют единую центральную лабораторию), различия в измерениях какого-либо интервала на ЭКГ, различия в опросе пациента, и акцентирование или нет при разговоре с ним на какие-либо факторы. Для нивелирования этих факторов в КИ и используют унифицированные процедуры работы с пациентами, строго прописанные в протоколе, очень часто – в различные центры для измерений поставляются одинаковые измерительные приборы, как уже отмечалось выше, используется центральная лаборатория.

Ошибка, связанная с действием вмешивающихся факторов. Очень часто два каких-либо фактора сильно взаимосвязаны между собой, и возможна ситуация, когда из-за этого неверно оценивается эффект каждого из факторов.

Если рассматривать КИ эффективности вмешательств, то условно все факторы, так или иначе влияющие на эту самую эффективность (т.е. на исходы) можно представить рис. 9.

Во-первых, у любого заболевания есть свое определенное течение, и очень часто это чередование обострений и ремиссий. Если вы набираете пациентов в фазу обострения, а затем фиксируете выздоровление, то как определить связано это выздоровление с применимым вмешательством (например, лекарственным средством), или с естественным течением заболевания (выздоровление наступило самостоятельно, независимо от вашего лечения). Задумайтесь, ведь не случайно имеется такое количество

«эффективных» средств от простуды? Большинство простудных заболеваний всегда заканчиваются выздоровлением, независимо от использованных средств (помните поговорку, насморк без лечения проходит за неделю, а с лечением – за 7 дней). Именно этим и пользуются недобросовестные производители, которые проводят нерандомизированные исследования своих «чудо – препаратов», фиксируют выздоровление пациентов, и даже не пытаются обосновывать реальную взаимосвязь между улучшением самочувствия пациента и применением «чудо-средства».

Рис. 9. Факторы, определяющие эффективность вмешательства

Факторов, связанных с пациентом и с его врачом также немало. К сожалению, все люди имеют особенности, которые могут влиять не только на течение заболевания, на оказание помощи пациенту, но и на восприятие каждого фактора, в том числе и тех, оценка которых является целью исследования.

Эффект плацебо также существует, также, как и эффект самого вмешательства, т.е. так называемый эффект Хортона. Эффект Хортона в данном случае проявляется тем, что повышенное внимание к испытуемому, дополнительные обследования и вмешательства повышают положительное восприятие пациентом своего участия в эксперименте и того лечения, которое он получает, и тем самым искажает результаты исследования. Все это в итоге крайне затрудняет оценку эффективности именно изучаемого вмешательства. Только правильно организованные КИ с отбором схожих пациентов и случайным делением на группы, в каждой из которых и будут действовать все описанные факторы, позволяют делать вывод об эффекте изучаемого препарата/прибора/процедуры: если все другие факторы одинаково действовали в двух группах, то разница в исходах как раз и связана с проводимым лечением.

Типы рандомизации представлены на рис. 10.

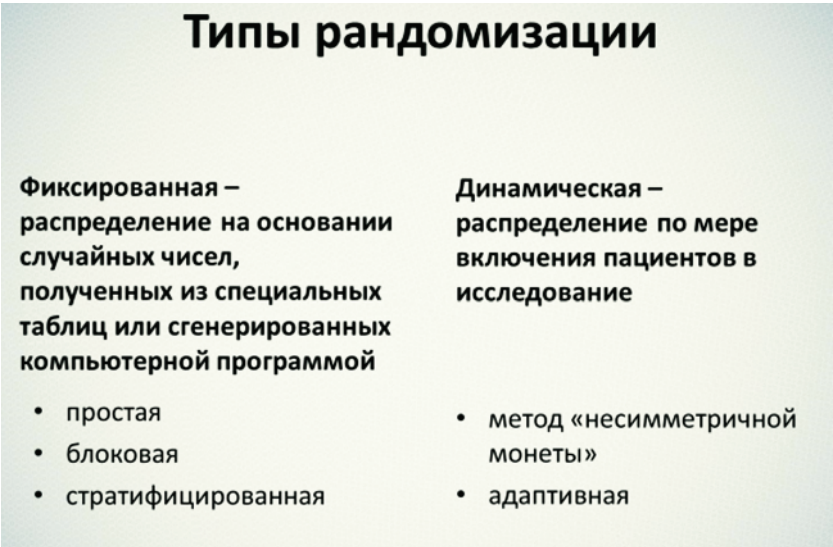

Рис. 10. Типы рандомизации
(Р. Флетчер Клиническая эпидемиология)

Фиксированная рандомизация – пациент попадает в группу вмешательства или контроля строго на основании заранее сгенерированных/запрограмированных таблиц, последовательностей чисел и т. п. Изменений в данных последовательностях по ходу исследования не происходит.

Простая рандомизация – для каждого участника пациента вероятность попадания в группу вмешательства или контроля 50/50 %. Типичный пример – подбрасывание монетки: орел или решка. При таком подходе группы могут различаться, а иногда и существенно и по числу испытуемых в группе, и по некоторым характеристикам (пол, возраст и т. п.)

Блоковая рандомизация – для достижения большей сбалансированности между группами, все участники делятся на блоки, в каждом из которых всегда равное число участников группы контроля или вмешательства, однако последовательность участников в каждом блоке случайна и неизвестна (рис. 11). Пациент рандомизируется в определенный блок, и занимает в нем порядковое место. При таком подходе группы получаются более сбалансированными, но если исследователю будет известен размер блока, то он может повлиять на распределение пациентов в группы.

Рис. 11. Метод блоковой рандомизации

Стратифицированная (послойная) рандомизация – при распределении в группы учитывается ряд факторов (например пол, возраст, ключевые особенности заболевания). Таким образом опять же достигается большая сбалансированность исследуемых групп.

Динамическая рандомизация – распределение пациентов по группам «балансируется» по ходу исследования.

Метод *«несимметричной монеты»* – применяется для достижения более равномерного распределения участников в группы по определенному критерию. Например, нам важно, чтобы

по возрасту группы были максимально идентичны. В этом случае, если при рандомизации в какой-либо из групп участников молодого возраста меньше, то очередной участник молодого возраста будет иметь больше шансов (обычно 66,6%, но не более!) попасть именно в эту группу. Если же на данном этапе набора участников исследования по возраст группы сопоставимы, то новый испытуемый имеет шансы оказаться в группе вмешательства/контроля 50/50.

При *адаптивной рандомизации* – распределение участников в группы динамически меняется так, чтобы к концу исследования наибольшее число испытуемых получило более эффективный способ терапии (это определяется после промежуточных анализов же, собранных по ходу данного исследования баз данных). Минусом такой рандомизации является необходимость частичного раскрытия данных для определенной группы аналитиков, и сложность контроля за этим.

Как на практике выглядит рандомизация? В многоцентровых клинических исследованиях она может быть локальной (на территории самой клинической базы), либо централизованной. В первом случае это как правило метод конвертов: исследователь центра получает ряд запечатанных, пронумерованных конвертов, в каждом из которых указан вид лечения/препарата. Согласно определенным процедурам протокола пациенту назначается один из конвертов, и препарат с номером, указанным внутри.

В настоящее время наиболее часто используется централизованная рандомизация. Врач-исследователь вводит определенные обезличенные данные пациента (пол, возраст, тяжесть заболевания и др.) через специальную телефонную линию или интернет в специальную единую компьютерную систему, в которой и происходит рандомизация, т.е. распределение пациента в одну из двух групп, и в ответ врач получает номер упаковки с ИП. Все упаковки имеют одинаковый внешний вид, а препарат в них в идеале должен иметь не только одинаковый внешний вид, но и одинаковый запах, вес, вкус, и для исследователя и пациента отличаются только номером. Упаковка с указанным номером выдается пациенту.

ВИДЫ ОСЛЕПЛЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

В комбинации с процедурой рандомизации именно процедура ослепления позволяет свести к минимуму систематическую ошибку. Именно вместе эти два фактора: рандомизация и ослепление успешно нивелируют воздействие множества факторов, приведенных на рис. 9, и позволяют достоверно определять эффект самого исследуемого вмешательства.

Выделяют:

- открытое рандомизированное исследование
- слепое рандомизированное исследование
- двойное-слепое рандомизированное исследование
- тройное-слепое рандомизированное исследование

Открытое рандомизированное исследование. В этом случае и врач и пациент знают, какое именно лечение получает испытуемый, в какой он группе. Обычно оно используется в случаях, когда крайне сложно создать полную имитацию изучаемого вида вмешательства/терапии. Так, например, долгое время было с процедурами чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и стентирование коронарных артерий. Само вмешательство инвазивно, имитировать его сложно, и большая часть исследований в этой области была открытой. Так, например, был сделан вывод, что при стабильной стенокардии стентирование не влияет на продолжительность жизни пациента, не влияет на частоту повторных инфарктов, но существенно улучшает самочувствие пациента и его качество жизни и достоверно уменьшает число симптомов стенокардии. Но в ноябре 2017 года были опубликованы результаты исследования ORBITA, в котором авторы изучали именно параметры качества жизни и проявления ишемии после ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией и стенозом

более 70% в одной коронарной артерии. Радикальным отличием данного исследования от предыдущих, было использование ослепления: им удалось сымитировать процедуру, и все их пациенты были уверены в постановке стента, тогда как на самом деле части было выполнено лишь седатация и постановка внутривенного катетера, который потом просто удалялся. Через 6 недель оценивались разница во времени нагрузки по данным тредмил-теста, время до возникновения депрессии ST во время нагрузочного теста, качество жизни (число симптомов) с использованием опросников Seattle AnginaQuestionnaire и EQ-5D-5L, а также стресс-эхокардиография с добутамином. Результаты исследования были парадоксальными и ошеломительными. Различия между группами были выявлены только по одному параметру – в группе стентирования было зафиксировано улучшение индекса нарушения локальной сократимости на высоте нагрузки. По всем остальным показателям различий не было, т. е. многоцентровое, двойное-слепое контролируемое исследование показало, что достоверного изменения симптомов у пациентов с однососудистым поражением и стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) не произошло, а так как на прогноз оно тоже не влияет (что было доказано ранее, и о чем писалось выше) то в данном случае стентирование – это фактически плацебо, только очень дорогое. На мой взгляд это исследование прекрасно иллюстрирует силу процедуры ослепления для получения достоверных результатов исследования.

Простое слепое рандомизированное исследование. Врач знает какое вмешательство получает испытуемый, но пациент не знает, какое именно лечение ему назначено. Очевидно, что это лучше, чем открытое исследование, но еще не так хорошо, как двойное-слепое.

Двойное слепое рандомизированное исследование. Ни врач, ни пациент не знают, что получает пациент. Это стандарт, для проведения РКИ, но как уже отмечалось выше, он трудно достижим. Чтобы ни врач, ни пациент не знали, в какой группе лечения оказался пациент, лекарственный препарат №1 и лекарственный

препарат № 2 не должны ничем отличаться. Если исследуется препарат в виде таблетки, то можно сделать таблетки одной формы, размера, цвета, хотя даже здесь полностью повторить запах и вкус в ряде случаев затруднительно. Но что делать, если необходимо сравнить препарат в виде таблетки и в виде капсулы, или пероральный и парентеральный препарат (новый оральный антикоагулянт (НОАК) и низкомолекулярный гепарин (НМГ)) или препарат с подкожным исследованием (например НМГ) и с внутривенным (нефракционированный гепарин (НФГ))? В первом и втором случае можно поступить следующим образом: пациенты обеих групп будут получать и таблетку, и капсулу (или таблетку и инъекцию), но в первой группе действующее вещество будет в таблетке, а в капсуле (или шприце) плацебо, во второй же наоборот, в таблетке – плацебо, а в капсуле (или шприце) активное вещество (рис. 12).

