

DOI: 10.15690/pf.v15i4.1949

Ю.А. Петровская, Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Российская Федерация

Принципы принятия решений о назначении лекарственных средств. Что еще надо знать при интерпретации результатов клинических исследований?

Контактная информация:

Петровский Фёдор Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии с курсом иммунологии и аллергологии БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Адрес: 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40, e-mail: fedor_petrovsky@mail.ru

Статья поступила: 01.06.2018 г., принята к печати: 28.07.2018 г.

Что может стать основой для принятия решений о назначении лекарственного препарата, выборе в пользу одного перед другим? Слова и их сочетания «рандомизированное контролируемое исследование», «двойное слепое», «метаанализ», «достоверное различие» обладают своего рода гипнотическим действием на врача и зачастую их бывает достаточно, чтобы произвести положительное впечатление и убедить в необходимости назначения лекарственного средства. Действительно, рандомизация и двойной слепой метод набора пациентов являются основными способами, позволяющими избежать систематических ошибок при проведении исследований. Вместе с тем этого мало для принятия решения о назначении препарата. При анализе результатов клинических исследований необходимо знать ряд деталей, имеющих большое значение, иногда критическое, без учета которых можно сделать ложные или не вполне корректные выводы об эффективности лекарственных средств. Данная статья посвящена особенностям клинических исследований, на которые необходимо обращать не меньшее внимание, чем на рандомизацию, двойной слепой метод и статистическую достоверность полученных результатов.

Ключевые слова: показатели эффективности, систематический обзор, метаанализ, клинические исследования.

(Для цитирования: Петровская Ю.А., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Принципы принятия решений о назначении лекарственных средств. Что еще надо знать при интерпретации результатов клинических исследований? *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (4): 343–348. doi: 10.15690/pf.v15i4.1949)

ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ.

РЕЛЕВАНТНОСТЬ И МАГНИТУДА ЭФФЕКТА

Показатели эффективности делят на клинически релевантные (т.е. клинически значимые) и суррогатные. Клинически релевантные показатели — это показатели, непосредственно, очевидно связанные со здо-

ровьем пациента. Самым релевантным показателем является смерть/жизнь. При многих заболеваниях этот исход, к счастью, редок, и для оценки препарата потребовалось бы включение в исследование очень большого количества участников. В таких случаях используются менее релевантные показатели, например количество

343

Yuliya A. Petrovskaya, Ludmila M. Ogorodova, Fedor I. Petrovskiy

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Russian Federation

Principles of Decision Making on the Prescription of Medicines. What else Do You Need to Know when Interpreting the Results of Clinical Trials?

What can become the basis for the decision making when prescribing a medicine, choosing one instead of another? Words and their combinations 'randomised controlled study', 'double blind', 'meta-analysis', 'relevant difference' have a kind of hypnotic effect on the doctor and often it is enough to make a positive impression and convince of the need to prescribe a medicine. Indeed, randomisation and a double-blind method of enrolling patients are the main ways to avoid systematic errors in research. However, this is not enough to decide what medicine to choose. When analysing the results of clinical trials, it is necessary to know a number of details that are important, sometimes critical, without regard to which it is possible to make false or incorrect conclusions about the efficacy of medicines. The article is devoted to the peculiarities of clinical trials which need to be paid no less attention than randomisation, double-blind method, and statistical significance of the obtained results.

Key words: success rates, systematic review, meta-analysis, clinical trials.

(For citation: Petrovskaya Yuliya A., Ogorodova Ludmila M., Petrovskiy Fedor I. Principles of Decision Making on the Prescription of Medicines. What else Do You Need to Know when Interpreting the Results of Clinical Trials? *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (4): 343–348. doi: 10.15690/pf.v15i4.1949)

тяжелых обострений или госпитализаций при астме (при этом в исследованиях предельно четко дается определение подобных событий: это могут быть обострения, потребовавшие обращения за неотложной помощью, и/или госпитализации, и/или назначения системных глюкокортикостероидов и т.п.), при артериальной гипертензии — частота сосудистых катастроф и т.д. При оценке эффектов лекарственных средств данные лабораторных и функциональных исследований чаще всего имеют меньшее практическое значение в сравнении с клиническими событиями. Например, результаты исследования функции внешнего дыхания при астме менее значимы в сравнении с частотой обострений заболевания. Вместе с тем между отдельными подобными показателями и клиническими исходами может быть очень тесная связь (которую игнорировать нельзя), как, например, между уровнем гликированного гемоглобина и инсультом [1].

