

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Клинические исследования по оценке лекарственной терапии: виды, достоверность результатов, место в современной доказательной медицине

Марцевич С.Ю.*, Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Лукьянов М.М., Драпкина О.М.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины,
Москва, Россия

В статье рассматриваются основные способы доказательств в современной медицине. Особое внимание уделяется рандомизированным контролируемым исследованиям и наблюдательным исследованиям. Рассматриваются преимущества рандомизированных контролируемых исследований перед наблюдательными исследованиями. Проводится сравнение информативности рандомизированных контролируемых исследований и наблюдательных исследований в оценке действия лечебных вмешательств. Обращается внимание на ситуации, когда проведение рандомизированных контролируемых исследований невозможно, и когда наблюдательные исследования становятся основным источником информации. Подчеркивается, что для подтверждения результатов рандомизированных контролируемых исследований в реальной клинической практике необходимо проведение наблюдательных исследований. В статье рассматриваются основные принципы проведения наблюдательных исследований.

Ключевые слова: рандомизированные контролируемые исследования, наблюдательные исследования, сравнение информативности, принципы проведения наблюдательных исследований.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Лукьянов М.М., Драпкина О.М. Клинические исследования по оценке лекарственной терапии: виды, достоверность результатов, место в современной доказательной медицине. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):249-255. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-07.

Clinical Trials Evaluating Drug Therapy: Types, Reliability of Results, Place in Modern Evidence-Based Medicine

Martsevich S.Yu.*, Kutishenko N.P., Lukina Yu.V., Lukyanov M.M., Drapkina O.M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The article discusses the main methods of evidence in modern medicine. Special attention is paid to randomized controlled trials and observational studies. The advantages of randomized controlled trials over observational studies are considered. A comparison of the informative value of randomized controlled trials and observational studies in assessing the effect of therapeutic interventions is made. Attention is drawn to situations when conducting randomized controlled trials is not possible and when they become the main source of information. It is emphasized that in order to verify the results of randomized controlled trials in real clinical practice, it is necessary to conduct observational studies. The basic principles of conducting observational studies are considered.

Keywords: randomized controlled trials, observational studies, comparison of information content, principles of conducting observational studies.

For citation: Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Lukina Y.V., Lukyanov M.M., Drapkina O.M. Clinical Trials Evaluating Drug Therapy: Types, Reliability of Results, Place in Modern Evidence-Based Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):249-255. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-07.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sergeymartsevich@mail.ru

Введение

Появление результатов крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) резко изменило процесс познания и обучения в медицине. Результаты этих исследований стремятся занять основное место в современных клинических рекомендациях (КР), а сами РКИ стали считать «золотым стандартом» доказательства в медицине [1-3]. Между тем, есть немало вопросов в медицине, на которые РКИ

либо не дают ответа, либо дают ответы противоречивые [3]. Кроме того, проведение РКИ – процесс, требующий огромных материальных вложений, а также достаточно большого количества времени. Поэтому вполне резонно возникает вопрос: нельзя ли обойтись без РКИ и использовать другие виды исследований для изучения действия лечебных вмешательств? Другой вопрос, постоянно беспокоящий фармакоэпидемиологов – можно ли результаты, полученные в РКИ, напрямую переносить в реальную клиническую практику. Попытке дать ответ на эти вопросы и посвящена настоящая публикация.

Received/Поступила: 24.03.2021

Accepted/Принята в печать: 09.04.2021

Разные виды доказательств в медицине

Прежде, чем обсуждать вопрос о роли РКИ в иерархии доказательств, уместно вспомнить, какие доказательства главенствовали в медицине раньше. Традиционно в течение столетий основным видом доказательства в медицине служил так называемый клинический опыт. Этот опыт мог быть опытом как самого врача, так и его коллег, особенно, занимающих высокие позиции в медицинской науке. Так, классики отечественной терапии чуть более 50 лет назад утверждали, что их «опыт показал, что длительное соблюдение покоя (в течение 2-3 мес) понижает смертность от инфаркта миокарда...» [4]. Этот постулат присутствовал в учебнике по кардиологии и фактически был руководством к действию для обучающихся в те времена искусству терапии студентов и врачей.

