

Особенности клинических исследований в кардиологии

Конради А.О.

ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова

Санкт-Петербург, 5 июня 2013 г.

Основные направления клинических исследований в кардиологии (1)

неотложная кардиология

- Острый коронарный синдром – более 80%
- Тахикардии
- Синкопальные состояния

Особенности проведения исследований в области неотложной кардиологии

Набор пациентов

Проблема 1

- Набор пациентов существенно зависит от оборота больных с ОКС (неотложными состояниями)
- Пути решения – договора со скорой и неотложной помощью)

Проблема 2

- Включение осуществляется круглосуточно – весь персонал ОРИТ должен быть заинтересован в проведении исследования и знаком с ним, а также иметь разрешение к допуску к документации и исследуемым препаратам

Особенности проведения исследований в области неотложной кардиологии (2)

Информированное согласие и этические нормы

- Подписание согласия требуется производить в максимально короткие сроки (нередко на всю процедуру включения в исследование и введения исследуемого препарата отводится менее 2-х часов, что плохо согласуется с правилами GCP)
- Подписание согласия нередко необходимо производить у пациентов в состоянии сильного стресса и спутанного сознания, что опять же плохо согласуется с представлением о соблюдении прав пациентов
- Подписание согласие у родственников в случае недееспособности пациента также проблематично в условиях цейтнота и неотложности состояния

Особенности проведения исследований в области неотложной кардиологии (3)

Характер исследуемых препаратов

- Как правило парэнетеральное введение
- Введение на фоне стандартной терапии, объем которой чрезвычайно большой и не всегда согласуется с мировыми стандартами
- Большое количество противопоказаний (критериев исключения)
- Большое количество нежелательных явлений и трудность оценки их связи с исследуемыми препаратами

Особенности проведения исследований в области неотложной кардиологии (4)

Дизайн исследований

- Большая часть проводится в момент нахождения больного в стационаре (особенности первичной документации и архивирования данных)
- В большинстве случаев плацебо-контроль
- Длительность исследований невелика (часы (дни) и 30 дней follow-up)

Особенности проведения исследований в области неотложной кардиологии (5)

Требования к исследовательском центру и особенности организации работы

- Наличие отделение интенсивной терапии и специального оборудования.
- На современном этапе, – возможность проведения ангиографии, экстренной ангиопластики и шунтирования, манометрии и др. МРТ, КТ
- Возможность круглосуточной работы исследовательской команды (количество исследователей, допущенных к большинству процедур очень велико для обеспечения бесперебойной работы, один и тот же пациент ведется несколькими врачами, что требует соответствующей координации работы)

Особенности проведения исследований в области неотложной кардиологии (6)

Прочее

- часто RDF
- в последние годы, как правило, электронный CRF
- Отказ от наблюдения после перевода из БИТ
- Отсроченные претензии пациентов

Основные направления клинических исследований в кардиологии (2)

Терапия хронических заболеваний

- Артериальная гипертензия – более 50%
- Хроническая сердечная недостаточность
- Ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия)
- Нарушения ритма (80% фибрилляция предсердий)

Основные типы исследований в области хронических заболеваний сердца и сосудов

Симптоматическая терапия (снижение АД, антиангинальный эффект и т.д.)

- Срок терапии небольшой (2 -24 недели)
- Обычно II (IIIa) фаза
- Для АГ плацебо-контролируемые исследования запрещены
- Количество больных ограничено
- Кратность визитов высокая
- «нагруженность» протокола анализами и инструментальными обследованиями
- Конкурентное включение

Основные типы исследований в области хронических заболеваний сердца и сосудов

Прогностические исследования (с анализом т.н. конечных точек)

- Большая длительность (2-8 лет)
 - трудность удержания пациентов
 - Трудности соблюдения комплайнса
 - Смена исследователей и мониторов (и даже мониторинговых компаний) на протяжении исследования
 - Огромные количества исследуемых препаратов (вопросы хранения)
 - Большое количество серьезных НЯ (они, как правило, и являются конечными точками)
 - Внушительный размер CRF (несколько томов)
- Включение больных высокого риска НЯ (пожилой возраст, тяжелая патология, трудности в комплайнсе и соблюдении графика визитов)
- Длительный период включения
- Редкие визиты
- Нередко локальная лаборатория
- Несоответствие российских стандартов терапии общемировым