Рис. 12. Слепое исследование различных лекарственных форм

В третьем случае проблема серьезнее. Здесь также пациенты получат и подкожную инъекцию, и внутривенную инфузию, но все сразу выдаст лабораторный контроль: в/в введение гепарина происходит под контролем активированного частичного

трмбопластинового времени (АЧТВ), и если вместо него человек получает плацебо (физиологический раствор), то первый же анализ покажет врачу в какой группе лечения оказался пациент. В подобных исследованиях применяются специальные системы лабораторного контроля тоже. При определении такого показателя, как АЧТВ используется специальный прибор, выдающий результат в виде кода. Код вводится в туже самую электронную рандомизационную систему, и из нее врач уже получает результат АЧТВ в секундах, на основании которого и меняет скорость введения гепарина. Но на самом деле, результат известен только компьютерной системе. Если это действительно гепарин, то полученный результат настоящий, а если это плацебо – то и результат фальшивый, но необходимый для того, чтобы у врача создалась иллюзия коррекции скорости гепарина. Если же исследуется какое-либо инвазивное вмешательство или прибор, то в идеале также должна быть полная имитация вмешательства/прибора, но это намного сложнее, о чем нам и говорит пример с исследованием ORBITA, разобранный выше.

Тройное слепое рандомизированное исследование. О том, какое вмешательство получает каждый конкретный пациента не знают ни врач, ни пациент, ни статистик, обрабатывающий результаты исследования.

Плацебо в КИ лекарственных средств

Плацебо – это неактивное вещество, «пустышка», не обладающая никаким фармакологическим действием. Для сравнительных исследований плацебо по цвету, вкусу, форме, весу, запаху, и т. д. должно полностью имитировать исследуемый препарат. Исследования, в которых используют плацебо называются «плацебо-контролируемые исследования».

Плацебо-эффект – изменения в течение заболевания, самочувствии пациента, вызванные самим фактом приёма лекарственного средства. При различных нозологиях и у разных людей эффект от приёма плацебо существенно отличается. Предполагается,

что в некоторых клинических ситуациях до 40% пациентов, принимающих плацебо, субъективно отмечают улучшение.

ИП может сравниваться непосредственно с плацебо, либо же, плацебо может использоваться для маскировки лечения в двух группах, как было описано в примерах выше (когда надо сравнить инъекционный препарат с пероральным и т.д.)

На сегодняшний день, согласно Хельсинской декларации, препарат может сравниваться непосредственно с плацебо только если это первый и единственный препарат своего класса. Например, ивабрадин – единственный представитель класса блокаторов ионных f-каналов синусового узла, уменьшающий частоту сердечных сокращений, но не влияющий на силу сердечных сокращений, разработка компании Servier. В связи с тем, что аналогов ему нет, в исследованиях SHIFT и Sygnify ивабрадин сравнивался с плацебо. Но даже в таких случаях, сравнение новой терапии может происходить только на фоне стандартного базового лечения того заболевания, по поводу которого разработан препарат, т.е, если исследуется препарат для лечения хронической сердечной недостаточности, то пациенты как группы контроля, так и группы вмешательства обязательно должны получить базовую рекомендованную на сегодняшний день терапию: иАПФ/БРА, бета-блокатор и антагонист альдостерона, и эта терапия должна быть сопоставима в двух исследуемых группах.

Если же на настоящий момент уже существуют препараты такого класса, как и ИП, то сравнивать изучаемое лечение можно только с лучшим, уже существующим на сегодняшний день, т.к. сравнение с плацебо в данном случае будет неэтичным: получится что контрольная группа не получает уже имеющейся эффективной терапии только ради науки. Например, при появлении нового иАПФ сравнивать его с плацебо будет невозможно, так как в этом классе много разнообразных препаратов, и сравнение здесь может проводиться только с тем, кто уже давно доказал свою безопасность и эффективность и имеет изучаемое показание как зарегистрированное, например – эналаприл.

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВМЕШАТЕЛЬСТВА: КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

В КИ большое значение имеет то, что рассматривается как критерий эффективности терапии. При наблюдении пациентов в КИ, как основной, так и контрольной группы, отслеживаются все изменения в их состоянии: нежелательные реакции на препарат, побочные эффекты, но самое главное – конечные точки.

Конечные точки – это параметры, по которым будет оцениваться именно эффективность терапии. Они бывают твердые и мягкие (суррогатные).

Твердые конечные точки – это параметры, связанные с жизнью больных и развитием угрожающих жизни осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт, кровотечение, острая почечная недостаточность, и т. п. Это те конечные точки, которые с одной стороны максимально важны для пациента, так как связаны с продолжительностью его жизни, а с другой, это события, которые трудно расценить двояко. Например, смерть пациента невозможно интерпретировать по-другому. Инфаркт миокарда, соответствующий международным критериям, также абсолютное большинство врачей и исследователей интерпретирует достаточно однозначно.

Мягкие (суррогатные) конечные точки отражают состояние одной-двух систем организма, изменения отдельных параметров, например, уровень артериального давления, холестерина, величина интервала QT на ЭКГ и т. д. У таких точек есть два существенных недостатка: с одной стороны, они лишь косвенно отражают определенные процессы в организме, подвержены иногда существенным изменениям во времени и самое главное – процесс измерения и интерпретации таких показателей может существенно

различаться. Каким прибором измерялось артериальное давление? Какие реактивы и методики используются в разных лабораториях? Как именно был измерен интервал QT (рис. 13)?

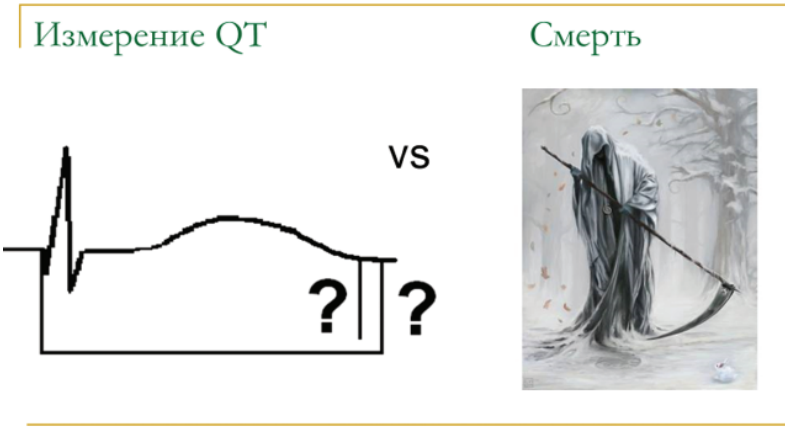

Рис. 13. Варианты измерения интервала QT

Кроме того, подумайте, какой параметр важнее, для оценки влияния исследуемого препарата на организм человека: снижение уровня холестерина или увеличение продолжительности жизни и снижение риска инфаркта миокарда? Например, разнообразные препараты исследовались среди пациентов с дислипидемией, и все они в той или иной мере снижали уровень общего холестерина и/или липопротеинов низкой плотности. Но ведущие позиции на сегодняшний день занимают именно статины. Почему? Именно они продемонстрировали выраженное влияние на продолжительность жизни пациентов и развитие у них таких жизнеугрожающих осложнений как инфаркт миокарда и инсульт. Поэтому, когда вы читаете результаты каких-либо исследований очень важно обратить внимание на то, какие именно конечные точки учитывались в данном случае, и исходя из этого уже делать вывод, какое действие изучаемого вещества и на что было показано.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

Систематический обзор – научное исследование на базе уже опубликованных результатов исследований, по изучаемой проблеме, которое проводится экспертами – специалистами в области клинической и ДМ для критического анализа и оценки полученной по изучаемой проблеме информации. Систематический обзор проводится с использованием определенных стандартизированных принципов и методов, для получения максимально полного на текущий момент отчета о всех имеющихся исследованиях по данной теме, и их обобщенных результатах. При публикации такого обзора подробно описывается сколько всего статей было проанализировано, кто занимался отбором (как правило, это минимум два независимых исследователя), какие публикации и почему были исключены из анализа, какие результаты получены и какие ограничения имеют полученные данные. Сегодня существуют различные объединения, ориентированные на выполнение систематических обзоров. Самой известной организацией, имеющей и поддерживающей огромную базу данных подобных обзоров, является Кохрановское сотрудничество (Cochrane Collaboration). На их сайте всегда можно ознакомится с полным описание всех проделанных обзоров и их результатов.

Следующим важным шагом таких исследований является мета-анализ (рис. 14). При его выполнении первоначально выполняется систематический обзор литературы и по четко установленным критериям отбираются публикации об определенном вмешательстве, но далее с помощью определенных математических и статистических методов происходит

фактически объединение количественных результатов отобранных исследований. Получается одно «условное» обобщенное исследование с большим числом участников и большой статистической мощностью, причем при статистической обработке учитывается «вес» каждого конкретного исследования в зависимости от размера выборки.

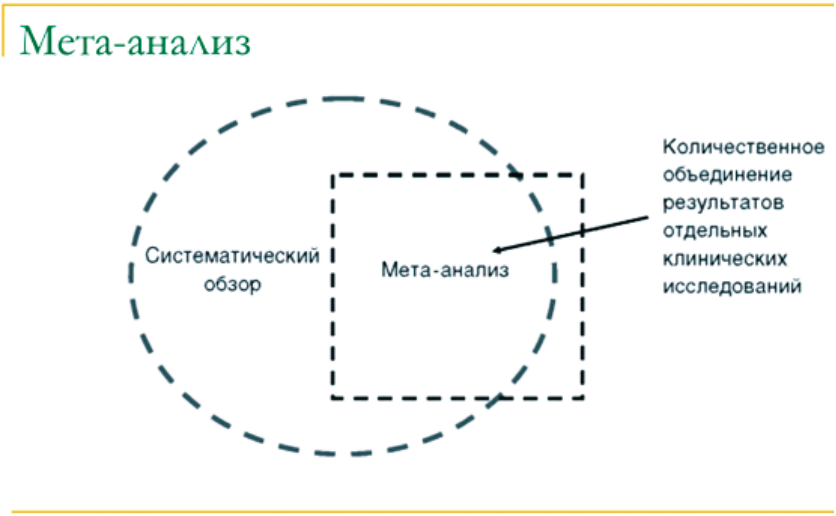

Рис. 14. Мета-анализ

В конце получается объединенный результат, например относительный риск снижения смертности при применении определенного лекарственного препарата в определенной клинической ситуации. Результат как правило представляется в виде графика, с указанием результатов каждого отдельного проанализированного исследования и полученного обобщенного показателя эффекта (рис. 15).

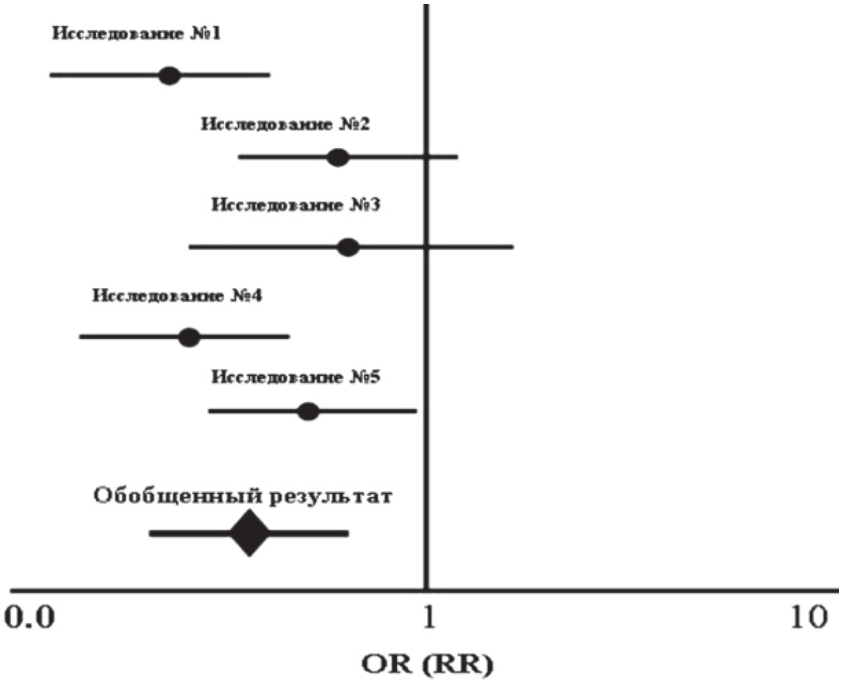

Рис. 15. Представление результатов мета-анализа (Meta-View)

ПИРАМИДА ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ

Если различные типы исследований расположить в порядке значимости, для врача и принятия им конкретных клинических решений, то получится условная пирамида, изображенная на рис. 16.

