

РЕГИСТРЫ КАК СПОСОБ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Л.Ю. Дроздова^{1,2}, Н.П. Кутишенко^{1,2}, М.Л. Гинзбург^{1,2,3}

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва;

²АНО «Научно-исследовательский центр «Национальное общество доказательной фармакотерапии», Москва;

³МУЗ «Люберецкая районная больница № 2»

Контакты: Сергей Юрьевич Марцевич smartsevich@gnicpm.ru

В статье рассматриваются основные аспекты использования регистров для оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Отмечается, что результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) в настоящее время принято считать самым высоким уровнем доказательств в медицине, однако они имеют ряд ограничений. Кроме того, нередко доказательства в виде РКИ просто отсутствуют. В связи с этим обсуждается необходимость проведения наблюдательных исследований, которые, несмотря на ряд ограничений, нередко дополняют информацию, полученную в РКИ. Использование регистров как способа изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов позволит преодолеть некоторые ограничения наблюдательных исследований. Приводятся примеры как отечественных, так и зарубежных исследований, проведенных в рамках регистров с целью изучения эффективности лекарственных препаратов в кардиологии. Предлагается схема соотношения возможностей РКИ и регистров в изучении эффективности и безопасности лекарственного препарата.

Ключевые слова: регистр, рандомизированные клинические исследования, наблюдательные исследования, эффективность лекарственных препаратов

USING REGISTERS TO STUDY EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DRUGS

S.Yu. Martsevich^{1,2}, L.Yu. Drozdova^{1,2}, N.P. Kutishenko^{1,2}, M.L. Ginzburg^{1,2,3}

¹National Research Center for Preventive Medicine, Moscow;

²Russian National Society of Evidence-Based Pharmacotherapy, Moscow;

³Lyubereys district hospital No.2

The article discusses the main aspects of registers use to evaluate the effectiveness and safety of drugs. It is noted that the results of the randomized clinical trials are currently constitute the highest level of evidence in medicine, but they have several limitations. Besides, in many cases evidence based on the results of the randomized clinical trials (RCTs) is simply missing. In this connection need for observational studies that, despite some limitations often supplement the information obtained in the RCT is discussed. Registers as the way to study the effectiveness and safety of drugs could help overcome some limitations of observational studies. The examples of both Russian and foreign studies held within registers in order to study the effectiveness of drugs in cardiology are provided. The framework for RCTs and registries contribution in studying effectiveness and safety of a drug is proposed.

Key words: register, randomized clinical trials, observational studies, effectiveness of drugs

Рандомизированные клинические исследования – эталон доказательной медицины

Огромным достижением медицины последних десятилетий стало создание и внедрение в клиническую практику методов лечения и конкретных лекарственных препаратов, способных повлиять на исходы заболевания и в конечном счете на показатели смертности больных [1]. Эффективность таких методов лечения была доказана в первую очередь с помощью так называемых рандомизированных клинических исследований (РКИ), являющихся в настоящее время, по общему мнению, «золотым стандартом» доказательной медицины [2, 3].

Особенно значительной роль РКИ оказалась в кардиологии, что объясняется рядом объективных причин: высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, значительной смертностью от них, наличием доступных и четких критериев верификации осложнений (инфаркт миокарда, инсульт).

К настоящему времени в кардиологии благодаря проведенным РКИ сформировался достаточно конкретный список лекарственных препаратов, обладающих доказанным влиянием на так называемые жесткие конечные точки, в том числе на смертность больных [4]. Эти препараты стали вполне заслуженно называть «препаратами, спасающими жизнь» (life-saving drugs).

Необходимо отметить, что современные клинические рекомендации по различным проблемам кардиологии строятся в первую очередь на результатах РКИ.

Отдавая дань РКИ, как наиболее строгому методу доказательств в медицине вообще и в кардиологии в особенности, нельзя не признать, что они не лишены целого ряда недостатков, на которых следует остановиться более подробно.

Ограничения рандомизированных клинических исследований

Наиболее очевидное ограничение РКИ связано с тем, что они не всегда отражают реальную клиническую практику.

Это обусловлено, во-первых, тем, что при включении пациентов в такие исследования существует целый ряд ограничений (так называемые критерии исключения) по наличию сопутствующих заболеваний, возрасту и т. д. В результате данные об эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов у особых групп пациентов, например у пожилых пациентов или пациентов с сочетанной патологией, которые часто не включаются в РКИ, весьма ограничены.

Во-вторых, проведение РКИ с конкретными препаратами у определенных категорий больных не всегда возможно по этическим соображениям, как, например, в случае изучения безопасности лекарственных препаратов у беременных женщин.

