



# Доказательная медицина за пределами доверительных интервалов

**Беграмбекова Ю.Л.**

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

В данной статье рассмотрен вопрос о том, насколько результаты клинических исследований применимы к реальной клинической практике, и даны два основных постулата, определяющих стратегию выбора и оценки клинических исследований с целью формирования стандартов клинической практики.

## Ключевые слова:

доказательная медицина, клинические исследования, клинические рекомендации

## Evidence based medicine outside confidence intervals

*Begrambekova Ju.L.*

*M.V. Lomonosov Moscow State University*

In this article question of how far clinical trial results are applicable to real clinical practice is considered and two basic postulates that determine electoral strategy and clinical trials evaluation strategy in order to clinical practice standards formation are discussed.

## Keywords:

evidence based medicine, clinical studies, clinical guidelines

«Не может быть! Не могу поверить», – сказала Алиса.

– «Не можете?» – сочувственно сказала Королева. – «А вы еще раз попробуйте. Глубоко вдохните и зажмурьтесь».

*Льюис Кэрролл. «Алиса в Зазеркалье».*

**В** последние несколько лет в медицинском сообществе все чаще обсуждается вопрос о том, насколько результаты клинических исследований применимы к реальной клинической практике. Иногда вопрос ставится даже более радикально: можно ли вообще доверять результатам рандомизированных клинических исследований, принимая во внимание тот факт, что они проводятся на специально отобранной популяции, а наблюдение за пациентами может существенно отличаться от реалий практического здравоохранения. На первый взгляд такие сомнения могут показаться довольно справедливыми и имеющими право на существование. Однако, как это довольно часто бывает, проблема кризиса доверия к доказательной медицине связана не только и не столько с проблемами самой доказательной медицины, а в большой степени возникает по причине неверного понимания роли отдельных элементов доказательной медицины в общем процессе научного поз-

нания и методологии оценки результатов исследований в процессе формирования стандартов и рекомендаций. К тому же понятие веры вообще довольно плохо применимо к процессу научного познания, а более свойственно области духовного познания мира.

Давайте обратимся к философской трактовке методов и законов научного познания: «...Установление факта (или фактов) является необходимым условием научного исследования. Научный факт представляет собой результат достоверного **наблюдения** и **эксперимента**: но сами по себе факты еще не составляют науки. Факты включаются в ткань науки лишь тогда, когда они подвергаются отбору, классификации, обобщению и объяснению. **Задача научного познания заключается в том, чтобы вскрыть причину возникновения данного факта, выяснить существенные его свойства и установить закономерную связь между фактами. Факт содержит немало случайного. Науку интересует прежде всего общее,**

Таблица 1. Типы исследований и примеры задач, которые они решают

Тип исследования	Вид полученных данных	Свойства полученных данных	Задачи
Рандомизированные клинические исследования	Результаты, полученные в эксперименте	Высокая достоверность для исследуемой популяции пациентов. Внешняя валидность сильно зависит от исследуемой популяции	Определение эффективности препарата (другого вмешательства) по сравнению с другим препаратом (вмешательством) или плацебо (маскировочным вмешательством)
Обсервационные исследования	Результаты, полученные при наблюдении	Большое количество и длительность наблюдений. Разнородные, неполные данные подвержены влиянию известных и неизвестных вмешивающихся факторов	Создание гипотезы для дальнейших РКИ. Изучение сформировавшихся в реальной клинической практике паттернов использования препарата (дозировок, схем назначения, «портретов пациентов», которым преимущественно назначается препарат). Регистрация редко встречающихся побочных эффектов в больших популяциях пациентов

закономерное. **Основой для научного анализа является не просто единичный факт, а множество фактов, отражающих основную тенденцию. Фактам нет числа. Из обилия фактов должен быть сделан разумный отбор некоторых из них, необходимых для понимания сути проблемы...**» (Спиркин А.Г. Философия : Учебник. М. : Гардарика, 1998. 816 с. ISBN 5-7975-0126-0).

