И.С. Явелов
ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России, Москва

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И АНАЛИЗ ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ЧТО ЭТО ЗНАЧИТ ДЛЯ КЛИНИЦИСТА. ЛЕКЦИЯ

В последние годы публикуется большое число данных о частоте неблагоприятных исходов при использовании лекарственных средств в повседневной врачебной практике. При этом нередко полученные результаты заметно отличаются от итогов контролируемых клинических испытаний. Одна из наиболее активно изучаемых областей – применение пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий, где анализом исходов в повседневной врачебной практике пытаются заполнить пробел в знаниях о сравнительной эффективности и безопасности современных пероральных антикоагулянтов. Разобраться в многочисленных несовпадающих фактах, оценить причины и практическое значение существующих противоречий бывает достаточно сложно. В этом сообщении сопоставляются достоинства и недостатки различных способов получения клинически важной информации согласно принципам медицины, основанной на доказанном.

СЛАЙД 1

Рандомизированные контролируемые исследования
Достоинства (1)

Наибольшая степень убедительности

(1) Достаточная статистическая мощность – заранее рассчитанное число больных / конечных точек, способное дать результат с приемлемым уровнем статистической ошибки (достаточно узкими границами доверительного интервала)

(2) Минимизация влияния на результат предубеждения (bias)
- рандомизация
- ослепление (включая sham-процедуры для инвазивных вмешательств)
- заранее разработанный протокол изучения (единые критерии отбора больных, конечных точек, особенностей сопутствующего лечения, реакции на осложнения)
- заранее разработанный план статистического анализа (включая анализ подгрупп)
- независимая «ослепленная» оценка конечных точек
- принцип анализа «по намерению лечить» (intention to treat)

Выбирая тот или иной подход к лечению больного, врачи ориентируются на данные о результатах его использования у тех или иных контингентов больных. Такая информация может быть получена как в рамках проспективных рандомизированных контролируемых исследований, так и при анализе повседневной клинической практики. Каждый из этих способов оценки эффективности и безопасности лечения имеет достоинства и ограничения, которые стоит учитывать при формировании собственного отношения к накопленным фактам и их использовании для принятия решений.

Наибольшей степенью убедительности обладают результаты проспективных рандомизированных контролируемых исследований. В ходе подобных клинических испытаний предусматриваются комплекс мер по обеспечению максимальной сопоставимости групп больных, у которых сравниваются различные лечебные подходы, а также минимизации влияния на результат субъективных факторов. Кроме того, заранее определяется число больных, необходимых для получения статистически надежного (убедительного) результата,

в наименьшей степени подверженного влиянию случайности.

СЛАЙД 2

Рандомизированные контролируемые исследования
Достоинства (2)

Наибольшая степень убедительности

(3) Многоступенчатый контроль качества
- оценка строгости следования протоколу
- оценка соответствия данных CRF первичной документации
- оценка непротиворечивости сведений в базе данных
- аудит

(4) Усилия для обеспечения приверженности лечению
- план визитов
- как минимум учет расхода исследуемого препарата
- стремление к надлежащему лечению данного заболевания

В проспективных рандомизированных исследованиях обычно предусмотрен многоступенчатый контроль качества, принимаются меры по обеспечению приверженности к использованию изучаемых препаратов и надлежащему лечению заболевания.

СЛАЙД 3

Рандомизированные контролируемые исследования
Ограничения (1)

(1) Ограничения контингента изученных больных
- не всегда весь спектр изучаемой патологии
- невключение больных с высоким риском осложнений (например, кровотечений)
- невключение больных с тяжелой сопутствующей патологией
- иногда запрет на определенное сопутствующее лечение
- иногда малая представленность отдельных групп больных (женщины, старческий возраст и др.)

