

Беленков Ю. Н.<sup>1</sup>, Арутюнов Г. П.<sup>2</sup>, Барбараш О. Л.<sup>3</sup>, Бондарева И. Б.<sup>4</sup>, Виллевальде С. В.<sup>5</sup>, Галявич А. С.<sup>6</sup>, Гиляревский С. Р.<sup>7</sup>, Дупляков Д. В.<sup>8,9</sup>, Козиолова Н. А.<sup>10</sup>, Лопатин Ю. М.<sup>11</sup>, Мареев Ю. В.<sup>12,13</sup>, Марцевич С. Ю.<sup>12</sup>, Панченко Е. П.<sup>14</sup>, Фомин И. В.<sup>15</sup>, Явелов И. С.<sup>12</sup>, Яхонтов Д. А.<sup>16</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия

<sup>5</sup> «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ, Казань, Россия

<sup>7</sup> ГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>8</sup> ГБУЗ «СОККД», Самара, Россия

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава РФ, Самара, Россия

<sup>10</sup> ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

<sup>11</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

<sup>12</sup> ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>13</sup> «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

<sup>14</sup> ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>15</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, Нижний Новгород, Россия

<sup>16</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия

## ЗНАЧЕНИЕ И ЦЕННОСТЬ СРАВНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ «РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ» В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ОТ 18.12.2020

18 декабря 2020 года был проведен совет экспертов с участием членов Российского кардиологического общества, Евразийского общества терапевтов, Национального общества по атеротромбозу, Национального общества доказательной фармакотерапии, Общества специалистов по сердечной недостаточности. Мероприятие было посвящено обсуждению корректного использования данных исследований «реальной клинической практики» в современной кардиологии.

Для цитирования

Belenkov Yu.N., Arutyunov G.P., Barbarash O.L., Bondareva I.B., Villevalde S.V., Galyavich A.S. et al. Value of comparative studies of “real clinical practice” in modern cardiology. Position paper based on the expert council discussion dated 12/18/2020. *Kardiologiya*. 2021;61(5):79–81. [Russian: Беленков Ю.Н., Арутюнов Г.П., Барбараш О.Л., Бондарева И.Б., Виллевальде С.В., Галявич А.С. и др. Значение и ценность сравнительных исследований «реальной клинической практики» в современной кардиологии. Заключение совета экспертов от 18.12.2020. *Кардиология*. 2021;61(5):79–81]

Ключевые слова

РКИ; исследования реальной клинической практики; псевдорандомизация; пероральные антикоагулянты, propensity match score

Автор для переписки

Мареев Юрий Вячеславович. E-mail: mareev84@gmail.com

В современных условиях широкого доступа к информации первостепенное значение приобретает не количество, а качество данных. Поэтому все чаще в медицинской научной литературе акцент смещается на необходимость получения неискаженных качественных результатов исследований [1]. «Золотым стандартом» являются рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), которые могут считаться наиболее надежным и точным инструментом для изучения воздействия изучаемого метода лечения (например, лекарственного средства) на исходы при проспективном наблюдении за пациентами. При успешно выполненной рандомиза-

ции и достаточном количестве участников выявленные различия в исходах будут обусловлены действием изучаемого способа лечения, а не разницей в характеристиках пациентов, включенных в разные группы, или другими вмешивающимися факторами. Тем не менее последние годы набирает популярность другой источник информации – наблюдательные или наблюдательные исследования. Популярность данного подхода можно объяснить меньшей стоимостью выполнения таких исследований, по сравнению с РКИ, возможностью быстро получить результат, а также возможностью включить в анализ большое число пациентов без ограничений по их исходным

характеристикам (в том числе всех пациентов с изучаемым заболеванием в конкретном регионе).

Наблюдательные исследования имеют важное значение в медицине [2]. Так, исследования данного типа позволяют определить распространенность и особенности течения заболевания, оценить соответствие лечения в реальной практике клиническим рекомендациям, изучить распространенность в ранее изученной группе пациентов какого-либо биомаркера или фактора риска, определить факторы, ассоциированные с исходом, выявить редкие побочные эффекты, проанализировать исходы при длительном наблюдении за пациентами при сложившихся подходах к их лечению, а также выдвинуть новые гипотезы для последующего изучения в РКИ.