С появлением и развитием наук, изучающих патогенез заболеваний, механизмы действия лекарств на разных уровнях (нормальной и патологической физиологии, фармакологии и пр.) появился так называемый патофизиологический способ доказательства, который формировался на основном механизме действия лекарства. Воздействием препарата на определенные структуры организма (например, те или иные виды рецепторов) или звенья патогенеза (например, процесс возникновения аритмий) объясняли его потенциальную терапевтическую эффективность. Патофизиологический способ доказательства нередко приводил к ложным выводам не из-за порочности метода как такового, а из-за того, что далеко не все механизмы действия лекарства были изучены в полной мере [5].

Классическим примером несостоятельности патофизиологического способа доказательств является история с применением антиаритмических препаратов у больных острым инфарктом миокарда. Считалось (как потом выяснилось, ошибочно), что желудочковые нарушения ритма всегда свидетельствуют о плохом прогнозе болезни, соответственно, применение антиаритмических препаратов, как раз появившихся в то время, позволит устранить аритмии и предотвратить неблагоприятные исходы болезни. Такая практика использовалась в клинике в течение более чем 10 лет, однако проведение РКИ CAST (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) полностью перечеркнуло и верность способа доказательства, и существовавшую клиническую практику: оказалось, что антиаритмики Ic класса (флекаинид, энкаинид, морицизин) эффективно устраняли аритмии, но при этом значительно увеличивали показатели смертности [5].

Клинические исследования

Клинические исследования для доказательства действия лекарственных препаратов стали проводиться с середины XIX века. Эти исследования имели

самые различные протоколы, которые постоянно совершенствовались.

В настоящее время различают два принципиально различных типа клинических исследований – наблюдательные исследования (НИ), в которых в явном виде отсутствует активное вмешательство, и РКИ [6]. Как уже отмечалось выше, организацию РКИ многие рассматривают как прорыв в области доказательной медицины, а сами РКИ называют ее «золотым стандартом».

Что такое рандомизированные контролируемые исследования?

В самом общем виде под РКИ подразумевают вид экспериментального исследования, выполненного у больных с соблюдением соответствующих этических норм, имеющего заранее определенную цель (реализуется в анализе достижения конечных точек), четкие критерии включения и исключения, использующего рандомизацию, которая дает возможность разделить больных на две (или более) одинаковые по основным клиническим признакам группы пациентов (основную и контрольную), различающиеся только по тому, проводится или не проводится в этих группах интересующее исследователя вмешательство.

История проведения рандомизированных контролируемых исследований

Большинство специалистов по доказательной медицине сходятся во мнении, что первым прообразом РКИ было исследование, проведенное английским военным врачом James Lind в 1747 г. для изучения лечения цинги апельсиновым соком у моряков, находящихся в дальнем плавании [1]. Считается, что основные принципы современного медицинского эксперимента (каковым является РКИ) были сформулированы Bernard в 1865 г. [1]. Однако первое классическое РКИ для изучения лекарственного препарата было проведено много позже: это случилось лишь в 1948 г. при изучении стрептомицина у больных легочной формой туберкулеза [7].

Интересно, что ранее для доказательства эффекта стрептомицина при другой, более ярко выраженной форме туберкулеза – туберкулезном менингите, проведения РКИ не потребовалось, поскольку эффект препарата был очевиден и без проведения такого исследования (см. ниже).

Можно ли обойтись без рандомизированных контролируемых исследований?

До тех пор, пока не существовало РКИ, по понятным причинам этот вопрос и не возникал. Мы и сейчас широко используем препараты и методы лечения, кото-

рые доказали свое действие задолго до появления РКИ [6,8]. К таковым относятся, например, применение тироксина для лечения микседемы (гипотиреоза), инсулина для лечения сахарного диабета, пенициллина для лечения пневмококковой пневмонии, стрептомицина для лечения туберкулезного менингита, электрической дефибрилляции для купирования трепетания желудочков, и ряд других. Объединяет эти методы лечения тот факт, что они дают быстрое и очевидное действие, не требующее более строгих доказательств эффективности препарата [6]. Примечательно, что существуют примеры, когда действие препарата было доказано на одном единственном больном: повторные введения налоксона на короткое время купировали синдромы отравления метадонном [9], после этого наблюдения налоксон стали использовать для борьбы с передозировкой наркотических анальгетиков.