Рис. 16. Пирамида доказательности

Как вы видите, на самой нижней ступени стоят многочисленные мнения экспертов. Возникает вопрос почему? Неужели авторитетные специалисты в своей области не могут дать точный ответ, что и когда необходимо делать практическому врачу? К сожалению, нет. Ни один самый опытный и талантливый клиницист не может иметь достаточного прямого опыта, чтобы свободно ориентироваться во всем многообразии клинических

ситуаций. Во-первых, конкретный врач видит лишь определенный или «отобранный» контингент больных, что не позволяет ему распространять свои знания на всех больных, существующих в мире. Но самое главное, **ни один врач не видит результаты лечения (особенно отдаленные) всех больных, которых он/она лечит**. Ни один врач не может точно знать, сколько и какие из его пациентов жили «долго и счастливо», а у кого развивались осложнения, в том числе и смертельные. Да, есть пациенты, которых один врач в реальной практике может наблюдать достаточно долго, но еще раз подчеркнем, при этом будет много больных, дальнейшая судьба которых ему не известна. Именно поэтому врач не может делать вывод об эффективности какого-либо вида терапии (т. е. ее влияния на выживаемость пациентов), только на основании своей деятельности и своего опыта. Это всегда будет искаженный результат. И именно поэтому на вершине данной пирамиды – рандомизированные исследования, как золотой стандарт изучения влияния вмешательств на конечные точки, и их статистический анализ – мета-анализ.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (КР)

ДМ играет важнейшую роль в практике современного специалиста. Однако, ни один врач физически не может ознакомится с результатами всех опубликованных исследований, даже если он читает действительно очень много. Сегодня в помощь врачу существуют КР. Они есть практически по всем основным заболеваниям. Разрабатываются такие рекомендации группой экспертов, которые проводят систематический обзор данных, по определенной проблеме, и формулируют и обосновывают определенные положения по диагностике и лечению данного заболевания. На рис. 17, как пример, вы видите заглавный лист рекомендаций Европейского общества кардиологов по ОКС без подъема сегмента ST.

В таких рекомендациях не просто указывается, что именно целесообразно делать врачу, но и с помощью определенной системы отмечается *Класс рекомендаций* и *Уровень доказательности*. Таких систем несколько, для примера в данном руководстве приводится одна из них.

Класс рекомендаций – это то, насколько целесообразно врачу использовать метод диагностики и/или лечения при данном заболевании.

Определяется он на основании результатов КИ.

■ I класс – по результатам большинства исследований польза от вмешательства существенно превышает риск от его использования, это значит, что вмешательство обязательно должно быть выполнено, оно полезно для пациента.

■ IIа класс – польза от вмешательства чаще была выше, чем риск от него, такую рекомендацию скорее целесообразно выполнить, чем нет.

■ IIb класс – польза от вмешательства иногда превышает риск, а иногда нет. В каждом конкретном случае можно рассмотреть выполнение данной рекомендации, но чаще необходимости в этом для пациента нет.

■ III класс – риск от вмешательства выше, чем польза, данное действие не должно быть выполнено, т.к. бесполезно или даже вредно.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ СТОЙКОГО ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST 2015

Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST

Авторы/члены рабочей группы: Marco Roffi*(Председатель) (Швейцария), Carlo Patrono*(Сопредседатель) (Италия), Jean-Philippe Collet† (Франция), Christian Mueller† (Швейцария), Marco Valgimigli† (Нидерланды), Felicita Andreotti (Италия), Jeroen J. Bax (Нидерланды), Michael A. Borger (Германия), Carlos Brotons (Испания), Derek P. Chew (Австралия), Baris Gencer (Швейцария), Gerd Hasenfuss (Германия), Keld Kjeldsen (Дания), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Ulf Landmesser (Германия), Julinda Mehilli (Германия), Debabrata Mukherjee (США), Robert F. Storey (Великобритания), Stephan Windecker (Швейцария).

Рецензенты: Helmut Baumgartner (Координатор рецензирования) (Германия), Oliver Gaemperli (Координатор рецензирования) (Швейцария), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Lina Badimon (Испания), Colin Baigent (Великобритания), Héctor Bueno (Испания), Raffaele Bugiardini (Италия), Scipione Carerj (Италия), Filip Casselman (Бельгия) , Thomas Cuisset (Франция), Çetin Erol (Турция), Donna Fitzsimons (Великобритания), Martin Halle (Германия), Christian Hamm (Германия), David Hildick-Smith (Великобритания), Kurt Huber (Austria), Efstathios Iliodromitis (Greece), Stefan James (Швеция), Basil S. Lewis (Израиль), Gregory Y.H. Lip (Великобритания), Massimo F. Piepoli (Италия), Dimitrios Richter (Греция), Thomas Rosemann (Швейцария), Udo Sechtem (Германия), Ph. Gabriel Steg (Франция), Christian Vrints (Бельгия), Jose Luis Zamorano (Испания).

Декларации конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке этих рекомендаций, доступны на сайте ESC http://www.escardio.org/guidelines

*Адреса для переписки: Marco Roffi, Division of Cardiology, University Hospital, Rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1211 Geneva 14, Switzerland, Tel: +41 22 372 37 43, Fax: +41 22 372 72 29, E-mail:Marco.Roffi@hcuge.ch
Carlo Patrono, Istituto di Farmacologia, Universita' Cattolica del Sacro Cuore, Largo F. Vito 1, IT-00168 Rome, Italy, Tel: +39 06 30154253, Fax: +39 06 3050159, E-mail: carlo.patrono@rm.unicatt.it

†Авторы, ответственные за разделы, перечислены в Приложении.

