

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств

Сергей Юрьевич Марцевич*, Наталья Петровна Кутишенко

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр 3

В статье сравнивается роль рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и наблюдательных исследований в оценке эффективности и безопасности лекарственных средств в области кардиологии. Делается однозначный вывод о том, что РКИ являются основой современной доказательной медицины, и что им нет альтернативы. Наблюдательные исследования, проведенные с соблюдением современных правил, могут служить источником информации об эффективности лекарств лишь в отсутствие данных РКИ.

Ключевые слова: рандомизированные контролируемые исследования, наблюдательные исследования, сравнение информативности в оценке эффективности препарата.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):567-573. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573

Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs

Sergey Yu. Martsevich*, Natalya P. Kutishenko

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990, Russia

The role of randomized controlled trials (RCTs) and observational studies in evaluation of the efficacy and safety of cardiology drugs is compared in the article. The clear conclusion is made that RCTs are the basis of modern evidence-based medicine, and that they have no alternative. Observational studies conducted in compliance with the modern rules can be a source of information on the efficacy of drugs only in the absence of data from RCTs.

Keywords: randomized controlled trials, observational studies, comparison of informativeness in evaluation of drug efficacy.

For citation: Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):567-573. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): SMartsevich@gnicpm.ru

Введение

Необходимость доказательства положительного действия лекарства или метода лечения в отношении исхода конкретного заболевания, а также безопасности применения этого лекарства или метода лечения является основой современной медицины. Однако так было далеко не всегда. В течение длительного времени основным способом доказательства в медицине был так называемый клинический опыт. Это отчасти объяснялось тем, что многие используемые лекарства (например, нитроглицерин) обладали быстрым и очевидным действием, которое практический врач мог легко отследить в повседневной практике.

Обобщение клинического опыта, особенно если оно делалось авторитетными в медицине людьми, часто ло-

жилось в основу обязательных к исполнению методов лечения. Так, например, всего лишь 70 лет тому назад классики отечественной терапии писали о лечении инфаркта миокарда: «Полный покой и постельный режим должны быть проведены строго и длительно. При выраженной тяжелой картине заболевания больной должен лежать 2-3 месяца. Опыт показал, что такое длительное соблюдение покоя понижает смертность от инфаркта миокарда...» [1]. Заметим, что авторы, утверждающие о столь благоприятном влиянии покоя на исходы болезни, не прибегают к ссылкам на какие-либо исследования, доказавшие эффективность подобной терапии.

Осознание того факта, что современные сердечно-сосудистые (и не только сердечно-сосудистые) заболевания протекают длительно, в течение многих лет проходя определенные стадии развития, привело к пониманию, что для лечения таких заболеваний необходимы препараты, применяющиеся в течение долгого време-

Received / Поступила: 21.10.2016

Accepted / Принята в печать: 24.10.2016

ни. Для оценки действия этих препаратов появилась необходимость доказать их влияния на исходы болезни. Очевидно, что клинический опыт для этой цели оказался абсолютно неприменим. Возникла потребность обобщения клинического опыта, обработки накопленных данных и пр.

Наблюдательные исследования

На смену клиническому опыту пришли так называемые наблюдательные исследования. Основная их особенность – отсутствие активного контролируемого вмешательства со стороны врача. Основные виды наблюдательных исследований: когортные исследования, исследования случай-контроль, кроссекционные исследования. Описание особенностей проведения каждого из этих видов исследований выходит за рамки настоящей публикации. Наблюдательные исследования сыграли определенную роль в изучении лекарственных препаратов, однако эта роль оказалась весьма ограниченной. Несмотря на то, что наблюдательные исследования очень хорошо помогают отследить исходы болезни, они далеко не всегда дают ответ на вопрос, какие факторы на этот исход повлияли. Приписывание положительного эффекта исхода болезни какому-либо лекарству, активно назначавшемуся в такого рода исследованиях, нередко приводило к ошибочным выводам, так как на исходы болезни действовали очень многие факторы и вычленив среди них действие конкретного лекарственного препарата далеко не всегда оказывалось возможным.

Классическим примером является применение антиаритмических препаратов для лечения острого инфаркта миокарда. Достаточно длительный опыт их назначения убеждал в их способности устранять аритмии. Однако проведенное впоследствии контролируемое исследование CAST, подтвердив наличие у этих препаратов антиаритмического эффекта, полностью опровергло возможность их положительного влияния на исходы болезни. Более того, больные, получавшие антиаритмические препараты, умирали существенно чаще, чем больные, не получавшие их [2]. Результаты этого исследования полностью поменяли клиническую практику.

Рандомизированные контролируемые исследования – основа доказательной медицины

Осознание ограниченности оценки действия лекарства в наблюдательных исследованиях привело к пониманию того, что в медицинскую клиническую науку необходимо вводить принцип экспериментальных исследований, естественно, не нарушая при этом интересов больного. Результатом было появление так называемых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Сейчас продолжают длиться споры о том,

кто и когда провел в медицине первое РКИ. Более важен другой факт: внедрение РКИ явилось первым шагом превращения клинической медицины из искусства в науку и создало отдельную науку, получившую хорошо известное сейчас название «Доказательная медицина».

Описание основных принципов проведения РКИ также не является целью данной статьи, отметим лишь главную их особенность: проведение рандомизации позволяет получить две (или больше) одинаковых по основным клиническим характеристикам группы больных, отличающихся только по факту приема изучаемого препарата. Современная доказательная медицина рассматривает РКИ как самую высокую степень доказательности [3, 4]. Уже говорилось о том, что РКИ могут опровергнуть многие, считающиеся очевидными, принципы лечения. Свежим примером такого РКИ является только что закончившееся исследование NORSTENT, в котором не удалось продемонстрировать никаких преимуществ стентов с лекарственным покрытием по сравнению с обычными стентами в отношении влияния на долгосрочный прогноз ишемической болезни сердца [5], хотя до этого преимущества современных стентов считались неоспоримыми.

Отмеченные выше характерные черты РКИ привели к тому, что в настоящее время при внедрении в клиническую практику новых лекарственных препаратов, принятии решения об их клинической регистрации и правил назначения, в первую очередь, за основу берутся результаты РКИ, выполненных с этими препаратами.

В современных клинических рекомендациях в течение многих лет используется так называемая рейтинговая система, позволяющая каждому клиническому решению присвоить класс рекомендаций с определенным уровнем доказанности (доказательности). РКИ в этой системе занимают самые высокие уровни – А или В в зависимости от количества проведенных РКИ и убедительности полученных в них данных С другой стороны, наблюдательным исследованиям и, в первую очередь, регистрам отведена более скромная роль. Следует отметить, что регистры в этой рейтинговой системе появились не сразу, а полученные в них результаты отнесены к низкому уровню доказательности – уровню С. В отличие от европейской и отечественной рейтинговой системы несколько лет назад при создании рекомендаций ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) стала использоваться более высокая степень детализации системы доказательности, при этом статус регистров, качественно выполненных и проанализированных с использованием современных статистических методов и подходов, повысился до уровня В (B-NR, NR – nonrandomized, нерандомизированные исследования).

Безусловно, РКИ не лишены определенных недостатков или ограничений, главным из которых считают высокую селективность больных, отбираемых для уча-

ствия в них. Кроме того, РКИ имеют относительно небольшой срок наблюдения, которые многие считают недостаточным для полного выявления как положительных, так и отрицательных свойств препарата. Следует сразу же оговориться, что большинство приведенных далее в статье ограничений РКИ свойственны не столько РКИ как таковым, сколько отдельным РКИ и в значительной степени зависят от поставленной в РКИ цели, его протокола, критериев включения больных и методов оценки основных и побочных эффектов изучаемых лекарственных препаратов. В силу наличия таких ограничений в последнее время сформировалась тенденция противопоставления РКИ тем или иным видам наблюдательных исследований, лишенных, как считают некоторые авторы, ряда недостатков РКИ.

