| ОСНОВЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ |
|--|
| Пособие для врачей |
| |
| |
| |
| |
| Рабочая группа «Доказательная кадиология» Российского кардиологического общества (председатель – проф. Д.А.Яхонтов; секретарь – доц. Ю.О.Останина) |
| |
| |
| |
| |
| |
| 1 |

ОГЛАВЛЕНИЕ

| Предисловие | 3 | |
|--|-----|--|
| Основные понятия медицины, основанной на доказательствах | | |
| Основные принципы доказательной медицины | | |
| Разработка лекарственных средств и виды клинических исследований | | |
| Понятие первичных и вторичных исследований | | |
| Фазы клинических исследований | 22 | |
| Дизайны клинических исследований | 25 | |
| Уровни доказанности. Классы рекомендаций | 32 | |
| «Уязвимые» категории участников клинических исследований | 35 | |
| Конечные точки клинических исследований; участники исследований; | 37 | |
| основные кодексы, регламентирующие производство и применение | | |
| лекарственных препаратов | | |
| Исследования, посвященные диагностическим тестам | 45 | |
| Этическое обеспечение клинических исследований; преждевременное | 46 | |
| завершение исследований | | |
| Рациональное и нерациональное использование лекарственных средств; | 52 | |
| нежелательные эффекты лекарственных препаратов в клинических | | |
| исследованиях | | |
| Мониторинг и аудит клинических исследований | 56 | |
| Брэнды и дженерики | 58 | |
| Ограничения и проблемы доказательной медицины сегодняшнего дня | | |
| Литература | 62 | |
| Приложение 1. Словарь терминов | 64 | |
| Приложение 2. Протоколы некоторых контролируемых клинических | 77 | |
| исследований в кардиологии | | |
| Приложение 3. Хельсинская декларация Всемирной медицинской | 135 | |
| ассоциации | | |
| Список сокращений | 144 | |

ПРЕДИСЛОВИЕ

В мире произошел процесс перехода от медицины, основанной на мнении, впечатлении, собственном клиническом опыте к медицине, основанной на доказательствах — «доказательной медицине». Доказательная медицина - не новая наука, а новая методология анализа и интерпретации научной информации и свод новых требований к построению клинических исследований и их дизайну. Поэтому базой доказательной медицины является использование наилучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного пациента, а также интеграция лучших научных доказательств с клиническим опытом врача. Принципы доказательной медицины используются как в клинической практике, так и в любой области медицинской науки, включая профилактику, диагностику, организацию здравоохранения.

Соблюдение принципов доказательной медицины помогает найти согласие специалистов в тех вопросах постановки диагноза и тактики ведения пациента, которые являются сегодня спорными и противоречивыми. Знание основ доказательной медицины должно также помочь начинающим научным работникам сформулировать план предполагаемых исследований на основании кодексов GMP и GCP, а начинающим врачам понять, каким исследованием и в какой степени следует доверять, что будет способствовать быстрейшему внедрению научных достижений в практику и препятствовать распространению недоказанных и неэффективных методов диагностики и лечения. основных положений доказательной медицины окажет несомненную помощь в направлении или технологии сбора, анализа, обобщения и интерпретации научных фактов, в которой нуждаются врачи в условиях стремительного роста количества медицинской информации, появления новых лекарственных препаратов, диагностических методов и агрессивной фармацевтической рекламы. Неумение проводить критическую оценку литературы может увеличить частоту случаев принятия необоснованных клинических решений.

Основные понятия медицины, основанной на доказательствах

К сожалению, до сих пор не существует общепринятого определения понятия «Медицина, основанная на доказательствах», или «Доказательная медицина» (Evidence-based medicine), поэтому наиболее правомочным является определение рабочей группы ЕВМ, согласно которому ДМ — это раздел медицины, основанный на доказательствах, предполагающий поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение полученных доказательств для использования в интересах больных (Evidence Based Medicine Working Group, 1993). ДМ — это совокупность методологических подходов к проведению КИ, оценке и использованию их результатов. В узком смысле ДМ — вид медицинской практики, при котором применяются те методы диагностики и лечения, полезность которых доказана в высокоорганизованных КИ.

Доказательная медицина сегодняшнего дня это:

- Интеграция лучших доказательных исследований с клинической практикой
- Медицинская практика, основанная на добросовестном, точном и осмысленном использовании лучших результатов клинических исследований для выбора программы лечения конкретного больного
- Подходы практической медицины, в которых клиницисты вооружаются доказательствами и знакомятся с силой этих доказательств
- Гарантирование наиболее эффективного, безопасного и экономичного лечения
- Методология поиска, анализа и обобщения медицинской информации для принятия оптимальные клинические решения

- Путь к эволюции принципов, стратегий и тактик в лечении
- Возможности меньшего воздействия субъективного фактора на выбор критериев диагностики и лечения

Доказательная медицина позволяет не отрицая клинического опыта принимать научно обоснованные решения о медицинской помощи конкретным больным. Важным моментом является то, что доказательная медицина строит свои заключения на применении математических оценок вероятности пользы и вреда, получаемых в высококачественных научных исследованиях по диагностике и лечении конкретных больных. Практика доказательной медицины подразумевает объединение индивидуального профессионализма с лучшим доступным обоснованным доказательством, полученным из систематического исследования.

Обстоятельства, мотивировавшие появление доказательной медицины:

- Повседневная необходимость в достоверной информации о методах диагностики, терапии, профилактики, оценки прогноза
- Широкое распространение библиографических баз данных в интернете
- Увеличение объема и доступности медицинской информации
- Неадекватность традиционных источников информации, устаревающих к моменту их появления (учебники), и нередко содержащих неправильные и неэффективные данные
- Вариабельность источников информации по свой достоверности, затрудняющая их использование в клинической практике (например медицинские журналы)
- Актуальность проблемы рационального расходования средств в системе здравоохранения и необходимость критической оценки информации, предназначенной для практических врачей и руководителей здравоохранения
- Расхождение диагностических возможностей и клинического мышления

- Высокая частота неэффективности используемых ЛС и необходимость выбора эффективных и хорошо переносимых препаратов, экономически доступных
- Возросшая образованность пациентов

На сегодняшний день абсолютное большинство рекомендаций по диагностике и лечению больных с большинством известных заболеваний основаны на данных доказательной медицины. Поэтому понимание современных положений ДМ необходимо для правильной интерпретации литературных данных, касающихся причинности, прогноза, диагностических тестов и стратегий лечения.

Вопросы, на которые способна ответить только доказательная медицина:

- Каковы самые надежные источники медицинских знаний?
- Каким медицинским исследованиям можно доверять и какие новые медицинские технологии внедрять в практику?
- Каких результатов вправе ожидать общество от внедрения новых медицинских технологий?
- Какие медицинские технологии достойны финансирования за счет общественных средств?

Ранее врач традиционно руководствовался

- Собственными знаниями и опытом
- Мнением авторитетных специалистов
- Сведениями из руководств, учебников, интернета
- Знанием патофизиологических принципов развития заболеваний
- Сложившимися традиционными подходами к диагностике и лечению

Современная смена парадигмы состоит в том, что:

- Понимание механизмов развития болезни необходимо, но недостаточно для принятия решений в медицине
- Клинический опыт, навыки, здравый смысл и интересы пациента остаются неотъемлемыми компонентами врачебной практики
- Каждое решение в медицинской практике должно основываться на научных фактах, строго доказанных в ходе клинических исследований и на необходимости поддерживать стандарты помощи, обладающие доказанной эффективностью
- Необходимо признание РКИ в качестве золотого стандарта клинических исследований

Доказательная медицина, распространяется на изучение и оценку сведений по диагностике, прогнозу и лечению заболеваний.

Главные задачи доказательной медицины сводятся к подготовке теоретического обоснования принципов клинической эффективности и безопасности для рационального применения ЛС и предоставлению врачу методологии поиска объективных ответов на клинические вопросы с максимальным использованием знаний, накопленных в данной области, всем медицинским сообществом.

Основные принципы доказательной медицины

Основные положения доказательной медицины должны интегрироваться с клинической практикой, поскольку это повышает мастерство врача, его профессиональную позицию и профессиональное поведение в такой же степени, как новые знания по специальности. Доказательная медицина не ограничивает инициативу врача и не делает его «придатком к компъютеру». Врач может в полной мере пользоваться своим опытом, но действовать при этом он должен обосновано.

Каковы же фундаментальные принципы доказательной медицины?

- 1. Для принятия клинических решений недостаточно только доказательной информации
- 2. Достоверность данных, полученных в различных клинических исследованиях, различна

Доказательная медицина может использоваться для нескольких целей. Главные из них:

- Принятие решения о регистрации того или иного препарата
- Принятие решения о возможности частичной или полной оплаты в условиях страховой медицины
- Разработка рекомендаций по лечению
- Разработка стандартов и схем лечения на уровне лечебных учреждений
- Принятие решений по программам профилактики
- Помощь разработчикам и производителям ЛС в области создания новых препаратов и маркетинга

В современной практике рекомендации по лекарственному препарату считаются обоснованными, если он:

- Эффективнее известных препаратов аналогичного действия
- Обладает лучшей переносимостью при одинаковой эффективности
- Эффективен при безуспешности лечения известными препаратами
- Более выгоден экономически, имеет более простую методику лечения, или более удобную лекарственную форму
- Эффективен при комбинированной терапии без увеличения токсичности

Когда говорят, что у доказательной медицины есть второе название - клиническая эпидемиология, то это заблуждение. *Клиническая эпидемиология* - это фундаментальная наука, а доказательная медицина - прикладная методология, набор правил, по которым должен действовать врач, чтобы

эффективно использовать данные клинической эпидемиологии для диагностики и лечения.

Разработка лекарственных средств и виды клинических исследований

Этапы разработки нового лекарственного препарата для регистрации и внедрения в практику:

- 1. Синтез потенциально активного вещества и техническая разработка препарата (2-20 лет)
- 3. Доклинические исследования (1-3 года)
- 4. Клинические испытания 1-й 3-й фаз (2-10 лет)
- 5. Подача заявки на регистрацию, регистрация нового препарата (0,5-7 лет)
- 6. Клинические исследований 4-й фазы

Практика показывает, что только она из 5000 молекул доходит до рынка; в среднем проходит 12 -15 лет от открытия препарата до запуска на рынок; только 1-2 из 10 новых препаратов прибыльны.

Говоря о затратах на производство оригинального препарата, следует подчеркнуть, что до 80% из них относятся именно к исследованиям с препаратом, и лишь порядка 20% - к его синтезу, что подтверждает несостоятельность аргументов ДМ о недостаточном контроле за соблюдением критериев включения и невключения в исследования и их проведением.

Разработка оригинального лекарственного препарата начинается с синтеза потенциально активного вещества (фармацевтической субстанции), после чего можно приступать к проведению доклинических исследований.

Под *доклиническими исследованиями* ЛС понимаются биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования на

животных и биологических моделях для получения доказательств безопасности, качества и эффективности ЛС.

Доклинические исследования включают в себя фармакологические исследования, оценивающие основное действие нового ЛС, его влияние на анатомо-физиологические системы, длительность действия, возможные ПЭ, фармакокинетические исследования, оценивающие характер всасывания, распределения, превращения и выведения ЛС, возможные свойства их метаболитов, предпосылки определению К режимов дозирования токсикологические исследования, позволяющие выявить характер выраженность возможного повреждающего действия препарата, его острую, хроническую специфическую (канцерогенность, мутагенность, тератогенность, способность вызывать зависимость) токсичность.

Клиническое исследование, следующее за доклиническим исследованием, это любое исследование медицинского продукта с участием людей в качестве субъектов, направленное на выявление (подтверждение) его клинического (фармакологического) эффекта и/или выявление нежелательных реакций, либо изучение всасывания, распределения, метаболизма и выведения исследуемого продукта с целью подтверждения его безопасности и эффективности в процессе изучения диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата у человека. Клинические исследования лекарственных средств являются основным инструментом доказательной медицины.

Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, предварительно одобренным независимым этическим комитетом. Каждый участник клинического испытания должен быть качественно обучен, иметь соответствующее образование и опыт.

Основные цели клинических исследований:

• Поиск эффективных и безопасных методов лечения

- Создание методических рекомендаций для широкого клинического применения препарата
- Установление безопасности и эффективности лекарственного препарата и подбор его оптимальных дозировок для пациентов с определенными заболеваниями
- Изучение возможностей для расширения показаний к применению и выявления ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных лекарственных препаратов

Важным моментом планирования клинического исследования является определение его дизайна, под которым понимается способ проведения научного исследования в клинике.

В отличие от клинических исследований, под медицинской практикой понимается воздействие, единственной целью которого является улучшение самочувствия или предупреждение заболевания у конкретного пациента.

В последние годы внимание медицинского сообщества достаточно широко привлекают данные, полученные в исследованиях реальной клинической практики (РКП), то есть информация о состоянии здоровья пациентов и/или об оказании медицинской помощи, вытекающая из различных источников вне рамок рандомизированных клинических исследований

Популярность исследований РКП обусловлена следующими моментами:

- Выполняются относительно быстрее РКИ
- Экономически выгоднее РКИ
- Позволяют определить распространенность и особенности течения отдельных заболевания и ФР
- Позволяют оценить соответствие лечения в реальной практике клиническим рекомендациям

- Позволяют выявить редкие этиологические факторы и побочные эффекты
- Могут выдвинуть новые гипотезы для последующего изучения в РКИ
- Допускают сравнение альтернативных ЛП для принятия решений о выборе терапии
- Определяют долгосрочные клинические преимущества или вред (включая редкие НЯ)
- Включают больший объем выборки, например всех пациентов с изучаемым заболеванием в регионе, в том числе уязвимых пациентов, могут дать большую информацию о приверженности лечению
- Позволяют собрать данные в ситуациях, когда проведение РКИ невозможно

Выводы исследований РКП полезны в тех случаях, когда выявляется много неожиданных нежелательных явлений и их количество накапливается, что становится поводом для дополнительного изучения препарата или режимов дозирования в РКИ; выявляются новые данные и новые конечные точки, которые ΜΟΓΥΤ помочь сформулировать гипотезу ДЛЯ последующих исследований; полученные данные не противоречат данным, полученным в РКИ; результаты исследования РКП дополняют данные по подгруппам пациентов, мало представленных в РКИ; результаты исследований РКП не противоречат тенденциям, выявленным в РКИ; идентичны группы участников и препараты сравнения.

С другой стороны, выводы исследований реальной клинической практики не следует учитывать при сравнении эффективности и безопасности различных методов лечения, не сравнивавшихся ранее в РКИ и если полученные в них результаты противоречат результатам РКИ.

Типы клинических исследований:

- 1. По цели исследования
- выдвигающие гипотезу поисковые

- проверяющие гипотезу подтверждающие
- 2. По временным параметрам
- одномоментные (поперечные) 1-кратное обследование объектов
- динамические (продольные) многократное обследование объектов
- 3. По соотношению времени сбора данных и формированию выборок
- проспективные (когортное, либо рандомизированное) исследования, в котором сформированную в настоящее время (до наступления исходов) группу наблюдают в будущем
- ретроспективные (например «случай-контроль») исследования, опирающееся на информацию об имевших место в прошлом событиях (исходы наступили до начала наблюдения), в которых в качестве субстрата обычно используется медицинская документация
- 4. По отсутствию (наличию) вмешательства
- наблюдательные (обсервационные, неинтервенционные) наблюдение за пассивным течением заболевания
- интервенционные (экспериментальные, клинические испытания) исследование медицинского вмешательства (метод лечения или профилактики)
- 5. По наличию контрольной группы контролируемые и неконтролируемые
- 6. По открытости открытые и слепые. В *открытом исследовании* пациенты и исследователи знают о характере проводимого лечения. В *простом (одиночном) слепом исследовании* только пациент не знает характера назначенного ему лечения.

В *двойном слепом исследовании* и пациент, и исследователь не знают о характере назначенного лечения. Реже проводится *тройное ослепление*, когда детали лечения неизвестны и заказчику.

Слепые (особенно двойные слепые) исследования позволяют минимизировать субъективизм в ходе клинических испытаний и повышают гарантию достоверности результатов.

Ослепление участников уменьшает возможность смещения результатов (систематических ошибок), улучшает приверженность, уменьшает вероятность

поиска участником дополнительного лечения, уменьшает вероятность досрочного выбывания участника из исследования.

Ослепление исследователей уменьшает влияние мнения врача на больного, уменьшает вероятность назначения лечения, не относящегося к исследованию, уменьшает вероятность изменения дозы препарата.

Ситуации, при которых предпочтительно использование открытого дизайна исследований:

- Фармакокинетические исследования
- Жизнеугрожающие состояния
- «Терапия отчаяния»
- Исследования на беременных
- Исследования фазы IV

Сегодня контролируемые клинические исследования во всем мире являются неотъемлемым этапом разработки препаратов, который предшествует их регистрации и широкому медицинскому применению. Препарат, не прошедший клинических исследований, не может быть зарегистрирован и выведен на рынок.

Проспективные контролируемые исследования являются наиболее признанным способом получения доказательств. Значение проспективных исследований состоит в том, что они позволяют принимать конкретные клинические решения не на основе личного опыта или мнения экспертов, а исходя из строго доказанных научных данных, в последующем зафиксированных в рекомендациях.

В ретроспективных исследованиях в качестве субстрата исследования обычно используется медицинская документация, и эти исследования, как правило, характеризуются низким уровнем доказательности. В ретроспективных исследованиях определяется отношением шансов. Шанс события — вероятность того, что оно произойдет в сравнении с вероятностью того, что оно не произойдет. Ретроспективные исследования, как правило,

имеют низкий уровень доказательности, но при этом они могут мотивировать проведение проспективных исследований.

Далеко не во всех доклинических исследований по их окончании ЛС выходят в исследования клинические. Это становится возможным только если доклинические исследования дали положительный эффект, не представляли угрозы и не вызывали пристрастия у испытуемых животных.

Конечно же, исследования в клинике проводятся не только по оценке результатов терапевтического лечения. Возможными предметами исследований являются также исследования по профилактике, по диагностике, скрининговые исследования, исследования качества жизни, изучение новых методов лечения, новых комбинаций препаратов, новых хирургических подходов, новых видов лучевой терапии и т.д.

Исследования по профилактике призваны найти лучшие пути профилактики заболеваний и рецидивов болезни с использованием немедикаментозных методов, медикаментов, вакцин, витаминов и т.д.

Исследования по диагностике направлены на поиск лучших методик для диагностики заболеваний.

С учетом многих субъективных факторов, зачастую нелегкой задачей является привлечение участников в исследование.

Основные мотивы, приводящие пациентов в исследования:

- Привычка выполнять рекомендации врача
- Любопытство
- Ожидание чуда
- Дефицит общения
- Совет знакомого
- Желание сэкономить на лекарствах и обследовании
- Неудовлетворенность текущим лечением
- Неудовлетворенность работой медицинского персонала
- Желание участвовать в научном исследовании

- Опыт участия в исследовании
- Желание помочь другим больным данным заболеванием

Под рекомендованной для исследования популяцией понимается группа участников, для которой результаты исследования должны оказаться применимыми и подтвердить пользу исследования.

Клинические исследования могут проводиться в одном (одноцентровые), либо нескольких (многоцентровые) исследовательских центрах. В последнем случае исследования должны осуществляться по единому протоколу. Многоцентровые контролируемые исследования лекарственных средств в настоящее время считаются наиболее адекватным методом оценки их эффективности и безопасности.

Заключая данный раздел можно сказать, что эталоном клинических испытаний являются многоцентровые контролируемые рандомизированные двойные слепые исследования.

Понятие первичных и вторичных исследований

Под *первичными исследованиями* понимаются все категории исследований (описательные, аналитические, рандомизированные), в которых исследователи непосредственно работают с участниками, либо ретроспективно анализируют их медицинскую документацию.

Вторичные исследования – это анализ и обобщение данных, полученных различными авторами в ходе анализа завершенных ранее клинических исследований

Виды вторичных исследований:

Несистематические обзоры - обобщение результатов первичных исследований независимо от их дизайна

Систематические обзоры - то же, но на основе жесткой методологии (в основном обзоры включают когортных, либо рандомизированные исследования)

Вопросы, на которые должен дать ответы систематический обзор:

- 1. Действительно ли эффективно анализируемое вмешательство?
- 2. Насколько оно эффективнее других вмешательств, применяемых в настоящее время при данной патологии?
- 3. Насколько безопасно изучаемое вмешательство?
- 4. Оправдано ли данное вмешательство с позиций соотношения польза/риск?

Мета-анализы — математический синтез (обобщение) количественных данных двух и более первичных исследований с определением средних показателей с целью увеличения точности результатов. Мета-анализ позволяет объединить результаты независимых исследований, которые могут быть объединены. При этом объединяются результаты нескольких КИ, проведенных в одинаковых условиях с расчетом общих (средних) показателей с целью преодоления «слабости» малых исследований. Мета-анализ чаще всего используется для оценки эффективности терапевтических вмешательств.

При знакомстве с мета-анализом специалист должен получить положительные ответы на следующие вопросы:

- Все ли исследования по изучаемому вопросу выявлены?
- Включает ли МА только строгие научно обоснованные КИ?
- Однородны ли включенные КИ?

К достоинствам мета-анализа следует отнести более четкую картину благодаря систематизированному обобщению КИ; отсутствие ошибок, возникающих при описательных обзорах; точность в результате большого

числа обследованных больных; прозрачность благодаря открытости методологии получения ответа на поставленный вопрос.

В мета-анализ не могут быть включены исследования и публикации, не отвечающие критериям включения; исследования, в которых отсутствуют данные об изучаемых исходах у всех больных; исследования с несопоставимыми видами вмешательств и с нечетко сформулированными определениями терминов

Клинические рекомендации представляют собой выводы, трансформирующие результаты рандомизированных клинических исследований, касающиеся требований к действиям врачей, в простые и доступные формы.

Клинические рекомендации являются инструментом повышения качества медицинской помощи, основой непрерывного медицинского образования, они необходимы для оптимизации расходов ресурсов за счет отказа от необоснованных вмешательств и являются основой экономических расчетов в здравоохранении.

При составлении клинических рекомендаций необходимо помнить, что их неотъемлемыми качествами являются:

Доверие - составителями являются признанные эксперты в определенных областях медицины

Валидность - адекватность структуры исследования его цели, поскольку клинические рекомендации должны улучшать подходы к диагностике, лечению и исходы заболевания

Репрезентамивность — соответствие характеристик выборки характеристикам популяции или генеральной совокупности в целом

Применимость в клинике - рекомендации должны касаться основных проблем медицины и в них должны быть обозначены приоритеты принятия врачебных решений

Четкость изложения с исключением двусмысленности и неточностей Прозрачность - клинические рекомендации должны содержать имена экспертов и рецензентов, источники использованной информации, прежде всего – информацию об исследованиях, на которых они базируются Обновления рекомендаций и экспертного состава обязательны и должны быть запланированы заранее.

Иерархия уровней надежности сведений, содержащихся в КР:

- Мета-анализ многих хорошо организованных КИ
- По крайней мере одно хорошо организованное РКИ
- Хорошо организованные нерандомизированные контролируемые испытания, когортные исследования, исследования серий случаев
- Описание клинических случаев

Клинические рекомендации должны строиться на основе данных экспертов в мультидисциплинарных областях и репрезентативных данных ключевых групп участников, они должны касаться наиболее значимые подгруппы пациентов, в них должны быть минимизированы предубеждения и конфликты интересов, в них должны быть показана связь качества доказательств и уровня рекомендаций. И даже несмотря на то, что сами клинические рекомендации не имеют формальной юридической силы, именно они используются при решении вопросов о правильности лечения, в том числе, и юридических. И конечно же КР, основанные на результатах высокоорганизованных исследований, исключают широкое использование неадекватных и недоказанных методов диагностики и лечения.

Наиболее частые причины низкого качества клинических рекомендаций:

• Отсутствие связи между КР и научными доказательствами

- Отражение мнения заинтересованных экспертов в ущерб научным фактам
- Отсутствие информации о процессе разработки, заказчиках, способах внедрения в практику
- Отсутствие реальной практической помощи

Клинико-экономический анализ также относится к разновидностям вторичных исследований, поскольку любая инновационная технология (лекарственные средства, диагностические методы, высокотехнологичные методы лечения) предполагает более высокую цену, чтосвязана с затратами на их разработку и проведение клинических исследований разработку, проведение КИ и требует определения необходимых материальных затраты.