Однако широкая доступность данных для анализа (например, информация из существующих баз данных страховых заявок) может приводить к методологически неправильному расширению использования инструмента наблюдательных исследований, особенно ретроспективных, а соответственно, и к некорректным выводам. Это в особой степени относится к ретроспективному анализу баз данных, не предназначенных для сбора медицинской информации, необходимой для детального анализа (в частности, базы данных страховых компаний для выплат возмещения за выданные больному лекарственные средства).

В последнее время все чаще появляются публикации, в которых делаются выводы о сравнительной эффективности и безопасности лекарственных препаратов, в частности прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) и/или методов интервенционного лечения, по данным наблюдательных исследований. Однако корректность подобного сравнения вызывает сомнения по ряду причин.

Во-первых, довольно много вопросов вызывают возможности специальных методов статистического анализа, целью которых является попытка формирования групп сравнения, сходных по основным первоначальным измеренным характеристикам, способным оказать влияние на результат. Необходимость этого связана с тем, что в нерандомизированных исследованиях группы, получавшие и не получавшие изучаемый метод лечения, обычно отличаются. Наиболее популярным в настоящее время является метод «Propensity Score», который моделирует соотношение между переменными (ковариатами) и попаданием в изучаемую группу. Propensity Score – это условная вероятность попадания субъекта в группу терапии при определенном наборе ковариат [3–5]. В рамках применения данного метода происходит сопоставление субъектов с похожими значениями Propensity Score из сравниваемых групп, что послужило причиной появления термина «псевдорандомизация». Однако, несмотря на кажущуюся эффективность в выравнивании групп сравнения и борьбе с возник-

новением систематической ошибки, обусловленной отбором (selection bias), у метода Propensity Score имеется ряд существенных ограничений:

- зависимость от выбора переменных (ковариат) – чем точнее выбраны «правильные» ковариаты, тем лучше результат Propensity Score. Однако стандартный подход отсутствует;
- возможность сопоставления только измеряемых ковариат. Следует учесть, что могут остаться различия по показателям, которые не фиксировались исследователями при заполнении базы данных («hidden bias»);
- исключение данных субъекта из анализа, если для него не находится пара. Таким образом, существует риск появления систематической ошибки (bias);
- при плохом «покрытии» распределения ковариат возникает высокий риск систематической ошибки (bias);
- данных может оказаться недостаточно (по числу субъектов и/или числу представленных ковариат) для ответа на поставленный вопрос или имеющиеся данные характеризуются низким качеством (например, большая доля пропущенных значений, отсутствие необходимой информации, некорректно оцененные исходы и т. п.);

Таким образом, современные методы статистики не могут полностью нивелировать разницу в характеристиках пациентов в наблюдательных исследованиях и также в таких работах невозможно учесть различия по характеристикам, которые не регистрировались [6]. Соответственно данные подходы не позволяют в полной мере приблизить наблюдательные исследования к рандомизированным, а значит область применения их результатов ограничена.

Во-вторых, нельзя судить о наличии причинно-следственных связей только на основании выявления ассоциации между явлениями. Например, в Австралии отмечалось наличие прямой корреляции между количеством съеденного мороженого и нападением акул в летние дни [7]. Тем не менее при анализе медицинских данных, когда абсурдность предположений не столь очевидна, часто возникает «соблазн» представления данных, которые только коррелируют между собой, как данные, имеющие причинно-следственные связи.

В-третьих, обычно исследователям, использующим базы данных в рамках обсервационных исследований, не известно, что все же было истинной причиной назначения препаратов и/или проведения какой-либо процедуры, так как лечащий врач делал это в рамках своей практики и знаний, но не заранее прописанного протокола.

Еще одной проблемой наблюдательных исследований, о которой не часто говорят, становится большое количество статистических анализов и конечных точек. При этом в действительности число параметров, которые анализировались в конкретной работе, могло быть значимо больше,

чем опубликовано. Частично эту проблему решает предварительная регистрация протокола и статистического плана, однако делается это далеко не всегда и в основном характерно для исследований проспективного дизайна.

