

Как проводятся Российские клинические исследования в кардиологии

С.Н. Толпыгина*, С.А. Шальнова, С.Ю. Марцевич, Н.В. Киселева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии, Москва, Россия

Russian cardiological clinical trials

S.N. Tolpygina*, S.A. Shalnova, S.Yu. Martsevich, N.V. Kiseleva

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Сделана попытка систематизировать информацию о проводимых в России исследованиях в области кардиологии, на основании анализа тех из них, которые вошли в первый выпуск справочника “Российские клинические и эпидемиологические исследования в кардиологии”. Представлена основная характеристика 93 включенных исследований по дизайну, продолжительности, численности выборки, изучаемой нозологии и др. Установлено, что большинство российских исследований достаточно короткие (~ 70 % имеют длительность до 1 г) и число пациентов, включенных в исследование обычно невелико (~ 50 % — < 500 человек). Небольшая длительность и численность выборки не позволяют отследить влияние терапии на жесткие конечные точки: общую смертность, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), развитие тяжелых осложнений ССЗ, т. е. на прогноз заболевания. В большинстве исследований анализируются суррогатные конечные точки: уровень артериального давления (АД), липидов крови и др., которые имеют значительно меньшую прогностическую ценность. Далеко не все российские исследования отвечают стандартам качественной клинической практики. Лишь 31 % из вошедших в каталог были проспективными и 40 % являлись, по утверждению авторов, рандомизированными, однако при этом отсутствовало четкое описание метода рандомизации, а также результаты проверки качества рандомизации. Ряд исследований был выполнен на достаточно высоком методическом уровне. Например представлена аннотация когортного, проспективного, несравнительного исследования ПРОГНОЗ ишемической болезни сердца (ИБС), которое будет включено в следующий выпуск справочника.

Ключевые слова: российские клинические, эпидемиологические, сравнительные, рандомизированные, проспективные, исследования, ПРОГНОЗ ИБС.

An attempt has been made to systematize the data on Russian cardiological clinical trials, included in the first edition of the reference book “Russian clinical and epidemiological studies in cardiology”. Design, duration, sample size, study population and other characteristics are described for these studies (n=93). The majority of the Russian studies are relatively short (approximately 70% are under 1 year), and the sample size is relatively small (approximately 50% include <500 subjects). The limited duration and size do not allow assessing therapy effects on hard end-points, such as all-cause mortality, cardiovascular mortality, and incidence of major cardiovascular events as prognostic markers. Therefore, most of the studies use surrogate end-points with lower prognostic value. The results of the current analysis demonstrate that not all the Russian studies comply with the good clinical practice standards. Only 31% of the published studies were prospective, and 40% claimed to be randomised, however, in many publications, there was no detailed description of randomisation procedure or randomisation quality control. However, some studies were methodologically robust. As an example, a cohort, prospective, non-comparative study “PROGNOSIS of coronary heart disease (CHD)” is presented. The description of this study will be included in the next edition of the reference book.

Key words: Russian clinical, epidemiological, comparative, randomised, prospective studies, study “PROGNOSIS of CHD”.

© Коллектив авторов, 2010
Тел.: 627-03-99, 8-906-793-92-63
e-mail: STolpygina@gnicpm.ru

[Толпыгина С.Н. (*контактное лицо) — в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Шальнова С.А. — руководитель отдела планирования и координации научных исследований РКНПК, Марцевич С.Ю. — руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Киселева Н.В. — в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ].

Россия приобрела достаточно большой опыт участия в международных, клинических исследованиях, проводимых в соответствии с жесткими стандартами GCP (качественной клинической практики), что позволяет выполнять исследования на высоком методическом уровне. Количество международных исследований, проводимых в России, исчисляется сотнями: на сайте фармаконадзора приведен перечень > 700 таких исследований, получивших разрешение на проведение на территории Российской Федерации (РФ). Однако официальные данные об отечественных исследованиях практически отсутствуют.

В медицинских кругах не прекращается дискуссия о том, нужны ли вообще России собственные национальные исследования.