Суррогатные (нерелевантные) показатели эффективности отличаются от клинически релевантных тем, что не имеют отношения к клиническим событиям, как правило, связаны с косвенными признаками болезни или ее патогенезом. Например, в исследовании De Backer и соавт. было показано, что N-ацетилцистеин положительно влияет на перекисное окисление липидов при хронической обструктивной болезни легких [2]. Может ли этот результат рассматриваться в качестве повода для его назначения? Очевидно, нет. Необходимо четко понимать, что между патогенезом заболевания и клинически значимыми эффектами препаратов находится целая «пропасть» нашего незнания всех процессов, лежащих в основе болезни, и собственно фармакодинамики препаратов. Даже в случае рационального создания лекарственных средств (когда препарат исходно создается для воздействия на конкретную мишень и имеет заранее известные свойства агониста/антагониста и т.п.) не всегда заранее известны все эффекты препарата.

При рассмотрении результатов исследования необходимо обращать внимание не только на релевантность показателей, но и на магнитуду достигнутого эффекта. Даже если при планировании исследования заложенное минимальное клинически значимое различие (см. ниже) было существенным, по окончании исследования оно достигается далеко не всегда. Причин для этого может быть множество: например, неэффективность исследуемого препарата, незапланированное выбывание наиболее «тяжелых» пациентов из групп и т.п. Таким образом, может оказаться так, что при достигнутых достоверных различиях выраженность клинического эффекта будет недостаточна для оправданного назначения препарата. Например, NNT^1 5 для снижения выраженности кашля к 7 дню лечения острой респираторной инфекции. Очевидно, что это слишком мало. Или, к примеру, увеличение продолжительности жизни на 15 дней при ожидаемом времени дожития более 5 лет. Сравните это с NNT равным 10 для острого коронарного синдрома в отношении смерти. Для принятия решения о назначении препарата необходимо, чтобы его эффективность была не только достоверна, но еще и клинически значима.

ПОПУЛЯЦИЯ ИСПЫТУЕМЫХ

При анализе результатов клинических исследований также необходимо обращать внимание на популяцию, в которой такой анализ был проведен. В любом исследовании в качестве одного из критериев исключения присутствует невыполнение испытуемым требований протокола. Таким образом, пациенты, которые, например, нерегулярно применяют лекарственный препарат и/или не выполняют какие-либо процедуры, из исследования исключаются. В итоге среди испытуемых остаются настоящие — «идеальные» — пациенты. Данные, полученные в подобной популяции (такую популяцию называют завершенной исследованием в соответствии с протоколом, или *per protocol*, PP), могут быть интересны только с научной точки зрения и являются малоприменимыми на практике. В реальной жизни «идеальных» пациентов совсем немного: эта проблема известна очень хорошо и подробно описана. Чтобы попытаться приблизиться к реальности, результаты клинических исследований стали анализировать в так называемой популяции с назначенным лечением². Однако и при таком подходе достигнутые показатели эффективности могут существенно отличаться от того, что врач видит на практике. К сожалению, далеко не во всех исследованиях анализ показателей эффективности проводится в популяции ИТТ, а зачастую тип популяции, показатели которой использовались для анализа, в методах не указывается. Отсутствие указания на тип популяции (ИТТ или PP) может быть косвенным признаком исследования не очень высокого качества.

Анализ в популяции ИТТ имеет свой недостаток. Если в рандомизированном исследовании пациент перестает принимать препарат в соответствии с исходной группой рандомизации и начинает получать иное лечение, то оценка относительной и абсолютной эффективности изучаемого препарата становится неточной [3].