Вопрос о возможности доказательства эффекта препарата без проведения РКИ не потерял актуальности и после появления данного вида исследований. Всегда ли в настоящее время можно и нужно проводить РКИ [6,10]? Совершенно очевидно, что для оценки действия препаратов, предполагающихся к применению при широко распространенных заболеваниях, часто осложняющихся фатальными и нефатальными осложнениями (например, при сердечно-сосудистых заболеваниях), без РКИ обойтись невозможно, им нет альтернативы [2]. С другой стороны, при относительно редко встречающихся заболеваниях и/или заболеваниях, нечасто дающих серьезные осложнения (например, при ревматических заболеваниях, кожных заболеваниях, заболеваниях желудочно-кишечного тракта), считается, что проведение РКИ обычно не оправдано, так как это потребует включения большого количества больных, значительных финансовых затрат и пр. В таких случаях, по-видимому, предпочтительно проведение НИ, в первую очередь, по типу «случай-контроль» [3,10,11], что было доказано проведением ряда сравнительных анализов, сопоставлявших результаты РКИ и тщательно спланированных НИ [11].

Трактовка результатов рандомизированных контролируемых исследований

Не все клиницисты реально понимают, что означают результаты РКИ. Существует ошибочное мнение, что если РКИ дало положительный результат, то этот результат отразится на большинстве участников исследования. На самом деле в большинстве доступных нам РКИ с положительным результатом эффект ощутят на себе далеко не все больные, а лишь небольшая их часть [12].

Переоценка значимости РКИ, безусловно, выгодна фармацевтическим компаниям, которые, как правило, выступают спонсорами таких исследований. Существует показатель, обозначаемый как NNT (Number Needed to Treat), который говорит о том, сколько больных надо пролечить, чтобы предотвратить 1 неблагоприятное событие (как правило, первичную конечную точку). NNT рассчитывается как величина, обратная уменьшению абсолютного риска под влиянием изучаемого препарата. Так, например, в хорошо известном исследовании PARADIGM-HF NNT для нового препарата LCZ696 (ингибитора рецепторов ангиотензина/неприлизина) составил 21,2 [13]. Это означает, что при назначении этого препарата необходимо пролечить более 21 больного, чтобы предотвратить одно сердечно-сосудистое событие (сердечно-сосудистую смерть или госпитализацию по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности) по сравнению с традиционным лечением эналаприлом.

Чем меньше величина NNT, тем более эффективно новое вмешательство по сравнению с контролем (или плацебо). В ряде исследований, считающихся весьма успешными, NNT имеет даже значительно более высокие значения. Так, например, в исследовании FOURIER добавление к терапии современного гиполипидемического препарата эволокумаба снизило абсолютный риск развития первичной конечной точки всего лишь на 1,5% по сравнению с традиционным лечением. Таким показателям данного исследования соответствовал NNT=66,7, при этом результаты исследования FOURIER преподносились как прорыв в современной гиполипидемической терапии [14].

Все сказанное выше говорит о том, что без грамотной трактовки результатов РКИ невозможно судить о его клинической значимости, и что статистическая и клиническая значимость – это не одно и то же. Соответственно, далеко не всякое РКИ может рассматриваться как исследование высокой клинической значимости.

Тем не менее, следует отметить, что в современных РКИ получить положительный результат становится все труднее и труднее. Объясняется это просто: базовая терапия, являющаяся контролем в таких РКИ, становится все более эффективной, поэтому, чтобы получить дополнительный значимый эффект, требуются принципиально новые препараты. С другой стороны, возникает вопрос, насколько эти принципиально новые препараты (если они дают столь невысокий прирост в отношении эффекта, как, например, эволокумаб) смогут изменить реальную практику лечения конкретного заболевания?