Обозреватели Комитета по практическим рекомендациям ЕОК и Национальных кардиологических обществ перечислены в Приложении.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация специалистов по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; EACPR), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESH и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2015. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 9–63
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-9-63

Рис. 17. Заглавный лист рекомендаций Европейского общества кардиологов

Уровень доказательности – это то, на основании чего, каких именно исследований, экспертами дана конкретная рекомендация (табл. 3).

Таблица 3

Уровни доказательности

Уровень доказательности	**Данные, лежащие в основе рекомендации**
Уровень А	Данные получены из множественных РКИ или мета-анализа
Уровень В	Данные получены из единственного РКИ или крупных не РКИ
Уровень С	Соглашение (консенсус) или мнение экспертов и/или маленькие исследования, ретроспективные исследования, регистры

Для примера рассмотрим некоторые рекомендации из упомянутого выше руководства по ведению пациентов с ОКС. На рис. 18 вы видите, что фондапаринукс рекомендован как наиболее предпочтительный антикоагулянт, класс рекомендаций I, уровень доказательности В. Это означает, что эксперты едины в своем мнении: фондапаринукс очень целесообразно использовать для лечения пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, и вывод этот был сделан на основании одного РКИ или нескольких крупных нерандомизированных исследований (ссылки на конкретиные исследования также обязательно приведены, последний столбец в приведенной таблице). А вот смена НФГ на НМГ – IIIB – категорически противопоказана, также на основании одного РКИ или нескольких крупных нерандомизированных исследований. Поэтому, когда врач читает КР, он должен обращать внимание не только на содержании каждой рекомендации, но и на класс рекомендаций и уровень доказательности. Это поможет ему принять решение в каждой конкретной ситуации. Например, какое-либо лечебное вмешательство с классом I и уровнем А надо применять практически у всех (вмешательство однозначно рекомендовано,

Рекомендации по антикоагулянтной терапии при ОКСбпST

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]	Ссылки[c]
Диагноз и стратификация риска			
Парентеральная антикоагуляция рекомендована во время постановки диагноза при наличии как ишемического риска, так и риска кровотечения.	I	B	227
Фондапаринукс (2,5 мг п/к в сутки) рекомендован как наиболее предпочтительный по профилю безопасности и эффективности независимо от выбранной тактики лечения.	I	B	218, 229, 229
Бивалирудин (0,75 мг/кг в/в болюсно с последующим введением 1,75 мг/кг/ч на протяжении 4 ч после процедуры) рекомендован как альтернатива НФГ плюс ингибиторы GPIIb/IIIa во время ЧКВ.	I	A	205, 222, 223
НФГ 70-100 МЕ/кг в/в (50-70 МЕ/кг при сочетании с ингибиторами GPIIb/IIIa) рекомендован пациентам, подвергшимся ЧКВ, не получающим другие антикоагулянты.	I	B	219, 229
Пациентам, получающим фондапаринукс (2,5 мг п/к в сутки), подвергшимся ЧКВ, разовый в/в болюс НФГ (70-85 МЕ/кг или 50-60 МЕ/кг при сочетании с ингибиторами GPIIb/IIIa) рекомендован во время вмешательства.	I	B	219

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]	Ссылки[c]
Диагноз и стратификация риска			
Эноксапарин (1 мг/кг п/к дважды в сутки) или НФГ рекомендованы, если фондапаринукс не доступен.	I	B	218, 230
Эноксапарин должен быть рассмотрен как антикоагулянт для ЧКВ пациентам с предварительным подкожным применением эноксапарина.	IIa	B	211
Дополнительный болюс НФГ под контролем АВС может быть рассмотрен после начального лечения НФГ.	IIb	B	231
Прекращение приема антикоагулянтов должно быть рассмотрено после проведения ЧКВ, если нет других показаний.	IIa	C	
Не рекомендован переход между НФГ и НМГ.	III	B	216
Пациентам с ИМбпST без инсульта/ТИА и высоким ишемическим риском и с низким риском кровотечения, получающим аспирин и клопидогрель, могут быть показаны низкие дозы ривароксабана (2,5 мг дважды в сутки на протяжении приблизительно 1 года) после прекращения парентеральной антикоагуляции.	IIb	B	226

Рис. 18. Рекомендации по антикоагулянтной терапии при ОКС без подъема сегмента ST

уровень доказательности высокий). Вмешательство IIbA – использовать его целесообразно только в очень крайне ситуации, когда что-то другое не возможно, а риск серьезных осложнений крайне высок, и врач должен попытаться сделать хоть что-то понимая наличие существенного риска (т.к вмешательство скорее не рекомендовано, а уровень доказательности очень высокий). А вот рекомендация IIbC – выглядит чуть иначе – риск осложнений высок, но это мнение экспертов, и когда использовать эту рекомендацию, а когда нет – решать врачу в каждой конкретной ситуации. Это существенно облегчает доктору жизнь, однако не забывайте, только врач видит конкретного пациента со ВСЕМИ имеющимися у него проблемами и осложнениями, и именно он решает, какие действия выполняются с пациентом, и несет ответственность за свои действия, а рекомендации – это помощь, но не 100 % руководство к действию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Великий английский политик Уинтстон Черчиль говорил: «Democracy is the worst form of government, except all the others that have been tried» (Демократия – наихудшая форма правления, если не считать всех остальных). Эту фразу часто вспоминают те, кто читает лекции по ДМ, поскольку тоже самое можно сказать и про эту систему. Evidence Based Medicine (ДМ) далеко не совершенна, но это лучшая система доказательств в медицинской науке, существующая на сегодняшний день, и именно она с ее количественным и статическим подходом, жесткими требованиями, правилами и обоснованиями, превратила медицину именно в науку.

Запомните! Отсутствие в РКИ эффективности препарата не означает неэффективность данного средства,

НО Отсутствие данных об эффективности данного средства делает его использование необоснованным *(в этой ситуации мы просто ничего не знаем* о реальной эффективности и безопасности данного средства, и соответственно поэтому*, не можем его использовать)*.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов

1. МЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОГУТ БЫТЬ:

a) Поисковые (exploratory) и проверяющие гипотезу (confirmatory).

b) Поперечные и продольные.

c) Обсервационные и с преднамеренным вмешательством.

d) Проспективные и ретроспективные.

e) Все перечисленные принципы классификации верны и могут использоваться.

2. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ/ИСПЫТАНИЕ (CLINICAL TRIAL/STUDY) – ЭТО:

a) Эксперимент, при котором пациент используется в качестве объекта исследования, и целью которого является оценка возможного лечения данного заболевания.

b) изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, животного, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма человека, животного на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами, кормами.

c) специальный вид когортного исследования, условия проведения которого (отбор групп вмешательств, характер вмешательства,

организация наблюдения и оценка исходов) обеспечивают устранение систематических ошибок.

d) наиболее методически совершенный тип исследований медицинских вмешательств.

e) любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта.

f) все перечисленное.

3. ОБСЕРВАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (OBSERVATIONAL STUDIES) – ЭТО:

a) Исследования, в которых данные собираются путем простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них.

b) Исследования, в которых врач определяет тактику лечения пациента, в зависимости от его клинических характеристик.

c) Нерандомизированные клинические исследования.

d) Все вышеперечисленное.

4. В ИССЛЕДОВАНИЕ БЫЛО НАБРАНО ДВЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ, СОПОСТАВИМЫХ ПО ПОЛУ, ВОЗРАСТУ, НАЛИЧИЮ/ОТСУТСТВИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ НО ОТЛИЧАЮЩИХСЯ ТЕМ, ЧТО ПАЦИЕНТЫ ОДНОЙ ГРУППЫ ИСПОЛЬЗУЮТ СОТОВЫЕ ТЕЛЕФОНЫ ПОСТОЯННО, А ПАЦИЕНТЫ ДРУГОЙ – СОЗНАТЕЛЬНО ОТКАЗАЛИСЬ ОТ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ. БЫЛО ПРОВЕДЕНО НАБЛЮДЕНИЕ ЗА НИМИ В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ. УЧИТЫВАЛАСЬ ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ В ЭТИХ ГРУППАХ ОПУХОЛИ МОЗГА, ДЛЯ ОЦЕНКИ ВОЗМОЖНОЙ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОТОВЫХ ТЕЛЕФОНОВ И РАЗВИТИЕМ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ. ОПРЕДЕЛИТЕ ТИП ДАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ:

a) Рандомизированное клиническое исследование.

b) Нерандомизированное исследование вмешательства.

c) Обсервационное проспективное исследование.

d) Ретроспективное обсервационное исследование.

e) Исследование типа случай – контроль.

5. В ИССЛЕДОВАНИЕ БЫЛО НАБРАНО ДВЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, СОПОСТАВИМЫХ ПО ПОЛУ, ВОЗРАСТУ, НАЛИЧИЮ/ОТСУТСТВИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ПАЦИЕНТЫ ОДНОЙ ГРУППЫ ПОЛУЧАЛИ ВАЛЬСАРТАН, А ПАЦИЕНТЫ ДРУГОЙ – КАПТОПРИЛ. БЫЛО ПРОВЕДЕНО НАБЛЮДЕНИЕ ЗА НИМИ В ТЕЧЕНИЕ 3 ЛЕТ, ВО ВРЕМЯ КОТОРЫХ УЧИТЫВАЛАСЬ ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ В ЭТИХ ИНФАРКТОВ, ИНСУЛЬТОВ, СМЕРТЕЙ, ДЛЯ СРАВНЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВУХ УКАЗАННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ОПРЕДЕЛИТЕ ТИП ДАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ:

a) Рандомизированное клиническое исследование.

b) Нерандомизированное исследование вмешательства.

c) Обсервационное проспективное исследование.

d) Ретроспективное обсервационное исследование.

e) Исследование типа случай – контроль.

6. В ИССЛЕДОВАНИЕ БЫЛО НАБРАНО ДВЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, СОПОСТАВИМЫХ ПО ПОЛУ, ВОЗРАСТУ, НАЛИЧИЮ/ОТСУТСТВИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ПАЦИЕНТЫ ОДНОЙ ГРУППЫ ПОЛУЧАЛИ ВАЛЬСАРТАН, А ПАЦИЕНТЫ ДРУГОЙ – КАПТОПРИЛ. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ГРУППЫ ПРОВОДИЛОСЬ НА ОСНОВАНИИ СЛУЧАЙНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СГЕНЕРИРОВАННЫХ ПРОГРАММОЙ ТАБЛИЦ СЛУЧАЙНЫХ ЧИСЕЛ. БЫЛО ПРОВЕДЕНО НАБЛЮДЕНИЕ ЗА НИМИ В ТЕЧЕНИЕ 3 ЛЕТ, ВО ВРЕМЯ КОТОРЫХ УЧИТЫВАЛАСЬ ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ В ЭТИХ

ИНФАРКТОВ, ИНСУЛЬТОВ, СМЕРТЕЙ, ДЛЯ СРАВНЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВУХ УКАЗАННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ОПРЕДЕЛИТЕ ТИП ДАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ:

a) Рандомизированное клиническое исследование.

b) Нерандомизированное исследование вмешательства.

c) Обсервационное проспективное исследование.

d) Ретроспективное обсервационное исследование.

e) Исследование типа случай – контроль.

7. ИЕРАРХИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ ВЫГЛЯДИТ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ (ПО ВОСХОДЯЩЕЙ):

a) Описания отдельных случаев – нерандомизированные исследования – рандомизированные клинические исследования – Мнение экспертов.

b) Мнение экспертов – описание отдельных случаев- нерандомизированные исследования – рандомизированные клинические исследования.

c) описание отдельных случаев – Мнение экспертов – нерандомизированные исследования – рандомизированные клинические исследования.

8. РАНДОМИЗАЦИЯ – ЭТО:

a) Процесс распределения субъектов исследования по группам лечения и контроля согласно клиническим характеристикам пациента и, соответственно, наиболее подходящему лечению для каждого конкретного пациента.

b) Процесс распределения субъектов исследования по группам лечения или контроля случайным образом.

c) Процесс распределения субъектов исследования по группам лечения и контроля на основании желания каждого конкретного пациента, согласованного с мнением врача о необходимости терапии.

d) Все вышеперечисленное.

9. КАКОЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ УТВЕРЖДЕНИЙ ВЕРНО:

a) Медицинское исследование с участием человека в качестве субъекта исследования может проводиться только тогда, когда важность цели исследования крайне велика для науки и последующего развития медицины.

b) Медицинское исследование с участием человека в качестве субъекта исследования может проводиться только тогда, когда важность цели исследования превышает связанные с ним риски и неудобства для субъекта.

c) Медицинское исследование с участием человека в качестве субъекта исследования может проводиться только тогда, когда цель исследования чрезвычайно важна для науки и последующего развития медицины, а принимающие участие в исследование люди вообще не подвергаются риску.

d) Все вышеперечисленное.

10. КАКОЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ УТВЕРЖДЕНИЙ ВЕРНО:

a) Польза, риски, неудобства и эффективность нового вмешательства должны оцениваться в сравнении с лучшими из имеющихся вмешательств.

b) Польза, риски, неудобства и эффективность нового вмешательства должны оцениваться в сравнении с плацебо.

c) Использование в исследованиях плацебо (или отсутствие лечения) допустимо, если на сегодняшний день не существует доказанного метода вмешательства в изучаемой проблеме.

d) Использование в исследованиях плацебо (или отсутствие лечения) допустимо, если пациенты, получающие плацебо (или не получающие лечения) не будут подвергаться риску причинения серьезного ущерба здоровью.

e) Использование плацебо допустимо только для процедуры ослепления.

f) Все вышеперечисленное.

g) a + c + d
h) a + c
i) a + e

11. РЕКОМЕНДАЦИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ОБОЗНАЧАЕТСЯ КАК IA. ЧТО ЭТО ОЗНАЧАЕТ:

a) Данное лечение не рекомендовано на основании нескольких больших РКИ или мета-анализа.

b) Данное лечение абсолютно рекомендовано на основании нескольких больших РКИ или мета-анализа.

c) Данное лечение в основном рекомендовано на основании 1 небольшого РКИ или нерандомизированного исследования.

d) Данное лечение в основном рекомендовано на основании мнения экспертов.

e) Данное лечение не рекомендовано на основании 1 небольшого РКИ или нерандомизированного исследования.

12. РЕКОМЕНДАЦИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ФОНДАПАРИНУКСА У ПАЦИЕНТОВ С ОКС С ПОДЪХЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ ПЕРВИЧНОМ ВЫПОЛНЕНИИ ЧКВ ОБОЗНАЧАЕТСЯ КАК IIIB. ЧТО ЭТО ОЗНАЧАЕТ:

a) Данное лечение не рекомендовано на основании нескольких больших РКИ или мета-анализа.

b) Данное лечение абсолютно рекомендовано на основании нескольких больших РКИ или мета-анализа.

c) Данное лечение в основном рекомендовано на основании 1 небольшого РКИ или нерандомизированного исследования.

d) Данное лечение в основном рекомендовано на основании мнения экспертов.

e) Данное лечение не рекомендовано на основании 1 небольшого РКИ или нерандомизированного исследования.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

Номер вопроса	**Правильный ответ**	**Номер вопроса**	**Правильный ответ**
1	e	7	b
2	f	8	b
3	a	9	a
4	e	10	h
5	b	11	b
6	a	12	d

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) URL: http://acto-russia.org/ (дата обращения 09.07.2019).

2. ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт российской федерации Надлежащая клиническая практика. Good clinical practice (GCP).

3. Каримов Р.Н. Статистика для врачей в понятном изложении. Руководство / Р.Н. Каримов, Ю.Г. Шварц. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2014. – 60 с.

4. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер: пер. с англ. – М. Медиа Сфера, 1988. – 352 с., илл.

5. Кохрановское сотрудничество URL: https://www.cochrane.org/ru/evidence (дата обращения 09.07.2019).

6. Межрегиональная общественная организация «Общество специалистов доказательной медицины» (ОСДМ) URL: http://osdm.org/ (дата обращения 09.07.2019).

7. Мохер Д., Шульц К.Ф., Альтман Д.Г. Единые стандарты представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний (CONSORT): пересмотренный вариант рекомендаций по повышению качества отчетов о рандомизированных

контролируемых испытаниях. Международный журнал медицинской практики. 2001 URL: http://www.mediasphera.aha.ru/mjmp/2001/4/r4-01-1.htm (дата обращения 09.07.2019).

8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71373446/ (дата обращения 09.07.2019).

9. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации URL: http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=21 (дата обращения 09.07.2019).

10. E6 (R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6 (R1) URL: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r2-good-clinical-practice-integrated-addendum-ich-e6r1 (дата обращения 09.07.2019).

11. ICH GCP. Good Clinical Practice URL: https://ichgcp.net/ (дата обращения 09.07.2019).

12. Moher D., Hopewell S., Schulz K.F., Montori V., Gotzsche P.C., Devereaux P.J., Elbourne D., Egger M., Altman D.G. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010 Mar 23; 340: 869.

13. World Medical Association (2013), «Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects», JAMA T. 310 (20): 2191–2194, PMID 24141714, doi:10.1001/jama.2013.281053.

Дополнительная

1. Агентство по регистрационному сопровождению лекарственных средств» («АРС») URL: http://pharmrussia.com/rus/ (дата обращения 09.07.2019).

2. Клинические исследования в Российской Федерации URL: https://clinical-trials.ru/8.html (дата обращения 09.07.2019).

3. Стандарты представления результатов рандомизированных. исследований (CONSORT; URL: http://www.consort-statement.org/consort-2010) (дата обращения 09.07.2019).

Учебное издание

Наумова Елизавета Александровна
Шварц Юрий Григорьевич
Семенова Ольга Николаевна

ВВЕДЕНИЕ В ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ МЕДИЦИНУ

Учебное пособие

9 785913 275974

Технический редактор Кулакова Г.А.
Подписано в печать 17.10.2019
Бумага офсетная.
Гарнитура NewtonC
Формат 60×84 1/16
Печать трафаретная. Печ. л. 4,75.
Тираж 500 экз. Заказ № 024-19.

Отпечатано в типографии ИД «Академия Естествознания»,
440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3