Популяция испытуемых формируется на основании критериев включения и исключения. Эти критерии формируют выборку пациентов, в которой исследователи с наибольшей вероятностью получают необходимые и планируемые различия; они в виде гипотезы формулируются при статистическом расчете исходного объема выборки (см. ниже). При этом появляются две проблемы. Первая заключается в том, что такие результаты зачастую экстраполируются на иные клинические группы, вторая — что наиболее проблемные больные, с клинической точки зрения (и наиболее значимые для последующего принятия решения), в исследование не включаются. Приведем пример. Основным критерием включения является добровольное информированное согласие. В исследовании M. Paul и соавт. был проведен анализ исходов тяжелых инфекций, вызванных метициллинрезистентным золотистым стафилококком (ванкомицин против ко-тримоксазола). В рандомизированное контролируемое исследование было включено 252 пациента, а 220 при скрининге были исключены в основном из-за неспособности дать информированное согласие. Исключенные пациенты имели исходно худшее состояние, у них достоверно чаще диагностировались сепсис и летальные исходы [4].

¹ NNT (number needed to treat) — количество пациентов, которое необходимо пролечить для получения единицы эффекта. Эффектом может быть предотвращение случая чего-либо (например, смерти) или достижение какого-либо события (например, выздоровление), а также определенное изменение выраженности симптомов к какому-либо моменту после начала терапии и т.д. Чем меньше значение NNT , тем больше эффект препарата. Если $NNT = 1$, это означает, что терапия эффективна у всех больных.

² Популяция с назначенным лечением (intention to treat, ИТТ). В такую популяцию, как правило, включаются все пациенты, получившие хотя бы одну дозу изучаемого препарата. При этом анализируются все доступные данные, а в отношении безопасности прилагаются все возможные усилия для получения сведений о возможных нежелательных явлениях даже после исключения испытуемого.

ПЛАНИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Все может выглядеть весьма корректно: требования к исследованию соблюдены, все технологии контроля ошибок использованы, конечные точки клинически релевантны, но в отношении основного показателя эффективности различия не были установлены, а в отношении дополнительных — были. При этом дополнительные показатели эффективности чуть менее клинически релевантны, чем основной, магнитуа эффекта (дополнительные показатели!) значительна, различия достоверны. Как относиться к подобным результатам? Это непростой вопрос. Если исследование было преднамеренно спланировано, чтобы установить изменения в каком-то конкретном показателе (это, как правило, основной показатель эффективности), то в таком случае иные обнаруженные различия могут быть случайными, а потому, возможно, ложными. Любое исследование статистически планируется исходя, как правило, лишь из основного показателя эффективности. В популяции с конкретными критериями включения/исключения количество испытуемых рассчитывается исходя из распространенности признака (качественный признак), его среднеквадратичного отклонения (количественный признак), с учетом статистической мощности, уровня ошибки I рода (вероятности получения ложноположительного результата) и минимального клинически значимого различия между группами. При этом сравниваемые группы могут быть количественно неодинаковы. Количество испытуемых — ключевой статистический (!) и финансовый показатель исследования. Таким образом, клиническое исследование всегда ориентировано на демонстрацию чего-либо одного — превосходства или неперевосходства (*англ. noninferiority study*, см. ниже) и, как правило, одного основного показателя эффективности. Это отражает один из основных принципов планирования клинических исследований: чем четче сформулирована цель, тем проще ее достижение.