Типичные ошибками объективного и субъективного характера, которыми зачастую может сопровождается проведение клинических исследований:

- Отсутствие контрольной группы или некорректное ее формирование
- Формирование гипотезы для КИ после получения данных или изменение организации КИ в ходе обработки данных
- Ошибки в описании данных
- Смешение понятий «частота новых случаев» (отношение числа лиц, у которых в течение определенного времени развилось интересующее состояние ко всем обследованным в группе, где исходно этого состояния никто не имел), определяющаяся когортным исследованием и «распространенность» (доля лиц с изучаемым заболеванием в определенной популяции в данный момент времени), определяющаяся одномоментным исследованием
- Смешение понятий «статистическая значимость» и «клиническая значимость»
- Систематические оппибки

Систематические ошибки (смещение результатов), под которыми понимается систематическое (неслучайное) отклонение результатов от истинных значений могут оказать существенное влияние на результаты проведенных клинических исследований.

Наиболее типичные виды систематических ошибок:

- Ошибки, обусловленные отбором (сравниваемые группы пациентов различаются по факторам, влияющим на исход)
- Ошибки, обусловленные использованием в сравниваемых группах разных методов измерения, в т.ч. отсутствие центральной лаборатории
- Ошибки, обусловленные вмешивающимся фактором
- Ошибки, обусловленные неправильно проведенным статистическим анализом
- Ошибки, обусловленные эффектом плацебо
- Отличие пациентов в КИ от популяции
- Отсутствие ослепления

Серьезной проблемой любого исследования является выпадение участников в ходе их проведения. Наиболее характерными и частыми причинами выпадения участников из исследований являются неправильное включение пациентов в испытание; побочные эффекты экспериментального, либо контрольного препарата; снижение мотивации участника; исключение по клиническим показаниям (беременность, сопутствующие заболевания и т. д.); невозможность последующего наблюдения; смерть.

He углубляясь в вопросы медицинской статистики, приводим информацию, касающуюся некоторых ее основных понятий:

Вероятность - степень возможности проявления какого — либо определённого события в тех или иных условиях

Корреляция - статистическая связь двух признаков (количественных или порядковых)

Доверительный интервал - диапазон вокруг значения величины, в котором находится ее истинное значение

Достоверность - статистическая значимость результата, это мера уверенности в его "истинности"

ЧБНЛ (NNT - Number Needed to Treat) — число больных, которых необходимо лечить - показатель, указывающий количество пациентов, которые должны получать изучаемое вмешательство по сравнению с контролем, чтобы дополнительно избежать одного неблагоприятного исхода. Чем меньше величина NNT, тем выше эффективность лечения

Абсолютный риск - разница между показателями частоты изучаемого исхода в группе риска и среди неподверженных риску

Относительный риск — отношение вероятности развития определенного исхода у лиц, подвергшихся воздействию какого-либо фактора, к вероятности его возникновения у лиц, не подвергшихся такому воздействию.

Снижение абсолютного риска — насколько реже тот или иной исход наступит в основной группе по сравнению с контрольной

Снижение относительного риска – уменьшение исходного риска в группе вмешательства

Отношение шансов - вероятность того, что событие произойдет в сравнении с вероятностью того, что оно не произойдет

Фазы клинических исследований

В настоящее время регистрация оригинального лекарственного средства невозможна без осуществления трех обязательных фаз клинических

исследований с ним, которые следуют после окончания доклинических исследований. Что же представляют собой три фазы КИ?

I Фаза. Клинико-фармакологические исследования

Первое изучение препарата на людях. Служит для изучения фармакокинетических свойств и подтверждения безопасности нового лекарственного препарата. Проводится на 20-100 взрослых здоровых добровольцах (как правило мужчины) продолжительностью 3-6 месяцев при отсутствии контрольной группы.

Цели: Изучить фармакокинетику, фармакодинамику препарата у человека, на них возраста, пола, функции внутренних органов, изучить переносимость и безопасность препарата, установить наличие терапевтического действия и эффект эскалации доз, установить длительность действия, наибольшую переносимую и наименьшую эффективную дозу, исходя из которых будет проводиться ІІ фаза. Идентифицируются побочные эффекты, определяется целесообразность продолжения работы над новым препаратом. Исследования І фазы краткосрочны (в пределах 3-6 месяцев), проводятся, как правило, в одном специализированном центре, не несут терапевтической выгоды. Примерно 70% участников переходят из І фазы во ІІ.

При невозможности проведения I фазы у здоровых добровольцев из-за токсичности препарата (онкологические заболевания, СПИД), проводятся исследования с участием пациентов с этой патологией начиная с II фазы в специализированных учреждениях.

II Фаза. Пилотные исследования

Это первые контролируемые исследования у небольшого числа однородной популяции пациентов (200-400 человек) продолжительностью 6-24 месяцев с жесткими критериями включения и исключения, как правило слепые и рандомизированные.

Цели: Установление эффективности, безопасности и переносимости нового ЛС по сравнению с контролем при определенной патологии; выявление наиболее частых ПЭ; подбор эффективной дозы препарата и режима дозирования; оценка фармакокинетики и фармакодинамики. Примерно 30% участников переходят из II фазы в III.

III Фаза. Расширенные клинические исследования

Представляют собой многоцентровые исследования на сотнях и тысячах пациентов разнообразных групп (чаще двойные слепые рандомизированные) продолжительностью 1-4 года, завершающиеся регистрацией препарата. Успешно завершают III фазу примерно 80% участников.

Цели: Получить доказательства эффективности и безопасности при длительном применении ЛС, выявить его терапевтические преимущества, оценить фармакоэкономику и качество жизни, определить возможности взаимодействия с другими препаратами, оценить характер и профиль наиболее частых нежелательных реакций, получить дополнительную информацию о новом препарате в условиях, максимально приближенных к обычной медицинской практике.

Полученные данные являются основой для принятия решения о регистрации препарата и создания инструкции по применению.

Помимо трех необходимых для регистрации оригинального препарата фаз клинических исследований, существует еще IV, пострегистрационная (постмаркетинговая) фаза, которая проводится после регистрации и начала продажи препарата. В этой фазе обычно участвует от нескольких тысяч до сотен тысяч испытуемых.

Цели исследований IV фазы - выявление дополнительной информации об эффективности и безопасности препарата, редких НЯ, определение новых лекарственных форм, доз, режимов дозирования, длительности лечения, лекарственных взаимодействий, в этой фазе можно проследить длительное

применение препарата в различных группах пациентов и при различных факторах риска.

Важнейшим направлением исследований IV фазы являются определение новых показаний к применению ЛС, новых групп пациентов и оптимальных сфер использования препарата. Если ЛС собираются применять по-новому, еще не зарегистрированному показанию, дополнительные исследования начинаются с фазы II.

Серьезной и актуальной проблемой проведения клинических исследований является возможность использования плацебо в качестве контрольного метода. Под плацебо понимается лекарственная форма, неотличимая от исследуемого препарата по внешнему виду, цвету, вкусу и запаху, но не оказывающая специфического фармакодинамического действия. Плацебо-эффект психологически обусловленное изменение состояния пациента, отмеченное им самим, или лечащим врачом, не связанное с биологическим действием препарата.

Плацебо-контролируемые исследования проводятся с целью правильной интерпретации данных и возможности сделать корректные выводы об эффективности и безопасности исследуемого препарата, а также для правильной оценки частоты нежелательных явлений.

В настоящее время считается, что плацебо в качестве монотерапии может быть использовано только в случаях, когда пациент не нуждается в медикаментозном лечении, при отсутствии рекомендованных препаратов или их непереносимости. В большинстве исследований плацебо используется как дополнительный препарат, назначаемый на фоне стандартного лечения в контексте контроля исследуемому препарату. В любом случае назначение плацебо должно гарантировать отсутствие нанесения вреда здоровью пациента.

Дизайны клинических исследований

По типу дизайна все клинические исследования делятся на обсервационные (нерандомизированные) и экспериментальные (рандомизированные).

Обсервационное исследование — это КИ, в котором исследователь собирает данные путем естественного наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно, т.е. не осуществляя процесс рандомизации. Обсервационные исследования, в свою очередь, делятся на описательные и аналитические.

К описательным (наблюдательным) исследованиям относятся описание случаев и серий случаев и одномоментные (поперечные) КИ.

Под описанием случая понимается описание одного или нескольких (до 10) случаев, которые по мнению автора, должны быть представлены вниманию коллег. Под описанием серий случаев понимается описание более десяти случаев, требующих внимания коллег. Данные исследования могут быть основным способом сообщения о редком клиническом событии; первым источником информации о новом заболевании; содержать описание необычных проявлений болезни и побочных эффектов лечения; служить источником гипотез о патогенезе, риске, прогнозе и лечении. Они могут явиться основой для анализа тенденций распространенности заболевания, просты в проведении, могут служить источником информации при затруднении проведения РКИ, могут быть быстро описаны и опубликованы.

Под *одномоментным* (*nonepeчным*) исследованием (cross-sectional study) в простейшем случае понимается эпидемиологическое исследование, в ходе которого участники обследуются однократно, а информация как об изучаемом заболевании, так и о факторах риска собирается в один и тот же период времени. Используется для оценки распространенности/исхода заболеваний и факторов риска, для описания состояния здоровья популяции. Преимуществами

данного вида исследования являются относительная дешевизна, простота, этичность, отсутствие необходимости дальнейшего наблюдения.

К аналитическим обсервационным исследованиям относятся ретроспективное исследование «случай-контроль» и проспективное когортное исследование.

В исследовании *«случай-контроль»* осуществляется сравнение по архивным данным (медицинская документация) двух групп участников с развившимся и не развившимся клиническим исходом с целью выявления влияния определенных факторов на его развитие. К сферам использования исследования «случай-контроль» относятся изучение причин и факторов риска заболеваний, изучение редко встречающихся заболеваний, изучение заболеваний с длительным развитием с момента начала до наступления исходов. Преимуществами данного исследования являются относительная быстрота проведения, простота организации, дешевизна, возможность проведения КИ редких заболеваний с низкой распространенностью, заболеваний с латентным течением, а значит длительным ожиданием исходов после воздействия этиологического фактора.

Название проспективного обсервационного исследование *«когортное»* происходит от слова «когорта» (cohort), обозначающего группу лиц, изначально объединенных каким-либо общим признаком и наблюдаемых в течение определенного времени для того, чтобы оценить, что с ними произойдет в дальнейшем.

Под когортным исследованием понимается проспективное КИ, структура которого позволяет проследить за группами участников и выявить различия в частоте развития клинических исходов. В исследовании набираются и отслеживаются две и более группы лиц, различающихся по характеру воздействия и при этом участники исследования должны обследоваться повторно минимум один раз. В отдельных случаях когортное исследование может быть выполнено и ретроспективно по архивным документам.

Выбираются истории болезни (амбулаторные карты) пациентов с наличием изучаемого воздействия (ФР, лечение) и ретроспективно оцениваются исходы до настоящего времени. Тем не менее, в любом случае в когортном исследовании оценивается воздействие, а затем регистрируются определенные клинические исходы.

Когортное исследование используется для изучения заболеваемости, относительного риска и течения болезни, для оценки воздействия факторов риска, прогноза, методов профилактики и лечения. К преимуществам когортного исследования следует отнести то, что оно проще и дешевле по выполнению, чем РКИ, точнее исследования «случай-контроль», оно может установить время появления и частоту развития нежелательных клинических эффектов, потенциальные вмешивающиеся факторы, дает возможность изучения широкого спектра патологических состояний.

В когортном исследовании крайне важно идентифицировать пациентов в ранних стадиях заболевания и при идентичном состоянии. Наблюдение за когортами начинается с так называемого «нулевого времени». Эта точка должна быть детально объяснена и четко определена в течение заболевания для каждого пациента. Например: возникновение симптомов, дата постановки диагноза, начало лечения и т.д.

Рандомизированные (экспериментальные) клинические исследования

Под *рандомизацией* понимается процесс распределения пациентов между исследуемыми группами, использующий элементы случайности, позволяющий добиться эквивалентности групп между собой и максимально уменьшить необъективность при получении данных.

Рандомизация (от англ. random – случайно, наугад) – случайное, т.е. независимое от желания врача – исследователя и больного, выделение экспериментальной и контрольной групп для того, чтобы избежать селекции

больных и создать условия для сравнения эффекта препарата с плацебо или другим лекарственным средством.

Участники в обеих группах не должны различаться по полу, возрасту, тяжести заболевания и другим факторам.

За обеими группами должно вестись одинаковое наблюдение и анализируются сформулированные исходы.

Рандомизированные исследования характеризуются четкими критерии включения/невключения пациентов, которые обеспечивают однородность изучаемой выборки. Обязательным условием РКИ является наличие контрольной группы, сопоставимой по основным характеристикам.

Рандомизация является современной нормой и стандартом качества для исследования эффективности и безопасности ЛС, препятствует субъективному влиянию на формирование групп, обеспечивает минимум различий между группами, а также создает условия для корректного использования статистических тестов. Рандомизированное исследование должно иметь строгий протокол и заранее оговоренные методы статистического анализа.

Преимущества РКИ заключаются в том, что они являются золотым стандартом КИ, имеют проспективный дизайн, в процессе их проведения избегаются систематические ошибки, обеспечивают непредсказуемость порядка распределения участников, обеспечивают процесс ослепления, дают возможность проведения мета-анализа, каждый участник имеет идентичный шанс попасть в ту или иную группу независимо от желания исследователя, что значительно повышает достоверность исследования. Именно РКИ определяют основные правила лечения заболеваний, на них основывается большинство корректных клинических рекомендаций, а проведение РКИ регламентируется кодексом надлежащей клинической практики, являющейся этическим и научным стандартом планирования, проведения, документального оформления и представления результатов, исследований с участием человека.

При использовании доказательств, полученных в РКИ, нежелательно осуществлять применение новых подходов к группам пациентов,

отличающихся от тех, на которых были получены данные результаты и экстраполировать полученные результаты на препараты аналогичных классов, непроверенных при определенных состояниях.

Иерархия доказательств в клинических исследованиях:

- 1. Систематические обзоры и мета-анализы РКИ
- 2. Отдельные многоцентровые крупномасштабные РКИ с первичными конечными точками
- 3. Когортные исследования
- 4. Исследования «случай-контроль»
- 5. Одномоментные исследования
- 6. Описание случаев и серий случаев

Очень важно, чтобы используемый дизайн исследования соответствовал поставленным клиническим вопросам, в связи с чем существует примерная схема выбора дизайна в конкретных ситуациях.

Таблица 1 Оптимальное соответствие методов исследования клиническим вопросам

| Вопрос | Метод исследования |
|--|-----------------------------|
| Диагностика | Одномоментное КИ |
| Распространенность | То же |
| Частота возникновения новых случаев, заболеваний, исходов | Когортное КИ |
| Риск | То же, КИ «случай-контроль» |
| Прогнозирование | Когортное КИ |
| Лечение | РКИ |
| Профилактика | Когортное КИ |
| Этиология | КИ «случай-контроль» |

Наличие контрольной группы (одной или нескольких) является одним из условий эталонного клинического исследования. При этом участники экспериментальной и контрольной групп должны находиться в одинаковых условиях, оба курса должны быть этически оправданными и учитывать интересы охраны здоровья испытуемых, каждый курс должен быть приемлем для пациента, исследователя и этического комитета и польза от курса (даже в случае использования плацебо) должна быть выше риска.

Типы контроля в контролируемых исследованиях:

- Активный препарат
- Плацебо
- Группа без лечения
- Различные дозы одного препарата
- Традиционная терапия
- Историческое сравнение

Помимо общепризнанных «уязвимых» категорий пациентов, существует ряд универсальных критериев, ограничивающие включение в клинические исследования обычных пациентов.

Критерии ограничения включения пациентов в клинические исследования:

- Нетипичный характер заболевания
- Наличие других болезней, способных влиять на изучаемые исходы
- Плохой прогноз
- Высокая вероятность несоблюдения предписанного лечения
- Противопоказания к одному из видов предполагаемого лечения в слепом исследовании
- Отказ пациента от участия в КИ

Уровни доказанности. Классы рекомендаций

Нередко подходы к медицинским вмешательствам различаются в пределах страны и даже в ЛПУ в одном регионе. Тому есть много объективных и субъективных объяснений и поэтому для определения значимости клинических рекомендаций введены понятия «Классы рекомендаций» и «Уровни доказательств», с помощью которых определяется ценность отдельных диагностических и лечебных процедур. Существует 3 класса клинических рекомендаций.

Класс І. У экспертного совета есть доказательства и/или общее согласие, что данные методы диагностики/лечения — благоприятные, полезные и эффективные у всех больных. Применение рекомендовано всем

Класс II. Доказательства по данному вопросу противоречивы и/ или у экспертов противоположные мнения относительно полезности/ эффективности лечения

Класс ІІ-а. Большинство доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности. Применение должно быть рассмотрено

Класс ІІ-в. Полезность/эффективность не имеют достаточных доказательств/определенного мнения. Применение может быть рассмотрено

Класс III. Доказательства и/или общее согласие свидетельствует о том, что лечение не является полезным/эффективным и, в некоторых случаях, может быть вредным. Не рекомендовано

Все профессиональные рекомендации в медицине можно представить в виде пирамиды доказательности, построенной на результатах завершенных клинических исследований различного дизайна. На основании данных такой пирамиды и введено понятие «Уровень доказательности», фигурирующее в клинических рекомендациях.

В общепринятом варианте существует три уровня доказательности:

Уровень А. Доказательства основаны на данных многих рандомизированных клинических исследований (минимум двух) или их мета-анализов

Уровень В. Доказательства основаны на данных одного рандомизированного клинического исследования или многих крупных нерандомизированных (чаще когортных) исследований.

Уровень С. Согласованные мнения экспертов и/или немногочисленные исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Таким образом, самый высокий уровень рекомендаций – IA, и в своей работе врачи должны стремиться обеспечить именно такие подходы к диагностике и лечению.

Помимо дизайна исследования на силу доказательств влияют число исследований, согласованность результатов схожих исследований, размер эффекта. С позиций доказательной медицины не несет объективной информации сравнение исследований, выполненных в различное время, разными группами исследователей с использованием разных препаратов, неодинакового дизайна и срока наблюдения.

При составлении клинических рекомендаций в приказе МЗ РФ от 28.02.2019~г. №103н с изменениями от 23.06.2020~г., касающемся требований к структуре

клинических рекомендаций, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации, говорится также о необходимости внесения в рекомендации сведений по оценке уровней достоверности доказательств и уровней убедительности рекомендаций и приводятся соответствующие оценочные шкалы. Уровни достоверности доказательств (УДД) отражают степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинской технологии является истинным. Уровни убедительности рекомендаций (УУР),

в отличие от УДД, отражают не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации. Шкала УДД имеет 8 категорий, начинается с 1++ (наиболее достоверные доказательства: высококачественные систематические обзоры РКИ, РКИ с очень низким риском систематических ошибок) и заканчивается 4 (наименее достоверные доказательства: мнения экспертов). Опираясь на сводный УДД и анализ возможных последствий применения рекомендаций, экспертная группа присуждает им один из четырех УУР (grades of recommendation): A, B, C или D. К факторам, приводящим к понижению УДД, относятся: риск возникновения систематических ошибок; несогласованность результатов исследованиями; косвенность доказательств; неточность определения размера эффекта; публикационное смещение, под которым понимается систематическая ошибка, связанная с погрешностью отбора исследований, возникающая из-за предпочтения публиковать исследования результатами. При вынесении решения о степени положительными убедительности рекомендаций экспертная группа рассматривает четыре ключевых фактора: достоверность доказательств; баланс между положительными эффектами и нежелательными явлениями; ценности и предпочтения пациентов; стоимость лечения.

Документы, которые должны быть представлены перед началом клинического исследования:

- 1. Брошюра исследователя
- 2. Подписанный протокол КИ
- 3. Образец индивидуальной регистрационной карты
- 4. Материалы, предоставляемые пациенту
- 5. Страховые обязательства
- 6. Одобрение ЭК
- 7. Состав ЭК

- 8. Разрешение ГФЦ на проведение исследования
- 9. Curriculum vitae исследователя и соискателей
- 10. Нормы лабораторных и инструментальных тестов, предусмотренных протоколом
- 11. Документы, подтверждающие качество проведения лабораторных и инструментальных тестов
- 12. Инструкция обращения с исследуемым ЛП
- 13. Процедура рандомизации
- 14. Отчет монитора о стартовом визите

«Уязвимые» категории участников клинических исследований

Под «уязвимыми» субъектами участников для включения в клинические исследования понимаются следующие категории лиц:

- Дети
- Беременные
- Люди с психическими отклонениями
- Экономически или образовательно несостоятельные личности
- Заключенные
- Военнослужащие

Участие несовершеннолетних в клинических исследованиях

У исследований, специфических для детского возраста, существуют свои методологические проблемы. К ним относятся меньший размер популяции, большая гетерогенность популяции, трудности в определении жестких конечных точек, отсутствие аналогов ряда детских болезней у взрослых, иная, чем у взрослых, фармакокинетика ряда лекарств, иное, чем у взрослых, субъективное восприятие медикаментозных и немедикаментозных воздействий.

Привлечение недееспособных взрослых к участию в клинических исследованиях допустимо, если получено информированное согласие законного представителя, представляющее предполагаемую волю испытуемого и которое может быть отозвано в любое время.

Взрослые пациенты с когнитивными расстройствами привлекаются к исследованиям если другие группы людей не подходят для исследования, если исследование имеет отношение к проблеме, характерной только для больных с подобной патологией, если исследование влечет за собой лишь минимальный риск.

Клинические исследования с участием беременных женщин

Как правило, беременность является абсолютным противопоказанием к участию женщины в клиническом исследовании препаратов, применение которых не показано во время беременности. Если в процессе приема препарата у женщины наступает беременность, лечение прекращается, если это можно сделать безопасно. В Федеральном законе "Об обращении лекарственных средств" сказано о запрещении проведения клинических исследований лекарственного препарата с участием в качестве пациентов женщин в период беременности и женщин в период грудного вскармливания за исключением когда проводится клиническое исследование лекарственного случаев, препарата, предназначенного для указанных женщин, при условии... принятия всех необходимых мер по исключению риска нанесения вреда женщине в период беременности, грудного вскармливания, плоду или ребенку. Исследования при беременности могут проводиться только если это необходимо для здоровья беременных женщин или ее плода и имеются завершенные экспериментальные исследования на животных, особенно в отношении рисков тератогенности и мутагенности. Протоколы этих

исследований должны включать план мониторирования исходов беременности, а также краткосрочную и долгосрочную оценку здоровья ребенка.

На сегодняшний день существует мнение экспертов о том, что включение беременных в клинические исследования должно проводиться в следующих случаях:

- Специфические ЛС предназначены для применения у беременных или кормящих матерей
- Клинические исследования ЛС, которые необходимы для здоровья беременных женщин и/или плода/новорожденного
- Клинические исследования ЛС, которые могут улучшить здоровье беременной и/или перинатальные исходы по сравнению с существующей терапией
- Новые ЛС или ЛС по новым показаниям, применение которых, как ожидается, должно быть эффективно у беременных
- Клинические исследования ЛС, когда ожидаемый риск для плода не превышает риск стандартной терапии при беременности
- Клинические исследования с участием женщин, которые на момент исследования являются беременными или могут забеременеть, должны находиться под особым контролем этических комитетов

На проведение исследования требуется согласие матери и отца за исключением случаев, когда цель исследования — неотложная помощь здоровью матери; личность отца не установлена; беременность является результатом изнасилования.

Конечные точки клинических исследований; участники исследований; основные кодексы, регламентирующие производство и применение лекарственных препаратов

Под конечной точкой исследования понимается основной конечный показатель, по которому оценивается эффективность вмешательства. Конечные точки делятся на основные (жесткие, первичные) и суррогатные (мягкие, вторичные, суррогатные). К основным точкам относятся, в первую очередь, клинические исходы заболевания, оказывающие влияние на продолжительность жизни пациента: выздоровление, смерть от конкретных заболеваний и общая смертность, серьезные осложнения (инфаркт миокарда, инсульт, тяжёлая функциональная недостаточности органов, злокачественные опухоли, потеря трудоспособности и т.д.), частота повторных госпитализаций, регистрация новых случаев заболевания.

Конечная точка, связанная со смертью участников, чаще обозначается как жесткая. Методы лечения и конкретные препараты, доказавшие влияние на жесткие конечные точки, считаются наиболее эффективными. Сравнение частоты достижения первичных точек в основной и контрольной группах в наибольшей степени свидетельствует об эффективности (или неэффективности) вмешательства.

Под суррогатными (мягкими, вторичными, промежуточными) конечными точками понимаются любые данные, использующиеся в качестве основы для клинического выражения конечной точки. Суррогатная точка — это легко измеряемый параметр, предсказывающий отдаленный исход воздействия, но не являющийся сам по себе прямым показателем клинической пользы или вреда. Она в меньшей степени несёт информацию о пользе/безопасности метода вмешательства и не должна использоваться в качестве безусловного доказательства.

Главными характеристиками суррогатной конечной точки являются надежность, воспроизводимость, доступность, легкое количественное измерение, прямое отношение к патофизиологии заболевания, клиническая и экономическая доступность, быть истинным предиктором заболевания, четкая граница между «нормой» и «патологией», подлежать мониторингу контроля качества, быстро и точно отражать эффективность лечения, высокая

чувствительности (положительный результат у пациентов с повышенным риском возникновения определенного исхода) и специфичности (отрицательный результат у пациентов без повышенного риска возникновения данного исхода).

Изменения суррогатной точки должны быстро и точно отражать эффективность лечения и иметь параллелизм с первичной конечной точкой.

Конечная точка может быть *однокомпонентной* (например – общая смертность), либо *многокомпонентной, комбинированной,* (например – смертность от ССЗ+нефатальный ИМ+нефатальный мозговой инсульт). Комбинированные конечные точки, как правило, используются при небольших выборках, коротком периоде наблюдения, малом числе изучаемых исходов. При этом они могут содержать элементы как первичных, так и вторичных точек. В комбинированную конечную точку надо стараться включать компоненты, одинаковые по клинической значимости, а при ее анализе определить, за счет влияния на какой из компонентов получен клинический эффект. Некорректно менять конечные точки на протяжении исследования или после его окончания.

Примечание [ДЯ1]:

Участники клинических исследований

Основными участниками клинических исследований являются испытуемые, заказчик (физическое или юридическое лицо, являющееся инициатором клинического исследования и несущее ответственность за его организацию и/или финансирование), врач-исследователь, монитор.

Обязанности заказчика КИ до начала исследования:

- Внедрение стандартных оперативных процедур процедуры (SOP) для обеспечения качества на всех стадиях КИ
- Внедрение системы обеспечения качества на всех стадиях КИ (Quality Assurance)
- Подбор персонала для выполнения всех стадий КИ с учетом квалификации и опыта

- Убедиться, что данные предшествовавших доклинических и клинических исследований подтверждают возможность организации планируемого КИ
- Создать брошюру исследователя
- создать протокол исследования
- Предоставить индивидуальную регистрационную карту
- Подготовить проект формы добровольного информированного согласия
- Выбрать центры проведения исследования
- Обеспечить наличие необходимых ресурсов
- Подписать с исследователями/центрами протокол и договор о проведении КИ
- Получить разрешение на КИ регуляторных органов и соответствующих Комитетов по этике
- Получить разрешение на импорт/экспорт материалов КИ
- Организовать страхование субъектов испытания
- Обеспечить центры всем необходимым (исследуемым препаратом, и информацией о нем, материалами и документами для проведения исследования и т.д.)

Обязанности заказчика КИ во время проведения исследования:

- Контроль качества (мониторинг, аудит)
- Контроль безопасности
- Снабжение/оснащение исследуемым препаратом, материалами и документами
- Оповещение всех исследователей о серьезных нежелательных явлениях, зарегистрированных в любом из центров

Контрактная исследовательская организация - КИО (Contract Research Organization – CRO) - организация (коммерческая, научно-исследовательская или иная), которая в рамках договора с заказчиком выполняет одну или более

из его обязанностей и функций, связанных с проведением клинического исследования.

Монитор клинического исследования - лицо, назначенное заказчиком или КИО, которое несет ответственность за мониторинг, отчёты о ходе исследования, а также за проверку данных и осуществляет постоянную консультативную помощь исследователям.

Обязанности врача-исследователя:

- Получение письменного информированного согласия больного
- Тщательное изучение протокола и точное выполнение предусмотренных процедур
- Аккуратное и полное ведение первичной документации
- Изучение всей представленной спонсором информации об исследуемом ЛС
- Контроль использования препарата у субъектов исследования

В случае проведения исследования в исследовательском центре группой лиц главным исследователем (Principal investigator) является руководитель группы. Лечебная специальность главного исследователя должна соответствовать проводимому КИ и быть подтверждена сертификатом специалиста, стаж работы по программам КИ должен быть не менее трех лет. Требования, предъявляемые к квалификации главного исследователя и соисследователей, включают в себя образование, прохождение тренингов, соответствующую подготовку, врачебную квалификацию, GCP-тренинги, опыт работы в исследованиях, знакомство с исследуемым продуктом и с правилами хранения материалов.

Субъектом исследования является физическое лицо, участвующее в клиническом исследовании в составе группы, получающей исследуемый продукт, либо в составе контрольной группы. Пациенты, участвующие в

клинических исследованиях, не обременены обязанностями, зато имеют определенный набор прав.

Права участников клинического исследования:

- 1. Участие пациентов в КИ лекарственного препарата является добровольным
- 2. Пациент (его законный представитель) должны быть проинформированы в письменной форме о:
 - лекарственном препарате и сущности КИ
 - безопасности препарата, его ожидаемой эффективности и степени риска
 - условиях участия в КИ
 - целях и продолжительности КИ
 - своих действиях в случае непредвиденных эффектов препарата
 - условиях обязательного страхования жизни и здоровья пациента
 - гарантиях конфиденциальности участия в КИ

Хельсинская декларация Всемирной ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», принятая в Хельсинки на 18-ой Генеральной Ассамблее ВМА в июнь 1964 г., с последующими внесенными изменениями является основным нормативным этическим документом КИ.

Хельсинская декларация закрепляет следующие положения:

- Этические принципы медицинских исследований на людях
- Признание необходимости таких исследований
- Обязанности врача-исследователя
- Права пациента
- Требования надлежащего планирования и проведения КИ
- Требования обязательного рассмотрения КИ независимым этическим комитетом

• Необходимость добровольного информированного согласия пациента

Регламентация производства и применения лекарственных препаратов отражается в трех основных кодексах: *GMP* (Good Manufacturing Practice) — качественное производство, *GLP* (Good Laboratory Practice) — качественная лабораторная практика, и *GCP* (Good Clinical Practice) — основные принципы и требования к организации клинических исследований. При этом кодекс *GCP* содержит основные принципы и требования, гарантирующие надежность и достоверность полученных данных и обеспечивающие защиту прав испытуемых.

Основные положения кодекса GCP:

- Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, базирующимися на Хельсинской декларации и соответствовать GCP и действующему законодательству
- До начала КИ следует взвесить связанные с ним, с одной стороны, возможные риск и неудобства, а с другой предполагаемую пользу и для испытуемого, и для общества. Клинические исследования следует начинать и продолжать только если предполагаемая польза оправдывает риск
- Права, безопасность и здоровье испытуемых являются наиболее важными соображениями и должны превалировать над интересами науки и общества
- Имеющейся неклинической и клинической информации об изучаемом медикаменте должно быть достаточно для адекватного обоснования предполагаемого КИ
- Клинические исследования должны быть научно обоснованы и описаны в четком подробном протоколе
- Клинические исследования следует проводить в соответствии с протоколом и поправками, которые должны предварительно получить одобрение независимого комитета по этике

Примечание [ДЯ2]:

Примечание [ДЯЗ]:

- Оказание медицинской помощи испытуемым и принятие в отношении последних медицинских решений должно осуществляться квалифицированными врачами
- Лица, принимающие участие в проведении КИ, должны иметь соответствующие образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач
- Добровольное информированное согласие испытуемого должно быть получено до его включения в КИ
- Вся информация о клиническом исследовании должна быть записана, обработана и сохранена с возможностью ее точного описания, интерпретации и проверки
- Конфиденциальные записи, которые могут идентифицировать испытуемого, должны быть защищены с учетом норм конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями
- Исследуемые продукты должны быть произведены, обработаны и сохранены в соответствии с требованиями качественной производственной практики (GMP) и должны использоваться в соответствии с утвержденным протоколом
- Ответственность за все решения несет врач-исследователь
- В 2002 г. D.Hutchinson сформулировал 12 «золотых правил» GCP для исследователей:
 - 1. Знай, соблюдай и храни протокол исследования
 - 2. Выбери, обучи и зарегистрируй членов исследовательской команды
 - 3. Правильно регистрируй данные
 - 4. Убедись в наличии необходимого оборудования
 - 5. Максимально защити участников исследования
 - 6. Точно предусмотри и регистрируй набор участников исследования
 - 7. Тщательно веди учет исследуемого препарата
 - 8. Правильно и своевременно оповещай о побочных эффектах

- 9. Убедись в качестве лабораторных исследований правильности забора материалов для анализов
- 10. Храни документы в файлах и архивах. Доступ к архиву должен быть строго ограничен
- 11. Стремись к наивысшему качеству данных исследования
- 12. Информируй всех полностью о ходе исследования

Исследования, посвященные диагностическим тестам

В сферу предмета доказательной медицины входят не только вопросы профилактики и лечения, но и диагностики.

Вопросы, которые необходимо задать для оценки исследования, посвященного диагностическому тесту:

- Было ли сопоставление результатов с «золотым стандартом»?
- Включает ли выборка спектр пациентов, у которых диагностический тест будет использован в клинической практике?
- Применен ли слепой метод?
- Четко ли описан способ формирования изученной группы больных?
- Обоснован ли выбор «точки разделения» здоровых и больных?
- Достаточно ли детально описана тактика применения теста?

Основными характеристиками диагностического теста являются прогностическая ценность положительного результата (чувствительность) - вероятность заболевания при положительном результате теста и прогностическая ценность отрицательного результата (специфичность) — вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста. И чувствительность, и специфичность теста выражаются в процентах.

На чувствительность и специфичность диагностического теста могут влиять такие факторы как выбранный критерий отличия нормы от патологии, диагностический метод, используемый в качестве «золотого стандарта»,

характеристика популяции, в которой используется тест, систематическая ошибка, случайная ошибка.

Этическое обеспечение клинических исследований; преждевременное завершение исследований

Этической базой современных клинических исследований является неукоснительное соблюдение и выполнение стандартных операционных процедур (СОПов) - набора инструкций или пошаговых действий, которые надо осуществить, чтобы выполнить ту или иную работу. Четкое соблюдение СОПов делает процесс исследования и его результаты последовательными, согласованными, предсказуемыми и воспроизводимыми.

Обязательными этическими условиями проведения клинического исследования являются получение одобрения этического комитета и получение добровольного информированного согласия испытуемого на участие в КИ.

Этический комитет (комитет по этике) — независимый орган, состоящий из медицинских и научных специалистов, а также лиц других специальностей, который отвечает за:

- обеспечение прав, безопасности, свобод, достоинства, здоровья и благополучия испытуемых
- предоставление общественной гарантии такой защиты посредством рассмотрения и одобрения протокола КИ, приемлемости исследователей, оборудования, методов и материалов исследования, а также использования согласия испытуемых при наличии его документального подтверждения.

К непосредственным обязанностям комитетов по этике относятся рассмотрение в разумные сроки представленные документы и выдача письменного заключения; определение квалификации исследователей

планируемого КИ; регулярная проверка всех проводимых КИ. Предметом экспертизы ЭК являются все биомедицинские исследования с участием людей в качестве испытуемых.

Конкретные функции комитетов по этике:

- Этическая экспертиза клинических исследований
- Этическая экспертиза инициативных исследований, в т.ч. диссертационных работ
- Этическая экспертиза научно-экспериментальных исследований, не преследующих прямых лечебных или диагностических целей для пациентов
- Решение конфликтных этико-правовых ситуаций, возникающих в практической медицине

В полномочия комитетов по этике входят проведение независимой экспертизы документов исследования; независимая и объективная оценка безопасности и соблюдение прав человека по отношению к испытуемым на стадиях планирования и проведения исследования; оценка соответствия программы проведения исследования, квалификации исследователей и технического оснащения центра правилам кодекса GCP; мониторинг соблюдения международных и национальных этических норм при проведении исследований.

Локальные этические комитеты (ЛЭК) создаются в медицинских учреждениях, а также в научных и учебных заведениях, аккредитованных в качестве баз клинических испытаний. При этом в состав ЛЭК должны входить 5-12 членов, один из которых по роду своей деятельности не должен иметь отношения к научной сфере (как правило юрист) и по крайней мере один должен быть независим от исследовательского центра. Все члены ЭК должны быть независимы от исследователя и спонсора. Список членов ЭК, их квалификация и график работы должны быть документированы и доступны.

Документы планируемого исследования, которые должны быть представлены исследователем на этическую экспертизу:

- 1. Заявка на рассмотрение материалов КИ
- 2. Брошюра исследователя
- 3. Протокол клинического исследования
- и поправки к нему
- 4. Индивидуальная регистрационная

карта участника исследования (CRF)

- 5. Информация для участника исследования с формой письменного добровольного информированного согласия
- 6. Информация о страховых выплатах и компенсации субъектам исследования

При рассмотрении материалов КИ комитет по этике должен сделать заключения o:

- Соответствие протокола целям и задачам КИ
- Возможности получения результатов при наименьшем риске для испытуемых
- Ограниченность риска и неудобств для испытуемого в сравнении с ожидаемой пользой
- Возможности исследователей проводить исследование
- Соответствии исследовательского центра целям и задачам КИ

Комитет по этике должен убедиться, что:

- Данные не могут быть получены без привлечения людей
- Польза превышает риск
- Минимизированы дискомфорт и количество инвазивных процедур
- Испытуемым будет предоставлена информация о КИ, необходимая для получения добровольного информированного согласия

- Обозначены порядок страхования пациентов и выплаты компенсаций
- В исследовании не участвуют уязвимые группы испытуемых кроме оговоренных в протоколе
- Исследование служит получению важных результатов, направленных на совершенствование диагностики, лечения, обобщение и систематизацию данных о заболевании

Основополагающие принципы работы комитетов по этике:

- Независимость
- Компетентность
- Открытость
- Плюрализм
- Объективность
- Конфиденциальность и коллегиальность

Принципы, применяющиеся при оценке соотношения риск/польза:

- 1. Жестокое (негуманное) отношение к участникам исследований никогда не может быть нравственно оправданным
- 2. Риск участия в исследовании должен быть минимизирован
- 3. Проведение исследований с риском серьезного ущерба должно быть достаточно обосновано
- 4. Должны быть предоставлены доказательства необходимости привлечения уязвимых групп населения
- 5. Контроль за полнотой информированности участников обо всех возможных рисках и преимуществах участия в исследовании

Возможные результаты решений комитетов по этике:

• Одобрение проведения исследования без замечаний

- Одобрение проведения исследования с несущественными замечаниями, после исправления которых выписка о решении ЭК может быть выдана исследователю без повторного рассмотрения
- Необходимость внесения изменений в процедуры и материалы исследования и повторное представление протокола на рассмотрение
- Запрещение проведения исследования с указанием причин отказа

Участие в клиническом исследовании невозможно без подписания участником добровольного информированного согласия (ДИС)

Добровольное информированное согласие это правовой документ, который объясняет ход исследования и подтверждает, что сведения об исследовании были представлены в устной форме потенциальному участнику исследования.

До начала исследования субъект или его законный представитель и лицо, проводившее разъяснительную беседу, должны подписать и собственноручно датировать форму ДИС.

Если субъект исследования (законный представитель) не способен читать, то в течение всей разъяснительной беседы должен присутствовать незаинтересованный свидетель.

Если испытуемый не способен подписать ДИС, то согласие должен подписать его законный представитель (физическое лицо, юридически другая организация, имеющая законное право дать от имени потенциального испытуемого согласие на участие в исследовании). Законный представитель подписывает ДИС лиц с психическими расстройствами; несовершеннолетних; лиц, находящихся в критическом состоянии.

Если в процессе исследования появилась новая информация, способная повлиять на решение пациента продолжать участие в исследовании, пациент (законный представитель) должен быть ознакомлен с такой информацией.

Участие в КИ является добровольным и испытуемый может выйти из исследования в любой момент что не повлияет на его дальнейшее медицинское обслуживание.

Информация, заложенная в ДИС, знакомит участников с правами и обязанностями участников КИ; с целями, задачами КИ, характером лекарственных средств и схемами лечения для каждой группы пациентов; групп вероятностью включения одну ИЗ лечения, критериями включения/исключения, продолжительностью КИ, процедурами, инвазивными, применяемыми в ходе КИ, объективно ожидаемой пользой от участия в КИ, возможностью добровольного отказа от участия в КИ, условиями прекращения КИ по медицинским показаниям, компенсацией, предоставляемой испытуемому, в случае нанесения ему ущерба, связанного с КИ и условия страхования, предполагаемыми расходами испытуемого на участие в КИ, конфиденциальностью, возможными неудобствами, рисками, побочными эффектами, действиями пациента в случаях непредвиденных эффектов ЛС, влияющих на состояние его здоровья. Испытуемые или его официальный представитель должны получить подписанный и датированный экземпляр письменной формы ДИС.

Требования, предъявляемые к содержанию текста добровольного информированного согласия:

- Язык, стиль изложения, и терминология, понятные для пациента
- Время, достаточное для ознакомления
- Возможность совета с родственниками
- Ответы на любые вопросы субъектов исследования
- Полное раскрытие информации
- Упоминание об адекватном понимание участника и его добровольном выборе

Добровольное информированное согласие должно быть получено до проведения любой инвазивной манипуляции, осуществляемой в рамках КИ, до

начала вводного периода, назначения плацебо, либо исследуемого препарата, до изменений в сопутствующей текущей терапии.

Типичные ошибки, допускаемые при оформлении добровольного информированного согласия:

- Отсутствие даты подписания
- Отсутствие времени подписания в случае проведения процедуры в день информирования
- Датирование подписи пациента медицинским персоналом, а не участником КИ
- Отсутствие рассмотрения информированного согласия на заседании этического комитета

Сроки проведения любого клинического исследования определяются при его планировании и фиксируются в протоколе, однако отдельных случаях исследования завершаются преждевременно (досрочно). Исследование считается *преждевременно завершенным*, если оно было остановлено после промежуточного анализа данных до полного набора планируемой выборки, или до завершения планируемого срока наблюдения.

Основные причины предварительного завершения клинических исследований:

- Невозможность включить или проследить во времени необходимое количество больных
- Невозможность достижения статистически значимых результатов, явное преимущество одного режима лечения над другим
- Выявление новых данных, отрицательно влияющих на соотношение польза/риск, отсутствие реализации участниками стандартов GCP или пунктов разработанного протокола
- Неприемлемые изменения в составе персонала или оборудования со стороны исследователя.

Рациональное и нерациональное использование лекарственных средств; нежелательные эффекты лекарственных препаратов в клинических исследованиях

Согласно рекомендациям ВОЗ, к *рациональному* использованию лекарственных средств относится назначение рекомендованного препарата по надлежащему показанию, в надлежащей схеме, дозировке, при надлежащей длительности применения, надлежащее информирование пациента, надлежащая оценка эффекта лечения, оптимальное соотношение цена/качество лечения.

С другой стороны, под *нерациональным* использованием ЛС понимается его использование, когда лекарственная терапия не показана, неправильный выбор ЛС, назначение ЛС с недоказанной эффективностью, назначение небезопасных ЛС без учета соотношения польза/вред, недостаточная дозировка эффективных ЛС, использование ЛС в течение неверного времени, полипрагмазия, назначение ЛС без учета их взаимодействия, неоправданное парентеральное введение ЛС, когда возможен их пероральный прием, самолечение с помощью безрецептурных ЛС как следствие недобросовестной рекламы. На сегодняшний день в России 30-40% населения регулярно принимают лекарственные препараты, из них: 60% без назначения врача и 10% - более трех препаратов одновременно.

Итогами нерационального использования ЛС могут явиться снижение качества лечения с увеличением заболеваемости и смертности; рост стоимости лечения; повышение риска развития НЯ; психосоциальные последствия вплоть до появления чувства неизлечимости и суицида.

Особенно часто негативное влияние на результаты лечения и исходы оказывает самолечение, способствующее возрастанию риска хронических

Примечание [DY4]: О более пяти наименований, не влияющих на прогноз

заболеваний, расширению возможностей реализации фальсифицированных ЛС и БАДов, росту полипрагмазии и увеличению частоты всех перечисленных негативных последствий нерационального использования ЛС.

Нежелательные эффекты лекарственных препаратов в клинических исследованиях

Любое вещество, способное оказать терапевтическое воздействие, также может вызвать нежелательные явления. При том один и тот же эффект препарата может быть как целью лечения, так и выступать в качестве нежелательной реакции.

Возможные виды нежелательных явлений в клинических исследованиях:

- Adverse event (AE) неблагоприятное явление, нежелательное событие
- Side effect (SE) побочное явление (эффект)
- Serious adverse event (SAE) серьезное нежелательное явление
- Unexpected adverse event (UAE) неожидаемое (непредвиденное) нежелательное явление
- Suspected unexpected serious adverse event (SUSAR) подозреваемое неожидаемое серьезное нежелательное явление

Под неблагоприятным явлением (AE) понимается любая неблагоприятная с медицинской точки зрения реакция испытуемого, которому было назначено ЛС, и не обязательно имеющая причинно-следственную связь с этим ЛС. Может проявляться лабораторными изменениями, симптомами или заболеванием.

Под побочным эффектом (SE) понимается нежелательная реакция с доказанной связью с приемом конкретного ЛС.

Под серьезным неблагоприятным событием (SAE) в клиническом исследовании понимается любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы ЛС:

- Привело к смерти
- Представляет угрозу для жизни

- Требует госпитализации или ее продления
- Привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности
- Представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения
- Привело к возникновению опухоли

Сообщение о зарегистрированном SAE должно быть отправлено исследователем в течение 24 часов от момента возникновения SAE или от момента, когда о нем стало известно исследователям. Если SAE не разрешилось до конца исследования, оно должно отслеживаться до того, как SAE не разрешится, состояние участника не стабилизируется или не вернется к исходным показателям, если таковые имеются.

SAE может быть связано также с другими причинами, не имеющими отношения к исследуемому препарату или клиническому исследованию. Под непредвиденным (нежелательным) побочным явлением (unexpected adverse event) понимается непредвиденное ПЯ, характер и тяжесть которого не согласуются с имеющейся информацией.

Для оценки связи НЯ с приемом исследуемого препарата необходимо учитывать:

- Временной интервал между началом неблагоприятного явления и приемом исследуемого препарата
- Возобновление НЛР при повторном назначении предполагаемого препарата
- Регресс НЛР после отмены подозреваемого препарата
- Отношение НЛР к числу известных реакций на подозреваемый препарат
- Возможное влияние других препаратов или вмешательств
- Терапевтический эффект приема исследуемого препарата
- Влияние сопутствующих состояний пациента
- Клинические и лабораторные проявления НЯ

- Степень выраженности НЯ
- Реакцию в месте применения препарата

Оценка причинной связи НЯ с исследуемым препаратом может быть определенной (Certainly related); вероятной (Probably related); возможной (Possibly related); маловероятной (Unlikely related) и не поддаваться оценке (Not assessable).

Беременность относится к срочно репортируемым событиям. Специальная регистрационная форма должна быть отправлена заказчику в течение 24 часов. Пациентка исключается из исследования, а исследуемый препарат немедленно отменяется. В случае наступления беременности регистрируются все нежелательные явления независимо от их «серьезности» или причинноследственной связи с исследуемым препаратом.

Мониторинг и аудит клинических исследований

Под мониторингом понимается деятельность, заключающаяся в контроле за ходом клинического исследования, обеспечении его проведения, сбора данных и представления результатов в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами, надлежащей клинической практикой и нормативными требованиями.

Цели мониторинга исследования:

- Проверка ресурсов исследователя
- Оценка соответствия представленных данных требованиям исходных документов и данным первичной документации
- Оценка соответствия КИ текущей версии протокола, требованиям GCP и регулятивным требованиям
- Проверка правильности обращения с исследуемым препаратом
- Проверка правильности хранения необходимой документации

- Проверка правильности оформления добровольного информированного согласия пациента
- Гарантия защиты прав и благополучия субъектов исследования

После каждого визита в исследовательский центр или связанного с исследованием контакта монитор должен представить заказчику письменный отчет.

Под *аудитом* понимается комплексная, систематическая и независимая проверка относящихся к исследованию деятельности и документации, проводимая для подтверждения соответствия этой деятельности, а также процедур сбора, анализа и представления данных протоколу, стандартным операционным процедурам заказчика, требованиям надлежащей клинической практике и нормативным требованиям, а также оценка полноты отражения в исследовательских отчетах проведенных мероприятий и полученных данных. Аудит проводится отдельно и независимо от рутинных функций по мониторингу и контролю качества. Результаты аудита не предоставляются в регуляторные органы.

В ходе мониторских и аудиторских проверок проведения исследований, могут быть выявлены *данные, имеющие сомнительный характер* и требующие серьезной детализации и проверки.