Манипулирование результатами рандомизированных контролируемых исследований

Нередко бывает, что протокол конкретного РКИ планируется таким образом, чтобы заведомо поставить

один препарат (как правило, препарат сравнения) в неравные условия по сравнению с другим (как правило, новым изучаемым препаратом): вероятность положительного результата в отношении нового препарата при этом многократно увеличивается. Типичным примером такого подхода является уже упоминавшееся исследование PARADIGM-HF [13]. В этом исследовании препаратом сравнения был классический эналаприл, бесспорно продемонстрировавший свое действие при лечении хронической сердечной недостаточности много лет тому назад, вот только доза этого препарата в исследовании PARADIGM-HF была ограничена 20 мг/сут, хотя известно, что в исследовании CONSENSUS, продемонстрировавшем впечатляющий эффект препарата на показатели смертности, максимальная доза препарата (которую получали около четверти больных) была в 2 раза выше (40 мг/сут) [14]. Будь максимально допустимая доза эналаприла в исследовании PARADIGM-HF вдвое выше, возможно, никаких различий с препаратом сравнения получено бы не было, и он бы не считался в настоящее время одним из самых передовых в лечении хронической сердечной недостаточности.

Наблюдательные исследования

Наблюдательные исследования, как уже отмечалось, характеризуются отсутствием активного вмешательства; в классическом НИ исследователь оценивает лишь то, что происходит в рамках обычной клинической практики. Существуют разные виды НИ – исследования с историческим контролем, проспективные когортные исследования, исследования по типу «до-после», исследования «случай-контроль», а также клинические наблюдения (как за группой больных, так и за отдельным больным) [6]. Описание особенностей каждого из этих видов наблюдательных исследований выходит за рамки настоящей статьи. Отметим, что современные медицинские регистры (в отличие от крупных баз данных) также являются видом НИ.

Очень важно, что, как и РКИ, разные НИ обладают разным качеством и, соответственно, разной степенью убедительности и достоверности полученных результатов. Вот почему, сравнивая ценность РКИ и НИ для доказательной медицины, большинство авторов отмечает, что необходимым условием такого сравнения является высокое качество и тех, и других [6].

Роль наблюдательных исследований в современной доказательной медицине

Споры о том, уступают ли наблюдательные исследования РКИ в отношении информативности при оценке эффективности лекарственных препаратов, продолжают несколько десятилетий. Как уже отмечалось, проводимые сравнения результатов РКИ и НИ при изучении одних и тех же препаратов далеко не всегда

выявляли преимущества первых [12]. Справедливости ради необходимо отметить, что эти сравнения проводились в конце XX века, а с тех пор методический уровень РКИ значительно повысился [15,16,17]. Изменились и подходы к проведению НИ: появление крупных баз данных (big data) и специальных статистических методов, позволяющих внутри таких баз данных как бы имитировать проведение РКИ (в частности, различные методики псевдорандомизации – «propensity score»), вновь поставило вопрос о возможности замены РКИ результатами, полученными в НИ, в частности, анализами крупных баз данных [18]. Основной вывод дискуссии – в силу целого ряда причин указанные методы ни в коем случае не могут восполнить отсутствие истинной рандомизации в НИ. К этим причинам относят, в первую очередь, невозможность учесть так называемые вмешивающиеся факторы, причем, методика «propensity score» не позволяет полностью компенсировать этот недостаток. Соответственно, никакие НИ не могут рассматриваться как реальная альтернатива РКИ при доказательстве эффективности определенного препарата при конкретном заболевании.

Один из наиболее известных специалистов в области биостатистики S. Rosocki считает, что в настоящее время роль НИ в современной доказательной медицине должна ограничиваться уточнением результатов РКИ: в первую очередь, изучением эффективности препарата у более широких групп больных, особенно у тех, которые не были привлечены в РКИ, включая иные этнические группы. Кроме того, по мнению этого исследователя, анализ результатов НИ помогает сформулировать различные гипотезы (но ни в коем случае не выводы) для организации и проведения новых РКИ [2].

От себя добавим, что НИ необходимо проводить еще в нескольких случаях: во-первых, когда РКИ не может быть проведено в принципе по этическим или каким-либо иным соображениям; во-вторых, для того, чтобы верифицировать результаты РКИ, т.е. оценить воспроизводимость этих результатов в условиях реальной клинической практики.

Всегда ли результаты рандомизированных контролируемых исследований воспроизводятся в реальной клинической практике?