Примерно то же самое можно сказать о «промежуточных» результатах. Во многих исследованиях до их окончания проводится промежуточная оценка эффективности и безопасности. Делается это из этических соображений: например, исследуемый препарат может оказаться менее эффективным в сравнении с изученным компаратором, а заболевание не позволяет применять менее эффективную терапию (например, онкологические болезни и т.д.), или же фармакодинамика препарата такова, что серьезные нежелательные явления ожидаемы. В таких случаях промежуточная оценка оправдана и не вызывает вопросов (безопасность!). Однако, часто бывает так, что эффективность оценивается еще до того, как закончен набор пациентов, при этом промежуточные результаты публикуются, и на их основании делаются выводы. Так, например, поступили исследователи при изучении умифеновира [5]. В таких ситуациях обнаруженные различия могут быть случайными, а потому, возможно, ложными. Подобная промежуточная оценка эффективности обычно не публикуется и не рассматривается, за исключением случаев, когда эффективность нового препарата радикально отличается от компаратора, а болезнь не допускает малоэффективного лечения (например, СПИД и др.). Необходимо также добавить, что проведение промежуточного анализа эффективности повышает вероятность ложноположительного результата и требует коррекции величины p в большую сторону, что делается далеко не всегда, а когда делается, может приводить к увеличению p до значений более 0,05

и сложностям с интерпретацией полученных результатов, как это было, например, в исследовании TORCH [6].

При планировании клинического исследования одной из важнейших задач, стоящих перед разработчиками, является определение минимального клинически значимого различия, которое необходимо установить, чтобы говорить о превосходстве нового препарата перед плацебо или активным компаратором. Минимальное клинически значимое различие основного показателя эффективности в сравниваемых группах наряду с ошибкой I рода и мощностью исследования является ключевым фактором, определяющим расчет количества пациентов, которых необходимо включить в исследование. Чем больше ожидаемое минимальное клинически значимое различие (которое закладывается в расчет объема выборки), тем меньше больных потребуется для его демонстрации, а стоимость исследования будет ниже, и наоборот.

С выбором минимального клинически значимого различия достаточно легко ошибиться. Например, в исследовании H. Selker и соавт. расчет необходимого количества испытуемых был основан на предположении о способности поляризующей смеси снижать прогрессирование острого коронарного синдрома в инфаркт миокарда на 20,5% (с 55,7 до 44,3%) [7]. Для демонстрации подобного различия требовалось проанализировать данные 800 пациентов. На деле оказалось, что поляризующая смесь снижала прогрессирование до инфаркта с 52,6% в группе плацебо до 48,7% ($p=0,28$). Другими словами, заложенное в расчет объема выборки различие было слишком велико, и данных 800 пациентов оказалось недостаточно. В отношении дополнительных показателей (совокупный показатель «остановка сердца» или «смерть» в течение госпитализации) преимущества установлены были (см. выше о проблемах интерпретации). В этом примере заложенное различие более 20% было неоправданно большим, при этом даже существенно меньшее различие было бы клинически значимым с учетом характера заболевания, простоты и низкой стоимости интервенции, хотя это потребовало бы существенного увеличения числа включенных пациентов. Фактическое различие (недостоверное), показанное в исследовании, оказалось равным 7,4%. При иных исходных данных этот результат мог (а возможно, и нет) оказаться достоверным и стать прямым указанием к применению поляризующей смеси у пациентов с острым коронарным синдромом.

ЗАЧЕМ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ НУЖЕН ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ?

Для того чтобы считать достигнутый результат клинически значимым, недостаточно рассмотрения одного среднего значения/медианы и статистической достоверности различий. Удачный пример приведен в статье M. Man-Son-Hing и соавт. [8] (процитирован ниже с некоторыми изменениями).

Результат некоего исследования сформулирован следующим образом: «Среднее диастолическое давление при применении изучавшегося препарата снизилось на 20 мм рт.ст. (со 110 до 90); $p=0,02$ ». Если не вдумываться, то этот результат выглядит привлекательным руководством к действию. Однако, среднее значение является лишь точечной оценкой и не описывает диапазон возможных изменений. Представим этот результат иначе: Среднее диастолическое давление при применении препарата снизилось на 20 мм рт.ст. (со 110 до 90; 95% ДИ 2–34 мм рт.ст.); $p=0,02$. По 95% доверительному интервалу (ДИ) видно, что у ряда больных клинически значимое снижение давления достигнуто не будет. Таким