С одной стороны, в мире регулярно проводятся крупные, проспективные, рандомизированные исследования с оценкой конечных точек, выполняемые по правилам GCP, на результатах которых в последствии основываются положения “доказательной медицины”. Во многих из них принимает участие РФ. За рубежом, в отличие от РФ, есть финансовые, технические, организационные возможности и адекватные методы статистической обработки для выполнения различного рода мета-анализов. С другой, встает вопрос: в какой мере можно экстраполировать результаты, полученные в других странах с отличным расовым и этническим составом населения и социально-экономическими условиями, на население РФ? Если же проведение собственных исследований необходимо, то с какой целью?

Прежде всего, необходим анализ реальной ситуации с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и факторов риска (ФР) их развития, прогноза жизни больных ССЗ, применяющихся в России методов лечения и их эффективности, для чего служат популяционные, эпидемиологические и наблюдательные исследования в реальной клинической практике (фармакоэпидемиология), в частности, собственный опыт использования тех или иных лекарственных препаратов (ЛП). В отечественной литературе последних лет представлены в основном одномоментные, наблюдательные исследования, которые, однако, позволили оценить частоту назначения тех или иных ЛП, эффективность терапии, приверженность лечению на момент проведения исследования.

Весьма полезны работы по изучению терапевтической эффективности ЛП-копий (дженериков) и исследования, проводимые для получения ответа на задачи, не решенные в международных исследованиях. Примером могут служить два российских рандомизированных исследования — АККОРД (АКридилл в Комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и Ожирением или сахарным Диабетом 2-го типа) и КАМЕЛИЯ (Сравнение терапии, основанной на Карведилоле и Метопро-

лоле у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением: многоцентровое, открытое, параллельное, рандомизированное исследование, направленное на достижение целевого уровня АД при длительной терапии), продемонстрировавшие особые свойства, отличные от других β -адреноблокаторов (β -АБ) карведилола у больных артериальной гипертензией (АГ), осложненной метаболическими нарушениями.

Первой попыткой систематизировать информацию о проводимых в РФ исследованиях в области кардиологии, стало создание под эгидой ВНОК и Национального Фонда поддержки кардиологии КАРДИОФОРУМ первого справочника “Российские клинические и эпидемиологические исследования в кардиологии” [1]. В него вошли 93 как уже завершенных, так и еще продолжающихся клинических и эпидемиологических исследований. Критериями отбора исследований служили: количество включенных пациентов не < 100; наличие собственного краткого названия (акронима); наличие опубликованных данных об исследовании в Российских медицинских периодических изданиях.

Следует отметить, что если по количеству больных и наличию акронима в ряде случаев делались исключения для исследований, посвященных редким заболеваниям или методам лечения, или выполненным на высоком методическом уровне, то наличие опубликованных результатов являлось обязательным. По каждому исследованию представлены: название, дизайн исследования, информация о количестве и клинической характеристике исследуемой популяции, проводимом лечении, длительности наблюдения и наиболее значимые результаты. На данный момент 90 % включенных в справочник исследований завершены, и их результаты опубликованы. ~ 43 % исследований были многоцентровыми.

В большинстве случаев исследования были посвящены АГ, далее по убывающей — ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и метаболическим нарушениям (рисунок 1).

Анализ длительности исследований и численности включенных пациентов представлен на рисунках 2 и 3. Большинство российских исследований достаточно короткие (~ 70 % имеют длительность < 1 года) и число пациентов, включенных в исследование обычно невелико (~ 50 % включают < 500 человек).

Столь небольшие длительность и численность выборки не позволяют отследить влияние проводимой терапии на жесткие конечные точки: общую смертность, смерть от ССЗ, развитие тяжелых осложнений — инфаркта миокарда (ИМ), инсульта (МИ), СН, т. е. на прогноз заболевания. В большинстве исследований анализируются суррогатные

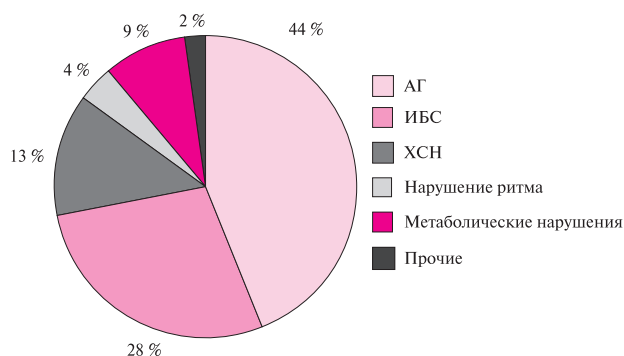


Рис. 1 Изучаемые в исследованиях нозологии.