(2) Объединение вариантов патологии и особенностей лечения, при которых возможна разная эффективность и/или безопасность
- трудность интерпретации общего результата исследования
- для понимания, к кому это конкретно относится, и практических выводов используется анализ подгрупп, для которых нет уверенности в исходной сопоставимости групп сравнения и вмешательства и может недоставать статистической мощности даже при анализе первичных конечных точек

С другой стороны, в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях изучаются ограниченные контингенты больных, как правило, не имеющих высокого риска осложнений и тяжелой сопутствующей патологии, а их продолжительность обычно сравнительно невелика. Кроме того, в состав крупных клинических исследований в последнее время включаются разнородные контингенты больных, у которых эффективность и/или безопасность вмешательств может существенно различаться.

СЛАЙД 4

Сочетание аспирина и клопидогрела
в профилактике осложнений атеросклероза
Исследование CARISMA (n = 15 603)

≥45 лет + высокий риск осложнений атеротромбоза:
(как минимум одно)
• сочетание факторов риска атеротромбоза
• документированная ИБС
• документированная цереброваскулярная болезнь

Аспирин 75–162 мг/сут + плацебо

Аспирин 75–162 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут

18–42 мес

Первичная цель: сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта
Вторичная цель: частота кровотечений

N Engl J Med 2006; 354: 1706–17

Примером может служить исследование CHARISMA, в котором сопоставлялись эффективность и безопасность монотерапии ацетилсалициловой кислотой и ее сочетания с клопидогрелом у стабильных больных с высоким риском осложнений атеротромбоза.

СЛАЙД 5

Сочетание клопидогрела и аспирина
и профилактика осложнений атеросклероза
Исследование CHARISMA (n = 15 603)

Сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт за 28 недель (медиана)

p для гетерогенности 0,045

Факторы риска атеросклероза

Документированная ИБС/ЦВБ

В целом

0,5 1,0 1,5

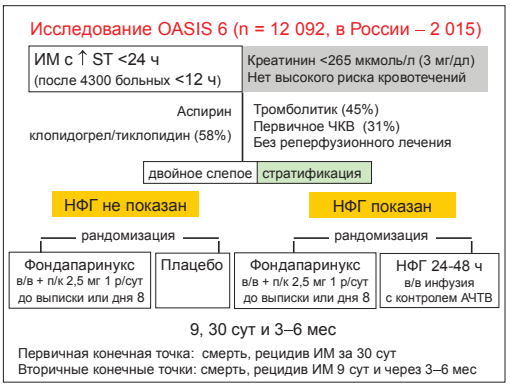
А + К лучше Аспирин лучше

N Engl J Med 2006; 354: 1706–17

Согласно общему результату этого исследования, клинического преимущества у двойной

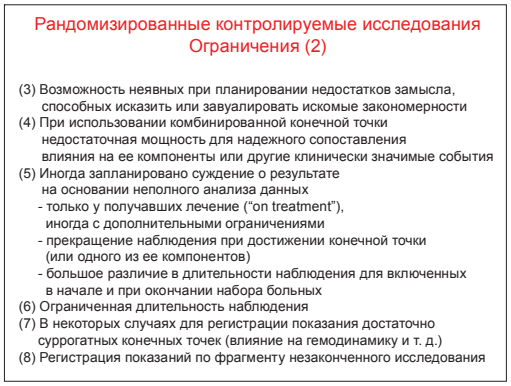
антиагрегантной терапии не было, однако при анализе подгрупп оказалось, что оно не исключено у больных с документированной ИБС или цереброваскулярным заболеванием. Однако из-за того, что такой результат был получен при анализе подгрупп, он остался не более чем гипотезой, и для получения доказательств пользы продленной усиленной антитромботической терапии у некоторых категорий больных ушло еще более 5 лет.