Таблица. Графическое представление интерпретации доверительного интервала при оценке эффективности лекарственных средств
Table. Graphical representation of interpretation of the confidence interval when evaluating the efficacy of medicines

Клиническая значимость	Статистическая достоверность	Графическое представление	
Определенная	Да	A	
Вероятная	Да	B	
	Нет	C	
Возможная	Да	D	
	Нет	E	
Отсутствует	Да	F	
	Нет	G	
			← Вред Польза →

Примечание. X — минимальное клинически значимое различие или минимальный клинически значимый эффект, ◆ — среднее значение, |—| — 95% доверительный интервал (с изменениями из [8]). Пояснения в тексте.

Note. X — minimal clinically significant difference or minimal clinically significant effect, ◆ — average value, |—| — 95% confidence interval (adapted from [8]). Explanations can be found in the text.

образом, говорить о безусловной эффективности препарата в изучавшейся популяции в данном случае нельзя. В табл. показано, какая возможна интерпретация результатов клинических исследований в зависимости от клинической значимости и достоверности.

В любом случае, интерпретировать результаты любых исследований можно лишь тогда, когда они были адекватно статистически рассчитаны, на основании корректных исходных данных спланированы и качественно проведены. В таблице представлены 7 возможных вариантов (обозначены латинскими буквами А–G). В случае когда минимальное клинически значимое различие/эффект меньше нижнего предела 95% ДИ, такой результат исследования может и должен использоваться для принятия решения о назначении препарата (А). Если нижняя граница 95% ДИ выше условного нулевого эффекта (результат статистически достоверен), а минимальное клинически значимое различие/эффект попадает в 95% ДИ и при этом меньше среднего значения (В), у большей части включенных испытуемых вероятно достижение клинически значимого результата. Если нижняя граница 95% ДИ выше условного нулевого эффекта (результат статистически достоверен), а минимальное клинически значимое различие/эффект попадает в 95% ДИ и при этом больше среднего значения (D), у некоторой части включенных испытуемых вероятно достижение клинически значимого результата. В случаях В и D при изменении исследуемой популяции (наложение некоторых ограничений, например изучение только определенной тяжести заболевания и т.п.) при проведении последующих исследований возможно получение результатов, применимых в принятии клинических решений. В случаях С, Е и G какой-либо эффект вообще не доказан. При корректном исходном расчете объема выборки такие результаты свидетельствуют о его отсутствии. В случае F минимальное клинически значимое различие/эффект находится выше верхней границы 95% ДИ. Такой результат, несмотря на статистическую достоверность, клинически незначим.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

Несколько слов необходимо сказать о систематическом обзоре и метаанализе как вторичных

методах оценки результатов клинических исследований.

Систематический обзор — это тип научного исследования, при котором по заранее определенным критериям отбираются отдельные оригинальные исследования (опубликованные и неопубликованные, вне зависимости от полученных результатов), а их результаты анализируются совокупно. Критерии, используемые для отбора, являются очень строгими, что позволяет наряду с иными методами уменьшить вероятность систематических и случайных ошибок. Систематический обзор всегда имеет предельно четко сформулированную цель и призван отвечать на конкретный вопрос.

Метаанализ — количественное статистическое обобщение данных нескольких отдельных оригинальных исследований. Метаанализ может проводиться сам по себе, однако чаще всего выполняется в рамках систематического обзора и, как правило, является его составной частью. Метаанализ как метод используется при неоднородных результатах нескольких оригинальных исследований. Например, в исследовании А был показан достоверно положительный результат воздействия, в исследовании В результат также оказался положительным, но недостоверным; в исследовании С воздействие имело эффект близкий к нулю, или если в серии исследований магнитуда воздействия оказалась принципиально различающейся. При наличии нескольких адекватно спланированных, качественно выполненных исследований в сопоставимых популяциях с сопоставимыми по магнитуде данными метаанализ может быть излишним. Однако, это бывает редко, и метаанализ как составная часть систематического обзора превратился в мощный инструмент доказательной медицины. Наиболее качественные и строгие систематические обзоры проводятся Кокрейновским (Кокрановским) сотрудничеством (<http://www.cochrane.org/> и <http://www.cochranelibrary.com/>). Кокрейновская библиотека является одним из основных источников знаний, позволяющих принимать обоснованные клинические решения. Привлекательной стороной Кокрейновских систематических обзоров является наличие в каждом обзоре «резюме на простом языке» (Plain language summary).

У метаанализа есть несколько недостатков. Первый и самый главный (смещенная оценка) заключается в том, что чаще всего публикуются положительные результаты, отрицательные — нет. Если внимательно изучить данные по отдельным препаратам на сайте <https://www.clinicaltrials.gov/>, можно обнаружить, что результаты многих исследований, несмотря на окончание периода набора, не публикуются. Отчеты таких клинических исследований могут быть конфиденциальной информацией. Часто приходится видеть, что исследование прекращено преждевременно, но причина не указана, при этом препарат продолжает оставаться на рынке. Следующий недостаток — смешение результатов несопоставимых исследований (в первую очередь, в отношении популяции испытуемых). Еще один — включение неопубликованных данных. Неопубликованные данные, как правило, не проходили рецензирования и обсуждения в профессиональном сообществе, а проведение исследования, возможно, не получало независимого контроля качества. Эти недостатки при строгой формулировке исходного вопроса систематического обзора (его цели) и строгом подходе к отбору оригинальных исследований могут быть сведены на нет.

ИССЛЕДОВАНИЯ NON-INFERIORITY (НЕМЕНЬШЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ) И ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Исследования non-inferiority (неменьшей эффективности, точнее, нехудше, т.к. речь может идти и о безопасности; в любом случае, термин non-inferiority всегда имеет отношение к конкретным конечным точкам или их определенной совокупности, но не ко всем свойствам препарата). Такие исследования проводятся, например, для установления терапевтической эквивалентности дженериков или биосимиляров, некоторых новых препаратов, которые при сопоставимой эффективности могут обладать лучшим профилем безопасности или меньшей ценой. В исследованиях non-inferiority новый препарат или дженерик/биосимиляр сравниваются с активным компаратором или двумя группами одновременно — с активным компаратором и плацебо (если последнее приемлемо). У таких исследований есть две особенности, на которые надо обращать внимание. Основная — это выбор критерия нехудше в отношении того параметра, по которому проводится сравнение, или, корректнее, границы наименьшей эффективности. Граница может быть задана статистически (например, нижняя граница 95% ДИ эффекта активного компаратора, показанная в плацебоконтролируемом исследовании или метаанализе), быть долей от эффективности активного компаратора, определяться клиническими соображениями или быть выбранной на основании сочетания статистических и клинических данных. В любом случае выбор границы наименьшей эффективности должен соотноситься с клинической целесообразностью/разумностью в каждом конкретном случае (для каждого состояния, конечной точки, активного компаратора). Второй проблемной особенностью является размывание эффекта — биоускользание (biocreep). Например, препарат А снижает частоту обострений астмы на 80%, при этом препарат А — первый в своем классе, наиболее эффективный в данный момент времени. При использовании в исследовании non-inferiority границы наименьшей эффективности 10% от значения препарата А препарат В будет расценен как нехудший при снижении частоты обострений астмы на 72%. И это различие (80 и 72%) может быть расценено

как приемлемое, если у препарата В лучше профиль безопасности или меньше стоимость. Предположим, появляется третий препарат — С, который также изучается в исследовании non-inferiority, но в качестве активного компаратора используется препарат В [9]. И уже чтобы препарат С был расценен как эффективный, достаточно чтобы он был способен снижать частоту обострений астмы на 65%. Если четвертый препарат — D — будет сравниваться с С, то для D будет достаточно 58% снижения частоты обострений астмы. Если не рассматривать эти особенности сравнений, на практике можно сделать вывод о том, что препарат D не хуже препарата А при эффективности 58 и 80% соответственно. В этой модели через 14 циклов сравнения вообще неэффективный препарат будет признан эффективным. Близкая ситуация может возникнуть, если препарат А со временем теряет эффективность: это наиболее характерно для антимикробных средств. Проблема размывания эффекта не является актуальной, если в исследованиях non-inferiority используется адекватный активный компаратор, а риск размывания эффекта носит, скорее, виртуальный характер [10].

Проводятся также исследования эквивалентности препаратов, при которых необходимо доказать нехудшесть и нелучшесть сравниваемых средств. В дизайне таких исследований используются две границы — наименьшего значения параметра и небольшого значения изучаемого показателя, которые могут быть параллельными (чаще всего) с разными знаками — «+» или «-». Как правило, исследования эквивалентности проводятся для доказательства фармакокинетической эквивалентности дженерика и оригинального компаратора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо напомнить читателям посыл основоположника отечественной клинической фармакологии академика Б. Вотчала: «Поменьше лекарств, только то, что необходимо больному», а также привести пять правил, которые были сформулированы авторами в процессе многолетней клинической работы и преподавания клинической фармакологии:

- насколько это возможно, не назначайте лекарственные препараты на основании собственных представлений о механизме их действия или патофизиологии болезни;
- насколько это возможно, не назначайте препараты посиндромно или посимптомно;
- избегайте полипрагмазии;
- никогда не назначайте лекарства, не будучи полностью уверенными в их необходимости;
- не стесняйтесь незнания! Перепроверяйте, переспрашивайте!

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Петровская Ю.А.

<http://orcid.org/0000-0002-0129-7358>

Огородова Л.М.

<http://orcid.org/0000-0002-2962-1076>

Петровский Ф.И.

<http://orcid.org/0000-0003-1239-1021>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mitsios JP, Ekinci EI, Mitsios GP, et al. Relationship between glycated hemoglobin and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11):e007858. doi: 10.1161/JAHA.117.007858.
2. De Backer J, Vos W, Van Holsbeke C, et al. Effect of high-dose N-acetylcysteine on airway geometry, inflammation, and oxidative stress in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:569–579. doi: 10.2147/COPD.S49307.
3. Dodd S, White IR, Williamson P. A framework for the design, conduct and interpretation of randomised controlled trials in the presence of treatment changes. *Trials.* 2017;18(1):498–510. doi: 10.1186/s13063-017-2240-9.
4. Paul M, Bronstein E, Yahav D, et al. External validity of a randomised controlled trial on the treatment of severe infections caused by MRSA. *BMJ Open.* 2015;5(9):e008838. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008838.
5. Киселев О.И., Малеев В.В., Деева Э.Г., и др. Клиническая эффективность препарата арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования АРБИТР // *Терапевтический архив.* — 2015. — Т.87. — №1 — С. 88–96. [Kiselev OI, Maleev VV, Deeva EG, et al. Clinical efficacy of arbidol (umifenovir) in the therapy of influenza in adults: preliminary results of the multicenter double-blind randomized placebo-controlled study ARBITR. *Ter Arkh.* 2015;87(1):88–96. (In Russ).] doi: 10.17116/terarkh201587188-96.
6. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(8):775–789. doi: 10.1056/NEJMoa063070.
7. Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(18):1925–1933. doi: 10.1001/jama.2012.426.
8. Man-Son-Hing M, Laupacis A, O'Rourke K, et al. Determination of the clinical importance of study results. *J Gen Intern Med.* 2002;17(6):469–476. doi: 10.1046/j.1525-1497.2002.11111.x.
9. Corrado M. Overcoming «Biocreep» in clinical trials for infectious diseases [электронный ресурс] 14.12.2010 URL [https://www.rdmag.com/article/2010/12/overcoming-"biocreep"-clinical-trials-infectious-diseases](https://www.rdmag.com/article/2010/12/overcoming-) (дата обращения 01.08.2018).
10. Everson-Stewart S, Emerson SS. Bio-creep in non-inferiority clinical trials. *Stat Med.* 2010;29(27):2769–2780. doi: 10.1002/sim.40530.