К таковым относятся:

- Однотипный анамнез у разных пациентов
- Одинаковое АД и пульс на разных визитах
- Дневники пациентов, заполненные одинаковым почерком
- Дописки, некорректные и нелогичные исправления
- Документация у всех пациентов, заполненная одним почерком, одной ручкой, без помарок

Помимо этого, в процессе мониторинга (аудита) могут выявлены определенные *дефекты*, свидетельствующие о непрофессионализме исследователей, а зачастую – о нарушении ими этических норм:

• Включение пациентов под давлением

- Удержание пациентов в КИ дольше необходимости
- Нежелание исправить ошибки, выявленные на предыдущих визитах монитора
- Неполная первичная документация
- Ретроспективное заполнение первичной документации
- Получение ДИС некомпетентным сотрудником

В процессе мониторинга (аудита) возможно выявление различных форм *подлога*, что является поводом для исключения врачей и пациентов из исследования, а нередко — закрытия центров и уголовного преследования исследователей. Под термином «Подлог (fraud)» понимается представление неправильной информации, скрытие важной информации, внесение преднамеренных изменений в данные, приводящее к полной фальсификации целого КИ.

Наиболее распространенные формы подлога:

- Измененные данные (изменение реальных результатов объективных и дополнительных данных для того, чтобы сохранить пациента в исследовании)
- Пропущенные данные (умышленное невключение сведений о плохом самочувствии участника, либо нежелательных явлениях и плохой переносимости лечения)
- Сфабрикованные данные (придуманные результаты при пропуске пациентом визита)

Брэнды и дженерики

Оригинальный лекарственный препарат отличают стабильность физикохимических свойств действующего вещества; высококачественные наполнители и оболочка; патентование химической формулы и основных моментов производства его производства. Преимущества оригинальных лекарственных препаратов состоят в доказанной эффективности, доказанной безопасности, инновационности, воспроизводимость эффекта, жестком контроле качества.

Под генерическим ЛС (дженериком) понимается лекарственное средство, содержащее одно и то же лекарственное вещество в той же дозе и в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство и являющееся биоэквивалентным с оригинальным. Дженерик производится без лицензии компании, владеющей оригинальным ЛС и продается после истечения срока патента или других эксклюзивных прав на оригинальный препарат под международным, или под новым торговым наименованием. В большинстве стран, включая РФ, в последние годы наблюдается неуклонный рост продаж дженериков.

Основные требования, предъявляемые к дженерикам сводятся к тому, что они должны содержать тот же активный инградиент, иметь тот же путь введения, ту же дозировку, ту же эффективность, те же показания и противопоказания, а также доказанность эффективности и безопасности имеющихся фармацевтических и фармакокинетических различий с оригиналом.

Положительные стороны дженериков заключаются в том, что они расширяют выбор врача и доступность современных препаратов для большинства пациентов; в большинстве случаев дешевле оригиналов из-за отсутствия затрат на разработку и исследования; сдерживают рост цен на брэнды; стимулируют компаний, производящих оригинальные препараты, к внедрению новых разработок.

Отрицательные стороны дженериков могут заключаться в значительных различиях по качеству в зависимости от производителя субстанции; в отсутствие текущего контроля качества; в отсутствие доказательств терапевтической эквивалентности для большинства препаратов; в отсутствие доказательств долгосрочной эффективности и безопасности.

Считается, что *дженерику можно доверять*, если его производство соответствует требованиям GMP; если есть данные по фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригиналу; если с ним проведены грамотно спланированных КИ.

И наоборот, *качество дженерика может вызывать сомнения* если различны пути введения дженерика и оригинала; у дженерика необычно низкая цена; имеются различия в описании свойств, показаний, побочного действия и сроков годности с оригиналом.

Понятие «биоэквивалентность» включает в себя три основные категории: фармацевтическую, фармакокинетичекскую и терапевтическую эквивалентность.

Фармацевтическая эквивалентность - воспроизведение состава и лекарственной формы с допустимыми различиями в пределах 5%

Фармакокинетическая эквивалентность (собственно биоэквивалентность) — сходство фармакокинетических параметров и биодоступности с допустимыми различиями в пределах 20%.

Терапевтическая эквивалентность - аналогичная эффективность и безопасность в клинической практике. Следует помнить, что терапевтическая эквивалентность часто признается а priori на основании схожести фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности. Недопустимо переносить данные по эффективности и безопасности, полученные на оригинальных препаратах, на их копии.

Ограничения и проблемы доказательной медицины сегодняшнего дня

Доказательная медицина не является догмой и может служить профессиональным инструментом в работе врача только в сочетании с

базовыми медицинскими знаниями и умением наладить диалог с пациентом. Это всего лишь концепция и метод принятия решений. ДМ не претендует на то, чтобы ее выводы полностью определяли выбор лекарственного средства ы конкретной клинической ситуации. К тому же, доказательная медицина имеет ряд ограничений и проблем:

- Ограниченность охвата медицинских проблем в целом
- Малое число клинических исследований, разработанных и контролируемых не фармацевтическими компаниями
- Частое отличие лечебных программ в КИ от реальных
- Необходимость включения все большего числа участников КИ для получения достоверных результатов
- Частое неполное соответствие участников КИ «среднестатистическим» больным
- Распространение выводов КИ на временные интервалы, не изучавшиеся в исследовании
- Невозможность решения вопросов индивидуального окончательного выбора стратегии лечения
- Необходимость новых инвестиций при разработке новых препаратов и как следствие подорожание лекарств и затруднение их реализации в экономически слабо развитых странах
- Более высокий комплайенс в КИ, чем в клинической практике
- Высокая частота отсутствия экономической выгоды подходов, имеющих доказательную базу
- Частое отсутствие учета образа жизни и доходов больных
- Влияние существующих льгот на назначение ЛС и регламентирование их списка
- Невозможность проведения исследований, отвечающих на все вопросы

Клиницист, не использующий результатов РКИ, подобен капитану, плавающему без компаса и карты

Врач, слепо следующий стандартам, не использующий собственный клинический опыт и не учитывающий индивидуальные возможности больного, похож на человека, путешествующего по карте

Van Brabandt H. E. Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27. – № 22. – P. 2649-54.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Бащинский С. Е. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины. М., 2004.
- Белоусов Д.Ю. Неинтервенционные клинические исследования. / Качественная клиническая практика – 2017. - №1. – С. 24-33.
- 3. Белоусов Ю. Б., Зырянов С. К. Качественная клиническая практика. 2003. № 2. С. 95–100.
- 4. Боткин С.П. Клинические лекции. М.: Медгиз, 1950.
- 5. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Гэотар-Медиа, 2019.
- Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс [Электронный ресурс]: учебник / Петров В. И. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
- 7. Клинические исследования по артериальной гипертонии / Ред. Ж. Д. Кобалава, В. С. Моисеев. М., 2004.

- 8. Косарев В. В., Лотков В. С., Бабанов С. А. Введение в фармакоэкономику. Основы доказательной фармакотерапии. Самара, 2004.
- 9. Кукес В.Г., Клиническая фармакология [Электронный ресурс]: учебник / Кукес В.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1024 с. ISBN 978-5-9704-4523-5
- 10.Медицина, основанная на доказательствах: учебное пособие/Петров В.И., Недогода С.В. // М.: ГЭОТАР-Медиа,2012. 144 с
- 11. Наумова Е. А., Шварц Ю. Г., Семенова О. Н. Введение в доказательную медицину. Издательский дом «Академия Естествознания». 2019.
- 12.Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей. / Под общей редакцией академика РАМН, профессора Р.Г. Оганова.— М.: Силицея Полиграф, 2010. 136 с
- 13. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации/ Н.С. Андреева, О.Ю. Реброва, Н.А. Зорин, М.В. Авксентьева, В.В. Омельяновский
- 15. Яхонтов Д.А. Этюды доказательной медицины: учеб. пособие. Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2022. -240 с.
- 16. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. Lancet. 2017 Jul 22;390(10092):415-423. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31592-6. Epub 2017 Feb 17.
- 17. Every-Palmer S, Howick J. How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. J Eval Clin Pract. 2014 Dec;20(6):908-14. doi: 10.1111/jep.12147. Epub 2014 May 12
- 18. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N; Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? BMJ. 2014 Jun 13;348:g3725. doi: 10.1136/bmj.g3725

- 19. Howick J., et al., Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653
- 20. Jones CW, Keil LG, Holland WC, Caughey MC, Platts-Mills TF. Comparison of registered and published outcomes in randomized controlled trials: a systematic review. BMC Med. 2015 Nov 18;13:282. doi: 10.1186/s12916-015-0520-3.
- 21. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996 Jan 13;312(7023):71-2. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

- Алгоритм лечебный (диагностический) ясное подробное описание последовательных действий при оказании помощи больным в определенных клинических ситуациях.
- **Анализ выгодности затрат** разновидность анализа затрат, при котором учитываются стоимость того или иного вмешательства и возможные последствия его проведения. Результат выражается в денежном эквиваленте.
- **Анализ затрат** сравнение двух вмешательств исходя из их стоимости. Позволяет получить данные только о затратах на профилактику и лечение.

- **Анализ минимизации затрат** разновидность анализа затрат, при котором эффективность сравниваемых вмешательств одинакова, а целью исследования является сопоставление их стоимости.
- **Анализ полезности затрат** разновидность анализа эффективности затрат, при котором эффект вмешательства выражен в виде преимущества клинических исходов для больного. Например, стоимость дополнительного качественного года жизни за один условный год.
- Анализ принятия решений применение точных количественных методов для анализа решений в условиях неопределенности. Включает в себя перечисление как можно большего числа альтернативных клинических исходов, определение их вероятности, приемлемости и количественную оценку относительной целесообразности выбора каждого из возможных вмешательств.
- **Анализ эффективности затрат** разновидность анализа затрат, при котором стоимость вмешательства выражается в относительных единицах (например, на одну сохраненную жизнь при снижении АД на 1 мм рт. ст.
- Ассоциация/связь статистическая зависимость между двумя и более событиями. Ассоциация может быть случайной или создана различными обстоятельствами. Наличие ассоциации не предполагает обязательной причинно-следственной связи.
- **Безопасность** характеристика препарата, представляющая величину, обратно пропорциональную частоте возникновения НЛР
- **Величина** p вероятность того, что при повторении эксперимента будут наблюдаться различия между группами, равные наблюдаемым или даже превосходящие их.
- **Вероятность события** показатель, отражающий правдоподобие наличия определенного заболевания (состояния) или последующего развития клинического исхода.

- **Вмешивающийся (искажающий) фактор** фактор, искажающий результат исследования в связи с тем, что он также влияет на вероятность развития изучаемого клинического исхода.
- **Вмешательства (интервенция)** виды вмешательств в КИ. Первичными вмешательствами являются лекарства, генные воздействия, вакцины, диета, инструментальные воздействия
- **Воспроизводимость результатов исследования** возможность воспроизведения полученных результатов в других исследованиях.
- **Вред** неблагоприятные последствия, связанные с воздействием того или иного фактора.
- **Временная ошибка** если в прогностическом исследовании пациенты были отобраны в разные моменты течения их заболеваний, различия во времени получения исходов могут просто отражать различия в продолжительности заболевания.
- **Выбывшие участники** участники исследования, чье состояние на момент завершения наблюдения неизвестно.
- Гетерогенность различия между больными или результатами исследований.
- Гипотеза предположение, или допущение, выдвинутое в качестве базисного для аргументации, либо в качестве исходного в экспериментальном исследовании
- **График/диаграмма Форреста** диаграммное изображение результатов отдельных испытаний в мета-анализе.
- Группа сравнения (контрольная группа) группа, в которой участники не получают изучаемого вмешательства либо получают стандартное или самое эффективное по имеющимся данным лечение
- **Действенность** оценка пользы вмешательства по поводу определенной проблемы со здоровьем в конкретных условиях
- **Детерминант** любой определяемый фактор, который влияет на состояние здоровья или другую характеристику.

- Доверительный интервал диапазон, в пределах которого с достоверностью 95% может лежать истинное значение показателя в популяции, из которой сформирована выборка исследования.
- **Дифференциальная диагностика** выбор одного или нескольких диагнозов, каждый из которых может объяснить состояние больного.
- Дозо-зависимая связь взаимоотношение, при котором изменение количества, интенсивности или продолжительности экспозиции сочетается с изменением либо увеличением, либо снижением риска определенного исхода вмешательства и в которой участники не получают изучаемого вмешательства.
- Доказательная медицина сознательное четкое и беспристрастное использование лучших из имеющихся доказанных сведений при принятии решения о лечении каждого пациента. На практике ДМ означает интегрирование индивидуального клинического опыта и лучших из имеющихся клинических научно обоснованных сведений из систематических научных исследований.
- Достоверность степень соответствия переменной или характеристик вмешательства их истинному значению. Применительно к исследованиям по диагностике и лечению результат достоверен, если он не подвержен влиянию систематических ошибок.
- Заболеваемость число новых случаев заболевания за определенный период времени в данной популяции. Исчисляется в процентах от общего числа лиц, у которых может возникнуть заболевание.
- Зависимость эффекта от дозы увеличение риска развития определенного исхода по мере увеличения интенсивности либо длительности предполагаемого вредного воздействия.
- **Здоровье (ВОЗ)** состояние физического, психического и социального благополучия.
- **Информированное согласие** согласие потенциального участника исследования на проведение изучаемых вмешательств, полученное после

- того, как он будет полностью информирован обо всех аспектах исследования.
- **Исследование «случай-контроль»** исследование, организованное для выявления связи между каким-либо фактором риска и клиническим исходом. Идентифицируются пациенты с интересуемым исходом и контрольные пациенты без такого исхода и выясняется, подвергались ли они интересующему воздействию. Как правило, ретроспективно.
- **Исследования с отрицательным результатом** исследования, в которых были получены данные, свидетельствующие о том, что изучаемое вмешательство не более эффективно, чем контрольное
- **Исторический контроль** сравнение групп пациентов, получающих исследуемую терапию в текущий момент с пациентами, ранее получавшими другую терапию
- **Исходный риск** риск развития неблагоприятного исхода в контрольной группе.
- **Качественное исследование** исследование, посвященное социальным и эмоциональным аспектам медицинской помощи, а также личным переживаниям потребителей и производителей медицинских услуг.
- **Качество жизни, связанное со здоровьем** мера самочувствия больного и того значения, которое он придает своему состоянию здоровья.
- **Клинические исходы** варианты изменения состояния здоровья участников исследования вследствие воздействия изучаемого воздействия или медицинского вмешательства.
- Клинические рекомендации систематическое описание, предназначенное для помощи медицинским работникам и пациентам в выборе соответствующей помощи при конкретных клинических ситуациях.
- **Клинический исследователь** исследователь, участвующий в ззаполнении протоколы КИ.

- **Клиническое исследование** исследование, отвечающее на вопросы о новых методах лечения, либо новых путях использования известных терапевтических воздействий у человека
- **Когорта** группа лиц со схожей характеристикой или характеристиками. За такой группой обычно наблюдают для определения частоты развития того или иного заболевания (осложнения).
- **Когортное исследование** проспективное исследование факторов, которые могут послужить основой развития того или иного заболевания. Заключается в выделении двух групп (когорт) пациентов, одна из которых подвергнута экспозиции, а другая нет. Когорты наблюдаются до получения интересующего исхода.
- **Кокрановское сотрудничество** всемирная ассоциация групп, создающих, поддерживающих и обновляющих систематические обзоры литературы на определенные темы.
- **Количественное исследование** проводится для проверки гипотезы, описывающей зависимость между двумя и более переменными. Получают данные, которые могут быть включены в статистический анализ.

Конечная точка – исход, который должен быть оценен по протоколу

Контролируемое исследование — исследование, в котором одна группа больных получает экспериментальное лечение, а другая (контрольная) - стандартное лечение или плацебо

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского и фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента

Концепция — положения, из которых складываются теории.

- **Корреляция** величина взаимосвязи между различными переменными (явлениями).
- **Коэффициент корреляции** числовое выражение корреляции (см.), которое может принимать значения от -1,0 до +1,0.
- **Когорта** группа лиц со схожей характеристикой или характеристиками. За такой группой обычно наблюдают для определения частоты развития того или иного заболевания (осложнения).
- **Кривая дожития (кривая Каплана**—**Мейера)** графическое представление доли больных, оставшихся в живых (или тех, у кого не развился тот или иной клинический исход) на определенный момент времени от начала до конца заболевания.
- **Критерии включения** критерии, в соответствии с которыми осуществляется отбор участников в исследование из популяции.
- **Критерии исключения** условия, которые препятствуют включению кандидатов в исследование, даже если они соответствуют критериям включения.
- **Критическая оценка темы** краткое резюме статьи, сделанное для того, чтобы ответить на определенный клинический вопрос
- **Мета-анализ** обзор, в котором при помощи количественного метода оценки обобщены данные нескольких исследований, а итоговый результат представлен в виде одного средневзвешенного показателя.
- **Намерение** лечить характеристика исследования, где пациенты анализируются в группе, к которой они были приписаны вначале, даже если они прекратили лечение в период исследования по клиническим причинам.
- **Научно обоснованная медицинская помощь** применение принципов научно обоснованной медицины/доказательной медицины всеми профессионалами, связанными с оказанием помощи, включая снабжение и управление.
- Номограмма система шкал, облегчающая расчет вероятности.

- **Обзор** общий термин, которым обозначают поиск и синтез результатов двух и более исследований по одной теме.
- Обозрение краткий обзор медицинской литературы на определенную тему.
- **Обсервационное исследование** исследование, в котором распределение больных в группы вмешательства и контроля зависит от предпочтений больного или врача.
- **Описание серии случаев** исследование одного и того же вмешательства у отдельных последовательно включенных больных без группы контроля.
- Ослепление/слепой метод способ, используемый в исследовании для исключения систематической ошибки, когда пациент, врач (двойной слепой метод) либо другие исследователи, оценивающие результат, не осведомлены о вмешательстве. Целью «ослепления» является устранение источников систематической опибки.
- **Открытое исследование** исследование, в котором распределение пациентов по группам лечения известно всем
- Относительный риск (OP) отношение вероятности развития определенного исхода у лиц, подвергшихся воздействию какого-либо фактора, к вероятности его возникновения у лиц, не подвергшихся такому воздействию.
- Отношение рисков относительный риск за определенный период времени.
- Ошибка вследствие отбора ошибка при подборе пациентов, которая является следствием ошибки в выборе типа исследования. Она может произойти, если исследуемая и контрольная группы отличаются друг от друга на один или более факторов, которые могут повлиять на исход лечения.
- **Ошибка интервьюера** систематическая ошибка, связанная с тем, что интервьюер подсознательно или сознательно собирал выборочные данные.
- Ошибка, связанная с публикациями ошибка в систематическом обзоре, вызванная неполным поиском, пропущенными источниками или неопубликованными испытаниями.

- Ошибки, связанные с контингентом пациентов ошибка, вызванная исследуемой популяцией, профиль заболевания которой не соответствует остальной популяции
- **Пациент** физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь, или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния
- **Перекрестное исследование** проведение двух или более экспериментальных исследований друг за другом в определенном или произвольном порядке одной и той же группе пациентов.
- **Период вымывания** срок, который должен пройти после отмены лечения, прежде чем оно перестанет оказывать эффект.
- Плацебо неактивная версия активного лечения (вмешательство, не оказывающее биологического действия). Его эффективность может объясняться лишь психологическим фактором. По виду, цвету, запаху и другим внешним признакам не должно отличаться от исследуемого препарата.
- Плацебо-контролируемое исследование метод исследования, при котором больные основной группы получают экспериментальный препарат, а больные контрольной группы плацебо
- Плацебо-эффект изменения в физическом (эмоциональном) состоянии субъекта исследования, возникающие в результате приема плацебо
- **Побочные реакции (события)** нежелательные реакции при приеме лекарств, возникающие внезапно или в течении е времени
- Поперечное исследование исследование, при котором наблюдается определенная популяция в определенный момент времени или в определенном временном интервале. Влияние изучаемого фактора и исход определяются одновременно.
- **Последующее наблюдение** наблюдение во времени индивида, группы или заранее определенной популяции, у которых были оценены определенные

- характеристики, для оценки изменения состояния здоровья или связанных с ним переменных.
- **Пост-тестовая вероятность** вероятность наличия изучаемого заболевания, рассчитанная после получения результатов диагностического теста.
- **Пред-тестовая вероятность** вероятность наличия изучаемого заболевания, рассчитанная до получения результатов диагностического теста.
- **Прогноз** возможные возможные клинические исходы и вероятность их развития при том или ином заболевании.
- **Проспективное исследование** исследование, при котором одна или несколько групп индивидов, у которых еще нет рассматриваемого исхода, мониторируются для выявления таких событий во времени.
- **Противопоказание** специфическое состояние, при котором использование определенных методов лечения опасно
- **Протокол** документ, регламентирующий испытание, включая обоснование цели, статистический анализ, методологию, условия проведения др.
- **Рандомизация** отнесение участников к той или иной группе, которое определяет случай.
- Рандомизированное контролируемое клиническое испытание исследование диагностического теста, метода профилактики или лечения, в котором участники в случайном порядке распределяются в основную и контрольную группы, после чего за ними осуществляется наблюдение для определения эффекта вмешательства.
- **Распространенность** доля лиц с тем или иным заболеванием в определенный момент времени.
- **Реабилитация** комплекс мероприятий, которые направлены на восстановление функции, нарушенной вследствие болезни или травмы.
- Результативность оценка пользы, полученной в результате вмешательства по поводу определенной проблемы со здоровьем в обычных условиях оказания клинической помощи определенной группе лиц.

- **Ретроспективное исследование** исследование, в котором исследователь подбирает по определенным критериям истории болезни или опубликованные отчеты с целью изучения результатов лечения.
- Риск характеристика причинно-следственной связи между вредным воздействием и клиническим исходом или изучаемым критерием оценки (заболеваемость, побочные эффекты, токсичность и т. д.). Это вероятность того, что у пациента или группы пациентов произойдет событие. Выражается десятичной дробью или в процентах.
- **Серия случаев** сообщение о серии пациентов с интересующим исходом, без контрольной группы.
- Сила вывода/умозаключения правдоподобие того, что наблюдаемое различие между группами внутри одного исследования представляет собой действительное различие, а не случайность или влияние вмешивающегося фактора. Сила вывода ослабляется различными ошибками и малыми размерами выборок.
- **Симптом** любое отклонение от нормальной функции, деятельности или ощущения, о котором сообщает больной. Служит субъективным свидетельством начала заболевания.
- **Синдром** совокупность признаков или симптомов, а также отклонений физиологических параметров от нормы.
- Систематический обзор исследование, в ходе которого проводится критический анализ и оценка (а не просто совместное рассмотрение) результатов других исследований для того, чтобы ответить на заранее сформулированный клинический вопрос при помощи методов, позволяющих свести к минимуму возможность появления систематической ошибки.
- **Скрининг** мероприятия, направленные на выявление лиц с повышенным риском развития неблагоприятных клинических исходов. Проводятся в отсутствие симптомов или факторов риска развития (за исключением возраста и пола) выявляемого заболевания.

- Слепое исследование исследование, в котором одна (простое слепое) или несколько (двойное и тройное слепое исследование) сторон не знают, как распределены пациенты по группам лечения и контроля.
- Смещение/систематическая ошибка систематическое отклонение результатов от истинных значений, любая тенденция повлиять на результаты испытания или их интерпретацию.
- **Снижение абсолютного риска** разница в частоте событий между группами контроля и лечения.
- **Снижение относительного риска** процент сокращений событий в группе лечения по сравнению с группой контроля.
- **Согласование** итоговая процедура статистических измерений, при которой влияние различий в составе сравниваемых популяций минимизируется статистическими методами.
- **Сопутствующее вмешательство** дополнительные вмешательства, отличающееся от исследуемого лечения, которые применяется по разному в группах лечения и контроля. Нередко приводят к возникновению систематических ошибок.
- **Сопутствующее** заболевание дополнительное заболевание у участника исследования, которое не является предметом изучения.
- Специфичность диагностического теста доля лиц без выявляемого заболевания от всех обследованных с отрицательным результатом диагностического теста (в качестве теста могут рассматриваться клинические проявления болезни).
- Статистическая достоверность возможность доказательств с помощью методов математической статистики разницы в частоте обнаруживаемых явлений и результатов
- Стратификация разделение на группы. Может также относиться к процессу контроля над несовпадениями в смешанных переменных путем раздельной оценки групп индивидов, которые имеют одинаковые величины смешанной переменной.