Экстраполируя вышеупомянутое определение процесса научного познания на процесс формирования знания (стандартов клинической практики) в медицине, давайте попытаемся определить источники тех достоверных **наблюдений** и **экспериментов**, результатом которых должны стать **научные факты**. Очевидно, к ним относится весь арсенал научных исследований, которыми оперирует современная медицинская наука. Это рандомизированные клинические исследования (РКИ), исследования «случай–контроль», исследования с историческим контролем, различные виды обсервационных исследований и регистры. Спектр вышеупомянутых исследований представляет собой постепенную эволюцию от «эксперимента» до «наблюдения в условиях реальной клинической практики» (рис. 1, табл. 1). Соответственно, чем больше эволюционирует исследование в сторону «наблюдения в условиях реальной клинической практики», тем меньше у него остается признаков, необходимых для условий «чистоты и валидности» эксперимента, и тем больше у него появляется других признаков и свойств, которые характерны для реальной

клинической практики. Таким образом, каждый из этих типов исследований имеет признаки и свойства, которые наиболее полным образом отражают те задачи, которые перед ними поставлены.

РКИ полностью отвечают задаче постановки эксперимента, т.е. в условиях РКИ действие препарата (или другого изучаемого воздействия) благодаря процедурам рандомизации, маскировки и контроля за процедурами исследования максимально очищено от субъективных обстоятельств и/или ожидается, что эти обстоятельства благодаря процедуре рандомизации будут встречаться примерно в одинаковой степени и в группе контроля, и в группе воздействия. Это свойство РКИ называется внутренней валидностью и повышает вероятность того, что именно экспериментальное воздействие, а не какой-то другой случайный фактор или совокупность факторов вызвал изменения, которые были зарегистрированы исследователями. Тогда как данные, которые мы получаем из находящихся на другом полюсе обсервационных исследований и регистров формируются под воздействием реальной жизни и являются отражением изменчивых, стихийных и непредсказуемых факторов реальной жизни и реальной клинической практики. Они максимально отвечают задаче наблюдения и фиксации важной с клинической, социальной и экономической точек зрения информации у максимально возможного количества пациентов. Эти данные могут, в частности, касаться нежелательных явлений и, что особенно важно, редких нежелательных явлений, которые



Рис. 1. Спектр исследований в медицине

возможно зафиксировать только в условиях большой популяции пациентов; приверженности; привычек и предпочтений использования как врачами, так и пациентами; используемых дозировок. Часто в таких исследованиях фиксируются какие-то новые неожиданные особенности действия препарата, а иногда «благоприятные “побочные эффекты”» от его применения.

Именно такая история произошла в конце 1980-х – начале 1990-х гг., когда в нескольких сначала эпидемиологических, а затем обсервационных исследованиях была зафиксирована связь приема аспирина и предупреждения возникновения или прогрессирования колоректального рака (КРР) и колоректальной аденомы (КРА) (до 1990-х гг. такие данные фиксировались только на лабораторных животных). Было проведено несколько крупных обсервационных исследований, в которых было продемонстрировано снижение риска КРР и КРА у лиц регулярно принимавших аспирин (табл. 2). Так, например, в 1991-м г. Thun M. J. и соавт. [1] анализировали когорту пациентов, включенных в крупное обсервационное исследование Cancer Prevention Study II, в котором в общей сложности было 1 185 239 участников. Из этой популяции были выбраны 662 424 пациента, подтвердивших регулярный прием аспирина. Было обнаружено, что пациенты, принимавшие аспирин, имели более низкий риск возникновения КРР. Мужчины: относительный риск (ОР) 0,60 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,40–0,89; женщины: ОР 0,58 (95% ДИ 0,37–0,90)]. Эти исследования послужили началом почти уже 30-летней истории изучения целесообразности применения аспирина в качестве первичной профилактики КРР и КРА. На ее примере наглядно демонстрируется, как результаты исследований подобно пазлу собираются в единую картину научного знания, а медицинская общественность может принимать или не принимать важные решения относительно применения того или иного метода лечения или профилактики. История применения аспирина в качестве первичной профилактики имеет особенно драматический характер. Дело в том, что решение о применении любого лекарственного препарата в качестве первичной профилактики требует особенно тщательных и длительных исследований, так как нужно убедиться не только в эффективности препарата, но и в его безопасности в долгосрочной перспективе. Так как любая профилактика носит долгосрочный, а иногда пожизненный характер, высока вероятность того, что за это время произойдет накопление нежелательных явлений, вес которых превзойдет ожидаемую пользу профилактики. В табл. 2 приведены наиболее крупные исследования в области применения аспирина для первичной профилактики КРР и КРА. Нельзя не заметить, что обсервационные исследования в основном показывают гораздо более выраженные результаты, тогда как результаты РКИ более скромные. Также табл. 2 демонстрирует, как эволюционировали в процессе изучения данной проблемы и обсервационные, и рандомизированные исследования. Так, одной из важных вех в изучении вопроса о применении аспирина в качестве первичной профилактики КРР стало исследование Xiaoyun Liao в 2012 г. [2], в котором

