АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЛИПИДОЛОГИИ

С.А.Шальнова*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий,
101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Наблюдательные исследования в липидологии

С.А.Шальнова*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Обсуждается проблема оценки эффективности и безопасности лекарственных средств. Рассматриваются особенности клинических и наблюдательных исследований. В качестве примера приводятся данные исследований по эффективности и безопасности статинов.

Ключевые слова: рандомизированные клинические исследования, наблюдательные исследования, статины, розувастатин.

РФК 2009;2:75-78

Observational trails in lipidology

S.A.Shalnova*

State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per., 10, Moscow, 101990 Russia

Approaches to the evaluation of drug efficacy and safety are discussed. The specifics of clinical and observational trails are presented. The trail data on statins efficacy and safety are held up as a model.

Key words: randomized clinical trails, observational trails, statins, rosuvastatin.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:75-78

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sshalnova@gnicpm.ru

Золотым стандартом оценки эффективности и безопасности лекарственных средств являются рандомизированные клинические испытания (clinical trails), которые представляют собой хорошо спланированные проспективные исследования различного дизайна. Объем выборки клинических испытаний позволяет достоверно оценить эффект воздействия лекарственного средства или метода вмешательства. Преимуществом этих исследований является высокая надежность полученных результатов. Если суммировать преимущества подобных исследований, то можно выделить следующие свойства:

- в этих исследованиях выявляются причинные взаимосвязи;
- они максимально объективны;
- обладают высокой внутренней обоснованностью (internal validity), в русском варианте – «достоверностью» [1].

Клинические исследования: преимущества и недостатки

Достоверность исследования определяется тем, в какой мере полученные результаты справедливы в отношении выборки больных, включенных в данное исследование, и не обязательно распространяется на других больных. Это свойство, в свою очередь, приводит к ограничению данного вида исследований из-за определенной «рафинированности» пациентов, которые могут весьма существенно отличаться от па-

циентов реальной практики (например, могут не включаться тяжелые или легкие больные, пожилые, женщины или мужчины). Иными словами, имеет место некая селективность больных. Вместе с тем, использование в исследовании метода рандомизации – это практически единственный способ избежать систематических ошибок, которые могут исказить результаты. Существуют, по крайней мере, три вида систематических ошибок:

- ошибки отбора (selection bias);
- ошибки измерения (measurement bias);
- ошибки из-за сопутствующих факторов (confounding bias) (табл. 1).

Кроме того, ни одно исследование не застраховано от случайных ошибок. Участие в исследовании нескольких центров позволяет нивелировать влияние

Таблица 1. Характеристика систематических ошибок в клиническом исследовании

Ошибка отбора	Возникает, когда сравниваемые группы пациентов различаются не только по изучаемому признаку, но и по другим измеряемым признакам, влияющим на результат
Ошибка измерения	Возникает, когда в сравниваемых группах пациентов используются разные методы измерения/исследования
Ошибка из-за сопутствующих факторов	Возникает, когда один фактор связан с другим и влияние одного искажает влияние другого либо случайно, либо из-за реально существующей взаимосвязи

данного вида ошибок. Поэтому большинство современных исследований являются многоцентровыми, сравнительно большими по объему и достаточно длительными по срокам наблюдения. Это позволяет оценить влияние лекарственного средства на так называемые «твердые конечные точки»: смертность, или новые случаи заболевания, или сочетания этих показателей. В качестве примера можно привести исследование HPS (Heart Protection Study), включавшее более 20 500 пациентов с ССЗ или диабетом в возрасте 40-80 лет. В нем в течение 5 лет изучалось влияние симvastатина на смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность, а также нефатальные случаи инфаркта миокарда и инсульта [2]. Также примером может служить исследовательская программа GALAXY, которая была предпринята с целью подтвердить эффективное влияние статинов на липидный профиль и их благоприятное влияние на маркеры воспаления. Последнее должно замедлять и предупреждать прогрессирование атеросклероза и таким образом уменьшать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Эта программа включает на сегодняшний день уже более 63 000 пациентов.