- **Структура исследования** способ организации исследования лекарственных препаратов.
- Уровень достоверности доказательств степень уверенности в том, что полученный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным
- **Уровень убедительности рекомендаций** степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем впеда в конкретной ситуации
- Факторы риска характеристики больных, в наибольшей степени связанные с развитием заболевания.
- Фармакоэпидемиология наука о применении эпидемиологических знаний, методов и доводов к изучению благоприятных и нежелательных эффектов для рационального использования ЛС в различных популяциях.
- Фармакоэкономика анализ стоимости лекарственной терапии для системы здравоохранения и общества с целью выявить наиболее выгодные виды лечения для финансирующих организаций, пациентов и производителей.
- **Число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ; NNT)** число больных, которым необходимо проводить данное вмешательство в течение определенного периода времени для того, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход. Оно обратно пропорционально снижению абсолютного риска: ЧБНЛ = 1/САР.
- **Чувствительность диагностического теста** доля лиц с выявляемым заболеванием от всех обследованных положительным результатом диагностического теста (в качестве теста могут рассматриваться клинические проявления болезни).
- **Шанс** отношение вероятности развития события к вероятности того, что оно не наступит.
- Экологическое исследование исследование, основанное на сборе данных о популяции, ее существовании в определенном месте в определенное время

- для исследования взаимосвязи экспозиции с известным или предполагаемым фактором риска специфического исхода.
- Экспериментальное лекарство препарат, который не зарегистрирован для лечения определенных заболеваний у людей (в США не лицензированный FDA)
- Эпидемиология область медицинских знаний,, изучающая распространенность определенных состояний в популяции и эффективность их контроля
- Эталонный («золотой») стандарт диагностический метод с высокой, доказанной во многих исследованиях, точностью, служащий стандартом, с которым сравнивают новые диагностические (скрининговые) тесты.
- Эффективность способность препарата вызывать желаемое терапевтическое воздействие на течение болезни.

Приложение 2 ПРОТОКОЛЫ НЕКОТОРЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КАРДИОЛОГИИ

1. ABCD Trial

Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes

(Адекватный контроль АД при диабете)

Online J Curr Clin Trials 1993; No 4

N Engl J Med 1998; V.338: 645-652

N Engl J Med 2000; V.343: 1969

Цель: оценить влияние жесткого (ДАД 75 мм рт. ст.) и умеренного (ДАД 80-89 мм рт. ст.) контроля АД на развитие диабетических осложнений у больных СД типа 2 с А Γ и нормальным уровнем АД

Дизайн: рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: 5 лет

Пациенты: 950 пациентов (480 нормотоников и 470 с АГ) 40-74 лет с СД типа 2

Лечение: нисолдипин 10 - u60 мг в сутки или эналаприл 5 - 40 мг в сутки. Возможно добавление метопрола либо гидрохлортиазида для достижения целевого АД. Вторичные конечные точки: ИМ, 3СН, инсульт, смерть от ССЗ, смерть от любых причин

Результаты: Целевое АД достигнуто в обеих группах. Не было различий между группами в уровне глюкозы, гликированного гемоглобина, ОХС. Частота развития смертельного и несмертельного ИМ в группе эналаприла была достоверно меньше

2. ACCESS

Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors (Кандесартана цилекситил и выживаемость больных инсультом)

Basic Res Cardiol 1998; V.93; Suppl.2: 69-78

Stroke 2003; V.34: 1699-1703

Цель: оценить влияние умеренного снижения АД у пациентов с острым инсультом и тяжелой А Γ

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: 1 год

Пациенты: 342 пациента моложе 85 лет с острым инсультом и САД > 200 мм рт. ст. и/или ДАД > 110 мм рт. ст.

Лечение: кандесартан либо плацебо 4-16 мг в сутки в течение 7 дней с продолжительностью приема при необходимости до 1 года. Если у пациентов, получавших плацебо, к 7 дню терапии сохранялся повышенный уровень АД, им назначался кандесартан

Результаты: общая смертность и цереброваскулярные осложнения были достоверно реже в группе кандасартана. У этих же больных снижение риска цереброваскулярных осложнений составило 52,5% (p=0,026) по сравнению с группой плацебо

3. ACCOMPLISH

Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy Patients Living with Systolic Hypertension

(Уменьшение кардиоваскулярных событий посредством комбинированной терапии у больных систолической гипертензией)

Blood Pressure 2007; 16: 80-6

N Engl J Med 2008; 359: 2417-28

Цель: Сравнение эффективности лечения беназеприлом с амлодипином и

беназеприлом с гидрохлортиазидом в отношении ССС и ССЗ

Дизайн: Рандомизированное двойное слепое исследование

Продолжительность наблюдения: 36 месяцев

Пациенты: 11506 больных 68,4+6,9 лет со средним АД 145/80 мм рт.ст. и средним ИМТ 31,06,2 кг/м2

Лечение: Беназеприл 40 мг/д+амлодипин 5-10 мг/д, либо хидрохлортиазид 12,5-25 мг/д

Результаты: Достигнут отличный контроль АД (<140/90 мм рт.ст.) при применении фиксированной комбинации блокатор РААС/амлодипин - 75%, что в 2 раза превосходит исходный уровень контроля АД при применении свободной терапии. Применение комбинации блокатор РААС/амлодипин позволило на 20% снизить риск сердечно-сосудистой смерти и осложнений по сравнению с комбинацией блокатор РААС/гидрохлортиазид

4. ADVANCE

Action in Diabetes and Vascular Diseases

(Вмешательства при диабете и сосудистых заболеваниях)

Drugs 2003; 63:1: 39-44

Eur Heart J 2009; 30: 1128-35

Цель: Оценить, насколько АГТ с ИАПФ и диуретиком на фоне интенсивного контроля гликемии сможет уменьшить смертность и исходы ССЗ у больных СД типа 2 высокого риска с наличием, либо отсутствием фибрилляции предсердий

Дизайн: рандомизированное двойное слепое исследование

Продолжительность наблюдения: в среднем – 4,3 года

Пациенты: 11140 пациентов с СД типа 2 старше 55 лет с высоким риском ССЗ **Лечение:** Периндоприл 2 мг/д+индапамид 0,625 мг/д 3 месяца, затем периндоприл 4 мг/д+индапамид 1,25 мг/д, либо плацебо в добавление к дозе гликлазида, достаточной для достижения HdA1c < 6,5%

Результаты: Лечение пациентов СД 2 типа комбинацией периндоприла и индапамида приело к: снижению общей смертности на 14%; снижению сердечно-сосудистой смертности на 18%; снижению основных сосудистых

осложнений на 9%; общему снижению сердечно-сосудистых событий на 14%; снижению почечных осложнений на 21%

5. AIRE

Acute Infarction Ramipril Efficacy Study

(Изучение эффективности рамиприла при остром инфаркте миокарда)

Lancet 1993; V.342: 821-828

Eur Heart J 1994; 15 Suppl B: 20-25

Eur Heart J 1997; V.18: 41-51

Цель: сравнить влияние рамиприла и плацебо на общую смертность у пациентов, перенесших ОИМ с ранними клиническими проявлениями СН. Вторичные точки - инциденты прогрессирования СН до тяжелой или рефрактерной, нефатальные повторные инфаркты миокарда и инсульты

Дизайн: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование параллельных групп

Продолжительность наблюдения: в среднем 15 месяцев

Пациенты: 2006 пациентов (1014 — рамиприл, 992 - плацебо) в возрасте старше 18 лет с давностью ОИМ 3-10 дней до рандомизации и клиническими проявлениями СН в любой момент ОИМ. Не включались пациенты с тяжелой и рефрактерной СН

Лечение: рамиприл 2,5-5 мг в день, либо плацебо

Результаты: уменьшение риска общей смертности в группе рамиприла по сравнению с группой плацебо составило 27% (p=0,002). Снижение риска внезапной смерти на фоне рамиприла составило 30% (p=0,011), а смерти от СН – 18% (p=0,237). Рамиприл не учащал случаи инсульта и реинфаркта

6. ALLHAT

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

(Изучение антигипертензивной и липидснижающей терапии в профилактике сердечных катастроф)

JAMA 2000; V.283: 1967-1975

JAMA 2002; V.288: 2981-2997

Цель: изучение частоты летальных исходов ИБС и нефатальных случаев ИМ у пациентов, получавших хлорталидон, амлодипин, лизиноприл, или доксазозин

Дизайн: рандомизированное двойное слепое (открытое в отношении липидснижающей терапии) исследование

Продолжительность наблюдения: 4,9 года

Пациенты: 33357 больных АГ старше 55 лет с хотя бы одним Φ Р развития ИБС. 55% - лица негроидной расы

Лечение: хлорталидон 12,5-25 мг в день (15255 больных), либо амлодипин 2,5-10 мг в день (9048 больных), либо лизиноприл 10-40 мг в день (9054 больных), либо доксазозин 1-8 мг в день

Результаты: после промежуточного анализа прекращено лечение доксазозином в связи с высокой частотой ЗСН по сравнению с группой хлорталидона. Достоверных различий по частоте первичных конечных точек в группах хлорталидона, лизиноприла и амлодипина не обнаружено. Вторичные точки: более высокая частота СН в группе амлодипина по сравнению с хлорталидоном (10,3% и 7,7% соответственно; p < 0.05) и более высокий показатель ССЗ (33,3% и 30,9%; p < 0,001) в группе лизиноприла по сравнению с хлорталидоном. Риск развития инсульта и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов негроидной расы, получавших лизиноприл и хлорталидон, был соответственно на 40% и 13% выше, чем у представителей европеоидной расы. частоте Достоверных различий ПО возникновения злокачественных новообразований, показателю общей смертности, частоте госпитализаций и случаев желудочно-кишечного кровотечения между группами не выявлено

7. ANBP 2

Australian National Blood Pressure Study 2

(Австралийское национальное исследование ипо артериальному давлению 2)

N Engl J Med 2003; V.348: 583-592

Цель: сравнить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у больных

АГ, получавших ИАПФ или диуретики в течение 5 лет

Дизайн: рандомизированное открытое со слепой оценкой конечных точек

Продолжительность наблюдения: 5 лет

Пациенты: 6083 пациента 65-84 лет с САД > 160 мм рт. ст., ДАД > 90 мм рт. ст. без ССЗ

Лечение: Группа ИАПФ (3044): 1 этап — ИАПФ эналаприл; 2 этап — эналаприл + бета-блокатор, или БМКК, или альфа-блокатор; 3 этап — эналаприл + диуретик, или антигипертензивный препарат, не использовавшийся на 2 этапе; 4 этап — препарат, из классов, не использовавшихся на 2-3 этапах.

Группа диуретиков (3039): 1 этап – диуретик; 2 этап – диуретик + бетаблокатор; 3-4 этапы – аналогично группе ИАПФ

Результаты: снижение АД - одинаково в обеих группах. Снижение риска фатальных и нефатальных (ИМ) сердечно-сосудистых осложнений и смерти от всех причин было на 11% (p=0,05) больше в группе ИАПФ. Преимущество ИАПФ более выражено у мужчин (p=0,02). Показатель летальности, не связанной с сердечно-сосудистыми осложнениями (кроме опухолей и травм) был ниже на 43% (p=0,01) в группе ИАПФ

8. ARISTOTLE

Apixaban for education in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

Апиксабан для профилактики инсульта и других тромбоэмболических осложнениях при фибрилляции предсердий

Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92

Цель: оценить эффективность и безопасность апиксабана для профилактики инсульта и других тромбоэмболических осложнениях при фибрилляции предсердий ($\Phi\Pi$)

Дизайн: рандомизированное двойное слепое исследование с двойным плацебо контролем

Продолжительность наблюдения: 20 месяцев

Пациенты: 18201 пациент в возрасте \geq 18 лет с неклапанной ФП и одним или более фактором риска развития инсульта

Лечение: 9120- апиксабан 5 мг 2 раза в сутки; 9081- Варфарин (целевое МНО 2.0-3.0)

Результаты: применение апиксабана у больных с ФП более эффективно по сравнению с варфарином для профилактики инсульта или эмболии сосудов большого круга кровообращения, а также сопровождается менее высокой частотой кровотечений (p<0,001) и меньшей смертностью (3,52 и 3,94% в год в сравнении с варфарином (p=0,047)

9. ASCOT

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial

(Англо-скандинавское исследование исходов кардиологических заболеваний)

Lancet 2003; V.361: 1149-1158

J Hypertens 1998; V.16; Suppl.2: 212

Цель: сравнить влияние бета-блокаторов (с диуретиками) и БМКК (с ИАПФ) у

больных АГ на частоту фатального ИМ и летальных исходов ИБС

Дизайн: рандомизированное проспективное открытое исследование со слепой оценкой конечных точек

Продолжительность наблюдения: 5 лет, или достижение 1150 первичных конечных точек

Пациенты: 19342 больных 40-80 лет с АД >160/100 мм рт. ст. при наличии не менее 3 ФР развития ССЗ

Лечение: атенолол с (без) диуретиком или амлодипин с (без) периндоприлом с подбором дозы для достижения АД < 140/90 мм рт. ст. сопутствующая терапия: доксазозин GITS. Первичная конечная точка: нефатальный ИМ или смерть от ИБС. Вторичные конечные точки: общая смертность, инсульт, СН, все сердечно-сосудистые осложнения

Результаты: достоверного снижения частоты первичной конечной точки между группами выявлено не было. Выявленное достоверное снижение частоты вторичных точек в группе амлодипина/периндоприла по сравнению со стандартной терапией: коронарных точек (p=0,07); фатального и нефатального инсульта (p < 0,03); летальных исходов ССЗ (p < 0,01); всех летальных исходов (p=0,025); новых случаев нарушений функций почек (p < 0,05); новых случаев СД (p < 0,0001). Также была подтверждена эффективность аторвастатина для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных со множественными Φ Р

10.AUGUSTUS

Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation and ACS/PCI

Апиксабан у пациентов с острым коронарным синдромом или чрескожным коронарным вмешательством и фибрилляцией предсердий

Lopes RD et al. N Engl J Med. 2019;doi: 10.1056/NEJMoa1817083

Цель: оценить безопасность применения <u>апиксабана</u> по сравнению с антагонистами витамина К у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и/или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)

Дизайн: многоцентровое рандомизированное открытое исследование IV фазы в параллельных группах

Продолжительность наблюдения: 6 месяцев

Пациенты: 4 614 пациентов с НФП и ОКС и ЧКВ (37.3%) или плановой ЧКВ (38.8%) или ОКС с консервативным лечением (23.9%). Средний возраст 70,7 лет (29% женщин), средний балл по шкале CHA2DS2-VASc 3,9; средний балл по шкале HAS-BLED: 2,9

Лечение: пациенты рандомизировались в группы приема апиксабана 5 мг 2 раза в день или варфарина, а также рандомизировались к приему аспирина 81 мг/сут или плацебо. В 92,6% случаев в качестве ингибитора Р2У12 назначался клопидогрел (на усмотрение врача). Из получающих апиксабан доза была снижена до 2,5 мг 2 раза в день в соответствии со стандартными критериями для такого снижения у 10% пациентов. У получающих варфарин время пребывания МНО в целевом диапазоне составило 59%

Результаты: применение апиксабана в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂ в монотерапии или комбинации с АСК приводило к снижению риска большого и клинически значимых небольших кровотечений (КЗНБ) на 31% по сравнению с АВК в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂ в монотерапии или в комбинации с АСК (10,5% и 14,7% соответственно). Независимо от использованного антикоагулянта (апиксабан или АВК) было продемонстрировано, что добавление АСК к ингибитору P2Y12 приводит к увеличению риска большого и КЗНБ кровотечения на протяжении 6 месяцев лечения почти в два раза (16,1% и 9,0% соответственно; p<0,001)

Ограничения исследования: время в терапевтическом диапазоне у пациентов, получавших АВК, было несколько ниже, чем в некоторых предыдущих РКИ по профилактике инсульта с участием пациентов с ФП. Этот факт отражает реальные проблемы терапии варфарином, особенно если он применяется в течение достаточно короткого периода времени (6 мес)

11.**BCAPS**

Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study

(Исследование влияния бета-блокаторов на снижение холестерина у больных с асмптомными бляшками)

Circulation 2001; V.103: 1721-1726

Цель: определить эффективность низкой дозы метопролола сукцината и флувостатина на увеличение ТИМ сонной артерии, частоту развития ИМ и инсульта у пациентов с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: 36 месяцев

Пациенты: 793 пациента с бессимптомной атеросклеротической бляшкой сонной артерии

Лечение: пациенты рандомизированы в 1 из 4 групп: плацебо/плацебо; метопролола сукцинат 25 мг в день/плацебо; флувостатин 40мг в день/плацебо; метопролол/флувастатин. Первичная конечная точка: изменение средней ТИМ общей сонной артерии и луковицы сонной артерии.

Результаты: метопролола сукцинат снижал скорость прогрессирования ТИМ через $18 \ (p=0.004)$ и $26 \ (p=0.014)$ месяцев

12.**BEST**

Beta-blocker Evaluation Survial Trial

(Изучение выживаемости при назначении бета-блокаторов)

Am J Cardiol 1995; V.75: 1220-1223

N Engl J Med 2001; V.344: 1659-1667

Цель: Оценить эффект буциндолола на общую смертность при добавлении к стандартной терапии ЗСН

Дизайн: Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: 2 года

Пациенты: 2708 пациентов (1354 – буциндолол; 1354 – плацебо) с 3CH III-IV

NYHA на фоне идиопатической дилатационной КМП или ИБС при ФВ < 35%

Лечение: буциндолол, титровавшийся от 3 до 100 мг 2 раза в день, либо

плацебо на фоне стандартной терапии ЗСН

Результаты: общая смертность составила 30% в группе буциндолола и 33% в

группе плацебо (р=0,13)

13.CAPPP

Captopril Prevention Project

(Профилактические эффекты каптоприла)

Lancet 1999; V.353: 611-616

Цель: сравнить влияние терапии, включающей ингибитор АПФ (каптоприл) и традиционную терапию без ИАПФ на показатели заболеваемости и смертности от ССЗ

Дизайн: рандомизированное открытое исследование в параллельных группах со слепой оценкой конечных точек

Продолжительность наблюдения: в среднем 6,1 года

Пациенты: 10985 пациентов (5492 — каптоприл; 5493 — традиционная терапия) 25-66 лет с ДАД > 100 мм рт. Ст.

Лечение: каптоприл 50-100 мг в сутки или традиционная терапия (диуретики и/или бета-блокаторы). Дополнительная терапия: диуретики, БМКК

Результаты: частота первичных конечных точек (ИМ, инсульт, смерть от ССЗ) была одинакова в обеих группах. Инсульт чаще наблюдался в группе каптоприла (p=0,044), у этих же больных реже развивался СД (p=0,007). У пациентов с СД, получавших каптоприл, отмечалась достоверно более низкая частота первичных точек(p=0.019); меньшая частота ИМ (p=0,002) и кардиальных осложнений (p=0,03)

14.CAPRICORN

Carvedilol Post-infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction

(Карведилол и выживаемость после инфаркта миокарда у больных с левожелудочковой дисфункцией)

Cardiovasc Drugs Ther 1999; V.13: 24

Heart Failure Rev 1999; V.4: 89-95

Lancet 2001; V.357: 1385-1390

Цель: изучить влияние карведилола на смертность и заболеваемость после ОИМ у больных с дисфункцией левого желудочка

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: в среднем 1,3 года

Пациенты: 1959 пациентов (975 — карведилол; 984 - плацебо) с $\Phi B < 40\%$, перенесших ОИМ

Лечение: карведилол 6,25 — до 25 мг 2 раза в день, либо плацебо, назначавшиеся до 21 дня после ОИМ на фоне терапии ИАПФ

Результаты: не было статистически достоверной разницы между группами по числу пациентов с комбинированной первичной конечной точкой - общая смертность плюс гаспитализации, связанные с сердечно-сосудистыми проблемами (38% и 37%; p=0,296). Изолированная общая смертность была ниже в группе карведилола по сравнению с плацебо-группой (12% и 15%; p=0,03)

15.CARMEN

Carvedilol ACE Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation (Оценка влияния карведилола и ИАПФ на ремоделирование при мягкой сердечной недостаточности)

Cardiovasc Drugs Ther 1999; V.13: 24

Heart Fail Rev 1999; V.4: 89-95

J Am Coll Cardiol 2003; 41 Suppl A: 162A

Цель: оценить эффекты бета-блокатора и ИАПФ изолированно или в комбинации на структуру и функцию сердца у больных с мягкой сердечной недостаточностью

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое исследование параллельных групп

Продолжительность наблюдения: 18 месяцев

Пациенты: 479 пациентов (161 — карведилол; 160 - эналаприл; 158 — карведилол плюс эналаприл) с мягкой сердечной недостаточностью ($\Phi B < 40\%$), средний возраст 62 года

Лечение: карведилол, титровавшийся до 25 мг 2 раза в день, эналаприл, титровавшийся до 10 мг 2 раза в день, либо карведилол плюс эналаприл

Результаты: наилучшие результаты комбинации карведилола и эналаприла проявились снижением индекса КСО левого желудочка на 5,4 ml/m2 (p=0.0015); индекса КДО левого желудочка на 5 ml/m2 (p=0,0046) и повышением ФВ на 2,3%. Не было достоверных различий показателей в группах монотерапии карведилолом и эналаприлом

16.CHARM-Overall

Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity – Overall

(кандесартан при сердечной недостаточности: снижение смертности и заболеваемости)

J Card Fail 1999; V.5: 276-282

Lancet 2003; V.362: 759-766

Цель: оценить, насколько APA II кандесартан способен снижать смертность и заболеваемость у больных XCH

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование параллельных групп

Продолжительность наблюдения: 37,7 месяцев

Пациенты: 7599 пациентов (3803 — кандесартан, 3796 — плацебо), средний возраст 66 лет, с симптомами СН II-IV NYHA

Лечение: кандесартан, титровавшийся до 32 мг в день, либо плацебо на фоне обычной терапии ХСН, включающей ИАПФ, диуретики, дигиталис, бета-блокаторы, спиронолактон

Результаты: общая смертность составила 23% в группе кандесартана и 25% в группе плацебо (p=0,055). Кардиоваскулярная смертность была реже в группе кандесартана (p=0,012). Число сообщений о госпитализациях в связи с обострением ХСН составило 1454 в группе кандесартана и 2010 в группе плацебо (p < 0,0001)

17.CHARM-Added

Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity – Added

J Card Fail 1999; V.5: 276-282

Lancet 2003; V.362: 767-771

Цель: оценить, как добавление APA II кандесартана к ингибитору АПФ может улучшить клинические исходы (кардиоваскулярная смерть или госпитализации, с вязанные с ухудшением СН) и больных с ХСН и сниженной систолической функцией левого желудочка

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование параллельных групп

Продолжительность наблюдения: в среднем 41 месяц

Пациенты: 2548 пациентов (1276 — кандесартан, 1272 — плацебо), средний возраст 64 года с симптомами NYHA II-IV, $\Phi B < 40\%$, получавшие ИАП Φ в постоянной дозе не менее 30 дней

Лечение: кандесартан, титровавшийся до 32 мг в день, либо плацебо на фоне назначения ИАПФ (эналаприл, лизиноприл, каптоприл, рамиприл) и других препаратов для лечения ХСН (диуретики, дигиталис, бета-блокаторы,

спиронолактон)

Результаты: первичный исход (кардиоваскулярная смерть или потребность в госпитализации в связи с обострением ХСН) отмечен у 38% больных группы кандесартана и 42% - группы плацебо (p=0,011). Кандесартан достоверно уменьшал каждый из компонентов первичных точек

18.CHARM-Alternative

Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity – Alternative

J Card Fail 1999; V.5: 276-282

Lancet 2003; V.362: 772-776

Цель: оценить возможность APA II кандесартана улучшить клинические исходы (кардиоваскулярная смерть или госпитализации, связанные с обострением СН) у пациентов с ХСН и сниженной систолической функцией левого желудочка, не леченных ИАПФ в связи с предшествующей непереносимостью

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование параллельных групп

Продолжительность наблюдения: в среднем 33,7 месяцев

Пациенты: 2028 пациентов (1013 — кандесартан, 1015 — плацебо), средний возраст — 66 лет с симптомами СН II-IV NYHA, $\Phi B < 40\%$ и непереносимостью ИАП Φ

Лечение: кандесартан, титровавшийся до 32 мг в день, либо плацебо на фоне терапии СН, включавшей диуретики, дигиталис, бета-блокаторы и спиронолактон

92

Результаты: комбинированная первичная точка отмечена у 33% пациентов группы кандесартана и 40% - группы плацебо (р < 0,0004)

19.CHARM-Preserved

Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity – Preserved

J Card Fail 1999; V.5: 276-282

Lancet 2003; V.362: 771-781

Цель: оценить возможность APA II кандесартана улучшить клинические исходы (кардиоваскулярная смерть и госпитализации, связанные с обострением СН) у больных ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка **Дизайн:** рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование параллельных групп

Продолжительность наблюдения: в среднем 36,6 месяцев

Пациенты: 3023 пациента (1514 — кандесартан, 1509 - плацебо), средний возраст 67 лет, имевших в анамнезе госпитализации, связанные с кардиологическими причинами, XCH II-IV NYHA и Φ B > 40%

Лечение: кандесартан, титровавшийся до 32 мг в день, либо плацебо на фоне терапии ХСН (диуретики, дигиталис, бета-блокаторы, спиронолактон). ИАПФ не назначались, но позже были назначены определенной группе пациентов

Результаты: комбинированная первичная точка наблюдалась у 22% пациентов группы кандесартана и 24% - группы плацебо (p=0,118). Частота кардиоваскулярной смерти не различалась между группами, но частота госпитализаций, связанных с обострением ХСН была ниже в группе кандесартана (p=0,017)

20.CIBIS I

Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study

(Изучение бисопролола при сердечной недостаточности)

J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 Suppl 5: S158-163

Circulation 1994; V.90: 1765-1773

Цель: оценить влияние на смертность лечения бисопрололом больных сердечной недостаточностью

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: 2 года

Пациенты: 641 пациент с XCH III-IV NYHA и $\Phi B < 40\%$

Лечение: бисопролол 1,25-5 мг в день с достижением целевой дозы в течение месяца, либо плацебо; диуретик, ИАПФ (90%). дигиталис и амиодарон назначались по показаниям в сроки 6 недель -2 месяца от включения

Результаты: пациенты, получавшие бисопролол, достоверно реже госпитализировались по поводу сердечной недостаточности, чем получавшие плацебо (61 против 90; p < 0.01). Уменьшение ФК СН на один класс отмечено у 21% больных в группе бисопролола и у 15% в группе плацебо (p=0.04). Но между двумя группами не было достоверной разницы по показателю смертности, частоте внезапной смерти и смерти, связанной с желудочковой тахикардией или фибрилляцией

21.CIBIS II

Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II

(Бисопролол при сердечной недостаточности II)

Fundam Clin Pharmacol 1997; 11: 138-142

Lancet 1999; V.353: 9-13

Circulation 1999; 100 Suppl I:I- 297

Цель: оценить влияние бисопролола на снижение общей смертности при ХСН.