изучался ответ на терапию аспирином в зависимости от мутации гена *PIK3CA*. Было показано, что использование аспирина у пациентов с КРР сопровождалось лучшей выживаемостью только при наличии мутации данного гена. Тогда как у лиц с диким типом гена *PIK3CA* разницы в выживаемости не наблюдалось. В последующих исследованиях продолжались поиски биомаркеров, которые позволяли бы прогнозировать ответ на терапию аспирином [3].

FDA пока не одобрило применение аспирина для первичной профилактики КРР в связи с отсутствием абсолютной уверенности в том, что польза от применения превышает потенциальный вред от побочных эффектов. В 2016 г. было начато рандомизированное исследование ASPIRED: ASpirin Intervention for the REDuction of Colorectal Cancer Risk [15]. Его цель – изучение аспирина в 2 дозировках по сравнению с плацебо для уточнения механизма действия аспирина и выяснения категории пациентов, у которых риск будет превышать пользу. Таким образом, осуществляя **«разумный отбор некоторых фактов, необходимых для понимания сути проблемы»** и благодаря использованию различных типов исследований в медицине, мы имеем возможность непрерывно уточнять и совершенствовать наши знания относительно лекарственных препаратов и других лечебных и диагностических процедур, не противопоставляя один вид исследования другому, а правильным образом используя их на разных этапах формирования научного знания (рис. 2).

Также необходимо принимать во внимание, что в связи с непрерывностью научного познания наши представления могут дополняться и даже полностью меняться под влиянием новых данных, в том числе полученных с помощью новых методик и новых подходов к изучению человеческого организма.

Таким образом, мы разобрались с тем, что процесс формирования рекомендаций и стандартов лечения включает постоянный анализ новой информации, а различные типы исследования расширяют и дополняют клиническую картину, позволяя принимать более взвешенные решения. Осталось понять, каким образом следует интерпретировать эту информацию и оценивать ее важность для медицинской практики. И тут мы прежде всего должны обсудить вопросы статистической и клинической значимости результатов исследований.

Большинство клинических исследований ставят целью доказать превосходство (superiority trials) исследуемого вмешательства (лекарственный препарат, хирургическое вмешательство, другие немедикаментозные методы воздействия и т.д.) по сравнению с контролем. Хотя исследования эквивалентности и «нехужести» (non-inferiority trials) также являются вполне приемлемыми видами исследований, на основании которых могут делаться выводы о целесообразности использования того или иного вида воздействия в клинической практике, в данной статье речь пойдет об исследованиях, доказывающих превосходство одного вида воздействия над другим/ отсутствием воздействия (контролем).

**Таблица 2.** Исследования в области применения аспирина для первичной и вторичной профилактики колоректального рака (КРР) и колоректальной аденомы (КРА)