Наиболее интересны, на наш взгляд, исследования ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) [3] и METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) [4]. В данных исследованиях показано влияние розувастатина на регресс коронарного атеросклероза. В прошлом году закончилось исследование JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), результаты которого весьма многообещающие и еще ждут своего обсуждения и применения [5, 6].

Среди недостатков рандомизированных клинических исследований следует указать, во-первых, низкую внешнюю обоснованность (external validity, or generalizability; в русском варианте – «обобщаемость»), т.е. результаты весьма сложно экстраполировать на всю популяцию, о чем мы уже упоминали. Обобщаемость определяется тем, в какой мере результаты данного исследования применимы к другим группам больных, то есть может ли результат исследования применяться к конкретным больным, которые пришли к ним на прием? Второй недостаток рандомизированных клинических испытаний – высокие экономические затраты, нередко составляющие сотни тысяч долларов. Однако альтернативы этим исследованиям до настоящего времени нет.

Наблюдательные исследования

С другой стороны, в последние годы стали активно публиковаться результаты анализа данных реальной клинической практики. В отечественной литературе часто используется перевод-калька с английского языка

– «обсервационные исследования». На наш взгляд, предпочтительнее называть их «наблюдательные исследования» (observational study).

Среди преимуществ наблюдательных исследований можно отметить их относительно невысокую стоимость, поскольку оценка эффективности используемого метода лечения в условиях повседневной клинической практики позволяет сильно удешевить получение результата. Обычно используется большой объем выборки, которую можно наблюдать длительное время. Кроме того, эти исследования обладают высокой обобщаемостью или внешней обоснованностью. Однако отсутствие рандомизации приводит к росту субъективности выводов. Следует иметь в виду, что в таких исследованиях трудно выявить причинные взаимосвязи.

Данные по безопасности в рандомизированных клинических испытаниях собираются и анализируются весьма скрупулезно. Однако наличие ошибок отбора, ограниченный объем выборки и недостаточная продолжительность исследования не позволяют отразить полный профиль безопасности лекарственного средства при его использовании в клинической практике. Именно поэтому сообщения из реальной клинической практики, касающиеся редких нежелательных событий, будут весьма полезны, несмотря на ряд ограничений таких наблюдательных исследований. Более того, такие исследования зачастую служат единственным методом изучения редких нежелательных явлений, являясь, по сути, продолжением клинических испытаний.

Фармакоэпидемиология изучает использование лекарств и их эффектов в популяции. Эти исследования обеспечивают более полную количественную оценку событий, связанных с приемом препарата, и могут более эффективно проверить научную гипотезу. В частности, фармакоэпидемиологические исследования необходимы при применении статинов, так как серьезные нежелательные события регистрируются довольно редко.

Данные когортных исследований являются ключевыми для фармакоэпидемиологии, поскольку использование регулярно обновляемых данных, например баз данных страховых компаний, делает возможным наблюдать за популяцией риска развития специфических нежелательных явлений в течение времени [7,8]. Кроме того, фармакоэпидемиологические исследования отличаются высокой внешней обоснованностью или обобщаемостью. Так, в исследование включают, как правило, практически всех пациентов, которые наблюдаются у данного врача. Таким образом, контингент больных, безусловно, менее однороден, но более приложим к практике.

Такие исследования построены чаще всего по принципу ретроспективного, или исторического, когортного исследования, когда в настоящем времени исследо-

ватель ставит перед собой вопрос, ответ на который начинается в прошлом. Поскольку часто используются данные, собиравшиеся для ответа на какой-либо другой вопрос, задачи и методика исследования определяются уже после того как они получены, в связи с чем ресурсы затрачиваются только на анализ данных. Этот процесс называют вторичным анализом данных (secondary data analysis), так как ответ на вопрос исследования не являлся первичной целью сбора информации. Как и все когортные исследования, они обладают определенными преимуществами и недостатками, характерными для таких исследований (табл. 2).

Таблица 2. Преимущества и недостатки ретроспективных исследований

Преимущества	Недостатки
Большое число пациентов позволяет избежать случайности при ответе на вопрос исследования	Данные собираются нестандартизованно
Данные более приближены к обычной клинической практике, чем данные рандомизированных клинических исследований, обобщаемость выше	Могут отсутствовать важные для исследования характеристики
Существенно более низкая стоимость	Отсутствие группы сравнения
Меньшие временные затраты	Больше возможностей для систематических ошибок

В нашей стране, к сожалению, нет опыта подобных исследований. Максимум, что представлено в отечественной литературе последних лет, это одномоментные наблюдательные¹ исследования, которые позволили оценить частоту использования тех или иных препаратов, эффективность терапии, приверженность лечению на момент проведения исследования [9-12]. Но все же это большой шаг вперед².

Следует заметить «в скобках», что узнать, как лечат у нас в соседнем регионе, практически невозможно. И только опосредованно, анализируя данные эпидемиологических исследований и цифры официальной статистики, можно оценить, к чему приводит наше собственное лечение.

Опыт применения статинов

Вместе с тем хотелось бы обратить внимание на опубликованные недавно результаты исследований по изучению использования статинов в клинической практике, которые являются замечательным примером таких наблюдательных исследований. Эти исследования знакомят нас с реальной клинической практикой зару-

бежных коллег, и мы можем удовлетворить свое любопытство и заглянуть внутрь их «врачебного участка».

Программа фармакоэпидемиологии розувастатина в настоящее время включает пять больших исследований, проводимых в США, Канаде, Нидерландах и Великобритании и охватывает более 360 000 пациентов, в том числе более 50 000 принимающих розувастатин [8, 13-17]. В этих исследованиях присутствуют большая выборка, длительный период наблюдения и возможность сравнительного анализа данных. Информация поступает из крупных клинических баз данных и отражает использование статинов в повседневной клинической практике. Как правило, исследования выполнены независимыми исследователями.

Результаты одного исследования, в котором средняя продолжительность терапии составила 11 месяцев, свидетельствуют о том, что пациенты, принимавшие розувастатин (средняя доза 11 мг), имели значительно меньшее количество сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, принимавшими симvastатин (средняя доза 22 мг) [ОШ=0,71; 95 % ДИ - 0,54-0,94] и правастатин (средняя доза 34 мг) [ОШ=0,60; 95 % ДИ - 0,45-0,80]. Кроме того, среди принимавших розувастатин наблюдалась благоприятная тенденция меньшего количества сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, принимавшими аторvastатин (средняя доза 17 мг) [ОШ=0,83; 95 % ДИ - 0,63-1,10] [15].

В другом исследовании выявлено, что в отношении частоты возникновения сердечно-сосудистых событий при средней продолжительности терапии, равной 100 дням, пациенты, принимавшие розувастатин, не отличались от пациентов, принимавших другие статины. Тем не менее, при терапии статинами продолжительностью не менее девяти месяцев частота возникновения данных событий у пациентов из группы розувастатина была на 20% ниже (ОШ - 0,80; 95 % ДИ - 0,64-1,00) [16].

В табл. 3 представлены результаты четырех фармакоэпидемиологических исследований по изучению влияния статинов на смертность от всех причин. Более низкая смертность от всех причин наблюдается у пациентов, которые принимали розувастатин, по сравнению с теми, кто принимал другие статины, по крайней мере, в 3-х из 4-х исследований, где различия статистически значимы. Следует иметь в виду, что в США изучалась только госпитальная летальность.

Суммируя результаты этих фармакоэпидемиологических исследований безопасности статинов, следует отметить, что абсолютное число развившихся нежелательных явлений, таких как рабдомиолиз, миопатия и поражение печени, было небольшим среди всех групп пациентов независимо от принимаемого статина. В то же время надо помнить, что эти исследования не

¹ одномоментное исследование – (cross-sectional study, survey) – описательное исследование, проводимое в определенный момент времени с целью оценки распространенности заболевания или исхода, изучения течения заболевания и пр.

² названы далеко не все достойные упоминания исследования.