Вторичная цель – оценить эффективность препарата в отношении

кардиоваскулярной смертности, госпитализаций и возможность окончательной отмены лечения

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: 1,3 года в среднем

Пациенты: 2647 пациентов (1327 — бисопролол, 1320 — плацебо) СН III-IV NYHA с Φ B < 35%, средний возраст 61 год

Лечение: бисопоролол 1,25 – 10 мг в день, либо плацебо на фоне традиционного лечения СН (диуретики, ИАПФ, другие вазодилататоры)

Результаты: общая смертность была ниже в группе бисопролола по сравнению с плацебо (11,8% против 17,3%; p < 0,0001). Госпитализации по поводу любых причин (p=0,0006), кардиоваскулярная смертность (p=0,0049) и их комбинированный показатель (p=0,0004) были достоверно ниже в группе бисопролола, чем в группе плацебо. Вероятность общей смертности (p=0,01), кардиоваскулярной смертности (p=0,02) и снижения сократимости (p=0,006) была достоверно ниже у женщин, чем у мужчин

22.CIBIS III

Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure with Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared with the Opposite Sequence

(Влияние начальной терапии бисопрололом с последующим назначением эналаприла на выживаемость и госпитализации у больных XCH по сравнению с обратной последовательностью назначений)

Circulation 2005; 112: 2426-35

Цель: сравнение эффективности инициального лечения ХСН бисопрололом, затем эналаприлом в отношении влияния на выживаемость и госпитализации у больных ХСН

Дизайн: рандомизированное открытое исследование параллельных групп

Продолжительность наблюдения: в среднем – 1,22 года

Пациенты: 1010 больных в среднем возрасте 72,4 года с ХСН ІІ-ІІІ NYHA, ФВ<35%, не получавшие ИАПФ, бета-блокаторы, или АРА ІІ

Лечение: Бисопролол, титруемый до 10 мг/д 6 месяцев, либо эналаприл, титруемый до 10 мг 2 раза в день 6 месяцев, затем их комбинация в течение 6-24 месяцев

Результаты. У пациентов старше 65 лет с XCH NYHA II-III и ФВ ≤35% начало терапии XCH с бисопролола достоверно превосходит начало терапии с эналаприла по снижению случаев внезапной смерти в течении первого года. Достоверные различия в количестве случаев внезапной смерти между двумя стратегиями терапии сохранялись после шести месяцев комбинированной терапии. Бисопролол также безопасен, как ИАПФ при использовании в качестве монотерапии в начальной стадии лечения XCH

23.COMPASS

Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies Сердечно-сосудистые последствия у пациентов, использующих антикоагулянты

Цель: сопоставить безопасность трех терапевтических стратегий ATT у пациентов со стабильной коронарной болезнью или заболеванием периферических артерий

Дизайн: проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование III фазы

Продолжительность наблюдения: 23 месяца

Пациенты: 27,395 пациентов со стабильным атеросклеротическим сосудистым заболеванием (ишемическая болезнь сердца или заболевания периферических артерий)

Лечение: 1-я группа - ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день плюс аспирин 100 мг в день; 2-я группа - ривароксабан 5 мг два раза в день, 3-я группа аспирин 100 мг

Результаты: применение ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в день вместе с аспирином 100 мг показало значительное снижение смертности от сердечнососудистых заболеваний (1,7% против 2,2%; p=0,02) и смерти по любой другой причине (3,4% против 4,1%; p=0,01) у пациентов со стабильной коронарной болезнью или ЗПА. Комбинированная терапия также уменьшила количество серьезных побочных эффектов со стороны конечностей, включая ампутацию

24.CONSENSUS

Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study

(Кооперативное северное исследование влияния эналаприла на выживаемость)

N Engl J Med 1987; V.316: 1429-1435

Circulation 1990; V.82: 1730-1736

Am J Cardiol 1990; V.66: 40D-45D

Am J Cardiol 1992; V.69: 103-107

Цель: изучить влияние эналаприла при добавлении его к традиционной терапии на смертность при тяжелой ЗСН. Изучить активность гормонов, связанных с кардиоваскулярной функцией и гормональный ответ при назначении ИАПФ

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: в среднем 188 дней

Пациенты: 253 пациента (127 – эналаприл, 126 – плацебо), средний возраст 70 лет NYHA IV

Лечение: эналаприл от 2,5 до 20 мг в день, либо плацебо на фоне назначения диуретиков (100%), дигиталиса (94%), вазодилататоров (50%). Другие ИАПФ не назначались

Результаты: в конце исследования смертность была снижена на 27% в группе эналаприла по сравнению с группой плацебо (p=0,003). Не было различий в частоте внезапной смерти. В группе эналаприла обнаружено достоверное уменьшение ФК NYHA и уменьшение размеров сердца. Снижение смертности имело позитивную корреляцию с уровнем ангиотензина II (p<0,05), альдостерона (p=0,003), норадреналина (p<0,001), адреналина (p=0,001), натрийуретического фактора (p=0,003)

25.COPERNICUS

Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival Trial

(Проспективное кумулятивное рандомизированное исследование выживаемости при назначении карведилола)

Cardiovasc Drugs Ther 1999; V.13: 24

N Engl J Med 2001; V.344: 1651-1658

Цель: оценить влияние бета-блокатора карведилола на смертность у больных тяжелой СН

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: 10,4 месяцев в среднем

Пациенты: 2289 пациентов (1156 — карведилол, 1133 — плацебо) с симптомной СН и Φ B < 25%

Лечение: карведилол от 3,125 до 25 мг 2 раза в день, либо плацебо на фоне стандартной терапии СН

Результаты: общий риск смерти в течение года был 11,4% в группе карведилола и 18,5% в группе плацебо (p=0,0014)

26. DAPA-CKD trial

Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease Дапаглифлозин и предотвращение неблагоприятных исходов при хронической болезни почек

Wheeler DC et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. Nephrol Dial Transplant. 2020 Oct 1;35(10):1700-1711. doi: 10.1093/ndt/gfaa234. PMID: 32862232; PMCID: PMC 7538235.

Цель: оценка эффективности дапаглифлозин в дозе 10 мг по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП 2—4-й стадии с повышенной экскрецией альбумина с мочой независимо от наличия СД 2 типа

Дизайн: многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование параллельных групп III фазы

Продолжительность наблюдения: 2,4 года

Пациенты: 4304 пациента в среднем возрасте 61,8 лет, в том числе 67,5% с СД 2 типа

Лечение: дапаглифлозин 10 мг 1 раз в день vs плацебо в дополнение к стандартной терапии

Результаты: снижение ухудшения функции почек и уменьшение смерти от почечной недостаточности - на 44%; уменьшение смертей от всех причин - на 31%; уменьшение госпитализаций по причине сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти - на 29%. Показано что дапаглифлозин снижает риск почечной недостаточности, кардиоваскулярной смерти, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и общей смертности у больных ХБП независимо от наличия СД 2 типа

27. DAPA-HF

Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction

Дапаглифлозин у больных сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1995–2008.

Цель: оценить возможности дапаглифлозина в сравнении с плацебо у пациентов с СНнФВ

Дизайн: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование параллельных групп

Продолжительность наблюдения: 3 года

Пациенты: 4744 (возраст старше 18 лет, NYHA II-IV, Φ B < 40%, NT-proBNP > 400 pg/mL при госпитализации в последние 12 месяцев, или > 600 pg/mL при отсутствии госпитализации)

Лечение: дапаглифлозин 10 мг в день vs плацебо в дополнении к стандартной терапии

Результаты: дапаглифлозин в качестве дополнения к стандартному лечению снижает как сердечно-сосудистую смертность, так и частоту случаев ухудшения течения сердечной недостаточности с низкой ΦB независимо от наличия сахарного диабета (16,3% vs 21,2%; p<0,001)

28.DELIVER

Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Preserved Ejection Fraction Heart Failure

Оценка дапаглифлозина в улучшении жизни пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Williams DM, Evans M. Dapagliflozin for heart failure with preserved ejection fraction will the DELIVER Study deliver? Diabetes Ther 2020;11:2207–19

Цель: оценить влияние дапаглифлозина на кардиоваскулярные исходы у больных СНсФВ

Пациенты: 6263 больных ХСН (возраст > 40 лет, NYHA II-IV, ФВ >40% при доказательствах структурных изменений миокарда и повышенных значениях NT-proBNP. Первичная комбинированная конечная точка - внеплановая госпитализация, острая декомпенсация СН, ССС

Дизайн исследования: международное многоцентровое двойное слепое исследование параллельных групп III фазы

Лечение: дапаглифлозин 10 мг в день vs плацебо на фоне стандартной терапии **Результаты:** первичная конечная точка зарегистрирована у 16,4% пациентов в группе дапаглифлозина и у 19,5% - в группе плацебо (р<0,001). Прогрессирование СН было у 11,8% vs 14,5%; ССС зарегистрирована − у 7,4 vs 8,3% в группах дапаглифлозина и плацебо соответственно. Результаты оказались идентичными при фракции выброса более, либо менее 60% и не зависели от наличия сахарного диабета. Частота НЯ не различалась в обеих группах

29.DIG

Digitalis Investigation Group Trial

(Исследование дигиталиса)

Control Clin Trials V.1996; 17: 77-97

N Engl J Med 1997; V.336: 525-533

Цель: оценить влияние дигоксина на общую смертность у больных с симптомной СН при синусовом ритме и $\Phi B < 45\%$

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: до 5 лет

Пациенты: 7788 пациентов (3397 — дигоксин, 3403 - плацебо) с $\Phi B < 45\%$

Лечение: дигоксин, либо плацебо на фоне ИАП Φ с $\Phi B < 45\%$ и других препаратов, используемых для лечения СН

Результаты: дигоксин не уменьшал общую смертность по сравнению с плацебо (34,8% и 35,1%). Однако, дигоксин уменьшил число госпитализаций в

целом и связанных с обострением СН (р < 0,001)

30.ELITE

Evaluation of Losartan in The Elderly

(Оценка лозартана у пожилых)

Lancet 1997; V.349: 747-752

Цель: оценить влияние APA II лозартана на безопасность и эфективность

лечения СН в сравнении с ингибитором АПФ каптоприлом у пожилых

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое контролируемое исследование

параллельных групп

Продолжительность наблюдения: 48 недель

Пациенты: 722 пациента (352 – лозартан, 370 – каптоприл) в возрасте старше

65 лет с CH II-IV NYHA, $\Phi B < 40\%$, не получавших ранее ИАП Φ

лозартан, титровавшийся до 50 мг в день, или каптоприл, Лечение:

титровавшийся до 50 мг 3 раза в день

Результаты: в обеих группах оказалась одинаковой частота повышения уровня сывороточного креатинина (10,5%). Прекращение терапии из-за побочных эффектов отмечено у 12,2% пациентов в группе лозартана и у 20,8% в группе каптоприла (р=0,002). Смерть и/или госпитализации, связанные с СН,

обнаружены в 9,4% в группе лозартана и в 13,2% в группе каптоприла (р=0,075)

31.ELITE II

Evaluation of Losartan in The Elderly II

(Оценка лозартана у пожилых II)

J Card Fail 1999; V.5: 146-154

Lancet 2000; V.355: 1582-1587

102

Цель: сопоставить эффекты лозартана и каптоприла в отношении общей смертности и вторичных точек – внезапной смерти и/или успешной реанимации после остановки сердца у больных с симптомной сердечной недостаточностью **Дизайн:** рандомизированное, двойное слепое исследование параллельных групп

Продолжительность наблюдения: в среднем 1,5 года

Пациенты: 3152 пациентов (1578 — лозартан, 1574 - каптоприл) старше 60 лет с симптомной CH II-IV NYHA и Φ B < 40%

Лечение: лозартан от 12,5 до 50 мг в день или каптоприл от 12,5 до 50 мг 3 раза в день

Результаты: не было достоверной разницы в общей смертности (17,7% и 15,9% соответственно; p=0,16), внезапной смерти и успешной реанимации после остановки сердца (9,0% и 7,3% соответственно; p=0,08) в группах лозартана и каптоприла

32. EMPEROR Preserved trial

Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Исходы приема эмпаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction - EMPEROR-Preserved (acc.org)/ Aug 27, 2021/https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2021

Цель: изучение исходов у пациентов с XCH и сохраненной фракцией выброса на фоне приема эмпаглифлозина

Дизайн: многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование параллельных групп 3 фазы

Продолжительность наблюдения: 26 месяцев

Пациенты: 5988 больных старше 18 лет с/без СД); ХСН NYHA II-IV с ФВ >40% и NT-proBNP> 300 pg/ml

Лечение: стандартная терапия + эмпаглифлозин 10 мг в сутки vs стандартная терапия + плацебо

Результаты: Значимое снижение риска ССС и госпитализации по причине СН на 21% (13.8% vs 17.1%) у пациентов с ХСНсФВ на фоне приема эмпаглифлозина по сравнению с плацебо

33.EMPEROR Reduced

Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Исходы приема эмпаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса

Packer M, Anker SD, Butler J. et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020;383:1413–24

Цель: изучить эффективность и безопасность эмпаглифлозина в сравнении с плацебо на фоне рекомендованной медикаментозной терапии у больных СНнФВ

Дизайн: рандомизированное двойное слепое исследование III фазы

Продолжительность наблюдения: 16 месяцев

Пациенты: 3730 (возраст старше 18 лет, NYHA II-IV, $\Phi B < 40\%$, NT-proBNP - 600- 5000 pg/mL в зависимости от ΦB)

Лечение: эмпаглифлозин 10 мг в день в сравнении с плацебо на фоне рекомендованной терапии

Результаты: прием эмпаглифлозина ассоциирован с значимым снижением относительного риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса на фоне

стандартной терапии 19,4% vs 24,7% p<0,001) независимо от наличия сахарного диабета

34.EUROPA

European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease

(Европейское исследование уменьшения кардиологических событий у больных стабильной ИБС при применении периндоприла)

Eur Heart J 1998; 19 Suppl: 52-5

Lancet 2003; 362: 782-8

Цель: Оценить, насколько периндоприл снижает КВР у больных стабильной ИБС без симптомов сердечной недостаточности

Дизайн: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование параллельных групп

Продолжительность наблюдения: в среднем – 4,2 года

Пациенты: 12218 больных в среднем возрасте 60 лет с документированной ИБС, не подвергавшиеся реваскуляризации

Лечение: периндоприл 8 мг/д, либо плацебо

Результаты. Комбинированная первичная точка: КВС, нефатальный ИМ, либо остановка сердца с успешной реанимацией имела место у 8% больных, получавших периндоприл и у 9,9%, получавших плацебо (P=0,0003)

35.FIDELIO-DKD

Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes Влияние финеренона на исходы хронической болезни почек при диабете 2 типа Bakris GL et. Al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020 Dec

3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33264825

Цель: оценить эффективность и безопасность финеренона в сравнении с плацебо в отношении снижения прогрессирования диабетического поражения почек и развития почечной недостаточности

Дизайн: двойное слепое исследование параллельных групп

Продолжительность наблюдения: 2,6 лет

Пациенты: 5734 больных сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек

Лечение: финеренон 10 (20) мг в сутки vs плацебо

Результаты: У пациентов с ХБП и СД 2 типа лечение финереноном приводило к снижению риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо (P = 0.001)

36.FIGARO-DKD

Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial

Финеренон снижает риск возникновения сердечной недостаточности у пациентов с хронической болезнью почек и диабетом 2 типа: анализ исследования FIGARO-DKD

Filippatos G. et al. FIGARO-DKD Investigators. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. Circulation. 2022 Feb 8;145(6):437-447. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057983. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34775784; PMCID: PMC8812430

Цель: оценить эффективность применения финеренона в снижении риска возникновения сердечной недостаточности у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа

Пациенты: 7437 больных СД 2 типа с рСКФ 25-90 мл/мин/1,73м2 или креатинином от выше 300 мг/г и рСКФ \geq 60 мл/мин/1,73м2 без симптоматической СН со сниженной фракцией выброса

Лечение: финеренон 10 (20) мг в сутки vs плацебо

Продолжительность наблюдения: 3,4 года

Результаты: первичная точка (время до ССС, нефатального инфаркта миокарда, нефатального мозгового инсульта или госпитализации по поводу сердечной недостаточности) при приеме фенеренона (12,4%) была на 13% ниже по сравнению с плацебо (14,2%), p=0,03

37.HOPE

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study

(Исследование оценки профилактики кардиологических исходов)

Can J Cardiol 1996; V.12: 127-137

N Engl J Med 2000; V.342: 154-160

Цель: оценка влияния рамиприла и/или витамина Е на снижение сердечнососудистой заболеваемости и смертности у пациентов высокого риска. Первичные точки: ИМ, смерть или инсульт. Вторичные точки: острая ишемия миокарда, стеноз артерии й или выраженная нефропатия

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах

Продолжительность наблюдения: в среднем 4,5 года

Пациенты: 9541 пациент старше 55 лет с одним из следующих заболеваний: перенесенный ИМ, стенокардия, ангиопластика в анамнезе, заболевания периферических сосудов, ЦВЗ, СД с дополнительными ФР

Лечение: рамиприл 2,5-10 мг в день + витамин Е 400 мг в день (плацебо), или плацебо

Результаты: конечная точка достигнута в 14,0% в группе рамиприла и в 17,8% в группе плацебо (p=0,001), в т.ч. в группе рамиприла снизилась частота ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смертности (p=0,001). Витамин Е не снизил частоту конечных точек по сравнению с плацебо (p=0,33). Также витамин Е не влиял на частоту сердечно-сосудистых осложнений и нефропатии у пациентов с СД

38.HOT

Hypertension Optimal Treatment Study

(Оптимальное лечение гипертензии)

Blood Press 1993; V.2: 62-68

Lancet 1998; V.351: 1755-1762

Цель: определение оптимального целевого ДАД у пациентов с АГ, получавших антигипертензивную терапию. Выявление взаимосвязи основных ССЗ с тремя уровнями ДАД (90, 85 и 80 мм рт.с.). изучение влияния малых доз аспирина в комбинацией с АГП на частоту развития основных ССО

Дизайн: рандомизированное проспективное открытое исследование

Продолжительность наблюдения: в среднем 3,8 лет

Пациенты: 18790 пациентов 50-80 лет

Лечение: первый этап — фелодипин 5 мг в день; второй — добавление малых доз ИАПФ (ББ); третий — увеличение дозы фелодипина до 10 мг в день; четвертый - увеличение дозы ИАПФ и ББ; пятый - добавление диуретика. По АСК (75 мг) — дополнительная рандомизация

Результаты: минимальный риск развития ССО наблюдался при средних значениях ДАД 82,6 и САД 138,5 мм рт.ст. Минимальный риск смерти от ССЗ наблюдался при средних значениях ДАД 86,5 и САД 138,8 мм рт.ст. Низкие дозы АСК снижали частоту развития основных ССО (p=0,03) без влияния на

смертность от ССЗ и общую смертность. Активное снижение ДАД было особенно целесообразно у пациентов с СД

39. IDNT

Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial

(Ирбесартан при диабетической нефропатии)

N Engl J Med 2001; V.345; N12: 851-860

Цель: изучение влияния APA II ирбесартана и БМКК амлодипина на прогрессирование нефропатии у пациентов с СД 2 типа независимо от степени снижения АД

Дизайн: проспективное рандомизированное двойное слепое исследование

Продолжительность наблюдения: 2,6 года

Пациенты: 1715 пациентов 30-70 лет с АД 135/85 мм рт.ст., протеинурией 900 мг/сут, креатинином 1,0-3,0 мг/дл у женщин и 1,2-3,0 мг/дл у мужчин

Лечение: пациенты были рандомизированы в 3 группы: ирбесартан 75-300 мг; амлодипин 2,5-10 мг и плацебо. Для достижения целевого АД (135/85 мм рт.ст.) использовались антигипертензивные препараты других групп. Первичные конечные точки: удвоение уровня креатинина и терминальная стадия ХПН. Вторичные точки: смерть от ССЗ, несмертельный ИМ, госпитализация по поводу СН, цереброваскулярные осложнения

Результаты: в группе плацебо АД оказалось выше (p=0,001). Частота первичных точек в группе ирбесартана была ниже на 20% (p=0,02) чем в группе плацебо и на 23% (p=0,006) чем в группе амлодипина. Риск развития смертельных исходов от любых причин в трех группах достоверно не различался

40.LIFE

Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension

(Назначение лозартана для уменьшения конечных точек при гипертензии)

Lancet 2002; V.359: 995-1003

Цель: сравнение влияния лозартана и атенолола на заболеваемость и

смертность от ССЗ у больных АГ с ГЛЖ

Дизайн: рандомизированное двойное слепое исследование

Продолжительность наблюдения: в среднем 4,8 лет

Пациенты: 9193 пациента 55-80 лет с АГ и ГЛЖ, подтвержденной при ЭКГ-

исследовании

Лечение: лозартан 50 мг в сутки, или плацебо / атенолол 50 мг в сутки, или плацебо с добавлением гидрохлортиазида 12,5 мг в сутки через 2 месяца и возможным удвоением доз лозартана (атенолола) через 4 месяца для достижения целевого АД. Средние дозы лозартана составили 82 мг в сутки;

атенолола – 79 мг в сутки

Результаты: СА снизилось примерно в равной степени в обеих группах. Смертность от СС3: 4% в группе лозартана и 5% в группе атенолола (p=0,2); инсульт развился в 5 и 7% случаев соответственно (р=0,001). ИМ развился в 4% в обеих группах. Общая смертность составила 8 и 9% соответственно (р=0,1). Впервые выявленный СД реже отмечался в группе лозартана (р=0,001). Также в группе лозартана отмечено большее снижение показателей ГЛЖ по ЭКГ

(p=0,0001)

41.MERIT-HF

Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure

(Рандомизированное исследование Метопролола CR/XL при сердечной

недостаточности)

Am J Cardiol 1997; V.80 Suppl 9B: 54J-8J

Lancet 1999; V.353: 2001-2007

JAMA 2000; V.283: 1295-1302

110

Цель: изучить влияние метопролола сукцината медленного высвобождения при его добавлении к стандартной терапии на общую смертность при ХСН и оценить частоту госпитализаций и других клинических событий

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: 1 год

Пациенты: 3991 пациент (1990 — метопролол, средний возраст 63,9 лет, 2001 — плацебо, средний возраст — 63,7 лет с NYHA II-IV и Φ B < 40%

Лечение: Метопролол CR/XL от 25 до 200 мг в день, либо плацебо на фоне стандартной терапии XCH

Результаты: общая смертность была достоверно ниже в группе метопролола, чем в группе плацебо (7,2% против 11,0%; p=0,0009). Также в группе метопролола были реже кардиоваскулярная смерть (p=0,00003), смерть от прогрессирования СН (p=0,0023) и внезапная смерть (p=0,0002)

42.ONTARGET

Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial Глобальное исследование конечных точек при назначении телмисартана, или его комбинации с рамиприлом

Am Heart J 2004; 148: 52-61

N Engl J Med 2008; 358: 1547-59

Цель: сравнить эффект телмисартана, рамиприла и их комбинации у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных событий

Дизайн: рандомизированное двойное слепое исследование параллельных групп

Продолжительность наблюдения: в среднем – 56 месяцев

Пациенты: 25620 больных в среднем возрасте 66 лет с ИБС, болезнями периферических артерий, ЦВЗ, или СД с поражением органов-мишеней

Лечение: телмисартан 80 мг/д, рамиприл 5-10 мг/д, или оба препарата

Результаты: частота достижения конечной комбинированной почечной точки была сопоставима в группе телмисартана и рамиприла. Снижение сердечнососудистой смертности и основных сердечно-сосудистых осложнений было эффективно подтверждено конечными сосудистыми точками

43.ORION 10

A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial to Evaluate the Effect of 300 mg of Inclisiran Sodium Given as Subcutaneous Injections in Subjects With Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) and Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)

Плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование по оценке эффекта 300 мг инклизирана натрия, вводимого в виде подкожных инъекций, у пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АСССЗ) и повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности

Ray KK et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18.