конечные точки: уровень артериального давления (АД), липидов крови и др., которые имеют значительно меньшую прогностическую ценность.

Анализ исследований, включенных в справочник, показал, что далеко не все они отвечают стандартам качественной клинической практики. Лишь 31 % из вошедших в справочник исследований был проспективным и 40 % являлись, по утверждению авторов, рандомизированными. Однако во многих публикациях отсутствуют четкое описание метода рандомизации, а также результаты проверки качества рандомизации (рисунок 4). Последнее имеет важное значение, поскольку несоответствие сравниваемых групп по исходным характеристикам может затруднить статистическую обработку данных и снизить достоверность полученных результатов. Тем не менее, ряд исследований был выполнен на достаточно высоком методическом уровне.

Таким образом, выполненный анализ показал, что в России возможно проведение качественных клинических и эпидемиологических исследований при условии их грамотного планирования, жесткой координации независимыми организациями для обеспечения правильной рандомизации и качественной статистической обработки. Выполнение этих условий является гарантом достоверности полученных результатов.

Вышеизложенные требования были учтены при разработке дизайна второй части исследования ПРОГНОЗ ИБС — прогноз при хронической ИБС (ХИБС) “Изучение факторов, определяющих отда-

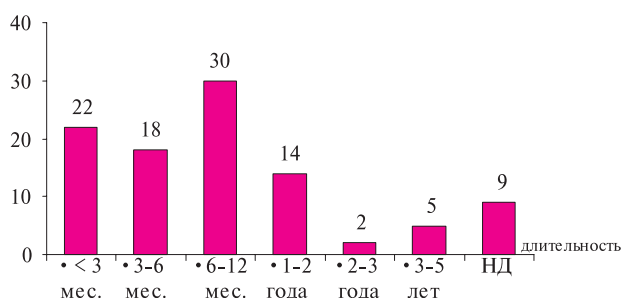


Рис. 2 Распределение российских исследований по длительности.

ленный прогноз жизни больных со стабильной ишемической болезнью сердца, верифицированной методом коронароангиографии”, которое было начато в ГНИЦ ПМ в 2009г.

Целью исследования служит изучение отдаленного прогноза жизни больных с ангиографически подтвержденной ХИБС и выявление факторов, его определяющих, включая тяжесть и особенности течения ИБС, наличие ФР, обширность поражения коронарного русла, данные функциональных методов исследования и особенностей лечения.

Дизайн исследования: когортное, проспективное, несравнительное

Материал и методы. Будут проанализированы истории болезней всех пациентов (n=621): мужчин и женщин без ограничения на момент включения по возрасту и коморбидной патологии, гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий (КА), независимо от наличия или отсутствия стенокардии на момент включения, перенесенных ИМ и операций реваскуляризации в анамнезе с ХИБС, подтвержденной методом коронароангиографии (КАГ), из Москвы и Московской области, которым выполняли КАГ в ГНИЦ ПМ в период 2004-2007гг. Длительность наблюдения за каждым больным составит в среднем 3,5 года (3-6 лет).

Будет изучена судьба этой когорты пациентов и проведено их повторное амбулаторное обследование, включающее:

- подробный сбор анамнеза, информации о проводившемся лечении ИБС, ФР;
- физикальное обследование, включая измерение роста, веса, объема талии (ОТ), АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), расчет индекса массы тела (ИМТ);
- инструментальные исследования: электрокардиография (ЭКГ), тест с физической нагрузкой (ФН) на тредмиле, если его выполняли перед КАГ, и при необходимости эхокардиография (ЭхоКГ);
- анализ крови на липидный спектр, глюкозу, креатинин, мочевую кислоту, аспаратаминотрансферазу, аланинаминотрансферазу, С-реактивный белок (количественное определение).