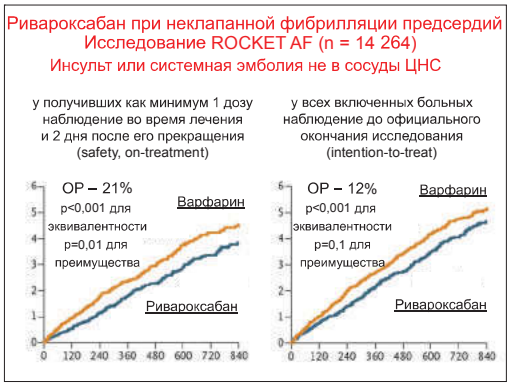
СЛАЙД 6



Сложность организации ряда проспективных клинических исследований затрудняет понимание, к кому конкретно относится полученный результат. Например, при исследовании антикоагулянтов у больных с острым коронарным синдромом иногда объединяются все возможные подходы к инвазивному лечению (чрескожное коронарное вмешательство разной степени срочности, тромболитическая терапия, отсутствие реперфузионного лечения), при которых подходы к применению этих лекарственных средств заметно различаются. В итоге информацию об эффективности и безопасности лечения в разных клинических ситуациях приходится оценивать, ориентируясь только на анализ подгрупп со всеми присущими ему ограничениями (меньшее число больных со снижением статистической надежности полученного результата, отсутствие гарантий исходной сопоставимости больных, получавших различное лечение, по факторам риска, способным оказать влияние на результат).

СЛАЙДЫ 7, 8

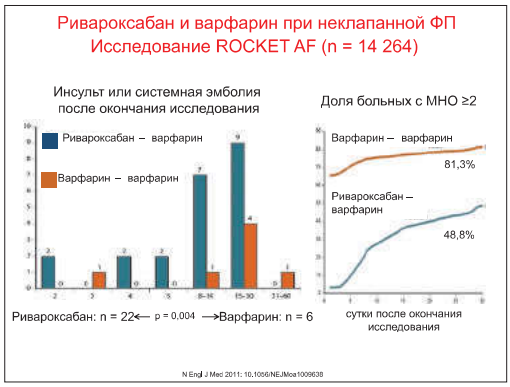




Кроме того, проспективные рандомизированные клинические исследования могут иметь особенности, способные оказать существенное влияние на результат, которые стали очевидными только после их завершения. Так, в крупном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании ROCKET-AF по сопоставлению эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в период приема изучаемых препаратов отмечалось преимущество ривароксабана по влиянию на сумму

случаев инсульта и тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы (анализ «safety on treatment» – у получивших как минимум 1 дозу исследуемых препаратов, наблюдавшихся во время лечения и 2 дня после его прекращения). Однако при анализе по принципу «intention-to-treat» (у всех рандомизированных больных вплоть до официального окончания исследования) эти различия уменьшились, и стало возможным говорить только об эквивалентности ривароксабана и варфарина по эффективности.

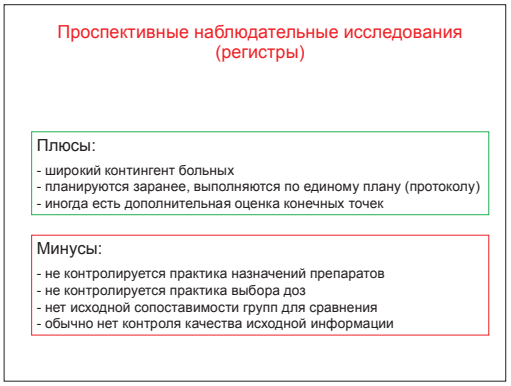
СЛАЙД 9



Причина заключалась в непродуманности смены пероральных антикоагулянтов при окончании данного клинического испытания. Так, у больных, рандомизированных в группу варфарина, его прием был продолжен в уже подобранной дозе. У больных из группы ривароксабана препарат отменяли и начинали подбор дозы варфарина. Это заняло довольно много времени, и доля больных с МНО не ниже 2,0 через 1 мес. не достигала 50%. За этот срок у части больных возникли тромбоэмболические осложнения, что уменьшило пользу, достигнутую в период приема ривароксабана. Таким образом очевидно, что отсутствие различий в эффективности между ривароксабаном и варфарином при анализе по принципу «intention-to-treat» было связано с недостаточно продуманным замыслом исследования, когда при окончании изучения у большинства больных, получавших варфарин, продолжал поддерживаться терапевтический уровень антикоагуляции, в то время как многие из получавших ривароксабан надолго остались без надлежащей защиты антикоагулянтами. Соответственно, эти данные указывают не на проблемы с эффективностью ривароксабана, а на опасность прекращения использования надлежащих доз антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий, имеющих высокий риск возникновения инсульта.

На практике рассчитывать на аналогичный результат можно при воспроизведении условий и хода проспективного контролируемого клинического испытания у сходного контингента больных. Различие в контингентах больных, у которых применяются лекарственные средства, – одна из причин несовпадения результатов различных рандомизированных контролируемых исследований, а также результатов рандомизированных контролируемых исследований и исходов применения лекарственных средств в повседневной врачебной практике. Очевидно, что проведение подобных исследований для всех категорий больных и ситуаций, с которыми сталкиваются врачи, невозможно.

СЛАЙД 10



Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

BAYER

Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с фибрилляцией предсердий завтра[1,#]

Подтвержденный профиль эффективности в профилактике инсульта и снижение риска жизнеугрожающих кровотечений даже у пожилых и коморбидных пациентов[*,,1]**

Только Ксарелто® подтвердил значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ[2]

Выбор дозы Ксарелто® основан на одном надежном показателе – клиренсе креатинина, что позволяет снизить вероятность ошибки при назначении препарата[$,3,4]

Однократный режим дозирования способствует высокой приверженности к терапии Ксарелто®[5,6]

*В сравнении с варфарином; **Высокий риск инсульта (по шкале CHADS$_2$ ≥3 балла) и кровотечений (по шкале HAS-BLED ≥3 балла); #Препарат Ксарелто® изучен и зарегистрирован по показанию «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения»; $При КлКр 30–49 мл/мин доза Ксарелто® 15 мг 1 р/д, при КлКр ≥50 мл/мин доза Ксарелто® 20 мг 1 р/д.

ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КлКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют), врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза), и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, лихорадка*, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, боли в конечностях*, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию**), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины)*, носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

* Регистрировались после больших ортопедических операций.

** Регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.10.2017. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производитель:** Байер АГ, Германия или Байер Хелскэр Мануфэкчуринг С.р.Л., Италия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 2. Mak K-H. BMJ Open 2012;2:e001592. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001592. 3. Fox K.A. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата Ксарелто 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.10.2017. 5. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. doi: 10.1185/03007995.2015.1096242. 6. Camm J. et al. Eur Heart J. 2016 Apr 7; 37(14): 1145–53. doi: 10.1093/eurheartj/ehv466.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

L.RU.MKT.03.2018.0813

Реклама

Оценка эффективности и безопасности вмешательств в рамках проспективных наблюдательных исследований позволяет изучить более широкий круг больных, встречающихся во врачебной практике. При этом наиболее информативны регистры, выполненные проспективно, по заранее разработанному протоколу, в идеале – с независимой оценкой возникновения каждого из клинически важных неблагоприятных исходов. Существенным недостатком такого рода изучения является неконтролируемая практика выбора препаратов и зачастую их доз, а при попытках сравнения нескольких вмешательств – несопоставимость сформированных групп больных по показателям, способным оказать существенное влияние на результат, из-за отсутствия рандомизации.

СЛАЙД 11

Ретроспективный анализ баз данных

Плюсы:

- широкий контингент больных
- возможность анализа очень больших когорт (включая “национальные”)
- возможность длительного наблюдения

Минусы:

- не контролируется практика назначений препаратов
- не контролируется практика выбора доз
- нет исходной сопоставимости групп для сравнения
- нет контроля качества исходной информации
- часто анализ баз данных, предназначенных для немедицинских целей
- нет единообразных правил диагностики и оценки исходов
- частое использование для отбора больных и оценки исходов кодов МКБ
- неясна приверженность к лечению

Ретроспективный анализ баз данных обеспечивает еще более широкий охват больных, получавших то или иное лечение (включая всех, проживающих на данной территории), а также изучение исходов на протяжении многих лет. С другой стороны, такого рода изучение несет в себе дополнительные неясности. К перечисленным выше проблемам проспективных регистров добавляются особенности баз данных, которые выбираются для анализа: проблемы с отбором надлежащих контингентов больных (обычно с использованием кодов МКБ), отсутствие единообразных правил диагностики и оценки исходов, неполнота информации о больных (что затрудняет их сопоставление по многим клинически важным факторам риска), отсутствие сведений о приверженности лечению и дозах применяемых лекарственных средств. Все это, как правило, не позволяет понять, за счет чего выявляется та или иная частота неблагоприятных исходов и насколько это обусловлено интересующими нас вмешательствами, а не какими-то иными, неочевидными обстоятельствами.

СЛАЙД 12

Частота больших кровотечений на фоне терапии ривароксабаном: проспективные исследования и ретроспективные анализы

Геморрагические осложнения	Ретроспективные анализы страховых заявок % в год (95% ДИ)	Проспективные исследования % в год (95% ДИ)	*P* для взаимодействия
Крупные кровотечения	6,19	1,98	0,04
Внутричерепные кровотечения	0,52	0,32	0,64
Крупные желудочно-кишечные кровотечения	4,21	0,61	<0,0001

Erin R. Weeda, C. Michael White, W. Frank Peacock & Craig I. Coleman (2016): Rates of major bleeding with rivaroxaban in real-world studies of nonvalvular atrial fibrillation patients: a meta-analysis, Current Medical Research and Opinion, DOI: 10.1185/03007995.2016.1161610

Одной из иллюстраций существующих проблем может служить анализ частоты крупных кровотечений в проспективных исследованиях ривароксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и при ретроспективном анализе баз данных страховых заявок. В последнем случае частота крупных кровотечений и крупных желудочно-кишечных кровотечений оказалась существенно выше, чем при проспективном изучении. Очевидно, это было во многом связано с особенностями оценки тяжести

этих событий практикующими врачами, поскольку различий по частоте внутричерепных кровотечений, выявление которых в наименьшей степени подвержено влиянию субъективности и разнообразия существующих классификаций, не было.

СЛАЙД 13

Частота крупных кровотечений на фоне терапии ривароксабаном значительно отличается в наблюдательных исследованиях с различным дизайном

	ROCKET-AF 2011	XANTUS 2015	Dresden 2014	Abraham 2015	Tamayo 2015	Laliberte 2014	Tepper 2015
Дизайн	Проспективное РКИ	Проспективное исследование	Проспективный регистр	Ретроспективный анализ страховых заявок	Ретроспективный анализ электронных записей	Ретроспективный анализ страховых заявок	Ретроспективный анализ страховых заявок
Определение крупного кровотечения		ISTH	ISTH	FDA Mini-Sentinel	Алгоритм Cunningham	Определено авторами	?
Диагноз по МКБ-9/10 (основной/сопутствующий)	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Основной и сопутствующие диагнозы	Основной диагноз	Основной и сопутствующий диагнозы	?
Частота крупных кровотечений (% в год)	3,6	2,1	3,1	Нет данных	2,86	12,79	20,2
Частота внутричерепных кровотечений (% в год)	0,5	0,4	Нет данных	Нет данных	0,22	1,80	2,4
Частота крупных желудочно-кишечных кровотечений (% в год)	2,0	0,9	Нет данных	2,84	2,53	9,50	6,2

Camm AJ et al. Eur Heart J, 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466; Beyer-Westendorf J et al. Europace, 2014; Hecker J et al. Thrombosis and Haemostasis 115.5/2016; Abraham NS et al. BMJ, 2015; 350: h1857; Laliberté F et al. CMRO, 2014; Tamayo S et al. Clin. Cardiol., 2015; Tepper P et al. European Heart Journal, 2015, 36 (Abstract Supplement): 339

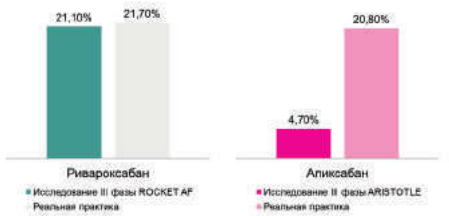
Частота крупных и внутричерепных кровотечений в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании ривароксабана и проспективных регистрах с заранее оговоренным определением конечных точек заметно не различалась. При ретроспективном анализе страховых заявок частота этих событий оказалась существенно больше, особенно в тех случаях, когда критерии отбора больных, оценки конечных точек и другие особенности предпринятого изучения не оговаривались в публикации.