Кроме того, из-за ограниченного числа больных в РКИ часто недостаточно конечных точек, особенно жестких (смерть, инфаркт миокарда, инсульт). Поэтому в РКИ часто прибегают к созданию комбинированных конечных точек, компоненты которых нередко неравнозначны (например, смерть + инфаркт + госпитализация).

Срок наблюдения в РКИ для изучения как эффективности препарата, так и его безопасности не всегда достаточен. Поэтому многие побочные эффекты ряда препаратов, не выявленные в РКИ, были выявлены впоследствии в реальной клинической практике.

Нельзя не упомянуть и о том, что некоторые известные и широко используемые препараты вообще не имеют доказательств влияния на прогноз жизни вследствие того, что РКИ с ними по ряду причин просто не проводились. Например, отсутствуют РКИ по изучению влияния диуретиков на прогноз жизни больных с сердечной недостаточностью. Также отсутствуют данные о влиянии большинства антиангинальных препаратов (например, нитратов) на прогноз жизни больных хронической ишемической болезнью сердца. Отсутствие информации в виде результатов РКИ об эффективности конкретных препаратов в определенных условиях нередко приводит к тому, что в клинических рекомендациях используют доказательство класса C (консенсус экспертов) [5].

Очень важно, что многие РКИ проводились достаточно давно. С тех пор базовая терапия значительно изменилась, поэтому неизвестно, в какой степени результаты с конкретным препаратом, полученные несколько десятков лет тому назад, можно переносить на сегодняшний день. Например, доказательства эффективности бета-блокаторов у больных острым инфарктом миокарда и после него были получены в основном в «дореперфузионную» эру. Сейчас базовая терапия таких больных претерпела значительные изменения, и есть основания сомневаться в том, будут ли бета-блокаторы, назначаемые в новых условиях, так же эффективны в отношении снижения смертности, как несколько десятков лет тому назад. Косвенное доказательство этой мысли — исследование COMMIT (в которое было включено больше больных, чем во все вместе взятые РКИ с бета-блокаторами, проведенные ранее), не выявившее влияния метопролола на показатели смертности после перенесенного инфаркта миокарда [6].

Альтернатива рандомизированным клиническим исследованиям

Альтернативой или дополнительным источником информации об эффективности и безопасности лекарственных препаратов могут быть наблюдательные исследования. Наблюдательные исследования включают в себя такие виды, как когортные исследования, исследования случай — контроль, исследование серии случаев, описание случаев. В иерархии доказательной медицины данные исследования также занимают важное место, хотя и с поправкой на методическую грамотность.

Основным преимуществом данных исследований является то, что они проводятся в рамках рутинной клинической практики и на факт включения пациентов в них не накладывается целый ряд ограничений, присущих РКИ. В большинстве случаев наблюдательные исследования включают большее число пациентов, чем РКИ; с одной стороны, они могут быть проведены в более краткие сроки, с другой — могут отследить судьбу больного в течение длительного периода (табл. 1).

В то же время наблюдательные исследования обладают рядом существенных недостатков, которые могут повлиять на полученные результаты и привести к ложным выводам. Неоднородность пациентов, которые включаются в такие исследования, затрудняет формирование групп контроля или групп сравнения. Искажение результатов исследований из-за недооценки фактора приверженности может приводить к неправильной оценке результатов анализа влияния лекарственных препаратов на исход. Все перечисленные проблемы наблюдательных исследований выливаются в одну, наиболее крупную: сложность отделения эффекта препарата от действия других, не связанных с приемом препарата, факторов. Все эти проблемы

Таблица 1. Сравнение РКИ и наблюдательных исследований (адаптировано из J. Avorn [7])

Сильные стороны	Слабые стороны
РКИ	
- Исследуемые группы очень похожи до начала терапии - Строгие и четкие методики проведения «Золотой стандарт» для проведения исследований	- Дорогостоящие, сложны для проведения - Включается ограниченное число пациентов - Относительно малая продолжительность - Не всегда высокая репрезентативность ключевых групп пациентов - Препарат сравнения (или плацебо) — зачастую устаревший вариант терапии - Не всегда оценивают реальные исходы заболевания, часто прибегают к оценке комбинированных или суррогатных конечных точек - Протокол не всегда отражает типичное лечение
Наблюдательные исследования	
- Могут включать большие группы пациентов в обычных условиях оказания медицинской помощи - Могут затрагивать более узкие группы пациентов - Могут быть проведены за короткое время при низкой стоимости - Позволяют выявить редкие побочные эффекты - Позволяют проследить судьбу пациентов в течение многих лет - Позволяют сравнить исходы разных типов лечения	- Группы пациентов могут быть неоднородными, что может исказить результаты - Искажение результатов исследований из-за разнородности групп пациентов и фактора приверженности может приводить к неправильной оценке результатов анализа влияния лекарственных препаратов на исход - Сложная методология оценки результатов - Не всегда возможно получить данные по отдельным группам пациентов

наблюдательных исследований неоднократно обсуждались в специальной литературе [7–9].

Существуют определенные подходы (в том числе математические) для уменьшения влияния посторонних факторов на результаты наблюдательных исследований. Проведение исследований на базе регистров в определенной степени позволяет уменьшить влияние некоторых из этих факторов. Регистры обладают большей внутренней валидностью ввиду того, что сбор данных проводится по определенному протоколу и имеет определенную привязку ко времени (дате развития определенного состояния, назначения препарата).

Что такое регистр

Регистр представляет собой организованную систему, которая использует наблюдательные методы исследования для получения однородной информации (клинической и др.) для оценки определенных исходов в популяции, объединенной определенным заболеванием, состоянием или воздействием, с одной или несколькими predetermined научными, практическими или экономическими целями [10, 11]. Регистр может быть ретроспективным или проспективным, он может быть как единовременным, так и включать возможность более или менее длительного наблюдения больных.

Создание регистров и их последующая оценка подчиняются определенным правилам и используют строгие подходы. Дизайн регистра планируется в соответствии с поставленными целями, которые, в свою очередь, определяют сбор и анализ полученных данных. Набор данных для каждого пациента обязательно должен быть однотипным, кроме того, вклю-

чение пациентов в регистр должно быть сплошным (т. е. в него должны включаться все больные, удовлетворяющие заданным принципам регистра) и ограничиваться только временными и территориальными рамками, заданными в дизайне регистра. На включение пациента в регистр не должно влиять желание/нежелание исследователя. Данные, зафиксированные в регистре, могут быть получены как в результате непосредственного контакта с пациентом, физикального обследования, так и путем анализа медицинской документации. Хотя бы один элемент данных должен быть ключевым, т. е. непосредственно связанным с целью регистра [10].

Таким образом, источниками данных для регистра могут быть как первичные данные, т. е. собранные специально для регистра, так и вторичные. Последние могут быть получены в результате обработки электронных или бумажных историй болезни, баз данных смертельных исходов, баз данных лечебно-профилактических учреждений.

Регистр и лекарственные препараты

Как уже отмечалось, одной из особенностей регистра является то, что больные включаются в него не произвольно (как в некоторые наблюдательные исследования), а в соответствии со строгим принципом последовательности (т. е. все больные, отвечающие определенному критерию, за определенный период времени). Кроме того, регистр может предусматривать весьма длительные сроки наблюдения за больными. Все это может оказаться полезным для изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Говоря более конкретно, это дает возможность:

1) получить репрезентативную популяцию больных достаточного объема, при наблюдении за которой есть время получить достаточное число конечных точек;

2) изучить действие лекарства у самого широкого спектра больных, а не только у «рафинированных» пациентов, включаемых в РКИ;

3) отслеживать конечные точки на протяжении достаточно длительного периода (при желании — неограниченно долго).

Поскольку больные (и лечащие их врачи) не отбираются специально, высока вероятность того, что качество лечения и его соответствие современным рекомендациям внутри регистра будет сильно различаться. Соответственно, высока вероятность того, что конкретные лекарственные препараты, даже обязательные к назначению в определенной клинической ситуации, могут назначаться далеко не всем больным. Это, в свою очередь, дает возможность формировать внутри регистра более или менее одинаковые группы, различающиеся между собой фактом приема или не приема конкретного лекарственного препарата.

Кроме того, ведение регистра можно дополнить изучением приверженности лечению (используя специальные анкеты), что также позволит делить больных на группы, различающиеся между собой по получению или неполучению конкретного лекарственного препарата.

Примеры использования регистров для изучения эффективности лекарственных препаратов в кардиологии

Дополнительные данные об эффективности лекарственных препаратов, полученные с использованием регистров, приобретают все большую значимость в кардиологии. Примером могут послужить регистры острого коронарного синдрома, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта [12–14]. Так, в ре-

зультате анализа данных регистра ишемического инсульта были получены новые данные о влиянии приема статинов на прогноз жизни у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Исследование применения статинов при инсульте особенно ценно тем, что информация об эффективности этих препаратов при инсульте крайне скудна, есть только одно исследование (SPARCL), изучавшее эту проблему. В нем использовались максимально разрешенные и не всегда реальные в клинической практике дозы аторвастатина (80 мг); относительно других статинов убедительных данных получено не было (табл. 2) [15].

Попытка изучения эффективности лекарственных препаратов на базе регистра была предпринята также и в России. Примером является регистр острого инфаркта миокарда, в который были последовательно включены все пациенты ($n = 1133$), госпитализированные в больницы Люберецкого района с диагнозом «острый инфаркт миокарда». В данном регистре проводился анализ того, как терапия, которую получали пациенты до референсного инфаркта миокарда, а также в стационаре, повлияла как на краткосрочный, так и на отдаленный прогноз их жизни (рис. 1) [16–18].

Заключение

Совершенно очевидно, что изучение эффективности лекарств с помощью РКИ и регистров ни в коем случае не противоречит, а дополняет друг друга. РКИ дают информацию для внедрения препарата в клиническую практику, а регистр пытается отследить реальную эффективность, безопасность, выявить дополнительные свойства препарата, взаимодействия с другими препаратами (которые не могли быть изучены в рамках РКИ) (рис. 2).

Таблица 2. Примеры использования регистров для изучения эффективности лекарственных препаратов в кардиологии

Клиническое состояние	Лекарственный препарат	Число случаев, включенных в регистр	Основные результаты	Ссылка
Стабильная ишемическая болезнь сердца	Никорандил	$n = 13\,812$	Применение никорандила было ассоциировано с уменьшением частоты достижения первичной (смерть от всех причин) и вторичных конечных точек	S. Horinaka et al. [13]
Ишемический инсульт	Статины	$n = 12\,689$	Применение статинов до референсного ОНМК и в острую фазу связано с уменьшением риска смерти в стационаре	A.C. Flint et al. [12]
Острый коронарный синдром	Клопидогрел	$n = 30\,243$	Назначение клопидогрела в течение 24 ч после развития острого коронарного синдрома уменьшает риск смерти и развития серьезных сердечно-сосудистых событий	J.C. Stauffer et al. [14]

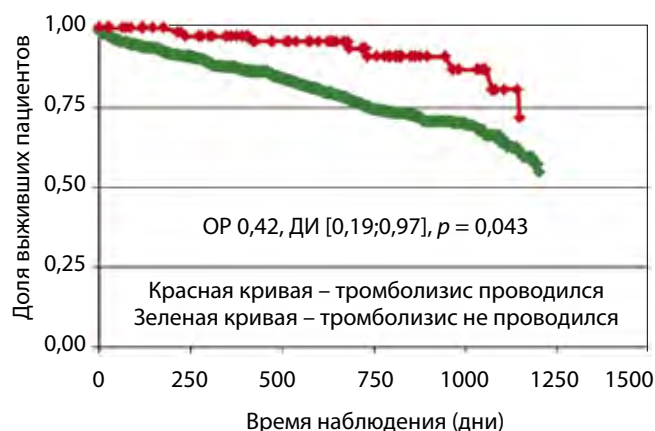


Рис. 1. Кривые выживаемости больных Каплана–Майера после острого инфаркта миокарда в зависимости от проведения тромболизиса в стационаре. Данные получены в результате анализа регистра пациентов с подтвержденным диагнозом «острый инфаркт миокарда», госпитализированных в больницы Люберецкого района Московской области в 2005–2007 гг. Общее число пациентов – 1133, медиана наблюдения – 1,6 года

Кроме того, в рамках регистров надо пытаться получать сведения о тех действиях лекарств, о которых РКИ вообще не дают никакой информации (например, попытаться изучить влияние на смертность бета-блокаторов, назначаемых после острого инфаркта миокарда в современных условиях, РКИ с этой целью проводить не позволят по этическим соображениям).

Очевидно, что решение подобных задач в рамках регистров возможно только при создании специальных методических подходов с привлечением различных методов статистического анализа, смысл которых главным образом должен заключаться в выделении внутри регистра групп, максимально схожих между собой по базовым характеристикам (пол, возраст и проч.) и тяжести заболевания, но различающихся по факту приема (не приема) конкретного лекарственного препарата или по методу лечения (имитация рандомизации) [19]. Дополнение регистров оценкой реальной приверженности терапии, возможно, сделает такой анализ более информативным.

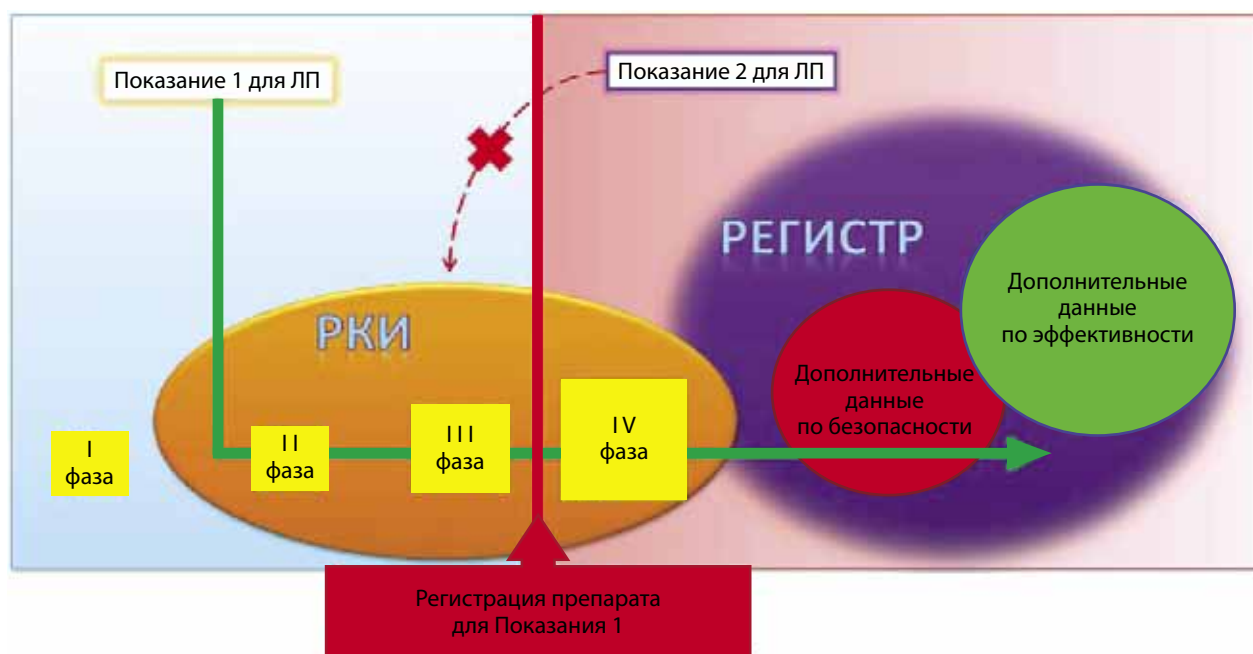


Рис. 2. Предлагаемая схема соотношения возможностей РКИ и регистров при оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата (ЛП)

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998.
2. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998.
3. Stanley K. Evaluation of randomized controlled trials. *Circulation* 2007;115(13):1819–22.
4. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011. Рационал фармакотерапии в кардиологии 2011;7(5 приложение):2–72.
5. Strom B.L., Kimmel S.E., Hennessy S. *Pharmacoepidemiology*. 5th Edition New York: John Wiley & Sons Ltd., 2012.
6. Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1622–32.
7. Avorn J. In defense of pharmacoepidemiology—embracing the yin and yang of drug research. *N Engl J Med* 2007;357(22):2219–21.
8. Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Lancet* 2008;372(9656):2152–61.

9. Norris S., Atkins D., Bruening W. et al. Selecting Observational Studies for Comparing Medical Interventions. Available at: http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/196/454/MethodsGuideNorris_06042010.pdf.
10. Gliklich R.E. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Available at: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/74/531/Registries%202nd%20ed%20final%20to%20Eisenberg%209-15-10.pdf>.
11. Tricoci P., Allen J.M., Kramer J.M. et al. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. JAMA 2009;301(8):831–41.
12. Flint A.C., Kamel H., Navi B.B. et al. Inpatient statin use predicts improved ischemic stroke discharge disposition. Neurology 2012;78(21):1678–83.
13. Horinaka S., Yabe A., Yagi H. et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. Circ J 2010;74(3):503–9.
14. Stauffer J.C., Goy J.J., Duvoisin N. et al.; AMIS group. Dramatic effect of early clopidogrel administration in reducing mortality and MACE rates in ACS patients. Data from the Swiss registry AMIS-Plus. Swiss Med Wkly 2012;142:w13573.
15. Callahan A., Amarenco P., Goldstein L.B. et al. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. Arch Neurol 2011;68(10):1245–51.
16. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. Кардиоваскул тер и профил 2011;10(6):89–93.
17. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования «ЛИС». Клиницист 2011;(2):24–7.
18. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда и как это влияет на смертность в стационаре. Рационал фармакотер в кардиол 2012;8(5):681–84.
19. Yang Y., West-Strum D. Understanding Pharmacoepidemiology. NY: McGraw-Hill Medical, 2010.