Инструментальная диагностика в исследованиях кардиологического профиля

- ЭКГ
 - Метрология
 - Выцветание бумаги
 - Факсовая передача
- АД – автоматические измерители (дата, калибровка, печать)
- Суточные мониторы различных сигналов (Холтер, АД)
 - Требования по конкретным фирмам-производителям
- Ультразвуковые методы
 - Отсутствие метрологии
 - Interobserver correlation
 - Системы хранения и архивирования данных
 - Качество изображения

Примеры конечных точек

- Смертность
- Число рестенозов
- Число тромбозов
- Число ТЭ осложнений
- Фракция выброса
- Новые случаи сахарного диабета
- Тест с 6-минутной ходьбой
- Качество жизни

Особенности подтверждения конечных точек в кардиологии

- Коллегиальная оценка
- Инструментальное подтверждение
- Независимая экспертиза

Жесткие и «суррогатные» конечные точки при АГ

Жесткие

- Общая смертность
- СС смертность
- ИМ, инсульты и др. СС осложнения

Промежуточные (суррогатные)

- Гипертрофия левого желудочка
- Поражение крупных сосудов (толщина комплекса интима-медиа, скорость распространения пульсовой волны)
- Поражение резистивных сосудов
- Инсулинорезистентность
- Микроальбуминурия и функциональное состояние почек
- Дисфункция эндотелия
- Поражение мозга

«жесткие» против «суррогатных» точек в клинических исследованиях

- В исследования по анализу «жестких» конечных точек включаются больные с высоким сердечно-сосудистым риском

Почему?

- Длительность большинства исследований невелика и не может проследить прогноз молодых пациентов . Частота наступления «жестких» точек у молодых больных настолько мала, что не позволяет отслеживать ее в клинических исследованиях

Следствие:

- Результаты большинства клинических исследований не могут быть экстраполированы на общую популяцию больных с АГ

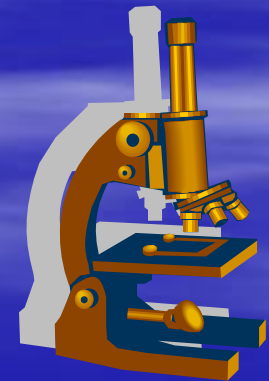
Кроме этого

- Не все идеологически «жесткие» точки являются «жесткими» для их регистрации (не всегда легко подвергаются объективной оценке) (деменция, дебют сахарного диабета)
- Различный субанализ первичных и вторичных конечных точек приводит к противоречивым выводам и нередко дает повод к спекуляции

«Суррогатной» конечной точкой в клиническом исследовании следует считать лабораторный показатель или параметр объективного исследования, который используется как замена клинически значимой конечной точки и оценивает конкретные ощущения и параметры жизнедеятельности больного. При этом есть основания предполагать, что изменения, вызываемые в «суррогатной» точке под влиянием терапии, отразятся на частоте истинных конечных точек.

FDA, 1995

Причины появления «суррогатных» точек



Требования к «суррогатной точке»

- Простота выявления
- Частота выше, чем у жестких
- Наличие биологического смысла использования (теоретической или эпидемиологической связи с патофизиологией заболевания)
- Наличие связи с реальными конечными точками
- Параллелизм в обратном развитии с истинными конечными точками

Уровень артериального давления – типичный пример «суррогатной» конечной точки

- Легко поддается мониторингу
- Снижение АД бесспорно сопровождается снижением сердечно-сосудистого риска
- Все группы антигипертензивных препаратов приводят к снижению уровня сердечно-сосудистого риска в сравнении с плацебо

Основная причина появления других конечных точек – поиск ответа на вопрос – имеет ли значение чем и как снижать артериальное давление?