Цель: оценить эффект инклизирана, вводимого подкожно, у пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием и повышенным уровнем XC ЛПНП

Дизайн: двойное слепое рандомизированное исследование

Продолжительность наблюдения: 18 месяцев

Пациенты: 1561 пациент (средний возраст 66 лет, 30% - женщины, 42% - СД)

Лечение: инклизиран vs плацебо вводились на 1, 90, 270 и 450-е сутки

Результаты: через 510 дней наблюдения XC ЛПНП в группе инклизирана снизился на 56%, в группе плацебо — на 1% (р < 0.0001). Частота серьезных

побочных эффектов в группе инклизирана составила 22%, в группе плацебо – 26%

44.PARADIGM-HF

Prospective Comparison of ARNI With ACEi to Determine Impact on Global Mortality and Morbility in Heart Failure

Проспективное сравнительное исследование АРНИ с ИАПФ для определения влияния на общую смертность и заболеваемость сердечной недостаточностью Balmforth C et al. Outcomes and Effect of Treatment According to Etiology in HFrEF: An Analysis of PARADIGM-HF. JACC Heart Fail. 2019 Jun;7(6):457-465. doi: 10.1016/j.jchf.2019.02.015. Epub 2019 May 8. PMID: 31078482.

Цель: сравнение влияния АРНИ (валсартан/сикубитрил) и ИАПФ эналаприла на смертность и кардиоваскулярные исходы у больных СНнФВ

Пациенты: 8442 больных XCH (возраст > 18 лет, NYHA II-IV, Φ B <35%, NT-proBNP при предыдущих госпитализациях > 400 pg/mL, или текущий 600 > pg/mL)

Дизайн исследования: двойное слепое рандомизированное исследование **Лечение:** валсартан/сикубитрил 200 мг 2 раза в день, либо эналаприл 10 мг 2 раза в день в дополнение к рекомендованной терапии

Результаты: валсартан/сикубитрил превосходит эналаприл в снижении риска смерти и госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью со сниженной ФВ (<0,001)

45.PARAGON-HF

Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbility and Mortality in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction

Эффективность и безопасность LCZ696 по сравнению с валсартаном в отношении заболеваемости и смертности пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1609–20

Цель: оценить эффект сакубитрил/валсартана в сравнении с валсартаном на уменьшение кардиоваскулярной смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у больных СНсФВ

Пациенты: 4822 больных XCH (возраст > 50 лет, NYHA II-IV, $\Phi B > 45\%$, NT-proBNP > 200 pg/mL; при $\Phi \Pi$ NT-proBNP > 600 pg/mL)

Дизайн исследования: многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование параллельных групп III фазы

Лечение: сакубитрил/валсартан 200 мг 2 раза в день, либо валсартан 160 мг в день

Результаты: Применение сакубитрил/валсартан снизило комбинированную конечную точку (общее число госпитализаций и сердечно-сосудистая смерть) на 13% без статистической значимости (p=0,056). Наибольшие эффекты были получены у пациентов с ФВ 45-57% и у женщин

46.PIONEER AF PCI

PIONEER AF-PCI - Antithrombotics in patients with AF after PCI

Антитромботические препараты у пациентов с ФП после ЧКВ

Gibson CM, et al. "Prevention of bleeding in patients with AF undergoing PCI". *The New England Journal of Medicine*. 2016. epub 2016-11-14:1-12

Цель: сопоставить безопасность трех терапевтических стратегий антитромботической терапии (ATT) у больных с ФП после ЧКВ

Дизайн: рандомизированное открытое исследование в параллельных группах

Продолжительность наблюдения: 12 месяцев

Пациенты: 2124 человека

Лечение: 1- группа: ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки (или 10 мг 1 раз в сутки при умеренным нарушением функции почек) + клопидогрел (или прасугрел или тикагрелор); 2 группа: ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки + двойная антиагрегантная терапия (ДААТ), состоящая из низких доз АСК и клопидогрела (прасугрел или тикагрелор), затем ривароксабан по 15 мг 1 раз в сутки (или 10 мг 1 раз в сутки при умеренным нарушением функции почек) в сочетании с низкими дозами АСК; 3 группа: тройная терапия, состоящая из АВК; целевое МНО 2,0–3,0 + ДАТТ (аналогично группе 2)

Результаты: риск клинически значимого кровотечения на фоне терапии был на 41% ниже в группе пациентов, получавших 2-компонентную АТТ (ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки и клопидогрел) в сравнении со стандартной 3-компонентной терапией (р<0,001) на протяжении 12 мес. В группе терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ДАТТ отмечалось снижение частоты клинически значимых кровотечений на 37% в сравнении с группой тройной терапии (ОР 0,63; 95% ДИ 0,50–0,80; р<0,001). Наблюдалась сходная частота эффективности (смерть от сердечно-сосудистого события, ИМ, инсульта и ТС)

Ограничение: масштаб исследования не позволил выявить статистическую значимость в отношении эффективности проводимой терапии. Вторичный анализ показал, что эффективность каждой из двух доз ривароксабана была сопоставима со стандартной терапией, как уже указывалось выше. Число вторичных конечных точек эффективности в этом исследовании было небольшим, что не позволило окончательно установить превосходство одной из стратегий лечения. Для получения статистически значимых различий между группами лечения размер выборки должен был достигать 13 598 пациентов в каждой группе

47.RALES

Randomized Aldactone Evaluation Study

(Рандомизированное исследование по оценке альдактона)

Eur Heart J 1995; 16 Suppl N: 107-110

Цель: оценить достоинства добавления спиронолактона к терапии ИАПФ

больных СН

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое

исследование

Продолжительность наблюдения: в среднем 12 месяцев

Пациенты: 200 пациентов с СН и ФВ < 40%, получавших терапию ИАПФ,

петлевыми диуретиками и возможно - дигоксином

Лечение: альдактон 12,5, 25, 50 или 75 мг в день, либо плацебо

Результаты: добавление спиронолактона к текущей терапии способствовало

дозозависимому фармакологическому эффекту, уже начиная с малых доз.

Эффект проявлялся в снижении уровня ПНУФ, уменьшении активности

ренина плазмы и уровня альдостерона мочи. Случаи гиперкалиемии

обнаружены при назначении спиронолактона в дозах 50-75 мг в день

48.PROGRESS

Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study

(Защита с помощью периндоприла от повторных инсультов)

Lancet 2001; V.358: 1033-1041

Цель: оценка эффективности и безопасности снижения АД ингибитором АПФ

периндоприлом и диуретиком индапамидом у пациентов, перенесших инсульт

или ТИА

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое

исследование

Продолжительность наблюдения: в среднем 3,9 лет

Пациенты: 6105 пациентов, перенесших инсульт (ТИА) в течение последних 5

лет

Лечение: группа активной терапии (периндоприл с/без индапамидом) и плацебо-группа с/без индапамидом

Результаты: инсульты наблюдались в 10% в группе активной терапии и в 14% в группе плацебо (р < 0,0001). Не было различий между группами по показателям общей смертности, смертности от ССЗ и от других причин. Основные сосудистые осложнения развились у 20,7% пациентов, получавших двойное плацебо и у 13,1% получавших периндоприл + индапамид. Снижение риска развития инсульта и основных ССО сопоставимо у пациентов с АГ и нормотонией. Комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом снижает риск развития инсультов и основных ССО у пациентов с/без АГ с анамнезом инсульта или ТИА

49.REAL-CAD

High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial

Высокие дозы питавастатина по сравнению с низкими дозами у японских пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Цель: оценить эффективность и безопасность высоких доз питавастатина по сравнению с низкими дозами у японских пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Дизайн: проспективное многоцентровое рандомизированное исследование

Продолжительность наблюдения: 3,9 года

Пациенты: 13 054 японских пациентов со стабильной ИБС. Средний возраст - 68 лет; 83% мужчины

Лечение: питавастатин 4 мг/сут; (n=6526) vs питавастатин 1 мг/сут; (n=6528)

Результаты: терапия питавастатином в высоких дозах (4 мг/сут) по сравнению с низкими дозами (1 мг/сут) значительно снижала частоту сердечно-сосудистых событий (p=0,01). Частота серьезных нежелательных явлений была низкой в обеих группах

50.RE-DUAL PC

Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation Двойная антитромботическая терапия с применением дабигатрана после ЧКВ при фибрилляции предсердий

Cannon CP, et al. "Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation". The New England Journal of Medicine. 2017. 377(16):1513-1524

Цель: сопоставить безопасность трех терапевтических стратегий ATT у больных ФП после ЧКВ

Дизайн: рандомизированное открытое исследование в параллельных группах III фазы

Продолжительность наблюдения: 14 месяцев

Пациенты: 2725 пациентов с ФП, перенесших ЧКВ с имплантацией стента. ЧКВ в 50% случаев выполнялось по поводу ОКС, в 50% случаев были плановыми

Лечение: 1-я группа - дабигатран 110 мг 2 раза в сутки и блокатор рецепторов Р2Y12 (клопидогрел или тикагрелор); 2-я группа - дабигатран 150 мг 2 раза в сутки и блокатор рецепторов Р2Y12; 3-я группа - варфарин и ДАТТ

Результаты: применение дабигатрана в сочетании с блокатором рецепторов Р2У12 пациентам с ФП, перенесшим ЧКВ и стентирование КА в сравнении со стандартной АТТ является более безопасным (р<0,001), при сопоставимой эффективности (р=0,005). Обращает на себя внимание увеличение частоты ИМ и тромбоза стентов в группе дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки в сравнении с группой варфарина, которое, тем не менее, не достигло границ достоверности

Ограничения РКИ RE-DUAL PCI: во время проведения исследования были внесены изменения в протокол, согласно которым было включено меньшее количество пациентов, чем планировалось изначально, что ограничило возможности проверки эффективности терапии в зависимости от дозы

дабигатрана; дизайн исследования не позволяет выявить вклад пропуска приема ACK и типа антикоагулянта в группах двойной и тройной ATT

51.RE-LY

Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy

Рандомизированная оценка длительно проводимой антикоагулянтной терапии

Am Heart J 2009; 157: 805-10

N Engl J Med 2009; 361: 1139-51

Цель: сравнить эффекты двух доз дабигатрана и варфарина в отношении возникновения инсультов и системных эмболий у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий

Дизайн: рандомизированное открытое (варфарин), слепое (дабигатран) исследование

Продолжительность наблюдения: в среднем 2,0 года

Пациенты: 18113 больных (6015 – дабигатран 110 мг, 6076 – дабигатран 150 мг, 6022 – варфарин) в среднем возрасте 71 год с ФП и имеющие, как минимум, одно из следующего: предшествующий инсульт, или ТИА, ФВ<40%, симптомная ХСН NYHA>II в предшествовавшие 6 месяцев, либо возраст 75 лет, или 65-74 лет плюс СД, АГ или ИБС

Лечение: дабигатран 110 или 150 мг 2 раза в день, или варфарин в дозе, необходимой для достижения МНО 2-3. Сопутствующая терапия: АСК или другие антитромбоцитарные препараты по усмотрению врача

Результаты: Доза 150 мг по сравнению с варфарином вызвала статистически значимое уменьшение частоты инсультов/системных эмболий; статистически значимое уменьшение частоты геморрагических инсультов; статистически значимое уменьшение частоты ССС; сопоставимую частоту больших кровотечений; статистически значимое уменьшение общей частоты кровотечений, жизнеугрожающих кровотечений внутричерепных кровоизлияний. Доза 110 мг сравнению с варфарином вызвала ПО

сопоставимую частоту инсультов/системных эмболий; статистически значимое уменьшение частоты геморрагических инсультов; статистически значимое уменьшение частоты больших кровотечений; уменьшение общей частоты кровотечений, жизнеугрожающих кровотечений и внутричерепных кровоизлияний

52.RENAAL

Reduction of End Points In Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus with Angiotensin II Antagonist Losartan

(Регресс конечных точек при ИНЗСД под влиянием APA II лозартана)

N Engl J Med 2001; V.345: 861-869

Цель: изучение влияния лозартана на риск развития ССЗ и смерти от них, а также на протеинурию и скорость прогрессирования ХПН у пациентов с СД 2 типа

Дизайн: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: в среднем 3,4 года

Пациенты: 1513 пациентов в среднем возрасте 60 лет с СД 2 типа и нефропатией (МАУ < 300 мг/дл или протеинурия < 0.5 г/сут и исходным уровнем креатинина 1,3-3,0 мг/дл

Лечение: пациенты были рандомизированы в группы лозартана и плацебо; для достижения целевого АД в обеих группах добавлялись БМКК, диуретики, бета-блокаторы, препараты центрального действия. Первичные конечные точки: удвоение сывороточного креатинина; терминальная стадия ХПН; смерть

Результаты: в группе лозартана снизилась частота развития комбинированных первичных точек (p=0,002), в т.ч. лозартан снижал частоту удвоения уровня креатинина крови (p=0,006); развитие терминальной стадии ХПН (p=0,002), но не влиял на смертность. Достоверных различий по показателям частоты развития большинства ССО в группах не выявлено за исключением меньшей

частоты первичной госпитализации по поводу сердечной недостаточности в группе лозартана (p=0,005). Уровень протеинурии снизился в группе лозартана (p < 0,001). Среднее снижение СКФ было ниже в группе лозартана (p=0,01). Т.о. лозартан существенно улучшает показатели функции почек у пациентов с СД 2 типа и уменьшает число первичных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности

53.RESOLVD

Randomizes Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction pilot trial (Пилотное рандомизированное исследование по оценке стратегий при дисфункции левого желудочка)

Circulation 1999; V.100: 1056-1064

Eur Heart J 2003; V.24: 1727-1734

Цель: оценить эффективность монотерапии и комбинированной терапии при 3СН

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, 2стадийное

Продолжительность наблюдения: 19 недель – І стадия и 24 недели – ІІ стадия **Пациенты:** 768 пациентов в І стадии и 426 пациентов во ІІ стадии

Лечение: Стадия I - Группа A: кандесартан (4, 8, 16 мг в день), Группа B: кандесартан (4, 8 мг в день) плюс эналаприл (10 мг 2 раза в день), Группа C: эналаприл (10 мг 2 раза в день). Стадия II – метопролол CR/XL, титрованный до 200 мг в день, либо плацебо, назначаемые дополнительно к препаратам стадии I. Кроме того – все другие необходимые препараты, исключая не участвующие в исследовании ИАПФ, АРА, бета-блокаторы

Результаты: кандесартан и эналаприл имели одинаковое влияние на физическую толерантность и функцию желудочков. Комбинация кандесартана и эналаприла улучшала ФВ и снижала объемы желудочков по сравнению с

монотерапией. Пациенты, получавшие метопролол CR/XL, имели тенденцию к меньшей смертности, чем получавшие плацебо

54.ROCKET-AF

Rivaroxaban vs warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Сравнение ривараксобана и варфарина в профилактике инсультов и системных тромбоэмболий у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий

Neth J Med 2008; 66: 327-33

Lancet 2009; 373: 1673-80

Цель: оценить соотношение «риск-польза» пероральной, фиксированной, принимаемой 1 раз в день дозы ривароксабана при отсутствии необходимости мониторинга показателей гемостаза в сравнении с существующими стандартами лечения

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, с двойным плацебо-контролем исследование

Продолжительность наблюдения: 42 месяца

Пациенты: 14054 пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий плюс инсультом, ТИА или системной эмболияей вне ЦНС в анамнезе, или ≥2 из следующих факторов риска инсульта: сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет

Лечение: ривароксабан перорально 20 мг 1 раз в день (15 мг при клиренсе креатинина 30-49 млмин) и пероральный прием плацебо варфарина 1 раз в день с смулирующей титрацией до достижения МНО 2,0-3,0 - 7131 больной; варфарин перорально 1 раз в день с титрацией до достижения МНО 2,0-3,0 + пероральное плацебо ривароксабана 1 раз в день – 7133 больных

Результаты: Ривароксабан обладает не меньшей эффективносью, чем варфарин как средство профилактики инсульта и внемозговой эмболии. Ривароксабан эффективнее варфарина у пациентов, соблюдающих назначение и принимающих препарат. Частота кровотечений и побочных эффектов в

группах не различалась. Меньше инсультов и фатальных кровотечений было на фоне приема ривароксабана

55.SAFIR-AC

Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation

Риск кровотечения при применении ривароксабана по сравнению с антагонистами витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте 80 лет и старше

Hanon O. et al Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. Heart 2020;0:1–7. doi:10.1136/heartjnl-2020-317923

Цель: изучить профиль безопасности ривароксабана при его использовании для профилактики развития инсульта у гериатрических пациентов с неклапанной $\Phi\Pi$

Дизайн: проспективное наблюдательное когортное исследование

Продолжительность наблюдения: 12 месяцев

Пациенты: 1919 пациентов с НФП, средний возраст - 86,0 лет (23% пациентов - 90 лет и старше, средний балл CHA2DS2-VASc - 4,8 \pm 1,4, средний балл HAS-BLED - 2,3 \pm 0,9, у 48% пациентов рСКФ была менее 50 мл/мин/1,73м2)

Лечение: антагонисты витамина К vs ривароксабан

Результаты: риск больших кровотечений в группе ривароксабана 20 (15) мг оказался ниже на 33%, а риск внутричерепных кровотечений — ниже на 48%

56.SAVE

Survival and Ventricular Enlargement Study (Исследование по изучению выживаемости и расширения желудочков)

N Engl J Med 1992; V.327: 669-677

Circulation 1994; V.90: 1731-1738

Цель: изучить влияние каптоприла, назначенного на 3-16 день после ОИМ, на улучшение выживаемости и предотвращение ухудшения функции левого желудочка

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: в среднем 42 месяца

Пациены: 2231 пациент 21-80 лет с $\Phi B < 40\%$, но без явной СН

Лечение: каптоприл 12,5 до 25 мг 3 раза в день до окончания госпитализации. При достаточной толерантности доза увеличивалась до 50 мг 3 раза в день. Контрольная группа – плацебо

Результаты: риск общей смертности в группе каптоприла снизился на 19% по сравнению с группой контроля (p=0,019). Риск повторного ОИМ снизился на 25% (p=0,015) и смерти после повторного ОИМ на 32% (p=0,029) в группе каптоприла. У этих же больных достоверно уменьшилась потребность в реваскуляризации (p=0,01). Кумулятивный риск всех трех коронарных событий в группе каптоприла снизился по сравнению с группой плацебо на 14% (p=0,047). Однако, в обеих группах не различалась частота госпитализаций по поводу стенокардии

57.SCOPE

Study on Cognition and Prognosis in the Elderly

(Изучение когнитивных функций и прогноза у пожилых)

Blood Press 2000; V.9: 146-151

Цель: оценить способность кандесартана улучшать прогноз ССЗ и предупредить развитие нарушений когнитивных функций у пожилых больных с мягкой $A\Gamma$

Дизайн: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах

Продолжительность наблюдения: в среднем 3,7 года

Пациенты: 4937 пациентов 70-89 лет с ДАД 90-99 мм рт.ст.

Лечение: кандесартан 8-16 мг в сутки, или плацебо. При сохранении АД выше

160/90 мм рт.ст. добавлялся гидрохлортиазид 12,5 мг

Результаты: в группе кандесартана – снижение инсульта на 21%

58.SENIORS

Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisations in Seniors with Heart Failure

(Влияние небиволола на исходы и частоту госпитализаций у пожилых больных с сердечной недостаточностью)

Eur Heart J 2005; V.26: 215-225

Цель: первичная — оценка влияния небиволола на общую смертность и частоту госпитализаций больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями; вторичная — влияние небиволола на сердечно-сосудистую смертность и частоту госпитализаций по причине сердечно-сосудистых осложнений

Дизайн исследования: рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование параллельных групп

Продолжительность: до 36 месяцев; в среднем – 21 месяц

Пациенты: 2128 пациентов (1067 — небиволол, 1061 - плацебо) с СН ІІ-ІІІ NYHA с Φ B < 35%. Средний возраст — 76 лет, максимальный возраст — 95 лет. Треть больных - женіцины

Лечение: небиволол, титровавшийся от 1,25 до 10,0 мг в день, либо плацебо на фоне терапии ХСН ИАПФ (APA II), диуретиками, альдактоном

Результаты: частота летальных исходов по всем причинам и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (первичная точка) снизилась в группе пебиволола на 14% больше, чем в группе плацебо (p=0,039). Сердечно-

сосудистая смертность и частота госпитализаций по причине сердечнососудистых осложнений (вторичная точка) снизилась в группе небиволола на 16% больше, чем в группе плацебо (p=0,027). Переносимость небиволола оказалась лучше, чем карведилола и метопрола по данным соответствующих исследований при XCH

59.SHEP

Systolic Hypertension in the Elderly Program

(Систолическая гипертензия у пожилых)

JAMA 1991; V.265: 3255-3264

J Am Geriatr Soc 1994; V.42: 1143-1149

Цель: выяснить, как АГТ снижает риск развития инсульта у мужчин и женщин старше 60 лет с ИСАГ

Дизайн: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: в среднем 4,5 года

Пациенты: 4736 пациентов старше 60 лет с САД 160-219 мм рт.ст. и ДАД менее 90 мм рт.ст.

Лечение: хлорталидон до 25 мг в сутки, либо плацебо. При необходимости – замена препарата на атенолол, либо резерпин

Результаты: через 5 лет среднее АД составило 143/68 мм рт.ст. в группе активного лечения и 155/72 мм рт.ст. в группе плацебо. частота инсультов составила 5,2% и 8,2% соответственно (p=0,0003)

60.SOLVD

Studies of Left Ventricular Dysfunction (Исследования по дисфункции левого желудочка)

Am J Cardiol 1990; V.66: 315-322

J Card Fail 1995; V.1: 371-380

Цель: оценить, насколько эналаприл повышает выживаемость на протяжении длительного времени у пациентов с дисфункцией левого желудочка с наличием или отсутствием анамнеза 3CH

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: более 3 лет

Пациенты: мужчины и женщины 21-80 лет с ФВ < 35%. В том числе: А. Исследование профилактики: 4228 пациентов (2111 − эналаприл, 2117 − плацебо) без проявлений ЗСН. Б. Исследование лечения: 2568 пациентов (1285 − эналаприл, 1284 − плацебо) с признаками ЗСН

Лечение: эналаприл 2,5 (5) до 10 мг 2 раза в день, либо плацебо на фоне назначения при необходимости диуретиков, дигиталиса и вазодилататоров за исключением других ИАП Φ

61.STOP-Hypertension

(Swedish Trial in Old Patients with Hypertension)

(Шведское исследование пожилых больных с АГ)

Cardiovasc Drug Ther 1990; V.4: 1253-1256

J Intern Med 1993; V.234: 317-323

Цель: оценить эффекты медикаментозной АГТ у мужчин и женщин 70-84 лет.

Оценить переносимость гипотензивных препаратов и их влияние на частоту летальных исходов середечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений и общую частоту летальных исходов

Дизайн: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: в среднем 25 месяцев

Пациенты: 1627 пациентов с АД 180-230/105-120 мм рт.ст.