Название исследования и конечные точки	Дизайн исследования	Количество пациентов	Результаты
<b>Обсервационные исследования</b>			
Thun M.J., 1991 [1]. Cancer Prevention Study II. Заболееваемость КРР	Проспективное обсервационное исследование	662 424	Мужчины: ОР 0,60; 95% ДИ 0,40–0,89. Женщины: ОР 0,58; 95% ДИ 0,37–0,90
Jacobs E.J., 2007 [4]. Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort . Заболееваемость КРР	Когортное исследование	146 113	ОР 0,68; 95% ДИ 0,52–0,90
Chan A.T., 2009 [5]. Смертность от КРР у лиц с диагностированным КРР	Проспективное когортное исследование	1279	ОР 0,71; 95% ДИ 0,53–0,95
Xiaoyun Liao, 2012 [2]. Прогрессирование КРР	Когортное исследование. Сравнение ответа на терапию аспирином при КР, ассоциированном с мутацией <i>PIK3CA</i> , по сравнению с диким типом гена	964	ОР 0,18; 95% ДИ 0,06–0,61; $p < 0,001$
Reimers M.S., 2014 [3] Прогрессирование КРР	Когортное исследование. Ответ на применение аспирина при разных типах мутаций	999	В целом по группе, принимавшей аспирин: ОР 0,53; 95% ДИ 0,38–0,74; $p < 0,001$ . В группе с сильной экспрессией <i>PTGS2</i> ОР 0,68; 95% ДИ 0,48–0,97; $p = 0,03$ , со слабой экспрессией <i>PTGS2</i> : ОР 0,59; 95% ДИ 0,38–0,97; $p = 0,02$ , дикий тип <i>PIK3CA</i> : ОР 0,55; 95% ДИ 0,40–0,75; $p < 0,001$ . Мутация <i>PIK3CA</i> : ОР 0,73; 95% ДИ 0,33–1,63; $p = 0,44$
Cardwell, 2014 [6]	Исследование «случай–контроль»	4794	Корригированный ОР = 1,02; 95% ДИ 0,83–1,25
X-F Ye, 2014 [7]. Смертность от КРР. Общая смертность	Метаанализ обсервационных исследований	33 746	У пациентов, не принимавших аспирин до установления диагноза: ОР=0,79; 95% ДИ 0,61–1,02. У пациентов, принимавших аспирин после установления диагноза: ОР=0,80; 95% ДИ 0,59–1,09
<b>Рандомизированные клинические исследования (РКИ)</b>			
APACC 2003 [8]. КРА	РКИ	272	Через 1 год: ОР 0,73; 95% ДИ 0,52–1,04; $p = 0,08$ Через 4 года – нет разницы
Women's Health Study, 2005 [9]. Смертность от КРР	РКИ	39 876	ОР 0,97; 95% ДИ 0,77–1,24; $p = 0,83$
Logan R.F., 2008 [10]. Рецидив КРА	РКИ	945	ОР 0,79; 95% ДИ 0,63–0,99
Physicians' Health Study [11]. Заболееваемость КРР	РКИ	22 071	RRR 1,15; 95% ДИ 0,80–1,65
Baron J.A., 2003 [12]. Вторичная профилактика КРР Рецидив КРР	РКИ	1121	Нескорректированный ОР 0,81 в группе, получавшей 81 мг (95% ДИ 0,69–0,96), и 0,96 в группе, получавшей 325 мг (95% ДИ 0,81–1,13, $p = 0,06$ ). Нескорректированный ОР для обеих групп 0,88; 95% ДИ 0,77–1,02
Cole V.F., 2009. [13]. Аспирин в предупреждении рецидива КРА Рецидив КРА	Метаанализ РКИ	2967	Снижение риска на 6,7%; 95% ДИ 3,2–10,2
Chubak J., 2015 [14]. Рецидив КРР	Метаанализ 14 РКИ		Возникновение КРР – ОР (более 10 лет применения) 0,60; 95% ДИ 0,47–0,76. Менее 10 лет – эффект отсутствует. Общая смертность от КРР: ОР 0,94; 95% ДИ 0,89–0,99
<b>Осложнения при длительном приеме аспирина</b>			
Chubak J., 2015 [14]. Эпизоды больших кровотечений	Метаанализ РКИ		Серьезное ЖК-кровотечение: ОР 1,94; 95% ДИ 1,44–2,62, внутричерепное кровотечение: ОР 1,53; 95% ДИ 1,21–1,93, геморрагический инсульт: ОР 1,47; 95% ДИ 1,16–1,88