В случае смерти больного будут выяснены ее причины. В случае развития нефатальных конечных точек, будет предпринята попытка их максимальной объективизации: оценка ЭКГ в динамике, определение нарушения локальной сократимости в динамике, анализ выписок из историй болезни в случае госпитализации и др.

Будут проанализированы данные из историй болезни об анамнезе, сопутствующих заболеваниях, особенностях течения ИБС, проводившемся лечении, о функциональных методах исследования, обширности поражения КА по результатам КАГ с расчетом прогностического индекса Califf, показателях биохимического анализа крови.

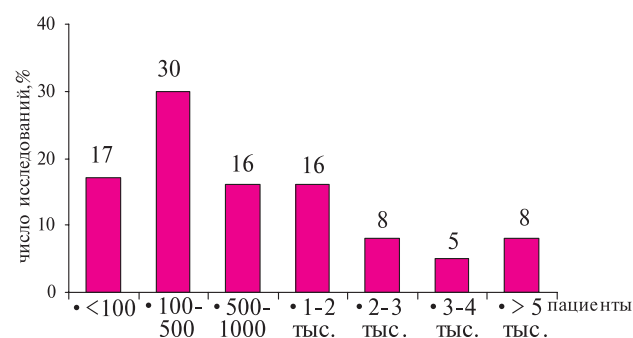


Рис. 3 Распределение российских исследований по числу пациентов.

Планируется определить и проанализировать конечные точки: “жесткие” — все случаи смерти, случаи смерти от сердечно-сосудистых причин, развитие ИМ и МИ и “мягкие” — развитие или рецидив стенокардии, увеличение функционального класса стенокардии, транзитной ишемической атаки (ТИА), развитие СН, проведение операции коронарного шунтирования и/или транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики, в т.ч. повторных, поступление в стационар по поводу обострения ИБС.

Статистический анализ: Полученные данные будут внесены в специально разработанную базу данных в формате ACCESS и в дальнейшем подвергнуты статистической обработке. Планируется анализ полученных результатов в соответствии со стандартными методами вариационной статистики с помощью пакета анализа данных SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики, а многомерный анализ с помощью процедур регрессионного анализа, включая пошаговые регрессионные модели. Результаты первоначально будут обработаны с помощью одномерного диспер-

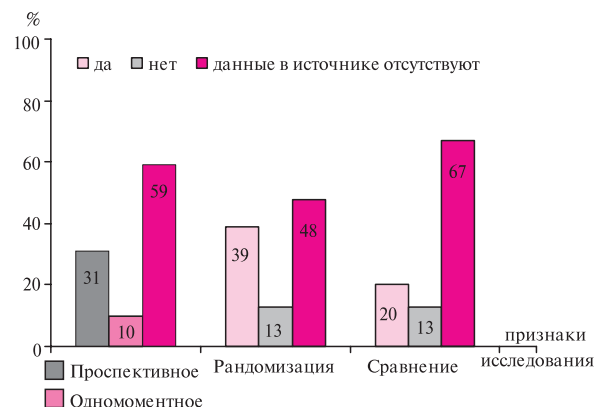


Рис. 4 Распределение российских исследований по дизайну

сионного анализа и критерия F-Фишера (для двухфакторного дисперсионного анализа с помощью t-критерия Стьюдента). Достоверными будут считаться различия при $p < 0,05$. Данные о конечных точках будут изучены на предмет обнаружения прогностически важных показателей с помощью процедур анализа выживаемости (регрессионная модель пропорционального риска Кокса, параметрические модели выживаемости, выживаемость по методу Каплана-Мейера и т. п.).

Ожидается, что в результате этого исследования будут определены факторы, определяющие прогноз жизни у больных стабильной ИБС, получающих лечение в России в условиях реальной клинической практики и разработаны алгоритмы, позволяющие практическому врачу стратифицировать больных на группы риска для выбора оптимального способа лечения.

Надеемся, что регулярно обновляемые в справочнике данные о проводимых в России исследованиях будут способствовать повышению качества исследований.

Литература

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

Поступила 05/07-2010