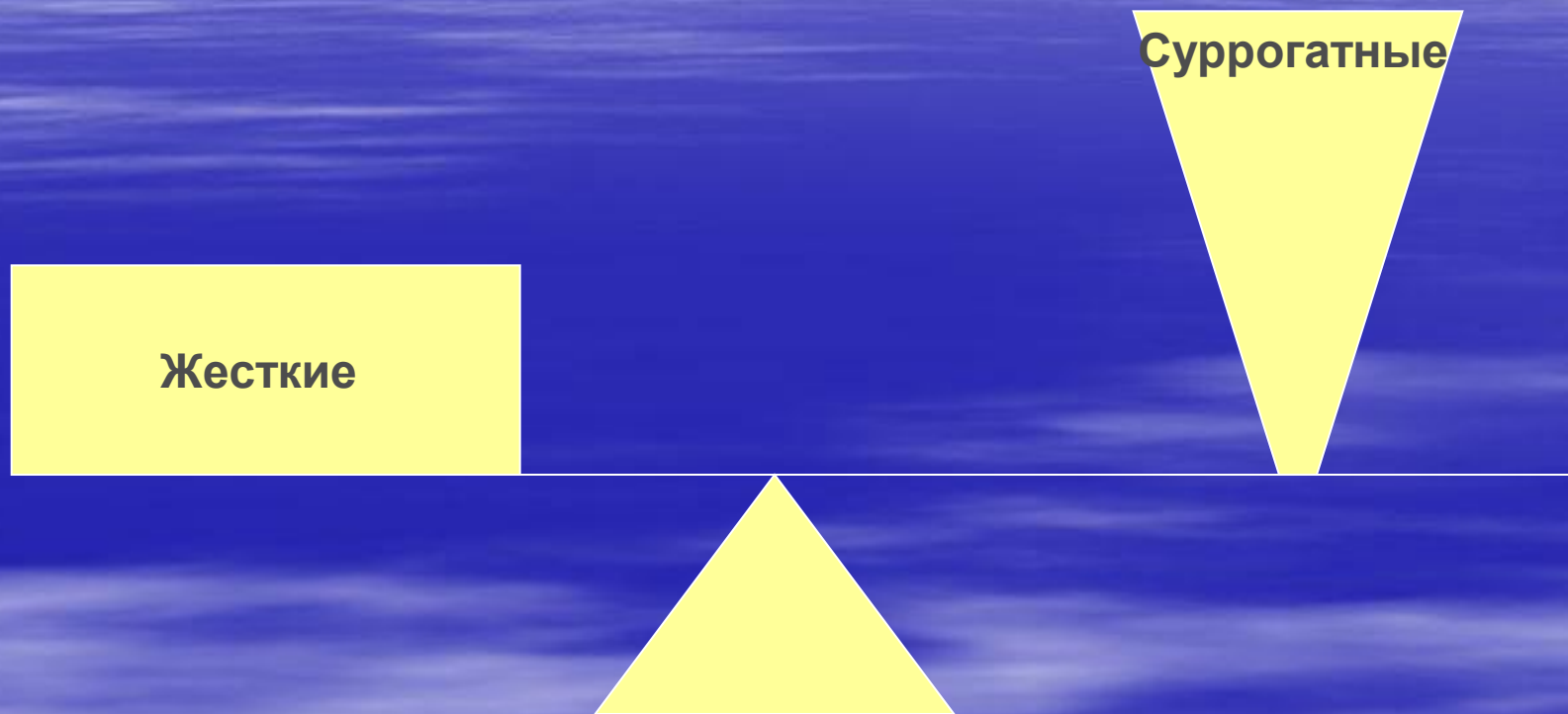
«Суррогатные» против жестких конечных точек в лечении АГ

- Связь используемых точек с сердечно-сосудистыми осложнениями чрезвычайно высока
- Большинство из данных патологических состояний является общепризнанными независимыми факторами риска

НО

- Продемонстрировать причинно-следственную связь между регрессом «суррогатных» точек и прогнозом значительно сложнее