Таблица 3. Результаты анализа смертности в программе Фармакоэпидемиология безопасности розувастатина

Страны/Исследования	Смертность (случаи/общее число)		Относительный риск(95% ДИ)*
	Розувастатин	Другие статины	
США [16]	8/11249	44/37282	0,51 (0,24-1,10)**
Нидерланды [15]	52/9731	409/35633	0,54 (0,41-0,72)
Великобритания [13]	173/10289	3059/117102	0,55 (0,44-0,68)
Канада [14]	87/10384	198/14854	0,42 (0,32-0,57)

*Относительный риск рассчитан по принципу отношения числа случаев к числу человеко-лет наблюдения **Исследование США оценивало только внутриспитальную смертность

имели целью выявить причинно-следственные взаимосвязи.

Не было получено доказательств статистически значимых различий между розувастатином и другими статинами по частоте госпитализаций, связанных с миопатией, рабдомиолизом, острой почечной недостаточностью или острым поражением печени [13-16].

Следует отметить также, что эти исследования не были специально спланированы для изучения эффекта розувастатина на смертность или развитие других сердечно-сосудистых осложнений. Они, естественно, имеют ограничения, типичные для всех наблюдательных исследований. При этом коррекция на вмешивающиеся факторы использовалась только при анализе результатов исследований, проведенных в Нидерландах и США [15, 16].

Короткие периоды лечения всеми статинами существенно ограничили статистическую мощность по-

лученных данных. Период наблюдения был относительно коротким, тогда как показано, что влияние статинов на конечные точки начинает проявляться, по крайней мере, через год после начала терапии [18].

Закключение

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что фармакоэпидемиология статинов явилась, в некотором смысле, пионерским направлением в плане развития наблюдательных исследований. Данные рандомизированных клинических исследований и наблюдательные исследования подтверждают, что розувастатин имеет наилучший на сегодняшний день профиль безопасности [15-17, 19, 20]. Надо сказать, рандомизированные клинические когортные исследования и наблюдательные когортные исследования в определенной мере дополняют друг друга и их можно считать двумя сторонами одной медали.

Литература

1. Флетчер Ф., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: Медиа Сфера; 1998.
2. HPS Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
3. Nissen S.E., Nicholls S., Sipahi I. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295(13):1556-65.
4. Crouse J.R. 3rd, Grobbee D.E., O'Leary D.H. et al. Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin in subclinical atherosclerosis-the rationale and methodology of the METEOR study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18(3):231-8.
5. Ridker P.M., JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. Rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108(19):2292-7.
6. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.
7. Strom B.L. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: a counterpoint. *JAMA* 2004;292(21):2643-6.
8. Johansson S., Ming E.E., Wallander M.A. et al. Rosuvastatin safety: a comprehensive, international pharmacoepidemiology programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(7):454-61.
9. Кобалава Ж.Д., Склизова Л.А., Котовская Ю.В. и др. Представления об артериальной гипертензии у пожилых и реальная клиническая практика в России (результаты I этапа российской научно-практической программы АРГУС). *Кардиология* 2001;(11):31-5.
10. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача кардиолога. *Кардиоваск тер профилактик* 2006;(1):73-80.
11. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология* 2004;(1):48-54.
12. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. *Кардиоваск тер профилактик* 2006;(6):58-63.
13. García-Rodríguez LA, Massó-González EL, Wallander MA, Johansson S. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100,000 statin users in UK primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(10):943-52.
14. García-Rodríguez LA, González-Pérez A, Stang MR et al. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 25 000 statin users in the Saskatchewan Health Databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(10):953-961.
15. Goettsch WG, Heintjes EM, Kastelein JJ et al. Results from a rosuvastatin historical cohort study in more than 45,000 Dutch statin users, a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(7):435-43.
16. McAfee AT, Ming EE, Seeger JD et al. The comparative safety of rosuvastatin: a retrospective matched cohort study in over 48,000 initiators of statin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(7):444-53.
17. Kasliwal R, Wilton LV, Cornelius V et al. Safety profile of rosuvastatin: results of a prescription-event monitoring study of 11,680 patients. *Drug Saf* 2007;30(2):157-70.
18. Baigent C et al for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
19. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM et al. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):61C-68C.
20. Shepherd J, Vidi DG, Miller E et al. Safety of rosuvastatin: update on 16,876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program. *Cardiology* 2007;107:433-43.