

ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: НЕ ВСЕ ТАК ПРОСТО, КАК ХОТЕЛОСЬ БЫ...

(письмо в редакцию)

Александр Андреевич Визель, Ирина Юрьевна Визель

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

FROM CLINICAL STUDIES TO CLINICAL PRACTICE NOT ALL SO IS SIMPLE, AS IT WOULD BE DESIRABLE...

(letter to the editorial board)

A.A. Vizel, I.Yu. Vizel

Kazan State Medical University

Уважаемые члены редколлегии!
Путь от вещества к лекарству лежит через многие тернии доклинических, клинических и постклинических исследований. Цель этих этапов — получить доказательную базу эффективности препарата, его отличий от «плацебо» (пустышки) или эталонного препарата сравнения, а также убедиться в безопасности лекарственного препарата. Однако иногда усердие в достижении высокоточного математического результата способно увести нас от реальной клинической практики.

Со студенческой скамьи ученых-медиков среди других азгов статистики приучают к значению « $p < 0,05$ », иначе говоря, что вероятность события более 95% пригодна для медицины. Все что меньше — недостоверно. Разработаны протоколы исследований, закономерности, позволяющие исключать «выскакивающие» значения... Нет предела совершенству. Это как в модельном бизнесе. Мы хотели видеть наших девушек все стройней и стройней и... достигли уровня какексии... В стремлении к идеалу доказательной медицины созданы критерии включения и исключения, шкалы, стадии, методы контроля, строгие статистические подходы, но...

Недавно в одном из центральных британских журналов «*Thorax*» опубликована статья новозеландских ученых с интригующим названием «Внешняя валидность рандомизированных контролируемых клинических испытаний при астме: для кого пригодны результаты исследований?». Авторы отметили, что бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием с широкой вариацией клинических фенотипов, не все из которых могут присутствовать в группах больных, включаемых в рандомизированные клинические испытания (РКИ). Это создает трудности для клиницистов, поскольку неясно насколько доказательность РКИ применима к конкретным пациентам. Целью исследования был расчет доли больных БА в общей популяции пациентов, включенных в рандомизированный опрос, соответствующих критериям включения в большинство РКИ больных БА. Был проведен почтовый опрос 3500 случайно выбранных пациентов в возрасте от 25 до 75 лет. Отвечавших пригласили к заполнению детализированного респираторного вопросника и исследованию

функции дыхания. Больных, у которых была подтверждена БА оценивали на соответствие критериям включения 17 главных РКИ по БА, процитированных в глобальной инициативе по БА-документе GINA. 749 респондентов заполнили вопросник, у 179 была подтверждена БА. Медиана больных, соответствовавших критериям включения в 17 главных РКИ, цитированных в GINA, составила 4% (от 0 до 43%). Эта работа показала, что большинство РКИ, на которых строится GINA, имеют ограниченную «внешнюю» значимость, поскольку они были проведены на строго отобранной популяции пациентов. Большинство больных, страдающих БА, проходящих лечение в реальных условиях не пригодны для таких РКИ (Travers J. et al., 2007). В том же номере эту статью прокомментировал соредатор журнала (Town G.I., 2007), который отметил, что вопрос о валидности результатов РКИ для широкой клинической практики был поднят Peter Rothwell в 2005 г. Он суммировал несколько факторов, которые следовало бы принимать во внимание, когда мы подразумеваем соответствие генеральной совокупности, таких как постановка исследования, отбор пациентов, характеристика рандомизированных пациентов, применявшиеся методы оценки исходов, способ и длительность наблюдения, полнота регистрации нежелательных явлений. Автор редакционной статьи подчеркнул, что в настоящее время наивысшим уровнем доказательности при подготовке клинических рекомендаций считаются РКИ. Для бронхиальной астмы таким руководством, признанным во всем мире, является GINA. И именно работа J. Travers и соавт. ставит вопрос о возможности применения рекомендаций по лечению к реальному больному БА. Редактор отметил, что низкий процент соответствия больных в реальной практике больным, отбираемым для исследований, не удивителен (в большинстве исследований менее 10%). Наиболее значимыми факторами несоответствия оказались отсутствие обратимости при пробе с бронхолитиком, исходные значения ОФВ₁ слишком низки или высоки, отсутствие симптомов и/или применения бронхолитиков, отсутствие потребности в настоящий момент в ИГКС и стаж курения более 10 лет. Два положения этой

работы заслуживают особого внимания. Во-первых, главной причиной исключения из исследований было отсутствие ответа на бронхолитик (3/4 опрошенных). Авторы справедливо отметили, что в период рассмотра, скрининга и вводного периода целесообразно отменять ИГКС (что и сделано в некоторых последних исследованиях). Наряду с демаскировкой симптомов и обратимости при пробе с бронхолитиком такой подход улучшит выявление субъектов, действительно имеющих БА. Во-вторых, дизайн некоторых исследований недостаточен для выявления больных с сопутствующей ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения или степени необратимого компонента обструкции. Это очевидно влияет на оценку результатов исследования. Редактор отметил также, что приведенные сведения не должны удивлять клиницистов, активно участвующих в РКИ, которые знают, что рандомизируется 1 пациент из 10 скринированных или вошедших в «run-in»-период. Авторы публикаций предположили, что будущие исследования будут включать в себя более широкий круг больных БА, на что редактор заметил, что это маловероятно, ибо регулирующие положения, например, американского FDA, не позволят включить в РКИ больных БА лиц пожилого возраста с сопутствующими болезнями, принимающими другие препараты, алкоголиков и лиц с ментальными нарушениями, а при исследовании новых субстанций — и женщин детородного возраста. Travers J. и соавт. писали об ограниченной значимости публикуемых руководств в отношении к конкретному пациенту. Редактор отметил, что доказанным фактом считается переоценка роли врачебного клинического решения, а для этого достаточно обычного выписывания лекарств. Все лекарства, которые мы выписываем

сегодня, имеют хороший профиль безопасности ИГКС. β -2-адреномиметики длительного действия, антагонисты лейкотриеновых рецепторов создают для назначающего их врача комфорт в назначении и наблюдении. Если один из них не действует или плохо переносится, то его заменяют на другой. Эти принципы изложены в опубликованных руководствах и рекомендациях. То есть опубликованные руководства по лечению распространенных заболеваний — это лишь рекомендации для использования и интерпретации их практикующим врачом. Еще P. Rothwell (2005) отметил, что общее наше понимание состоит в том, чтобы «не выплеснуть ребенка вместе с водой». Соредактор «Thorax» резюмировал: руководства и РКИ основаны на приятных современной медициной положениях, а исследователи, агентства, проводящие исследования, этические комитеты, медицинские журналы, администраторы и фармацевтические компании должны иметь критический взгляд на дизайн клинических исследований для увеличения их клинического значения и соответствия рандомизированных в РКИ больных генеральной совокупности пациентов с данной нозологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rothwell, P.M. External validity of randomised controlled trials: «to whom do the results of this trial apply?» / P.M. Rothwell // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365, № 9453. — P. 82—93.
2. Town, G.I. Applying the results of randomised control trials on asthma / G.I. Town // *Thorax*. — 2007. — Vol. 62, № 3. — P. 195—197.
3. Travers, J. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? / J. Travers, S. Marsh, M. Williams [et al.] // *Thorax*. — 2007. — Vol. 62, № 3. — P. 219—223.