

# Фракция выброса на ветер

## Недобросовестность исполнителей привела к провалу клинического исследования



Международные клинические исследования (МКИ) на территории РФ ведутся с 80-х гг. прошлого века, но широкое распространение они получили в конце 90-х, когда западные фармкомпании поняли, что тестирование лекарственных препаратов в России можно проводить качественно и быстро. Быстрота проведения связывалась с идеальным соотношением числа пациентов и количества исследований: первых было много, а вторых ничтожно мало. Российские пациенты, в основной своей массе, положительно относятся к клиническим исследованиям, редко из них выбывают и достаточно пунктуальны, а медики заинтересованы в участии в исследованиях как материально, так и репутационно.

**Владимир Богин, президент компании «Кромос Фарма»**

### С худосочным бюджетом

Количество МКИ в России с годами увеличивалось, качество проведения исследований продолжало расти. Данный тренд подтверждается успешным прохождением аудитов ЕМА и FDA. К удивлению многих, серьезных нарушений в России было меньше, чем в Западной Европе и США. Безусловно, не все и не всегда было гладко. Так, в 2007 г. неожиданно был запрещен вывоз биообразцов, что повлияло на достоверность результатов проводимых в тот момент клинических исследований. Хотя мораторий был снят через полтора месяца, его негативные репутационные последствия чувствовались очень долго.

Однако до сегодняшнего дня качество проводимых в России МКИ оценивалось высоко. Поэтому то, что произошло с исследованием TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure With An Aldosterone Antagonist), стало для многих неприятной неожиданностью.

TOPCAT — это исследование влияния известного диуретика спиронолактона на течение сердечной недостаточности у пациентов с нормальной фракцией сердечного выброса. Изобретенный в 1959 г., спиронолактон давно стал дженериком, и поэтому на подтверждение достаточной стройной гипотезы о его пользе при данной патологии были выделены деньги Национальным институтом здоровья США (НИН).

С августа 2006 г. по январь 2012 г. в рандомизированное исследование было набрано 3445 пациентов в шести странах: в США (1151), Канаде (326), Бразилии (167), Аргентине (123), России (1066) и Грузии (612).

### Подсчитали — прослезилась

В апреле 2014 г. результаты TOPCAT были опубликованы в престижном New England Journal of Medicine. К сожалению исследователей, результаты не показали пользы от добавления спиронолактона к общепринятой схеме лечения. Но была отмечена низкая частота ожидаемых сердечно-сосудистых осложнений в России и Грузии по сравнению с другими странами: 8,4 против 31,8%. Комментируя эти результаты, ученые терялись в догадках о причинах такой существенной разницы. Многие задавали вопрос о точности постановки диагноза в России и Грузии.

Исследователи решили проверить комплаентность приема препарата. Они протестировали образцы крови на наличие метаболита спиронолактона. Результаты были опубликованы в конце апреля 2017 г. все в том же New England Journal of Medicine. Оказалось, что у 30% российских пациентов, которые должны были принимать спиронолактон и подтверждали его ежедневный прием, метаболит препарата отсутствовал. Тот же тест у американских пациентов показал негативный результат только в 3% случаев.

После выхода статьи в западной медицинской прессе разразилась буря. Критики ставили под вопрос валидность результатов МКИ. Появились слухи, что российские и грузинские врачи продавали препарат, вместо того чтобы давать его пациентам. Джон Йоаннидис из Стэнфордского университета привел результаты своего раннего исследования, где он проанализировал результаты ряда МКИ, в которые были включены пациенты из развивающихся стран. Его анализ показал, что страны Африки, Ближнего Востока, Латинской Америки и Китая планомерно показывают более благоприятные результаты, чем Европа и США.

### Фокус КИО

Каковы же причины возникшей с TOPCAT ситуации? Анализируя методологию проведения исследования, нужно отметить следующее.

1. Исследование финансировалось НИН, являющимся некоммерческой организацией. В отличие от фармкомпаний, они имеют ограниченные бюджеты и стараются проводить исследования с максимальной экономией. Результатом часто становится недостаточный надзор за центрами, проводящими исследование. В странах, где для исследователей финансовая составляющая часто более значима, чем престиж участия в МКИ и авторство в ведущих журналах, недостаточный надзор может транслироваться в халатное отношение к протоколу исследования и поверхностную работу с пациентами.