Однако основным ограничением в исследованиях «реальной клинической практики» является наличие вмешивающихся факторов, приводящих к систематической ошибке. В итоге остается открытым один из главных вопросов к анализу данных «реальной практики»: в какой степени полученные результаты могут быть обусловлены неизмеренными или остаточными вмешивающимися факторами?

Обсудив имеющиеся подходы к интерпретации данных научных исследований различного типа, эксперты пришли к следующему заключению:

**1. Выводы исследований «реальной клинической практики» могут учитываться при принятии клинического решения, если:**

- полученные данные исследований «реальной клинической практики» НЕ противоречат данным, полученным в РКИ. Стоит помнить, что даже при соблюдении этого условия ценность таких результатов не высока;
- приведены результаты исследования «реальной клинической практики», дополняющие данные по особым подгруппам пациентов, мало представленным в РКИ, когда эти данные не противоречат тенденциям, отмеченным в РКИ, а в случае наличия контрольной группы, препарат сравнения такой же, как был в РКИ. Например, если речь идет о профилактике инсульта у пациента с фибрилляцией предсердий, то такими группами являются:

- i.** Пациенты, находящиеся на диализе
- ii.** Пациенты с ХБП 4-й и 5-й ст.
- iii.** Пациенты старческого возраста, хрупкие пациенты
- iv.** Пациенты с печеночной недостаточностью, тяжесть которой соответствует стадии В по классификации Чайлд–Пью
- v.** Пациенты с онкологическими заболеваниями

- vi.** Пациенты после кровотечений или инсульта
- vii.** Пациенты с анемией
- viii.** Пациенты с тромбоцитопенией

**2. Выводы исследований «реальной клинической практики» могут быть полезны, если:**

- в реальной клинической практике возникает много неожиданных нежелательных явлений и это является поводом для отзыва препарата с рынка, например отзыв Ксимелагатрана при выявлении гепатотоксичности после начала использования;
- количество нежелательных явлений накапливается, что становится поводом для дополнительного изучения в РКИ изменений режима дозирования;
- выявляются свойства препарата, которые могут помочь сформулировать гипотезу для последующих исследований.

**3. Выводы исследований «реальной клинической практики» не следует учитывать:**

- при принятии клинического решения в случае сравнения эффективности и безопасности различных методов лечения (лекарственных средств), не сравнивавшихся ранее в РКИ, а также если подобные группы пациентов были представлены в РКИ;
- когда исследования РКИ противоречат результатам РКИ (в этих случаях сначала следует доказать неслучайность этих находок, что требует дальнейшего изучения).

В частности, сравнительные исследования «реальной клинической практики» не могут дать ответ на вопрос «какой ПОАК эффективнее и безопаснее», и их не следует учитывать при принятии клинических решений.

**Благодарности**

Публикация заключения подготовлена при поддержке старшего медицинского советника АО «БАЙЕР» Елового-Вронского А. А.

**Статья поступила 13.04.2021**

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Shah RU. We Don't Need More Data, We Need the Right Data. Circulation. 2020;142(3):197–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045968
2. Cohen AT, Goto S, Schreiber K, Torp-Pedersen C. Why do we need observational studies of everyday patients in the real-life setting?: Table 1. European Heart Journal Supplements. 2015;17(suppl D):D2–8. DOI: 10.1093/eurheartj/suv035
3. Filleron T, Kwiatowski F. Le score de propension, une alternative crédible à la randomisation ? Bulletin du Cancer. 2016;103(1):113–22. DOI: 10.1016/j.bulcan.2015.10.012
4. Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. Biometrika. 1983;70(1):41. DOI: 10.2307/2335942
5. Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing Bias in Observational Studies Using Subclassification on the Propensity Score. Journal of the American Statistical Association. 1984;79(387):516. DOI: 10.2307/2288398
6. Bosco JLF, Silliman RA, Thwin SS, Geiger AM, Buist DSM, Prout MN et al. A most stubborn bias: no adjustment method fully resolves confounding by indication in observational studies. Journal of Clinical Epidemiology. 2010;63(1):64–74. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.03.001
7. Sigel E. Ice cream and shark attacks. 2019. [Internet] 2019. Available at: <https://bigthink.com/correlation-causation?rebellitem=2#rebellitem2?rebellitem=2>