Все это заставляет относиться к подобного рода данным с крайней осторожностью, поскольку остается неясным, что повлияло на полученный результат: особенности отбора больных, подходы врачей к оценке значимости неблагоприятных исходов и/или внесению информации о них в базы данных.

СЛАЙД 14

Доля назначения сниженной дозы НОАК в повседневной клинической практике не всегда соответствует исследованиям III фазы

Изучение базы данных о выписанных препаратах IMS LifeLink в США (n = 3 625 105)



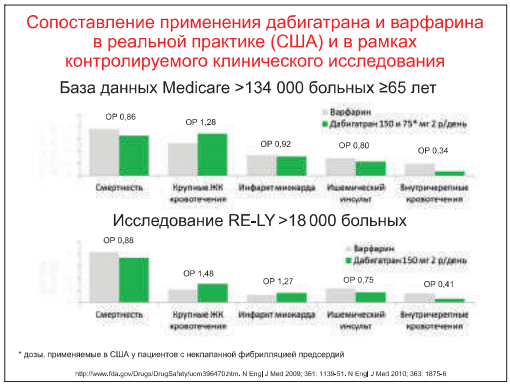
Elaine Nguyen et al. Doi: 10.1185/03007995.2016.1170672

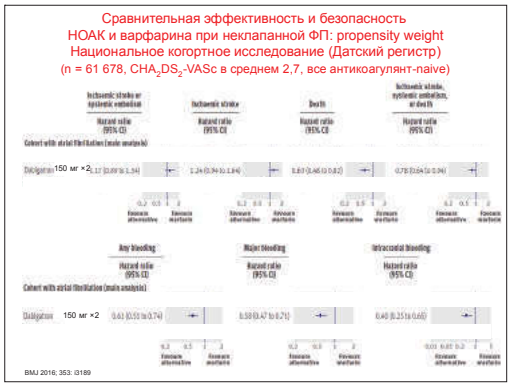
При ретроспективном анализе баз данных иногда можно оценить назначаемые дозы лекарственных средств, но, как правило, неясно, почему врачи выбирали именно их, и принимал ли больной препараты на самом деле. Так, при сопоставлении частоты использования пониженных доз пероральных антикоагулянтов прямого действия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий при ретроспективном анализе базы данных выписанных препаратов в США оказалось, что для ривароксабана она соответствует результатам проспективного рандомизированного контролируемого исследования, а для апиксабана – превышает аналогичную частоту в 5 раз. Причины подобного подхода на практике остаются неизвестными (среди возможных – стремление максимально уменьшить риск кровотечений, неверное следование изученным режимам дозирования), однако не исключено, что неоправданное снижение дозы препарата в 2 раза у больных с сохранной функцией почек может неблагоприятным образом сказаться на эффективности лечения. Так, анализ базы данных страховых заявок одной из страховых компаний в США для 41 470 больных показал, что необоснованное снижение дозы апиксабана у женщин моложе 80 лет

сопряжено с увеличением суммарной частоты ишемического инсульта и артериальных тромбоэмболий в 7,56 раза.

Таким образом, подход к дозированию отдельных лекарственных средств на практике может существенно отличаться от изученного и рекомендованного к широкому применению, что способно заметно повлиять на результат лечения. Однако здесь тоже далеко не все очевидно. Так, в рамках представленного выше анализа необоснованное снижение дозы ривароксабана с 20 до 15 мг 1 р/сут не сказалось на эффективности и безопасности лечения.