2. Некоммерческие организации не имеют инфраструктуры, способной проводить исследования, и прибегают к полному аутсорсингу контрактными клиническими организациями (КИО). Те, в свою очередь, заинтересованы в получении прибыли, которую трудно сгенерировать в такого рода исследованиях. Как это ни прискорбно, но можно предположить, что в низкомаржинальных проектах мониторинг ведется КИО не так пристрасно, как при работе с фармкомпаниями, которые достаточно жестко спрашивают с КИО и проводят частые проверки.

3. Исследуемый препарат уже зарегистрирован. Если новые лекарственные кандидаты скрупулезно оцениваются как компаниями, так и регуляторами, то для старых препаратов такая оценка отсутствует. Знание того, что по окончании исследования не нагрянет инспектор FDA, ЕМА или Минздрава, действует расслабляюще как на врачей, так и на КИО.

4. TOPCAT — исследование несложное. Если упростить, то пациентам, в допол-

нение к стандартным методам лечения, давался диуретик, после этого отслеживались такие показатели, как сердечно-сосудистые осложнения и госпитализации. Мониторинг тоже был достаточно простым. Можно предположить, что врачи, многие из которых имеют загруженные графики, пустили исследование на самотек, передав контроль среднему медперсоналу.

### Белая халатность

Предположения о возможной торговле препаратами безосновательны прежде всего потому, что установление такого факта будет катастрофой как для конкретных врачей, так и для медицинского учреждения, которое никогда больше не будет допущено к клиническим исследованиям. Кроме этого, месячный курс спиронолактона стоит 60 руб., и даже если отбросить моральную составляющую, то невозможно предположить, что врач пойдет на преступление из-за такой суммы. Поэтому возникает подозрение, что провал TOPCAT в России был связан с халатностью КИО и врачей-исследователей.

Результаты TOPCAT и возникшая вокруг них полемика не могут положительно отразиться на репутации клинических исследований в России. Насколько серьезным будет этот эффект, пока сказать трудно, как и предсказать, переметнется ли возникшая дискуссия из кардиологического сообщества на другие медицинские специальности.

В своем большинстве российские врачи к клиническим исследованиям относятся с воодушевлением. Это не только дополнительный заработок, но и возможность общения с зарубежными коллегами, обмен знаниями, поездки на конференции. Для КИО клинические исследования — хлеб насущный. Поэтому они кровно заинтересованы в том, чтобы исследования проводились на высоком уровне. Неотъемлемой частью системы качества должны быть проверки первичной документации и дневников пациентов, а также специализированные тренинги для исследователей.

Если фармкомпаниям разуверятся в том, что результатам, которые они получают из России, можно верить, они уйдут на другие рынки. Репутационные риски, которые возникают при халатном отношении к исследовательской работе, нельзя недооценивать.

Чтобы избежать таких нелицеприятных историй в будущем, необходимо честно оценивать свои силы. Это касается как врачей, так и КИО. Всегда будет существовать соблазн получить исследование, наобещать горы, а уже потом разбираться с тем, как его проводить. Чем это чревато, становится очевидным при анализе результатов TOPCAT.

www.bionika-media.ru

Реклама

#### Уважаемые читатели!

Предлагаем вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в издательстве! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

#### Стоимость подписки:

На второе полугодие 2017 г. (21 выпуск)

**6 699 руб.**

#### Комплекты (июль – декабрь 2017 г.)

«Фармацевтический вестник» с журналом «Фарматека»

**8 019 руб.**

«Фармацевтический вестник» с журналом «Аптекарь»

**7 590 руб.**

Для оформления подписки обратитесь по телефону: **8 (495) 332-02-63** или по e-mail:

[subscription@bionika-media.ru](mailto:subscription@bionika-media.ru). Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы. Оформить подписку вы также можете в любом почтовом отделении.

#### ПОДАРОК ПОДПИСЧИКАМ!

При оформлении подписки на газету «Фармацевтический вестник» в редакции вы получите бесплатный доступ к онлайн версии газеты на портале [www.pharmvestnik.ru](http://www.pharmvestnik.ru), а также наши подписчики получат в подарок специальное приложение к газете - «Алгоритмы выбора аптечных товаров»

Фармацевтический  
**ВЕСТНИК**



ПОДПИСКА

ПОДАРОК!

bionika media

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК