

Научная рецензия клинических исследований: важна ли объективность?

Б.М. Блохин, В.В. Никифоров

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Scientific critical review of clinical trials: is the objectivity important?

B.M. Blokhin, V.V. Nikiforov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В 2016 г. в Российской Федерации завершилось многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах по оценке эффективности жидкой лекарственной формы Анаферона детского в лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей. Дизайн и основные результаты исследования представлены в крупнейшей зарубежной базе данных ClinicalTrials.gov Национальной медицинской библиотеки США. В ноябре 2018 г. в сборнике текстов докладов XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» была опубликована статья российского химика Н.Н. Хромова-Борисова, в которой автор ставит под сомнение достоверность данных исследования жидкой формы Анаферона детского.

В представленной статье разбирается правомерность утверждений автора. С точки зрения статистики анализ Н.Н. Хромова-Борисова не может считаться объективным и корректным, поскольку содержит грубые методологические ошибки.

Ключевые слова: дети, Анаферон детский, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, статистика.

Для цитирования: Блохин Б.М., Никифоров В.В. Научная рецензия клинических исследований: важна ли объективность? Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 105–109. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-105-109

In 2016, a multicenter double-blind placebo-controlled randomized clinical trial in parallel groups was completed in the Russian Federation to evaluate the efficacy of the liquid dosage form of Anaferon for children in the treatment of acute respiratory viral infections in children. The design and main results of the study are presented in the largest foreign database ClinicalTrials.gov of the National Library of Medicine of the USA. In November 2018, the collection of reports of the XIII Russian Scientific and Practical Conference with international participation “Health is the basis of human potential: problems and solutions” published the article of the Russian chemist N.N. Khromov-Borisov, where the author questions the reliability of the study of the liquid form of Anaferon for children.

The presented article analyzes the legitimacy of the author’s claims. From the point of view of statistics, the analysis of N.N. Khromov-Borisov cannot be considered objective and correct, since it contains gross methodological errors.

Key words: children, Anaferon for children, randomized placebo-controlled study, statistic.

For citation: Blokhin B.M., Nikiforov V.V. Scientific critical review of clinical trials: is the objectivity important? Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(1): 105–109 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-105-109

В 2016 г. в Российской Федерации завершилось многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах по оценке эффективности жидкой лекарственной формы Анаферона детского в лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей. Разрешение на проведение исследования №734 было выдано Минздравом РФ 24.12.2014 г. [1]. В соответствии с надлежащей клинической практикой дизайн исследования был

представлен на сайте ClinicalTrials.gov (NCT03162458) Национальной медицинской библиотеки США [2]. В дальнейшем там же были размещены результаты и краткий статистический анализ проведенного исследования. Результаты исследования опубликованы в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии» [3]. Согласно политике журнала, все статьи, представленные в редакцию, проходят независимое рецензирование компетентными экспертами в соответствующей области, по результатам которого принимается решение о возможности публикации.

При таком прозрачном представлении результатов исследования каждый специалист имеет возможность оценить их и высказать свое мнение в публичном информационном пространстве. Вместе с тем, подобная открытость создает предпосылки для предвзятого отношения к рецензируемым данным. В частности, речь пойдет о статье российского химика Н.Н. Хромова-Борисова «Статистический анализ РКИ жидкой лекарственной формы анаферона детского», в которой он провел «современный

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Блохин Борис Моисеевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-4762-5975

e-mail: blokhinb@gmail.com

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Никифоров Владимир Владимирович – д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-2205-9674

125367 Москва, Волоколамское ш., д. 63

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2020; 65:(1)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2020; 65:(1)

комплексный гармонизированный статистический анализа результатов данных о РКИ жидкой лекарственной формы Анаферона детского» [4]. Статья была опубликована в сборнике текстов докладов XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения», проходившей в ноябре 2018 г. в Санкт-Петербурге. К сожалению, публикации в таких сборниках не проходят процедуры рецензирования, обязательной для журнальных статей, в связи с чем в них возможно присутствие различного рода неточностей и даже фактических ошибок.

В первую очередь это касается заявленной цели работы — статистический анализ результатов исследования. Автор, не имея базового медицинского образования, очевидно, более глубоко погружается в проблему проведения клинических исследований, чем того требует оценка качества статистических расчетов.

Анализ данных начинается с выражения недоумения по поводу амбулаторного ведения пациентов в исследовании: «Настораживает уже тот факт, что наблюдение за пациентами проводилось не в стационаре, а амбулаторно (т.е. персоналом, явно не имеющим опыта проведения РКИ)...» [4]. Данная настороженность специалиста-химика возникает исключительно из непонимания процесса организации клинических исследований в Российской Федерации. Наряду с протоколом исследования в Центре экспертизы и Совете по этике при Министерстве здравоохранения РФ проходят утверждение клинические центры, в которых будет проводиться исследование. Главные исследователи зарегистрированы в соответствующем разделе Государственного реестра лекарственных средств (grls.ru). Необходимое условие утверждения главных исследователей — опыт участия в клинических исследованиях не менее 3 лет. Затем состав исследовательской команды утверждается независимыми этическими комитетами в местах проведения исследования. Такая практика гарантирует, что участвовать в клиническом исследовании будут только опытные исследователи. Что касается амбулаторного наблюдения за пациентами с ОРВИ, то их госпитализация при отсутствии клинически значимых показаний (развитие осложнений, обострение сопутствующих заболеваний) противоречит установленной клинической практике не только в нашей стране, но и в мире, о чем эксперт мог и не знать, не имея медицинского образования.

Автор продолжает: «Регистрация большинства показателей не контролировались исследователями, а была отдана на откуп амбулаторным врачам попечителям детей» [4]. Нам не хотелось бы думать, что данным выводом автор хотел оскорбить или унижить российских педиатров. Педиатрическая служба

в России одна из лучших в мире. Подготовкой врачей педиатров занимается несколько крупнейших отечественных вузов, по окончании которых каждый врач-педиатр получает сертификат специалиста. Вопрос квалификации амбулаторных врачей-исследователей разобран выше.

Далее автор статьи пытается анализировать представленные данные по дизайну исследования: «Представленные данные не удовлетворяют требованиям, предъявляемым к РКИ: не описаны процедуры рандомизации и двойного ослепления» [4]. Технические особенности сайта ClinicalTrials.gov, откуда эксперт берет данные для анализа, позволяют представлять дизайн исследования, в том числе указание на наличие рандомизации или ослепления, без описания самих процедур. Детально ознакомиться с процедурами рандомизации и двойного ослепления можно в журнальной публикации результатов исследования, где указано: «Пациенты были рандомизированы в группы Анаферона детского и плацебо с использованием интерактивной голосовой системы на основе генератора случайных чисел. ... Внутри групп лечения пациенты были стратифицированы в соотношении 1:1 по возрасту: 1 мес — 1 год 11 мес 29 дней; 2 года — 3 года 11 мес 29 дней. О том, в какую группу включен пациент, не было известно ни исследователям, ни пациентам (и их родителям)» [3]. К сожалению, в данном случае по незнанию или с умыслом эксперт вводит в заблуждение своих читателей.

После оценки процедур исследования автор переходит к анализу результатов: «...в результатах данного РКИ наблюдается явное противоречие: по непонятной причине продолжительность ОРВИ у обследованных детей (3,7 и 4,3 суток) была раза в два ниже, чем обычно по стране (1–1,5 недели). Даже верхние границы 95%-х ПИ (6,5 и 5,9 суток) не превышали границу общепопуляционной продолжительности ОРВИ у детей в одну неделю (7 дней)» [4]. Эксперт в данном случае манипулирует данными, подменяя понятия и сравнивая продолжительность ОРВИ, определяемую согласно протоколу исследования «до разрешения симптомов заболевания» и длительность вирусывыделения, которая может составлять 7 дней и более. Обычно катаральные симптомы при ОРВИ сохраняются от 2 до 5 дней, лишь при гриппе они могут выявляться в течение 10–14 дней. Вместе с тем, согласно информационному письму Центра экологии и эпидемиологии гриппа, Национального центра по гриппу ВОЗ, Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России «О заболеваемости гриппом и ОРВИ в России и мире в эпидемическом сезоне 2018–2019 гг. (с 40-й недели 2018 г. по 25-ю неделю 2019 г.)», частота выявления гриппозной инфекции в структуре ОРВИ составляет 16,5% [5], что не существенно увеличивает среднюю продолжительность данной совокупности нозологий.

* Здесь и далее сохранены оригинальные орфография и пунктуация.

Следующим пунктом автор пытается оценить статистическую значимость полученных результатов, не прибегая к стандартным методам: «В часах разность средних составила $D=16$ часов (с 95%-м ДИ от 7 до 24 часов), а в сутках, соответственно, чуть больше половины суток – $D = 0,7$ (с 95%-м ДИ от 0,3 до 1 суток), т.е. фактически в пределах точности замеров». Эксперт вновь подменяет понятия. Точность измерения популяционного среднего, которая растет при накоплении информации, заменяется точностью индивидуального измерения, не меняющегося на протяжении исследования. В рамках исследования анализировалась гипотеза для популяционных параметров, следовательно, точность оценки этих параметров, основанная на множестве измерений, может существенно отличаться от точности индивидуального измерения (длительности у отдельного пациента). Другими словами, для определения ошибки множественных измерений необходимо величину ошибки (стандартное отклонение) разделить на корень квадратный из количества измерений ($31,5/\sqrt{71}$). Таким образом, величина ошибки составляет не 12 ч, а 3,7 ч.

Продолжая изучение результатов исследования, автор заявляет: «При независимом повторении исследования в том же объеме с предсказательной вероятностью 95% разность средних может получиться в интервале от 3 до 28 часов или от 0,1 до 1,2 суток» [4]. Да, но для «фреквентистской» (частотной) статистики, в рамках которой планировалось и проводилось исследование, предсказательный интервал характеризует следующее единичное измерение, а не группу измерений. Таким образом, эксперт либо не знает, как пользоваться предсказательными интервалами, либо сознательно вводит читателей в заблуждение, пытаясь применить расчеты, связанные с единичным измерением, к выводам исследования. Дополнительно необходимо указать, что в рамках исследования и соответствующего формального набора гипотез (анализ производится для разницы популяционных арифметических средних) мерой эффекта является доверительный, а не предсказательный интервал. В международных нормах в разделе обеспечения эффективности и ключевых статистических принципов для клинических исследований ICH E9 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – Международный совет по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для человека) [6] отсутствуют рекомендации касательно построения и применения предсказательных интервалов (prediction interval). При этом доверительные интервалы являются обязательными к использованию. Но об этом эксперт не стал упоминать.

Далее в статье приводится таблица с собственными расчетами автора (см. рисунок): «В таблице представлены результаты о влиянии жидкой формы Анаферона детского и плацебо на продолжительность ОРВИ. Обо-

значения: n – объемы выборок; M – средние значения; SD – стандартные отклонения; $D = M_0 - M_1$ – разность средних в контроле и в опыте; ДИ – доверительный интервал; ПИ – предсказательный интервал; $(1-\beta)$ – мощность критерия; N – объем выборки, требуемый для достижения мощности $(1-\beta) = 0,95$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$; d -значение – стандартизированная разность средних (размер эффекта) по Коуэну. В виде подстрочных индексов указаны границы 95%-х ДИ или ПИ. Можно видеть, что, несмотря на формально высоко значимое снижение продолжительности заболевания ($p=0,00052$), разность средних значений составила менее одних суток: $D = 0,7$ с 95%-м ДИ от 0,3 до 1,0. Вряд ли такое различие можно признать клинически важным, даже если оно статистически высоко значимо» [4]. Удивительно, что в данном разделе эксперт подтверждает статистическую значимость различий результатов исследования. Важно отметить, что большая часть данных в таблице неприменима для статистического анализа, запланированного в рамках данного протокола:

- в первую очередь это касается предсказательных интервалов;

- как правило, исследования (включая данное) планируются и утверждаются для достижения мощности 0,8 (в том числе по этическим причинам), что делает рассуждения о гипотетическом объеме размера выборки для мощности 0,95 нерелевантными;

- понятие «наблюдаемой» мощности (observed power) крайне не рекомендовано к использованию (в обсуждаемом контексте даже принципиально неверно) [7], так как является функцией от p -value в случае фиксированных параметров эффекта, размера выборки и разброса;

- относительное снижение (D/M_0) по своей природе (M_0 – также как и D – случайная величина) требует другого метода планирования исследования и, как результат, другого размера выборки, вида гипотез и метода анализа;

- отношение средних (M_0/M_1) также неприменимо к данному исследованию, так как в исследовании предполагался анализ разницы арифметических средних, а распределение предлагаемой автором случайной величины (отношение двух независимых и, возможно, смещенных относительно друг друга нормальных распределений) само по себе является достаточно сложным объектом как для анализа (спектр применимых методов сильно зависит от неизвестных истинных параметров распределений), так и для последующей интерпретации [8].

Величина клинической значимости полученного эффекта (0,7 [0,3; 1] сут в пользу препарата) находится вне статистического контекста. Вместе с тем нужно отметить, что данный эффект составляет в часах рабочий день или еще одну бессонную ночь, что не может не иметь как клинического – сокращение длительности заболевания на 15–20%,

Таблица. Сравнение продолжительности ОРВИ у детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, получавших жидкую форму Анаферона детского и плацебо

Показатель	Символ	Интервал	Анаферон детский	Плацебо
Объем выборки	n		71	71
Среднее, ч	M	ДИ	₈₀ 88 ₉₅	₉₉ 103 ₁₀₈
		ПИ	24; 151	64; 142
Разность средних, ч	D	ДИ	₇ 16 ₂₄	
		ПИ	3; 28	
Среднее, сутки	M	ДИ	_{3,3} 3,7 _{4,0}	_{4,1} 4,3 _{4,5}
		ПИ	1; 6,3	2,7; 5,9
Разность средних, сутки	D	ДИ	_{0,3} 0,7 _{1,0}	
		ПИ	0,1; 1,2	
Статистика критерия Стьюдента	t	ПИ	_{0,74} 3,55 _{6,46}	
p -значение	p	ДИ	₁₀ ⁻⁷ 0,00052 _{0,13}	
		ПИ	8·10 ⁻⁸ ; 0,23	
Вероятность воспроизведения	$P_{\text{зеп}}$		0,86	
d -значение	d_c	ДИ	_{0,3} 0,6 _{0,9}	
		ПИ	0,13; 1,08	
Отношение средних	M_0/M_1	ДИ	_{1,07} 1,17 _{1,30}	
		ПИ	0,00; 1,36	
Относительное снижение, %	D/M_0	ДИ	₇ 15 ₂₄ %	
		ПИ	0; 32 %	
Мощность критерия	$1 - \beta$	ДИ	_{0,34} 0,94 _{1,00}	
		ПИ	0,16; 1,00	
Необходимый объем выборки	N	ДИ	₃₂ 75 ₃₈₆	₃₂ 75 ₃₈₆
		ПИ	24; 1540	24; 1540

Рисунок. Таблица с собственными расчетами автора (заимствовано из оригинального текста без изменений [4]).
Figure. Table with the author's own calculations (adopted from the original text unchanged [4]).

так и социально-экономического значения – уменьшение продолжительности временной нетрудоспособности родителей ребенка.

Подводя итоги «современного комплексного гармонизированного статистического анализа результатов данных о РКИ жидкой лекарственной формы Анаферона детского», представленного в работе Н.Н. Хромова-Борисова, следует отметить, что с точки

зрения статистики данный анализ не может считаться объективным и корректным, поскольку содержит грубые методологические ошибки. С учетом того, что автор представляется как специалист в области биостатистики, данные нарушения могут свидетельствовать о попытке намеренного искажения результатов исследования, необходимой для обоснования взглядов эксперта на данную проблему.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Разрешение на проведение клинического исследования [РКИ] №734 лекарственного препарата Анаферон детский от 24.12.2014. Реестр разрешений на проведение клинических исследований [РКИ] Государственного ре-

естра лекарственных средств. [Clinical trial permit [RCT] No. 734 of Anaferon for children dated 24.12.2014. Register of clinical trial permits [RCT] of the State register of medicines (in Russ.)] <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini>.

- aspx?CIStatementGUID=e39e57c4-9d81-44db-9d70-08ed-777bc9d7&CIPermGUID=A338518B-060F-4C9C-A911-7EFA1F7650FC (ссылка активна на 17.09.2019).
2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03162458?cond=NCT03162458&rank=1> (ссылка активна на 17.09.2019).
 3. Блохин Б.М., Шамшева О.В., Черная Н.Л., Ситников И.Г., Лазарева С.Г., Бальцерович Н.Б. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения жидкой формы Анаферона детского в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(4): 105–113. [Blokhin B.M., Shamsheva O.V., Chernaya N.L., Sitnikov I.G., Lazareva S.G. et al. Results of a multicentre double-blind placebo-controlled randomized trial of the liquid form of Anaferon for children in the treatment of acute upper respiratory tract infections. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(4): 105–113. (in Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-105-113]
 4. Хромов-Борисов Н.Н. Статистический анализ РКИ жидкой лекарственной формы анаферона детского. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. СПб, 2018; 13(1): 395–400. [Khromov-Borisov N.N. Statistical analysis of RCT of liquid dosage form of Anaferon. "Health is the basis of human potential: problems and solutions". SPB, 2018; 13(1): 395–400. (in Russ.)]
 5. Информационное письмо Центра экологии и эпидемиологии гриппа, Национального центра по гриппу ВОЗ, Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России «О заболеваемости гриппом и ОРВИ в России и мире в эпидемическом сезоне 2018–2019 г. (с 40 недели 2018 г. по 25 неделю 2019 г.)». [Information letter from National Influenza Center. D.I. Ivanovsky Institute of Virology FSBI "N.F.Gamaleya NRCEM" MoH, Moscow, Russia «The incidence of influenza and ARVI in Russia and the world in the epidemic season epidemic season 2018–2019 (from 40 weeks of 2018 to 25 weeks of 2019.)» (in Russ.)] <http://www.gamaleya.org/index.php/2018-02-09-05-35-28/701> (ссылка активна на 18.10.2019).
 6. ICH harmonised tripartite guideline. Statistical principles for clinical trials E9. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf (ссылка активна на 18.10.2019).
 7. Hoening J., Heisey D. The Abuse of Power: The Pervasive Fallacy of Power Calculations for Data Analysis. *The American Statistician* 2001; 55: 19–24. DOI: 10.1198/000313001300339897. http://www.vims.edu/people/hoenig_jm/pubs/hoenig2.pdf (ссылка активна на 18.10.2019).
 8. Hinkley D. On the Ratio of Two Correlated Normal Random Variables. *Biometrika* 1969; 6(3): 635–639. DOI: 10.2307/2334671

Поступила: 19.11.19

Received on: 2019.11.19

Конфликт интересов:

Анаферон детский – коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО НПФ «Материя Медика Холдинг».

Conflict of interest:

Anaferon for children is a drug produced and sold by «Materia Medica holding».

Б.М. Блохин получил грант исследователя от ООО НПФ «Материя Медика Холдинг» на проведение клинического исследования (регистрационный номер clinicaltrials.gov – NCT03162458).

B.M. Blokhin received a grant from «Materia Medica holding» to conduct clinical trial registered at clinicaltrials.gov (NCT03162458).

В.В. Никифоров получал гонорары от ООО НПФ «Материя Медика Холдинг» за выступления на конгрессах и конференциях по респираторной и инфекционной патологии.

V.V. Nikiforov received remuneration from «Materia Medica holding» for performances at congresses and conferences on respiratory and infectious pathology.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

The authors of this article confirmed no other conflict of interest, which should be reported.