«Суррогатные» против «жестких» конечных точек

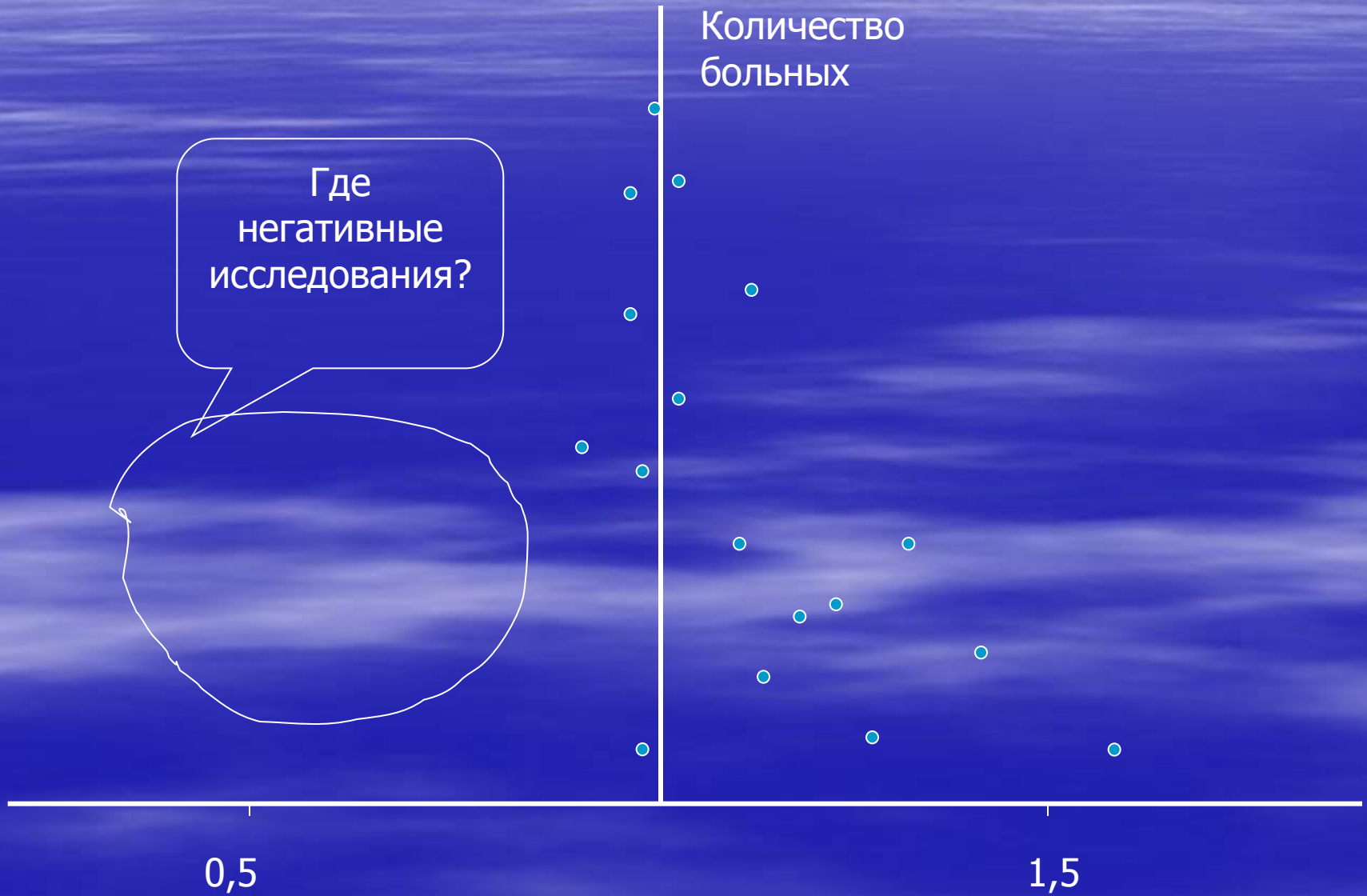


*«Сила аргументов – не в их числе, а в их весомости»
(Латинское изречение)*

Последние тенденции в клинических исследованиях в кардиологии

- Меньше новых препаратов
- Реже реальный успех лечения
- Очень часто нет различий по первичной точке
- Большое количество post-hoc анализов и «спекулятивных» выводов, основанных на вторичных и суррогатных точках

Publication bias



Иерархия клинических исследований

- Анализ нескольких рандомизированных исследований
- Крупное рандомизированное исследование
- Метаанализ небольших рандомизированных контролируемых исследований
- Небольшое рандомизированное контролируемое исследование
- Систематизация когортных исследований
- Когортное исследование
- Систематизация исследований по типу случай-контроль
- Исследования случай-контроль
- Систематизация выборочных исследований
- Серия случаев
- Клинический случай

Проблемы доказательности в исследованиях по хирургии

- В основном публикуются серии клинических случаев по применению новых техник оперативного лечения
- Любая операция в руках одного оператора может не реплицироваться по своей эффективности у других хирургов
- Длительность периодов наблюдения часто недостаточная для определения истинной эффективности

Основная идея доказательной медицины – иерархия доказательств

- Уровень А – имеются данные нескольких крупных рандомизированных исследований
- Уровень В – данные одного крупного исследования
- Уровень С - мнение экспертов

Parachute use to prevent death
and major trauma related to
gravitational challenge:
systematic review of randomized
clinical trials

Gordon Smith and Jill Pell,
Lancet 2007

Критерии отбора исследований для включения в метаанализ

- Исследования по изучению эффективности парашюта при свободном падении с применением контрольной группы
- Первичная конечная точка
- Смерть или серьезная травма в результате приземления

Результат и вывод

- Использование парашюта может уменьшать травматизм при падении, однако отсутствуют убедительные доказательства эффективности в ходе рандомизированных клинических исследований, так как подобные не проводились