Экстраполирование результатов РКИ в реальную клиническую практику не всегда просто и однозначно по целому ряду причин. Хорошо известно, например, что РКИ проводятся, как правило, наиболее квалифицированными врачами, в условиях, далеких от рутинной практики, выполнение назначений врача в отношении исследуемого препарата при этом тщательно контролируется [7, 16]. Поэтому возникает вопрос, вос-

произведутся ли результаты, полученные в РКИ в отношении того или иного вмешательства, в реальной клинической практике. Иными словами, РКИ дают нам представление об эффекте препарата в идеальных условиях, реальная же практика, как правило, весьма далека от таковых. Вот почему в последнее время в фармакоэпидемиологии было введено понятие «effectiveness» – «эффективность», подразумевающее действие препарата в обычных клинических условиях. Действие же препарата, зарегистрированное в РКИ, называют «efficacy» – «эффект» [19]. В дальнейшем эта терминология будет соблюдена в этой статье.

Сказанное выше диктует необходимость верифицировать результаты, полученные в РКИ, с помощью исследований реальной клинической практики, т.е. исследований эффективности, и такими исследованиями могут явиться как раз НИ эффективности.

Как проводить исследования эффективности?

Необходимо отметить, что жестких требований к проведению НИ эффективности (в отличие от требований к проведению РКИ) в настоящее время не существует [19,20]. В связи с этим отметим, что Национальным обществом доказательной фармакотерапии накоплен немалый опыт проведения такого рода исследований [21–23]. Основные принципы их проведения представлены ниже.

НИ эффективности, как уже отмечалось, являются наблюдательными, однако мы трактуем их несколько шире, чем просто НИ. Главное их отличие от РКИ, с нашей точки зрения – отсутствие экспериментального компонента, т.е. исследование не должно выходить за рамки дозволенного (но не всегда выполняющегося) в обычной клинической практике, соответственно, это не препятствует наличию определенного протокола исследования – фиксированных дат посещения пациентом врача и выполнение рекомендаций по применению каких-либо конкретных лекарственных препаратов (строго в соответствии с официальной инструкцией).

Такие исследования проводят, как правило, обычные врачи, которые для участия в исследовании могут проходить специальный тренинг по соблюдению современных КР. Примером такого исследования может служить исследование ПРИОРИТЕТ, в котором изучались возможности осуществления в условиях реальной клинической практики КР по лечению статинами у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, особенности и основные проблемы этой терапии. Результаты исследования показали, что наряду с выявленными недостатками лечения – ошибочной оценкой врачами значений сердечно-сосудистого риска и, как следствие, целевых показателей ли-

пидного профиля, клинической инертностью врачей в титрации доз статинов и в достижении целевых значений – существуют эффективные возможности устранения данных проблем и повышения качества проводимой гиполипидемической терапии. К ним относятся проведение обучающих тренингов для практикующих врачей по основным положениям современных КР, использование доступных по стоимости, эффективных и безопасных воспроизведенных лекарственных препаратов [22].

Набор и включение больных в наблюдательные исследования

В наблюдательные исследования эффективности больные, как правило, включаются по принципу формирования регистра, т.е. последовательно включается каждый больной, соответствующий заданным критериям включения. Очевидно, что эти критерии являются не такими жесткими, как в РКИ, и это позволяет включать в НИ значительно более широкий круг больных по сравнению с больными, принимавшими участие в РКИ. Последовательный способ включения пациентов позволит добиться формирования достаточно представительных групп больных, что имеет большое значение при дальнейшей интерпретации полученных результатов.

При включении в НИ больные получают от врача информацию об участии в таком проекте и подписывают информированное согласие на участие и согласие на обработку персональных данных, одобренные этическим комитетом учреждения.

Вмешательство (назначение препаратов) в наблюдательных исследованиях

Как уже отмечалось, в классических НИ вмешательство, как таковое, отсутствует. В НИ эффективности вмешательство возможно, но только, как уже отмечалось, в пределах, не выходящих за рамки клинической практики, которая соответствует основным правилам ведения пациента согласно современными КР.

Имеются принципиальные отличия между РКИ и НИ эффективности в отношении источника получения больным изучаемого препарата. Очень важно, что в РКИ лекарственный препарат практически всегда *выдается* больному и подлежит специальному учету. В НИ эффективности лечащий врач *рекомендует* больному принимать препарат, а пациент должен получить/приобрести его в аптечной сети, но не всегда делает это. Это диктует необходимость отслеживать реальный прием препарата больным, т.е. оценивать приверженность пациента к приему препарата. С этой целью создаются специальные анкеты, без применения которых НИ эффективности фактически теряет смысл. Одной из таких анкет является оригинальный

валидизированный опросник, одобренный к применению для такого типа исследований Национальным обществом доказательной фармакотерапии (Шкала приверженности НОДФ). Данный опросник позволяет определять различные виды приверженности (потенциальную и фактическую, первичную и вторичную, полную и частичную, общую приверженность и приверженность к отдельным препаратам комбинированной терапии), а также выявлять наиболее значимые факторы неприверженности [23, 25].

Оценка эффекта в наблюдательных исследованиях

Хорошо известно, что далеко не все больные соблюдают предписанное врачом лечение, даже в рамках РКИ [26]. В НИ эффективности доля больных, неприверженных к лечению, еще выше. Поэтому, получив предписание врача приобрести и принимать какой-либо препарат, больные, как правило, делятся на подразумевающие приверженных и неприверженных к лечению. Наличие таких подгрупп дает возможность сформировать в НИ эффективности группы сравнения по аналогии с группами активного лечения и плацебо-контроля в РКИ, а далее – оценивать эффект изучаемого препарата. Безусловно, такой подход весьма далек от подхода, использующегося в РКИ. Тем не менее, анализируя результаты эффективности никорандила в исследовании НИКЕЯ по описанному выше принципу, были получены результаты, весьма близкие результатам РКИ IONA, в котором изучался эффект никорандила. Компоненты комбинированной первичной конечной точки в НИ НИКЕЯ были идентичны оцениваемым в РКИ IONA сердечно-сосудистым событиям (all cardiovascular events). И в РКИ по изучению эффекта никорандила (IONA), и в НИ эффективности данного препарата (НИКЕЯ) было показано, что у больных, принимавших никорандил, значительно реже отмечались комбинированная конечная точка и компоненты комбинированной конечной точки [24].

References / Литература

1. Jaillon P. L'essai Clinique contrôlé randomisé [Controlled randomized clinical trials]. *Bull Acad Natl Med.* 2007;191:739-56; discussion 756-758.
2. Pocock S, Elbourne D. Randomised trials or observational studies? *Lancet.* 2000;342:1907-9.
3. Concato J, Shah N, Horwitz RJ. Randomized, controlled trials, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med.* 2000;342(25):1887-92. DOI:10.1056/NEJM200006223422507.
4. Lang GF. Diseases of the circulatory system. Moscow: Gosudarstvennoye izdatel'stvo meditsinskoy literatury; 1957 (In Russ.) [Ланг Г.Ф. Болезни системы кровообращения. М.: Государственное издательство медицинской литературы; 1957].
5. 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.
6. Roelins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Clinical Medicine.* 2008;8(6):579-88.
7. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *BMJ.* 1948;2:769-82. DOI:10.1136/bmj.2.4582.769.
8. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, et al. When are randomized trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ.* 2007;334:349-51.

Юридические различия

Не следует забывать, что в нашей стране проведение РКИ четко регламентировано Федеральным законодательством [27]. На любое исследование, выходящее за рамки реальной клинической практики, в обязательном порядке требуется получение разрешения Министерства здравоохранения Российской Федерации и Совета по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации. Следует отметить, что все больные, участвующие в РКИ, подлежат обязательному страхованию: договор обязательного страхования жизни, здоровья пациентов, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения, является одним из обязательных документов при рассмотрении вопроса о выдаче разрешения на проведение клинического исследования [27]. Все исследования подобного типа регистрируются на специальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации. Что касается НИ, то они, как не выходящие за рамки обычной клинической практики, не требуют выше названных процедур регистрации и страхования.