Рис. 2. Процесс научного познания в медицине

Итак, в исследованиях, которые доказывают превосходство исследуемого воздействия, за точку отсчета берется так называемая «нулевая гипотеза ( $H_0$ )», которая утверждает, что исследуемое вмешательство не отличается от контроля. Таким образом, чтобы доказать обратное, т.е. **превосходство исследуемого воздействия** над контролем, результаты исследования должны с достаточной степенью статистической достоверности отвергать нулевую гипотезу. Обычно «достаточной степенью статистической достоверности» считаются значения  $p$  меньше или равные 0,05 ( $p \leq 0,05$ ), другими словами, если  $p \leq 0,05$ , то с вероятностью 95% и выше полученный результат связан именно с эффектом изучаемого воздействия, а не со случайностью. Недостаточная статистическая достоверность для первичной конечной точки обычно принимается как  $p$  больше или равно 0,05 ( $p \geq 0,05$ ) [1]. Так как принято считать, что нет достаточных доказательств для отклонения нулевой гипотезы, если шанс, что полученный результат мог быть следствием случайности, превышает 5%. При этом низкая достоверность полученных результатов (высокое значение  $p$ ) часто интерпретируется как доказательство истинности нулевой гипотезы (воздействие не лучше, чем контроль). Такая интерпретация является логической ловушкой. Низкая достоверность результатов означает, что в исследовании не было получено достаточно доказательств для того, чтобы нулевая гипотеза была отвергнута (а превосходство исследуемого воздействия доказано). Однако важно понимать, что **отсутствие доказательств эффекта** еще не является доказательством **отсутствия эффекта**. Второй характеристикой, которая используется при определении значимости полученного результата, является ДИ. 95% ДИ означает, что с 95% вероятностью результаты в популяции будут находиться в пределах соответствующих значений. Чем уже доверительный интервал, тем более значимыми для клинической практики являются результаты исследования.

Нередко при анализе результатов, в которых очевидно просматривается тенденция к тому, что исследуемое воз-

действие, возможно, более эффективно, чем контроль, но разница не достигает статистической достоверности, становится очевидным, что при изменении условий исследования (увеличения количества включенных пациентов, увеличения продолжительности наблюдения, выбора других характеристик конечных точек) результаты исследования могли бы быть более информативными. В таких ситуациях решение о целесообразности применения препарата и продолжения исследований с учетом выявленных проблем принимаются на основании совокупности факторов, которые, кроме характеристик препарата, могут включать и факторы, относящиеся к принятой клинической практике и очень часто – к экономической целесообразности дальнейшего продвижения лекарственного препарата для фармацевтической компании.

В качестве примера приведу историю исследований идеологического предшественника новой «звезды» кардиологии препарата Энтресто (LCZ696) – препарата омапатрилат (ингибитор вазопептидаз). Многочисленные исследования омапатрилата, проходившие в конце 1990-х – начале 2000 гг. показывали, что его гипотензивный эффект превосходит такие признанные антигипертензивные препараты, как лозартан, амлодипин [16], лизиноприл [17] и эналаприл. Одним из факторов, которыми объяснялся более сильный вазодилатирующий эффект омапатрилата по сравнению с ингибиторами АПФ, являлся их более выраженный эффект по препятствованию деградации брадикинина, но, как оказалось, именно эта особенность омапатрилата стала его ахиллесовой пятой, так как в результате увеличения концентрации брадикинина у пациентов часто возникал такой потенциально опасный нежелательный эффект, как ангионевротический отек [18]. Тем не менее, несмотря на некоторые опасения, связанные с побочными эффектами, на момент, предшествующий регистрации препарата, обнадеживающие результаты в лечении артериальной гипертензии (АГ) были подкреплены столь же яркими результатами исследований в области сердечной недостаточности. Компания-

производитель начала серию крупных регистрационных исследований по применению препарата для лечения АГ – исследование OCTAVA (Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment Versus Enalapril) и при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) – исследование OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events). В исследовании участвовали 25 000 пациентов с ранее леченной или не леченной АГ, которые были рандомизированы для лечения эналаприлом (начиная с 5 мг и до 40 мг ежедневно) или омапатрилатом (10–80 мг). Пациенты с анамнезом ангионевротического отека, анафилаксии или множественной лекарственной аллергией не могли быть включены в исследование. В течение первых 8 нед можно было использовать только исследуемые препараты, но через 8 и 16 нед можно было добавлять дополнительные гипотензивные препараты, если это требовалось для достижения целевых уровней артериального давления (140/90 мм рт. ст.). На протяжении 24-недельного исследования показания артериального давления были ниже в группе омапатрилата (примерно на 3/2 мм рт.ст.). Основной идеей исследования OCTAVA была проверка гипотезы о том, что начало терапии с меньшей дозы омапатрилата приведет к уменьшению числа случаев ангионевротического отека. Однако результаты не подтвердили эту гипотезу. Риск ангионевротического отека в группе омапатрилата был в 3,2 раза выше, чем в группе эналаприла. Независимый комитет, который рассматривал сообщения о случаях ангионевротического отека, пришел к выводу, что в группе омапатрилата было 274 случая, а в группе эналаприла – 86 случаев. Помимо большего количества нежелательных событий, между двумя группами было еще два важных различия. Во-первых, многие случаи ангионевротического отека при приеме омапатрилата возникали вскоре после первой дозы; в 1-й день воздействия исследуемых препаратов был зарегистрирован 91 случай, из которых 88 были в группе омапатрилата. Во-вторых, ангионевротический отек у пациентов из группы, получающей омапатрилат, был более выраженным. Относительный риск всех случаев ангионевротического отека был в 3,1 раза выше в группе омапатрилата, но риск возникновения ангионевротического отека, требующего госпитализации, был в 9,5 раза выше по сравнению с группой эналаприла. Также были выявлены факторы риска, предрасполагающие к развитию ангионевротического отека: черная раса (в 2,96 раза выше на омапатрилате) и курение (в 2,58 раза выше). Таким образом, вопрос, стоящий перед регистрационным комитетом, был классическим вопросом балансирования рисков и преимуществ. Авторы программы исследований в BMS признали повышенный риск и предложили ограничить регистрацию препарата только популяцией пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий, таких как предыдущая история сердечно-сосудистых заболеваний, поражение органов-мишеней или диабет и рефрактерная гипертензия. Главным аргументом BMS было то, что дополнительное снижение АД на 3/2 мм рт.ст. у этих пациентов снизило бы риск развития сердечно-сосудистых осложнений событий на

20–30 на 10 000 пациенто-лет, и это более чем перевесило бы 1,6 на 10 000 риск серьезных случаев ангионевротического отека. Однако, в конце концов, омапатрилат не был одобрен для лечения АГ, главным образом потому, что, несмотря на тот факт, что препарат доказал более высокую эффективность по сравнению с эталонным препаратом для лечения АГ, справедливость предположения о том, что добавление омапатрилата в стандарты лечения автоматически приведет к улучшению контроля артериального давления в популяции, не поддерживалось результатами реальной клинической практики, в отношении других новых антигипертензивных препаратов. Так как основной проблемы недостаточного контроля АД являлась (и по сей день является) недостаточная приверженность пациентов к лечению и недостижение целевых дозировок применяемых препаратов [19].

Омапатрилат также исследовался как препарат для лечения ХСН [исследование OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events)]. В исследование вошли 5770 пациентов с сердечной недостаточностью, рандомизированных на эналаприл или омапатрилат. Результаты исследования, которые были объявлены в Американском колледже кардиологии в 2002 г. [20], были разочаровывающими, поскольку омапатрилату не удалось продемонстрировать эффективность большую, чем у эналаприла, по воздействию на первичные конечные точки. За 2 года наблюдения комбинированная конечная точка (смерть или госпитализация по причине ХСН, требующая назначения внутривенного лечения) наступила у 973 пациентов в группе эналаприла и у 914 пациентов в группе омапатрилата; ОР 0,94; 95% ДИ 0,86–1,03;  $p=0,187$  – этот результат соответствовал критерию равной эффективности (non inferiority), но не критерию большей эффективности (superiority) (рис. 3). Во вторичном исследовании по критерию равной эффективности, в котором учли все госпитализации [по критериям, использованным в исследовании SOLVD Treatment Trial (the protocol-specified reference standard for noninferiority)], было 1041 пациент, которые умерли или были госпитализированы в группе эналаприла и 941 в группе омапатрилата; ОР 0,89; 95% ДИ 0,82–0,98;  $p=0,012$ . Разница между данными первичного и вторичного анализа была обусловлена госпитализациями по причине сердечной недостаточности, в которых не проводили терапию внутривенными препаратами, а только увеличивали дозы препаратов *per os*. Данный пример иллюстрирует то, в какой большой степени достижение статистически достоверного результата в исследовании может зависеть от особенностей протокола исследования и включенных пациентов. Действительно, если бы в исследование OCTAVA было включено меньше представителей негроидной расы, а не почти 20%, как это имело место, и если бы в исследовании OVERTURE были бы выбраны другие критерии госпитализации по причине СН, результаты могли бы выглядеть совершенно по-другому. В данном случае эксперты, делавшие заключение о целесообразности регистрации омапатрилата, принимали решение на основании многих факторов, связанных как со свойствами самого препарата,

так и с оценкой потенциальной пользы и рисков для системы здравоохранения в целом.

В заключение статьи хотелось бы сформулировать два основных постулата, определяющих стратегию выбора и оценки клинических исследований с целью формирования стандартов клинической практики.