Как уже отмечалось, главным ограничением РКИ является селективность включаемых в них больных. Некоторые авторы утверждают, что такая строгость отбора больных в РКИ приводит к тому, что в них включаются «рафинированные» больные, с которыми врач редко сталкивается в реальной практике. Следует оговориться, что этот недостаток носит относительный характер. Безусловно, расширение критериев исключения из РКИ делает его результаты более предсказуемыми и лучше интерпретируемыми, и этот прием, к сожалению, все чаще используется в последнее время. Однако многие крупные РКИ (например, исследование ISIS-4, в которое были включены более 58000 больных с подозрением на острый инфаркт миокарда [6]), имели немного критериев исключения и, следовательно, их результаты применимы к намного более широкой популяции больных, чем результаты тех РКИ, где критерии исключения многочисленны. Главное, следует помнить один из основных принципов доказательной медицины: результаты конкретного РКИ применимы только к таким же больным, которые участвовали в нем [4]. Перенесение результатов РКИ на более широкую популяцию больных (т.е. на больных, которые не включались в данное РКИ) является большой ошибкой.

Другой недостаток РКИ – ограниченные сроки наблюдения. Действительно, длительность некоторых РКИ невысока. Так, например, в исследовании MERIT-HF, в котором изучали эффект бета-адреноблокаторов на исходы тяжелой сердечной недостаточности, срок наблюдения за больными составил 1 год [7]. Такой подход нередко объясняется желанием быстро получить результат в отношении конкретного лекарственного препарата. Однако есть РКИ, где срок наблюдения за больными значительно дольше. В качестве примера можно привести исследование ATLAS, в которое включались примерно такие же больные, как и в исследовании MERIT-HF, но срок наблюдения за которыми составлял уже 39-58 мес [8].

Считается также, что РКИ не позволяют в полной мере выявить побочные действия лекарства, а некоторые по-

бочные действия могут быть выявлены только при постмаркетинговом изучении препарата. Однако это мнение является ошибочным [9]. В качестве примера нередко приводят такой препарат, как церивастатин (из группы статинов). Безопасность церивастатина при РКИ не отличалась от безопасности других препаратов этой группы, но при широком клиническом применении было отмечено, что при приеме церивастатина значительно чаще, чем при приеме других статинов возникало такое потенциально смертельное осложнение как рабдомиолиз. Однако доказательная база этого препарата была крайне невелика, как оказалось, с ним было проведено всего 2 РКИ, в которые были включены лишь около 1000 больных, а сроки наблюдения были совсем небольшими.

Следует отметить, что далеко не все РКИ ставят задачу идентифицировать все побочные действия лекарства (хотя все побочные действия в РКИ строго фиксируются в соответствии с правилами GCP). Есть и противоположные примеры, когда в РКИ наряду с первичной конечной точкой эффективности включаются и так называемые конечные точки безопасности. Примерами могут служить крупные РКИ, которые проводились с новыми оральными антикоагулянтами [10-12].

Большинство специалистов по доказательной медицине считают, что специфические для лекарства нежелательные явления (НЯ) могут быть выявлены исключительно в РКИ при условии, что протоколы таких исследований ставят такую задачу [9,13]. Это объясняется тем, что только в РКИ можно с высокой долей определенности судить о связи выявленного НЯ с принимаемым препаратом. В качестве примера можно привести те же исследования с новыми оральными антикоагулянтами.

Нельзя не упомянуть и об еще одном важном факторе, который необходимо учитывать, оценивая результаты РКИ и их практическую значимость: разные РКИ имеют очень разное качество. Это касается правильности выбора числа включенных больных, определения первичных и вторичных конечных точек, общего протокола исследования, выбора препарата сравнения и пр. Поэтому доказательная ценность разных РКИ может очень сильно отличаться, нередко явные методические погрешности конкретного РКИ приводят к тому, что выводы, сделанные исследователями, становятся малоубедительными [4].

В табл. 1 приведены основные отличия РКИ и наблюдательных исследований в плане возможности оценки эффективности лекарственного препарата.

Всегда ли необходимы рандомизированные контролируемые исследования для доказательства эффективности препарата?