Заключение

Подводя итог, отметим, что грамотно спланированным, хорошо организованным и правильно трактуемым РКИ в настоящее время нет альтернативы в области оценки действия новых лекарственных препаратов. Тем не менее, существуют ситуации, когда РКИ не могут быть проведены, или в их проведении нет необходимости. В этих случаях заменой РКИ могут служить грамотно спланированные НИ, которые также являются основным способом подтверждения доказанного в РКИ эффекта препарата в условиях реальной клинической практики.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

9. Storm B. The use of pharmacoepidemiology to study beneficial drug effects. In: Strom B.L., Kimmel S.E., Hennessy S., eds. *Textbook of pharmacoepidemiology.* Philadelphia: Wiley-Blackwell; 2006. P.321-331.
10. Portioli I. I limited degli studi clinici controllati: il caso della reumatologia [The limits of controlled clinical studies: the case of rheumatology]. *Ann Ital Med Int.* 2000;15(1):39-46.
11. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med.* 2000;342(25):1878-86. DOI:10.1056/NEJM200006223422506.
12. Penston J. Statistics-based research - a pig in a poke? *J Eval Clin Pract.* 2011;17(5):862-7. DOI:10.1111/j.1365-2753.2011.01717.x.
13. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131(1):54-61. DOI:10.1161/CIRCULATION-AHA.114.013748.
14. Colditz GA. Overview of the epidemiology methods and applications: strengths and limitations of observational study designs. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010;50Suppl 1(s1):10-12. DOI:10.1080/10408398.2010.526838.

15. Abel U, Koch A. The role of randomization in clinical studies: myths and beliefs. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(6):487-97. DOI:10.1016/s0895-4356(99)00041-4.
16. Guerra F, Renaud S, Tabbò F, et al. How to design a randomized clinical trial: tips and tricks for conduct a successful study in thoracic disease domain. *J Thorac Dis*. 2017;9(8):2692-6. DOI:10.21037/jtd.2017.06.147.
17. 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.
18. Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukina YV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):61-6 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2021;20(2):61-6. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2786.
19. Singal AG, Higgins PDR, Wajee AK. A primer on effectiveness and efficacy trials. *Clinical and Translation Gastroenterology*. 2014;5:e45. DOI:10.1038/ctg.2013.13.
20. Normand SLT, Sykora K, Li P, et al. Reader's 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.
21. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Observational multicenter trial of nicorandil use in stable coronary heart disease high risk patients (NIKEA): design and first results. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;9(9):75-82 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким сердечно-сосудистым риском (НИКЕА): дизайн, первые результаты. Российский Кардиологический Журнал. 2017;9(9):75-82]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-9-75-82.
22. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Features and main problems of treating patients with high and very high cardiovascular risk with statins in real clinical practice (according to the data of the "PRIORITET" research). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):52-60 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Особенности и основные проблемы лечения статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики (по данным наблюдательного исследования "ПРИОРИТЕТ"). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(6):52-61]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-52-61.
23. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):864-72 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(6):864-872. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.
24. Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY. Efficacy, Safety and Long-term Outcomes of Nicorandil Use in Patients with Stable Ischemic Heart Disease According to the Results of Randomized and Observational Studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(5):641-8 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по данным рандомизированного и наблюдательного исследований. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):641-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648.
25. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. on behalf of the working group of the observational study PRIORITET. Adherence to Statins Therapy of High and Very High Cardiovascular Risk Patients in Real Clinical Practice: Diagnostics and Possible Ways to Solve the Problem (According to the PRIORITET Observational Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):891-900 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):891-900]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900.
26. Zhang Z, Peluso MJ, Gross CP, et al. Adherence reporting in randomized controlled trials. *Clin Trials*. 2014;2:195-204. DOI:10.1177/1740774513512565.
27. Federal Law "On the Circulation of Medicines" dated 12.04.2010 N 61-FZ. Available at: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102137440> (In Russ.) [Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010 N 61-ФЗ. Доступен на: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102137440>].

About the Authors / Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362
Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]
eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099
Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]
eLibrary SPIN 7893-9865, ORCID 0000-0001-6395-2584

Лукьянов Михаил Михайлович [Mikhail M. Lukyanov]
eLibrary SPIN 6842-9870, ORCID 0000-0002-5784-4525
Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430