1. Результат должен обладать достаточной **клинической** значимостью для изменения наших представлений.

2. Факты, полученные из различных исследований, должны убеждать в том, что потенциальная польза от применения препарата будет превышать потенциальный вред от возможных побочных эффектов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Беграмбекова Юлия Леоновна** – кандидат медицинских наук, факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

E-mail: [begrambekova@ossn.ru](mailto:begrambekova@ossn.ru)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Thun M.J., Namboodiri M.M., Heath C.W. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer // N. Engl. J. Med. 1991. Vol. 325, N 23. P. 1593–1596.
2. Liao X., Lochhead P., Nishihara R., Morikawa T. et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367, N 17. P. 1596–1606.
3. Reimers M.S., Bastiaannet E., Langley R.E., van Eijk R. et al. Expression of HLA class I antigen, aspirin use, and survival after a diagnosis of colon cancer // JAMA Intern. Med. 2014. Vol. 174, N 5. P. 732–739.
4. Jacobs E.J., Thun M.J., Bain E.B., Rodriguez C. et al. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence // J. Natl Cancer Inst. 2007. Vol. 99, N 8. P. 608–615.
5. Chan A.T. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer // JAMA. 2009. Vol. 302, N 6. P. 649–658.
6. Cardwell C.R., Kunzmann A.T., Cantwell M.M., Hughes C. et al. Low-dose aspirin use after diagnosis of colorectal cancer does not increase survival: a Case-Control Analysis of a Population-Based Cohort // Gastroenterology. 2014. Vol. 146, N 3. P. 700–708.e2.
7. Ye X.-F., Wang J., Shi W.-T., He J. Relationship between aspirin use after diagnosis of colorectal cancer and patient survival: a meta-analysis of observational studies // Br. J. Cancer. 2014. Vol. 111, N 11. P. 2172–2179.
8. Benamouzig R., Deyra J., Martin A., Girard B. et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial // Gastroenterology. 2003. Vol. 125, N 2. P. 328–336.
9. Cook N.R., Lee I.-M., Gaziano J.M., Gordon D. et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial // JAMA. 2005. Vol. 294, N 1. P. 47–55.
10. Logan R.F.A., Grainge M.J., Shepherd V.C., Armitage N.C. et al. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas // Gastroenterology. 2008. Vol. 134, N 1. P. 29–38.
11. Gann P.H., Manson J.E., Glynn R.J., Buring J.E. et al. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial // J. Natl Cancer Inst. 1993. Vol. 85, N 15. P. 1220–1224.
12. Baron J.A., Cole B.F., Sandler R.S., Haile R.W. et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348, N 10. P. 891–899.
13. Cole B.F., Logan R.F., Halabi S., Benamouzig R. et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: Meta-Analysis of the Randomized Trials // J. Natl Cancer Inst. 2009. Vol. 101, N 4. P. 256–266.
14. Chubak J., Kamineni A., Buist D.S., Anderson M.L. et al. Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Electronic resource]. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2015. (U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321661/>
15. Drew D.A., Chin S.M., Gilpin K.K., Parziale M. et al. ASPIRED: a study protocol for a randomized controlled trial [Electronic resource] // Trials. 2017. Vol. 18, N 1. URL: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-016-1744-z>.
16. Ruilope L. Randomized double-blind comparison of omapatrilat with amlodipine in mild-to-moderate hypertension // Am. J. Hypertens. 2000. Vol. 13, N 6. P. S134–S135.
17. Campese V.M., Lasseter K.C., Ferrario C.M., Smith W.B. et al. Omapatrilat versus lisinopril: efficacy and neurohormonal profile in salt-sensitive hypertensive patients // Hypertension. 2001. Vol. 38, N 6. P. 1342–1348.
18. Zanchi A., Maillard M., Burnier M. Recent clinical trials with omapatrilat: new developments // Curr. Hypertens. Rep. 2003. Vol. 5, N 4. P. 346–352.
19. Pickering T.G. The rise and fall of omapatrilat // J. Clin. Hypertens. 2002. Vol. 4, N 5. P. 371–373.
20. Williams E.S., Miller J.M. Results from late-breaking clinical trial sessions at the American College of Cardiology 51st Annual Scientific Session // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 40, N 1. P. 1–18.