Лечение: пациенты были рандомизированы на группы активной терапии и плацебо. Центр мог свободно выбирать один из следующих препаратов: атенолол 50 мг в сутки, гидрохлортиазид 25 мг в сутки + амилорид 2,5 мг в сутки, метопролол 100 мг в сутки, или пиндолол 5 мг в сутки. При сохранении через 2 месяца АД > 160/95 мм рт.ст. назначалась комбинированная терапия **Результаты:** достоверно более выраженное снижение АД отмечалось в группе активной терапии по сравнению с плацебо. В группе активной терапии было на 47% меньше число инсультов (p=0,0081); и на 43% - летальных исходов в целом (p=0,0079). В группе активной терапии зарегистрировано 58 первичных

62.SYST-EUR

конечных точек, в группе плацебо – 94

(Systolic Hypertension – Europe)

(Европейское исследование систолической гипертензии)

Lancet 1997; V.350: 757-764

Цель: изучить влияние АГТ на частоту ССО у пациентов старше 60 лет с ИСАГ.

Оценить влияние АГТ на КЖ и частоту развития постинсультной деменции

Дизайн: рандомизированное двоейное слепое плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: в среднем 2 года

Пациенты: 4695 пациентов с ДАД < 95 мм рт.ст. и САД 160-219 мм рт.ст.

Лечение: нитрендипин 10-40 мг в сутки (при необходимости в комбинации с эналаприлом 5-20 мг в сутки, гидрохлортиазидом 12,5-25 мг в сутки, или обоими препаратами), или плацебо

Результаты: различия между двумя группами составило 10,1 мм рт.ст. для САД и 4,5 мм рт. Ст. для ДАД (меньше – группе ни трендипина). Целевого АД достигли 43,5% в группе активной терапии и 21,4% в группе плацебо (р < 0,001). Общая частота летальных исходов на 1000 пациентов/год составила 24,0

в группе плацебо и 20,5 в группе активной терапии (p=0,22). Частота ССО (СН, фатальный и нефатальный ИМ, ВС) составила 20,5 на 1000 пациентов/год в группе плацебо и 15,1 в группе активной терапии (p=0,03). Общая частота цереброваскулярных осложнений составила 18,0 и 11,8 на 1000 пациентов/год в группе плацебо и активной терапии соответственно (p=0,006). Совокупный показатель всех фатальных и нефатальных ССО составил 33,9 на 1000 пациентов/год в группе плацебо и 23,3 в группе активной терапии (p<0,001)

63.TOMHS

Treatment of Mild Hypertension Study

(Лечение мягкой АГ)

Am J Cardiol 1990; V.66: 32C-35C

Circulation 1995; V.91: 698-706

Цель: изучить и сравнить влияние 5 гипотензивных препаратов в сочетании с немедикаментозными методами на уровень АД, КЖ, частоту ПЭ, появление изменений на ЭКГ и ЭхоКГ у пациентов с мягкой АГ

Дизайн: рандомизированной двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах

Продолжительность наблюдения: 4,4 года

Пациенты: 902 пациента 45-69 лет с ДАД 90-99 мм рт.ст.

Лечение: рандомизация в группы: 1) ацебутолол 400 мг в сутки; 2) амлодипин 5 мг в сутки; 3) хлорталидон 15 мг в сутки; 4) доксазозин 1-2 мг в сутки; 5) эналаприл 5 мг в сутки; 6) плацебо. В дальнейшем можно было увеличивать дозу препарата, либо назначать комбинированную терапию

Результаты: снижение АД было во всех группах, но у пациентов активной терапии достоверно более выражено, чем в группе плацебо. Суммарная частота ПЭ реже была в группе активной терапии (11,1% и против 16,2% в группе плацебо; p=0,03). Преимущества в антигипертензивном эффекте ни у одного из препаратов выявлено не было. Выявлено различное действие препаратов в

отношении липидного состава плазмы (лучшие результаты у доксазозина) и ИММЛЖ (лучшие результаты у хлорталидона)

64.TRANSCEND

Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease

(Рандомизированное изучение телмисартана у больных с сердечнососудистыми заболеваниями и непереносимостью ИАПФ)

Am Heart J 2004; 148: 52-61

Lancet 2008; 372: 1174-83

Цель: оценить эффект телмисартана в отношении кардиоваскулярных исходов у больных с непереносимостью ИАПФ

Дизайн: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование параллельных групп

Продолжительность наблюдения: в среднем 56 месяцев

Пациенты: 5926 больных в среднем возрасте 66,9 лет с ИБС, болезнями периферических артерий, ЦВЗ, СД с поражением органов-мишеней и известной непереносимостью ИАП Φ

Лечение: телмисартан 80 мг/д, либо плацебо

Результаты: первичная комбинированная точка (КВС, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) обнаружена у 15,7% в группе телмисартана и у 17,0% в группе плацебо (р=0,216). Случаи ИМ, инсульта были реже в группе телмисартана, чем в группе плацебо (недостоверно). Общая смертность была примерно равной в обеих группах (12,3 vs 11,7%; p=0,491)

65.UKPDS

United Kingdom Prospective Diabetes Study

(Британское проспективное исследование по сахарному диабету)

BMJ 1998; V.317: 703-713

BMJ 1998; V.317: 703-713

Цель: выявить, способствует ли жесткий контроль АД снижению риска микрои макрососудистых осложнений у больных СД 2 типа

Дизайн: рандомизированное контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: в среднем 8,4 года

Пациенты: 1148 пациентов с АГ и СД 2 типа в возрасте 25-65 лет с АД >160/90 мм рт.ст. на антигипертензивной терапии. 758 пациентов рандомизированы в группу жесткого контроля АД (<150/85 мм рт.ст.) и 390 – в группу менее жесткого контроля АД (<180/105 мм рт.ст.)

Лечение: рандомизированные для жесткого контроля АД получали каптоприл, либо атенолол, в группе с менее жестким контролем избегали назначения ИАПФ и бета-блокаторов. При отсутствии достижения целевого АД на фоне максимальной дозы каптоприла или атенолола добавлялись фуросемид, медленно высвобождающаяся форма нифедипина, метилдопа или празозин

Результаты: среднее АД составляло 154/87 мм рт.ст. в группе менее жесткого контроля АД и 144/82 мм рт.ст. в группе жесткого контроля АД (р< 0.0001). Абсолютный риск развития конечных точек СД составлял 50.9 и 67.4 случая на 1000 пациентов/год в группах жесткого и менее жесткого контроля АД (р=0.0046). Смерть от СД встречалась в 13.7 и 20.3 случаях на 1000 пациентов/год соответственно (р=0.019). Жесткий контроль АД снижал риск развития инсульта (р=0.013), сердечной недостаточности (р=0.0043) и микрососудистых осложнений СД (р=0.0092). Меньшее количество пациентов в группе атенолола (65%) по сравнению с группой каптоприла (78%) получали назначенную терапию до последнего визита (р< 0.0001). Нарушение периферического кровоснабжения и бронхоспазм чаще отмечались в группе атенолола, тогда как кашель был более характерен для каптоприла. Частота развития конечных точек, обусловленных СД, была примерно одинакова в

обеих группах (53.3 и 48.4 случая на 1000 пациентов/год в группах каптоприла и атенолола соответственно; p=0.43). Смерть от СД составляла 15.2 и 12.0 случая на 1000 пациентов/год соответственно (p=0.28). Не было различий в показателях общей смертности, инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических сосудов, микрососудистых осложнений между группами каптоприла и атенолола

66.Val-HeFT

Valsartan Heart Failure Trial

(Валсартан при сердечной недостаточности)

J Card Fail 1999; V.5: 155-160

N Engl J Med 2001; V.345: 1667-1675

Цель: изучить влияние валсартана на смертность, заболеваемость и КЖ у больных ХСН, лечившихся ИАП Φ с или без фоновой терапии бета-блокаторами

Дизайн: рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование

Продолжительность наблюдения: регистрация 906 смертей (на протяжении 156 недель)

Пациенты: 5010 пациентов старше 18 лет с CH II-IV NYHA, $\Phi B < 40\%$ и дилатацией левого желудочка

Лечение: валсартан от 40 мг 2 раза в день до 160 мг 2 раза в день, либо плацебо на фоне назначения бета-блокаторов по решению врачей

Результаты: общая смертность была одинаковой в обеих группах. В группе валсартана достоверно снизилась комбинированная точка (смертность и заболеваемость ХСН) по сравнению с группой плацебо (p=0,009). Валсартан уменьшал класс NYHA, увеличивал ФВ, уменьшал симптомы СН и КЖ по сравнению с плацебо (p<0,01)

67.VALIANT

Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial

(Валсартан в исследовании при остром инфаркте миокарда)

Am Heart J 2000; V.140: 727-734

N Engl J Med 2003; V.349: 1893-1900

Цель: сопоставить эффективность и безопасность длительного лечения валсартаном, каптоприлом и их комбинацией у пациентов высокого риска после ОИМ

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое контролируемое исследование в параллельных группах

Продолжительность наблюдения: в среднем 24,7 месяцев

Пациенты: 14703 пациента (4909 — валсартан, 4909 - каптоприл, 4885 — их сочетание) старше 18 лет, перенесших ОИМ от 12 часов до 10 дней, рентгенологически доказанным венозным застоем в легких, либо Φ B < 35%

Лечение: валсартан 20-160 мг 2 раза в день, либо каптоприл 6,25-50 мг 3 раза в день, либо валсартан 20-80 мг 2 раза в день плюс каптоприл 6,25-50 мг 3 раза в день. титрация дозы до максимально переносимой происходила в течение 3 месяцев

Результаты: не было статистической разницы между тремя группами в показателях общей смертности, кардиоваскулярной смертности, повторных ИМ, госпитализаций в связи с СН. Комбинация валсартана и каптоприла увеличивала частоту побочных эффектов без улучшения выживаемости

68.VALUE

Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation

(Длительное изучение антигипертензивного использования валсартана)

Lancet 2004; V.363: 2022-2031

Lancet 2004; V.363: 2047-2049

Цель: сравнение влияния амлодипина и валсартана на показатели заболеваемости и летальности у пациентов с $A\Gamma$ и высоким риском развития ССО

Дизайн: рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах

Продолжительность наблюдения: 4 года, или достижение 1450 пациентами конечных точек

Группы наблюдения: 14400 пациентов старше 50 лет с АД >210/115 мм рт.ст. Лечение: валсартан 80 мг в день, или амлодипин 5 мг в день однократно с возможным увеличением дозы в течение 4 недель. сопутствующая терапия − гидрохлортиазид и другие антигипертензивные препараты за исключением ИАПФ, БМКК и АРА II

Результаты: контроль АД был достигнут у у 63% больных в группе валсартана и у 57% в группе амлодипина. АД, достигнутое на протяжении исследования, было ниже в группе амлодипина. Не было достоверных различий по частоте первичной конечной точки (общая частота летальных исходов + частота инсульта) и ее компонентов. Частота ИМ была достоверно ниже в группе амлодипина, частота новых случаев СД – в группе валсартана. последнее является независимым от АД эффектом валсартана

69.VICTORIA

Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Верицигуат у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса

Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2020;382:1883–93.

Цель: оценить эффект верицигуата — нового орального растворимого стимулятора гуанилатциклазы у пациентов с сердечной недостаточностью и

сниженной фракцией выброса, недавно госпитализированных, или получавших внутривенную терапию диуретиками

Дизайн: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3 фазы

Продолжительность наблюдения: 3,5 года

Пациенты: 5050 пациентов (18-75 лет, NYHA II-IV, Φ B<45%, NT-proBNP >1000 pg/mL в последние 30 дней, или >1600 в последние 6 месяцев)

Лечение: верицигуат 2,5-10 мг, либо плацебо в дополнение к рекомендованной терапии

Результаты: Применение верицигуата у пациентов с ХСН моложе 75 лет со сниженной ФВ ЛЖ снижает частоту госпитализаций в связи с декомпенсацией недостаточности кровообращения (35,5% vs 38,5%; p=0,02)

Приложение 3.

Хельсинскская декларация

Всемирной медицинской ассоциации

Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта

Принята на 18-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964,

Изменения: внесены:

на 29-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Токио, Япония, октябрь 1975 35-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Венеция, Италия, октябрь 1983 41-ой Генеральной Ассамблее BMA, Гонконг, сентябрь 1989 на 48-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Сомерсет Вест, ЮАР, октябрь 1996 на 52-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 53-ей Генеральной Ассамблее ВМА, Вашингтон, 2002 (добавлено 29) разъяснение пункту на 55-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Токио, 2004 (добавлено разъяснение к 30)

на 59-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Сеул, октябрь 2008

А. Введение

1. Всемирная Медицинская Ассоциация (ВМА) разработала Хельсинкскую Декларацию в качестве свода этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе

исследований, включающих работу с биологическими материалами или данными, по которым можно идентифицировать конкретное лицо, от которого они получены.

Текст Декларации предназначен для использования в качестве целостного документа, и каждое отдельное положение не должно применяться без учета других применимых положений.

- 2. Хотя Декларация адресована, прежде всего, врачам, ВМА призывает других участников медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта следовать этим принципам.
- 3. Долг врача поддерживать и охранять здоровье пациентов, в том числе лиц, участвующих в медицинском исследовании. Знания и сознание врача должны быть направлены на служение этому долгу.
- 4. Женевская декларация ВМА определяет долг врача следующими словами: "Здоровье моего пациента будет моей главной заботой", а международный Кодекс медицинской этики гласит: "Врач при оказании медицинской помощи должен действовать в интересах пациента".
- 5. Прогресс медицины основан на научных исследованиях, которые, в конечном итоге, должны включать исследования с участием людей в качестве субъектов. Популяциям, которые в недостаточной мере привлекаются к медицинским исследованиям, необходимо обеспечивать соответствующую возможность участия.
- 6. В медицинских исследованиях с участием людей в качестве субъектов забота о благополучии конкретного участника должна превалировать над всеми другими интересами.
- 7. Основная цель медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта состоит в том, чтобы понять причины, механизмы развития и исходы заболеваний и совершенствовать профилактические, диагностические и терапевтические вмешательства (методы, процедуры и лечение). Даже лучшие на сегодняшний день вмешательства должны постоянно подвергаться оценке на

предмет их безопасности, эффективности, адекватности, доступности и качества.

- 8. В медицинской практике и в медицинских исследованиях большинство вмешательств сопряжено с определенными рисками и неудобствами.
- 9. Медицинские исследования должны проводиться с соблюдением этических норм, в основе которых лежит уважение к человеку и защита его здоровья и прав. Участниками исследования могут быть особо уязвимые группы людей, нуждающиеся в специальной защите. К ним относятся те, кто не может самостоятельно дать свое согласие либо отказаться от участия в исследовании, а также те, в отношении которых может применяться злоупотребление влиянием или принуждение.
- 10. Врачи должны учитывать этические и правовые нормы и стандарты проведения исследований с участием человека своей страны, так же как и соответствующие международные нормы и стандарты. Никакими национальными или международными этическими или правовыми требованиями не допускается ограничение или исключение мер по защите субъектов исследования, установленных настоящей Декларацией.

В. Основные принципы всех медицинских исследований

- 11. Долг врача, участвующего в медицинском исследовании, заключается в защите жизни, физического и морального здоровья, достоинства, права на самоопределение, частную жизнь и конфиденциальность персональных данных субъектов исследования.
- 12. Медицинские исследования с участием человека в качестве субъекта должны соответствовать общепринятым научным принципам и основываться на глубоком знании научной литературы, других источников информации, на результатах лабораторных исследований, выполненных в достаточном объеме и, при необходимости, исследований на животных. Необходимо проявлять гуманность по отношению к животным, используемым в исследованиях.

- 13. При проведении медицинских исследований, которые могут оказать неблагоприятное воздействие на окружающую среду, должны предприниматься необходимые меры предосторожности.
- 14. Дизайн и порядок выполнения каждого исследования с участием человека в качестве субъекта должны быть четко описаны в протоколе исследования. Протокол должен включать обсуждение этических аспектов исследования и подтверждать соблюдение принципов настоящей Декларации. Протокол должен содержать информацию об источниках финансирования, спонсорах исследования, связи с какими-либо организациями и других возможных конфликтах интересов, методах стимулирования субъектов исследования, условиях лечения и/или компенсации субъектам в случае нанесения вреда их здоровью в результате участия в исследовании. Протокол должен описывать условия доступа для субъектов исследования после его окончания к способам лечения или иным вмешательствам, признанным в результате исследования эффективными, либо доступа к иным приемлемым методам лечения или преимуществам.
- 15. Перед началом исследования протокол должен быть направлен для рассмотрения, комментирования, рекомендаций и одобрения в комитет по этике. Такой комитет должен быть независим от исследователя, спонсора и любого иного неуместного влияния. Комитет должен учитывать законы и правила страны или стран, в которых планируется проведение исследования, так же как и соответствующие международные нормы и стандарты, однако при этом не допускается какое-либо ущемление прав или ограничение мер по защите субъектов исследования, установленных настоящей Декларацией. У комитета должно быть право осуществлять мониторинг текущих исследований. Исследователь обязан предоставлять комитету информацию, необходимую для такого мониторинга, в особенности информацию о любых серьезных нежелательных явлениях. Никакие изменения не могут быть внесены в протокол без рассмотрения и одобрения комитета.

- 16. Медицинские исследования с участием человека в качестве субъекта должны проводиться только лицами, имеющими достаточный научный опыт и квалификацию. Исследование с участием пациентов или здоровых добровольцев требует наблюдения со стороны компетентного и имеющего достаточную квалификацию врача или иного медицинского работника. Ответственность за защиту субъектов исследования всегда несет врач или иной медицинский работник, и ни в коем случае такая ответственность не может быть возложена на субъекта исследования, даже если он дал свое согласие.
- 17. Медицинское исследование с участием заведомо находящихся в неблагоприятных условиях либо уязвимых категорий лиц или социальных групп оправдано только в том случае, если такое исследование имеет отношение к потребностям и приоритетам оказания медицинской помощи этой категории лиц или в этой социальной группе, и если есть достаточные основания полагать, что эта категория лиц или социальная группа могут получить пользу от результатов данного исследования.
- 18. Каждому медицинскому исследованию с участием человека в качестве субъекта должно предшествовать тщательное сопоставление возможного риска и неудобств с ожидаемыми выгодами как для отдельного субъекта исследования или группы лиц, включенных в исследование, так и для других индивидуумов или групп населения, страдающих от заболевания/состояния, при котором проводится данное исследование.
- 19. Каждое клиническое исследование должно быть зарегистрировано в публично доступной базе данных, прежде чем в него будет включен первый субъект.
- 20. Врачи не должны участвовать в исследовательских проектах с привлечением людей в качестве субъектов исследования, если они не уверены в том, что произведена надлежащая оценка возможного риска, и что его можно адекватно контролировать. Врач обязан немедленно прекратить любое исследование, если в ходе его выяснится, что риски превышают ожидаемую

пользу, или если получены неопровержимые доказательства положительного или благоприятного результата.

- 21. Медицинское исследование с участием человека в качестве субъекта может проводиться только тогда, когда важность цели исследования превышает связанные с ним риски и неудобства для субъекта.
- 22. Участие дееспособных лиц в медицинском исследовании в качестве субъектов исследования должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно дееспособное лицо не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия.
- 23. Должны быть приняты все меры для защиты частной жизни и конфиденциальности персональных данных субъекта исследования, а также для минимизации возможного негативного влияния исследования на его физическое, душевное и социальное благополучие.
- 24. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования дееспособных лиц, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, аффилированности исследователя с конкретными организациями, ожидаемой потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, а также о любых иных значимых аспектах быть исследования. Потенциальный субъект исследования должен информирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию,

должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие.

- 25. В медицинских исследованиях, в которых используются биологические материалы или данные, по которым можно идентифицировать лицо, от которых они получены, врач, обычно, должен получить согласие на получение, анализ, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Однако могут быть случаи, когда получение такого согласия невозможно или нецелесообразно, либо может поставить под угрозу достоверность результатов исследования. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.
- 26. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осторожность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом положении по отношению к врачу, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.
- 27. Если потенциальным субъектом исследования является недееспособное лицо, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Недееспособные лица не должны включаться в исследования, которые не несут для них вероятной выгоды, если только такое исследование не проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на дееспособных лицах, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.
- 28. Если потенциальный субъект, признанный недееспособным, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного

представителя. Особое мнение потенциального субъекта должно приниматься во внимание.

- 29. Исследования с участием субъектов, физически или психически неспособных например, дать согласие, пациентов, находящихся бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой популяции пациентов. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. представитель не доступен, и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.
- 30. Как авторы, так и редакторы и издатели несут этические обязательства в отношении публикации результатов исследования. Авторы обязаны обеспечить открытый доступ к результатам проведенных ими исследований с участием человека в качестве субъекта, и несут ответственность за полноту и достоверность отчетов об исследованиях. Авторы должны неукоснительно придерживаться общепринятых этических принципов при подготовке отчетов об исследованиях. Как положительные, так и отрицательные, а также не позволяющие сделать окончательные выводы результаты исследований должны публиковаться или иным образом становиться публично доступными. публикации указаны источники должны быть финансирования, аффилированность и имеющиеся конфликты интересов. исследованиях, проведенных с нарушением принципов, установленных настоящей Декларацией, не должны приниматься к публикации.

С. Дополнительные принципы проведения медицинских исследований, сочетающихся с оказанием медицинской помощи

- 31. Врач может сочетать медицинское исследование с оказанием медицинской помощи пациенту только в тех случаях, когда исследование оправдано с точки зрения его потенциальной профилактической, диагностической или терапевтической ценности, и если врач имеет достаточные основания полагать, что участие в исследовании не скажется неблагоприятным образом на здоровье пациентов, являющихся субъектами исследования.
- 32. Польза, риски, неудобства и эффективность нового вмешательства должны оцениваться в сравнении с лучшими из имеющихся вмешательств, за исключением следующих случаев:
- использование в исследованиях плацебо или отсутствие лечения является приемлемым, если не существует доказанного метода вмешательства или
- когда существуют убедительные научно обоснованные методологические причины использования плацебо для оценки эффективности либо безопасности исследуемого вмешательства, и пациенты, получающие плацебо или не получающие никакого лечения, не будут подвергаться риску причинения серьезного или необратимого ущерба здоровью. Должны быть предприняты особые меры для того, чтобы избежать злоупотребления этой возможностью.
- 33. По завершении исследования, принимавшие в нем участие пациенты имеют право на получение информации о результатах исследования и на доступ к выявленным в результате исследования преимуществам, например, на доступ к вмешательствам, признанным в результате проведенного исследования благоприятными, или к другим приемлемым методам лечения или преимуществам.
- 34. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

35. При лечении пациента, когда проверенных вмешательств не существует или они не оказывают должного эффекта, врач, после консультации с экспертами и получения информированного согласия пациента или его законного представителя, может использовать неапробированное вмешательство, если, по мнению врача, его применение дает надежду спасти жизнь пациента, восстановить его здоровье или облегчить страдания. Когда возможно, это вмешательство должно стать объектом исследования, организованного с целью оценки его эффективности и безопасности. В любом случае, всю новую информацию необходимо документировать и, в соответствующих случаях, делать публично доступной.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К

АГ – артериальная гипертензия

АГТ – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление

APA II – антагонисты рецепторов ангиотензина II

АСК – ацетилсалициловая кислота

АТТ – антитромботическая терапия

БАД – биологически активная добавка

ББ – бета-адреноблокаторы

БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДААТ – двойная антитромбоцитарная терапия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИС – добровольное информированное согласие

ДМ – доказательная медицина

ЗПА – заболевания периферических артерий

3СН – застойная сердечная недостаточность

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИНЗСД – инсулин-независимый сахарный диабет

КВС – кардиоваскулярная смерть

КДО – конечный диастолический объем

КЖ – качество жизни

КИ – клиническое исследование

КИО – контрактная исследовательская организация

КМП - кардиомиопатия

КР – клинические рекомендации

КСО – конечный систолический объем

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

ЛЭК – локальный этический комитет

МА – мета-анализ

МНО – международное нормализованное отношение

НЛР – нежелательная лекарственная реакция

НФП – неклапанная фибрилляция предсердий

НЯ – нежелательное явление

ОКС – острый коронарный синдром

ОХС – общий холестерин

ПНУФ – предсердный натрий-уретический фермент

ПЭ – побочный эффект

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РКП – реальная клиническая практика

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СН – сердечная недостаточность

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

СОП – стандартная операционная процедура

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС – сердечно-сосудистая смерть

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТИМ – толщина интимы-медии

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – фактор риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВЗ – церебро-васкулярные заболевания

ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить

ЧКВ – чрескожное вмешательство

ЭК – этический комитет (комитет по этике)

ASCVD – atherosclerosis cardiovascular diseases

AE – adverse event

CRF – case report form

CRO - contract research organization

EBM – evidence based medicine

GCP – good clinical practice

GLP – good laboratory practice

GMP – good manufacturing practice

SAE – serious adverse event

SE – side effect

SUSAR - suspected unexpected serious adverse event

UAE - unexpected adverse event