Несмотря на очевидность того, что РКИ являются «золотым стандартом» доказательной медицины, далеко не всегда для доказательства эффекта препарата тре-

Table 1. Comparison of randomized controlled trials and observational studies to evaluate the effect of drugs
Таблица 1. Сравнение РКИ и наблюдательных исследований для оценки эффекта лекарственных препаратов

| Параметр | Рандомизированные клинические исследования | Наблюдательные исследования |
|--|--|---|
| Строгость протокола | Вид экспериментального исследования. Рандомизация, как правило, позволяет свести к минимуму влияние мешивающих факторов (confounding factors) и вычлнить эффект вмешательства (препарата) | Высокое влияние мешивающих факторов далеко не всегда позволяет вычлнить эффект препарата (даже после использования «псевдорандомизации») |
| Представительность выборки | Включаемые больные не всегда типичны для обычной клинической практики, однако это зависит от строгости критериев включения/исключения | Выборка, как правило, значительно более представительна, однако это зависит от выбора когорты больных. Использование регистров повышает представительность выборки |
| Контроль приверженности лечению | Высокий. Возможно использование прямых методов | Невысокий, если не используются дополнительные методы (анкетирование) |
| Оценка результатов длительного лечения | Ограничена сроками проведения РКИ, на, как правило, длительность лечения меньше, чем в наблюдательных исследованиях | Длительность наблюдения в принципе ничем не ограничена. Необходим контроль за выбыванием больных (не всегда легко осуществить) |
| Оценка побочных действий | Намного более точна из-за более тщательного наблюдения за больными и возможности установить связь с изучаемым препаратом. Не всегда позволяют выявить редкие побочные действия и побочные действия, проявляющиеся при длительном лечении | Иногда позволяют выявить побочные действия, не проявившиеся в РКИ (из-за более длительного срока наблюдения и более широкого представленных больных с коморбидной патологией) |
| Оценка лекарственных взаимодействий | Не всегда возможна из-за строгих критериев сопутствующей терапии | Предоставляют широкую возможность изучения, однако не всегда легко установить причинно-следственные отношения |
| Сложность проведения | Высокая стоимость проведения. Требуют длительной подготовки. | Относительно недороги. Позволяют быстро получить результат. |
| Оценка действия препарата в различных подгруппах | Возможна, если планируется заранее | Возможна, но результаты могут быть невалидными из-за влияния мешивающих факторов |

буется их проведение [14]. В первую очередь это касается препаратов, используемых для лечения широко распространенных болезней, обладающих быстрым и отчетливым действием. Современной медицине известен целый ряд препаратов, с которыми никогда не проводились РКИ, но эффективность которых ни у кого не вызывает сомнения (относятся к классу рекомендаций I) [13]. Одним из примеров является антибиотик пенициллин, применение которого в начале 40-х гг. позволило снизить крайне высокую летальность при долевой пневмонии более чем в 2 раза. В области кардиологии такие примеры практически отсутствуют, одним из немногих примеров в этой области является метод дефибрилляции, для доказательства эффективности которого никогда не ставился вопрос о необходимости проведения РКИ. Препараты же, используемые для профилактики (как первичной, так и вторичной) сердечно-сосудистых заболеваний, требуют длительного применения, их эффект не столь очевиден и далеко не всегда однозначен у всех больных. Доказать их эффективность можно, лишь сравнивая вероятности неблагоприятных событий в основной и контрольной группах, для чего проведение РКИ является необходимым. В качестве примера можно привести изучение оральных антикоагулянтов в профилактике мозгового инсульта у больных с фибрилляцией предсердий.

Допустимы ситуации, когда проведение РКИ в принципе невозможно по самым разнообразным причинам (табл. 2), в таких случаях не остается иного выхода, как обратиться к данным крупных регистров и пытаться оценить с их помощью реальную эффективность лекарства (в том числе и сравнительную). Примером такого подхода можно назвать попытку оценить современную роль бета-адреноблокаторов в лечении ИБС, особенно у пациентов, которые перенесли острый инфаркт миокарда. Актуальность такого подхода диктуется тем, что основные исследования, выполненные с бета-адреноблокаторами, были проведены достаточно давно, когда не существовало ингибиторов АПФ, статинов, не использовался тромболизис и инвазивные методы реваскуляризации. Возникает естественный вопрос, влияют ли бета-адреноблокаторы в современных условиях на исходы болезни так же, как они влияли в РКИ, проведенных 30-40 лет тому назад. С научной точки зрения этот вопрос мог бы быть решен только с помощью проведения нового РКИ, однако это невозможно, в первую очередь по этическим соображениям.

Совершенствование методики проведения наблюдательных исследований

Современные наблюдательные исследования, в первую очередь, регистры пытаются в полной мере использовать их положительные свойства, прежде всего,

возможность включения огромного, соответствующего реальной клинической практике, практически ничем не ограниченного числа больных и практически столь же ничем не ограниченного срока их наблюдения. Ни то, ни другое, однако, не избавляет наблюдательные исследования от их главного недостатка – наличия так называемых смещающих факторов. В последнее время появился целый ряд методик (логистическая регрессия, шкала выравнивания предрасположенности к лечению, так называемая «propensity score matching» методика выделения больных, имеющих одинаковые показания к назначению того или иного препарата). Это позволяет внутри когорт больных, включенных в наблюдательные исследования, формировать группы, не различающиеся по базовым показателям, но отличающиеся по тому, был или не был назначен интересующий исследователей лекарственный препарат [15]. Применение таких методов позволяет выполнить так называемую «псевдорандомизацию» и как бы имитировать РКИ. Это даже привело некоторых исследователей к выводу, что такого рода наблюдательные исследования смогут заменить РКИ, или, во всяком случае, уменьшить их роль в доказательной медицине.

Однако помимо определенного технического несовершенства [15] все эти методики обладают одним и весьма существенным ограничением: никогда нет уверенности в том, что они смогли учесть все влияющие на исходы болезни факторы, и, соответственно, это не позволяет делать выводы, что достигнутый результат получен вследствие действия интересующего лекарственного препарата [16].

Можно ли вопросы, нерешенные в рандомизированных контролируемых исследованиях, решить в наблюдательных исследованиях?

Хорошим примером такой постановки вопроса в современной кардиологии является спор о том, какой из трех новых пероральных антикоагулянтов, появившихся в последнее время – дабигатран, ривароксабан или апиксабан (в последнее время к ним добавился четвертый препарат – эдоксабан) более эффективен и более безопасен. Каждый из этих препаратов был изучен в крупном РКИ в сравнении со стандартным антикоагулянтом варфарином. Каждый из этих препаратов доказал положительное влияние на вероятность возникновения первичной конечной точки, которая во всех этих РКИ была практически одинакова [10-12]. Однако прямых сравнений между новыми пероральными антикоагулянтами в РКИ не проводилось (такие исследования вряд ли будут когда-либо проведены по чисто этическим соображениям). Поэтому ответить на вопрос, какой из 3 новых оральных антикоагулянтов более эффективен и безопасен с позиций доказательной медицины в принципе невозможно.

Предпринимаются попытки сделать это с помощью наблюдательных исследований, в основном, крупных регистров. Например, в одном из таких исследований [17] утверждается, что дабигатран и апиксабан в наибольшей степени по сравнению с варфарином уменьшают риск смерти и развития кровотечения. С нашей точки зрения такие попытки заведомо обречены на неудачу из-за невозможности полностью учесть все так называемые вмешивающиеся факторы (табл. 1). Говоря более простым языком, можно сказать, что в реальной клинической практике каждый врач имеет свои предпочтения в выборе каждого из этих препаратов (наиболее трудно учитываемый фактор), режим их назначения согласно официальным инструкциям различается (частота приема, учет степени нарушения функции почек). Поэтому в наблюдательном исследовании крайне сложно получить полностью сопоставимые группы больных (даже с использованием специальных статистических подходов), различающиеся только по тому, какой из новых оральных антикоагулянтов был назначен. Соответственно, сравнение этих препаратов по влиянию на отдаленные исходы болезни в наблюдательном исследовании никогда не будет полностью корректным. Кстати, авторы подобных исследований, как правило, четко фиксируют эти факты, признавая ограничения таких анализов [17].

Какова роль наблюдательных исследований в настоящее время?

Прежде всего, необходимо ответить на вопрос, все ли наблюдательные исследования отвечают определенным стандартам качества (он существует и для них) [16, 18]. В первую очередь имеется в виду представительность включаемой в такие исследования выборки. В наибольшей степени представительность выборки могут обеспечить современные регистры, к проведению которых также предъявляются определенные требования, но их описание выходит за рамки данной публикации. Отметим лишь, что в последнее время появилась тенденция называть регистрами базы данных, все шире появляющиеся в самых различных областях медицины. В связи с этим следует подчеркнуть, что регистр и база данных – это не одно и то же. Под регистром понимают «организованную систему, которая использует наблюдательные методы исследования для сбора единообразных данных (клинических и др.) и которая служит predetermined научной, клинической, или организационно-методической цели» [19]. Поэтому, планируя, например, более детально изучить какой-либо препарат в рамках регистра, заранее планируют (в рамках реальной клинической практики) обеспечение контроля за его клиническим эффектом, безопасностью, приверженностью к его приему (для этого возможно использовать

Table 2: Situations when conducting observational study to evaluate the effect of the drug is possible / necessary in the absence of randomized controlled trials

Таблица 2. Ситуации, когда проведение наблюдательного исследования для оценки действия препарата является возможным/необходимым в отсутствие результатов РКИ

| Ситуация | Пример | Комментарий |
|--|--|---|
| Когда вновь созданный препарат клинически востребован и обладает выраженным, отчетливым и быстрым эффектом | Применение пенициллина для лечения долевой пневмонии. Позволило снизить летальность в 2 и более раза | Проведение в последующем РКИ представлялось нецелесообразным и неэтичным. Были необходимы наблюдательные исследования для оценки безопасности препарата |
| Когда РКИ провести в принципе невозможно | Применение сердечно-сосудистых препаратов у беременных | Потребность в информации об эффективности и безопасности очень высока. Необходимо оценить эффективность и безопасность в рамках наблюдательных исследований (регистров) |
| Когда результаты ранее проведенных РКИ устарели | Применение бета-адреноблокаторов у больных, перенесших инфаркт миокарда | Базовая терапия инфаркта миокарда за 30 лет значительно изменилась (тромболизис, ингибиторы АПФ, ангиопластика). Проведение новых РКИ с бета-адреноблокаторами неэтично. Выход: оценка действия бета-адреноблокаторов в современных условиях в рамках регистров |
| Когда возникает гипотеза о новых показаниях к применению уже зарегистрированного препарата и широко применяющегося препарата | Применение урсодезоксихолевой кислоты для усиления действия статинов | В исследовании РАКУРС проведена оценка с помощью метода propensity score. Результат требует подтверждения с помощью РКИ |

специальные анкеты). Базы данных такой возможности не дают, приверженность к терапии в них обычно оценивается по выписанным рецептам, такой подход может создать картину приверженности, очень далекую от реальной.

Основные задачи современных регистров как наиболее совершенной формы наблюдательных исследований видятся в следующем. Во-первых, это получение так называемого «портрета» типичного больного с тем или иным заболеванием (или их сочетанием), т.е. основных характеристик больного, включая демографические, социально-экономические и клинические. Характеристики больных в разных странах и разных регионах одной и той же страны могут существенно отличаться. Сопоставляя «портрет» больного, полученный в том или ином регистре, с «портретом» больного, участвовавшего в конкретном РКИ, мы можем сделать заключение, насколько реальные больные соответствуют больным, участвовавшим в том или ином РКИ, и соответственно, сделать вывод о том, насколько результаты РКИ применимы к больным, включенным в регистр. Так, например, проанализировав доступные российские регистры, включавшие больных с фибрилляцией предсердий, был сделан вывод о том, что в среднем российские больные с фибрилляцией предсердий отличаются более тяжелым течением заболевания, чем пациенты, включенные в исследования по сравнению новых пероральных антикоагулянтов и варфарина [20]. Наиболее близкими по характеристикам к российским больным оказались больные, включенные в исследование ROCKET-AF, где сравнивали варфарин с ривароксабаном.

Во-вторых, регистры дают неоценимую информацию, касающуюся приверженности к терапии. Это ка-

сается как приверженности врачей к соблюдению современных КР, так и приверженности больных к назначенному врачами лечению.

В-третьих, регистры позволяют отслеживать исходы заболевания, причем в течение неограниченно долгого времени. Естественно, существует возможность оценки влияния различных факторов на исходы болезни, в том числе и лекарственных препаратов, о чем говорилось выше. Однако при таком анализе возникает ряд проблем методического характера (зачастую непреодолимых), особенно когда делаются попытки оценить не роль какого-либо одного препарата, а сравнить несколько препаратов между собой.

Как уже обсуждалось ранее, в некоторых ситуациях проведение РКИ является невозможным, в таких случаях для оценки эффективности препарата приходится прибегать к регистрам. Хорошим примером такого анализа является попытка оценки роли бета-адреноблокаторов для лечения ИБС в современных условиях [21]. Bangalore S. С соавт в рамках регистра REACH провели псевдорандомизацию, смоделировали рандомизированное исследование и пришли к выводу, что роль бета-адреноблокаторов в современных условиях действительно стала менее значимой. Отметим, однако, что авторы современных клинических рекомендаций никак не отреагировали на результаты этого (и нескольких подобных ему) анализов, не считая их достаточно убедительными для пересмотра роли бета-адреноблокаторов при различных формах ИБС.

В-четвертых, регистры предоставляют возможность проведения так называемых фармакоэкономических исследований. Наряду с электронной документацией регистры становятся одним из важнейших источников информации для выполнения клинико-экономиче-

ских исследований, позволяющих не только оценить эффективность и безопасность тех или иных вмешательств, но также рассчитать затраты при их применении. Очевидно, что проведение подобных расчетов позволяет выработать рациональную тактику ведения больных с учетом экономических аспектов проводимого обследования и лечения.

Заключение

Подводя итог, отметим, что современные РКИ являются основой современной доказательной медицины, на сегодняшний день им нет альтернативы [22] в плане оценки действия препарата. Отсутствие РКИ по какому-либо вопросу и подмена их данными наблюдательных исследований резко снижает степень дока-

занности того или иного факта, что отражается в клинических рекомендациях в виде более низкого уровня доказательств и класса рекомендаций.

Наблюдательные же исследования, при условии их проведения в соответствии с установленными правилами, играют огромную роль в оценке лекарства, однако эта роль принципиально отличается от роли РКИ.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article provided Bayer company, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. Lang GF. Diseases of the circulatory system. Moscow: Medgiz; 1957. (In Russian) [Ланг Г.Ф. Болезни системы кровообращения. М.: Медгиз; 1957].
2. Echt DS, Liebeson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991; 324: 781-8. doi:10.1056/NEJM199103213241201.
3. Harris M, Taylor G, Jackson D. Clinical evidence made easy. Hockley, Essex: Scion Publishing Ltd; 2014.
4. Wang D, Bakhai A, eds. Clinical trials. A practical guide to design, analysis and reporting. London: Remedica Publishing; 2006.
5. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1607991.
6. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet.* 1995; 345: 669-85.
7. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353: 2001-07. doi: 10.1016/S0140-6736(99)04440-2.
8. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation.* 1999; 100: 2312-8. doi: 10.1161/01.CIR.100.23.2312.
9. Walker AM, Stampfer MJ. Observational studies of drug safety. *Lancet.* 1996; 348: 489. doi:10.1016/S0140-6736(05)64664-8.
10. Connolly SJ, Ezekowitz SJ, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
13. Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Lancet.* 2008; 372: 2152-61. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61930-3.
14. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomized trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ.* 2007; 334: 349-51. doi: 10.1136/bmj.39070.527986.68.
15. Glynn RJ, Schneeweiss S, Sturmer T. Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006; 98: 253-9. doi: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_293.x.
16. Normand SLT, Sykora K, Li P, et al. Aderson G.M. Readers guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. *BMJ.* 2005; 330: 1021-3. doi: 10.1136/bmj.330.7498.1021.
17. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonists oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted cohort study. *BMJ.* 2016; 353: i3189. doi: 10.1136/bmj.2016.015710.
18. MacMahon M, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *Lancet.* 2001; 357: 455-62. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04017-4.
19. Gliklich RE, Dreyer NA, eds. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. 2nd ed. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010.
20. Martsevich SY, Navasardyan AR, Zakharova NA, Lukyanov MM. New oral anticoagulants: whether the results of the international well-controlled studies with these drugs carry on Russian patients? *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2015; 14 (5): 48-52. (In Russian) [Марцевич С.Ю., Навасардьян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2015; 14(5): 48-52].
21. Bangalore S, Steg PG, Deedwania P, et al. β -Blocker Use and Clinical Outcomes in Stable Outpatients With and Without Coronary Artery Disease. *JAMA.* 2012; 308: 1340-9. doi: 10.1001/jama.2012.12559.
22. Collins R, MacMahon M. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. *Lancet.* 2001; 357: 373-80. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03651-5.

About the Authors:

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Natalya P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory for Pharmacoepidemiological Research of the Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