СЛАЙДЫ 15, 16





Анализ различных баз данных может дать противоречивые результаты. Так, ретроспективный анализ большого числа страховых заявок страховой системы Medicare в США у больных не моложе 65 лет подтверждает основные результаты сопоставления дабигатрана этексилата и варфарина в крупном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании RE-LY – при использовании преимущественно дозы 150 мг 2 р/сут ожидаются тенденция к снижению смертности, более низкая частота ишемических инсультов и внутричерепных кровотечений и более высокая – крупных желудочно-кишечных кровотечений. Однако при ретроспективном анализе баз данных, входящих в состав так называемого Датского регистра, оказалось, что дабигатрана этексилат уступает варфарину в способности снижать риск ишемического инсульта, обеспечивает меньшую частоту крупных и внутричерепных кровотечений и обладает достоверным преимуществом по влиянию на смертность. Очевидно, что часть этих находок противоречит результатам исследования RE-LY, в котором отмечалось преимущество дабигатрана этексилата по влиянию на частоту ишемического инсульта при равной с варфарином частоте крупных кровотечений.

СЛАЙД 17

Результаты применения (и сравнения) пероральных антикоагулянтов в клинической практике по данным регистров и ретроспективного анализа баз данных

- указывают на то, что происходит в реальной жизни

- трудности в понимании причин полученного результата:
реальные различия?
следствие подхода к извлечению данных?
следствие особенностей анализа данных?
следствие различий в контингентах больных?
следствие подходов к выбору препаратов?
следствие подходов к дозированию препаратов?
следствие различной приверженности лечению?

- не могут заменить проспективные контролируемые исследования

- могут служить основой для гипотез,
нуждающихся в проверке в специально спланированных проспективных контролируемых исследованиях

Причина подобных несоответствий может быть следствием не только реальных различий в эффектах препарата в широкой

врачебной практике и в рамках проспективного рандомизированного контролируемого исследования, ставшего основой для одобрения лекарственного средства для практического использования (например, из-за различий по контингентам изученных больных), но и многочисленных особенностей, связанных с ретроспективным анализом баз данных (характер извлечения необходимой информации, ее полнота и достоверность, различия в подходах к выявлению неблагоприятных исходов). В рамках подобного изучения из больных, получающих лечение, которое хотят сопоставить, с помощью различных процедур математического анализа формируют 2 группы, максимально сопоставимые по основным факторам, способным повлиять на результат. Подобная «псевдорандомизация» не свободна от недостатков и может вносить дополнительные искажения в получаемый результат. Кроме того, даже если в базе данных удается найти всю существенную информацию о больных, достоверность которой не вызывает сомнений, и сформировать группы сравнения, сопоставимые по исходным показателям тяжести, один фактор в любом случае окажется неконтролируемым. Это выбор врача, который в конкретной клинической ситуации предпочел то или иное лекарственное средство. Помимо характерных особенностей больного здесь могут играть роль и сложившиеся представления врача о профиле эффективности и безопасности каждого из препаратов, и стремление избежать осложнений, и предпочтения больного, и доступность того или иного лекарственного средства. Учесть этот субъективный фактор при анализе результата невозможно, и это ставит под сомнение надежность любых сопоставлений эффективности и безопасности препаратов вне специально спланированных проспективных рандомизированных исследований.

Соответственно, понять, за счет чего при ретроспективном анализе получен тот или иной результат, бывает очень непросто.

В целом представляется, что анализ повседневной врачебной практики, безусловно, важен для понимания особенностей использования и результатов широкого применения рекомендуемых лечебных подходов. Однако по степени неопределенности в отношении того, что же в итоге повлияло на полученный результат, такого рода изучение намного превосходит проспективные рандомизированные контролируемые исследования и анализ подгрупп в рамках таких исследований. Поэтому несовпадение данных проспективного контролируемого изучения и результатов анализа повседневной врачебной практики не должно рассматриваться как опровержение фактов, полученных на ограниченном круге тщательно отобранных больных, наблюдаемых по определенному протоколу, а как повод задуматься о причинах выявленных несовпадений, которые далеко не всегда очевидны и могут заключаться не только в несовпадениях контингентов больных и особенностях их наблюдения, но и в различии подходов к дозированию препаратов, а также особенностях сбора и анализа данных. Очевидно, самое разумное, что можно сделать по результатам подобного анализа, – задуматься о проверке возникших гипотез в рамках проспективного контролируемого изучения, позволяющего провести прямое сопоставление эффективности и безопасности различных лекарственных средств.

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.