

Агеев Ф. Т.¹, Яровая Е. Б.^{1,2}

¹ Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

ВЫБОР ПРИОРИТЕТОВ В СОВРЕМЕННЫХ СРАВНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: «ПРЕВОСХОДЯЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ» ПРОТИВ «НЕ УСТУПАЮЩЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ». ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ

В статье сравниваются два статистических подхода, часто применяемых в современных сравнительных исследованиях: гипотеза о превосходстве одного препарата над другим (superiority) и гипотеза о том, что один препарат не уступает другому по эффективности и безопасности (non inferiority). На примере конкретных исследований показаны их отличие и задачи, для решения которых должен применяться тот или иной метод. В целях доказательства превосходства по эффективности и безопасности нового препарата перед существующим возможно использование только статистического подхода, использующего гипотезу «превосходства». Исследования, использующие гипотезу «не уступает», как правило, применяются при сравнении препаратов, существенно не различающихся по эффективности, но исследуемый препарат имеет иные преимущества, связанные с удобством применения, хранения, переносимости и т. д. Выбор метода статистического анализа определяется исключительно задачей, которая ставится перед исследованием.

Ключевые слова	Статистическая гипотеза «превосходит»; статистическая гипотеза «не уступает»; апиксабан; ривароксабан; дабигатран
Для цитирования	Ageev F. T., Yarovaia E. B. The Choice of Priorities in Contemporary Comparative Trials: Superiority vs non Inferiority. Causes and Effects. Kardiologiia. 2020;60(10):107–112. [Russian: Агеев Ф. Т., Яровая Е. Б. Выбор приоритетов в современных сравнительных исследованиях: «превосходящая эффективность» против «не уступающей эффективности». Причины и последствия. Кардиология. 2020;60(10):107–112]
Автор для переписки	Агеев Фаиль Таипович. E-mail: ftageev@gmail.com

Создание нового лекарственного средства вызвано необходимостью вооружить врача более мощным и эффективным препаратом, который будет иметь преимущество перед предшественником в лечении конкретного заболевания не только по силе терапевтического воздействия, но и по безопасности (лучшей переносимости, меньшему числу побочных эффектов). Одной из причин создания нового препарата может стать необходимость уменьшения стоимости лечения, но эта задача чаще решается за счет производства генериков существующего оригинального средства.

Хотя ценовые аспекты, индивидуальные пристрастия, удобство применения и прочие факторы могут влиять на выбор лекарства, все же главным определяющим фактором в принятии врачом решения являются большая эффективность и/или безопасность препарата.

Поэтому «путевку в жизнь» новому препарату могут дать только результаты специально спланированного сравнительного рандомизированного клинического исследования (РКИ), цель которого – сравнение эффективности и безопасности двух (реже большего числа) препаратов, в ходе которого выявляется, какой из препаратов является более эффективным и/или безопасным. Организация такого исследования – это отдельная наука (доказательная медицина), требующая неукоснительного соблюдения ряда жестких правил, которые дают обосно-

ванную возможность с наивысшей степенью достоверности ответить на вопрос о наличии преимущества одного препарата перед другим.

Доказательная медицина в настоящее время является фундаментом, на котором строится стратегия выбора того или иного препарата, той основой, которой руководствуется современный врач при назначении лечения. Какой из препаратов эффективнее и/или безопаснее, какой из препаратов вызывает меньшее число побочных эффектов – тому и должно быть отдано предпочтение.

Правила доказательной медицины довольно строгие: как сформулирована задача, такой ответ и должен быть получен. До последнего времени главная задача (первичная точка) любого РКИ постулировалась конкретно: доказать превосходство препарата «А» над препаратом «Б» (им может быть и плацебо), и если это превосходство статистически значимо не достигалось, то препарат «А» не получал права считаться лучшим со всеми вытекающими маркетинговыми последствиями.

Яркий пример реализации этого правила – исследование блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) лозартана по сравнению с классическим ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприлом в работе ELITE II, выполненной в 2000 г. [1]. Главная задача (первичная точка) исследования состояла в том, чтобы доказать, что лозартан превосходит каптоприл по вли-

янию на общую выживаемость больных с сердечной недостаточностью при лучшей переносимости. По результатам исследования ELITE II лозартан не имел превосходства над каптоприлом (общая смертность составила 17,7 и 15,9% соответственно; $p=0,16$) и, несмотря на лучшую переносимость, стал лишь препаратом «заме-ны» при непереносимости ингибиторов АПФ, и то не самым лучшим среди БРА.

На самом деле ситуация с лозартаном могла измениться диаметрально: если бы авторы исследования поставили целью доказать, что лозартан не уступает каптоприлу по влиянию на первичную точку, то выводы исследования и последующие рекомендации поставили бы лозартан в один ряд с каптоприлом, поскольку лозартан достоверно* не уступил каптоприлу, а по переносимости – даже превзошел. Однако цель работы состояла в доказательстве превосходства лозартана над каптоприлом, чего не было достигнуто. Этот невыгодный для лозартана (и всех БРА) результат был отражен в выводах и в дальнейшем зафиксирован в Рекомендациях по лечению больных с сердечной недостаточностью.

Исследование ELITE II стало поучительным уроком для многих исследователей, особенно в последнее время, когда доказательство превосходства становится все сложнее из-за повышения общего уровня эффективности и безопасности терапии, а затраты на создание нового препарата достигают астрономического уровня. Возможно, именно с этим связано то, что значительное число современных РКИ ставят задачей доказать, что вновь созданный препарат хотя бы не уступает своему предшественнику, что, как нам кажется, является элементом «перестраховки» на случай неудачи при попытке доказательства его превосходства по эффективности и/или по безопасности по сравнению с препаратом сравнения.

Тем не менее, даже с позиции обыкновенной логики, уровни доказательности «превосходит» и «не уступает» абсолютно не равнозначны и должны по-разному оцениваться врачом при выборе препарата. Очевидно, что уровень доказательности «превосходит», когда новый препарат демонстрирует статистически достоверное преимущество в решении главной задачи над препаратом сравнения (при условии равной или лучшей безопасности), является неоспоримым доводом в его пользу при назначении лечения.

Иная ситуация с уровнем доказательности «не уступающий по эффективности». Вызывает недоумение сам подход: зачем создавать новый препарат, тратить на это огромные средства, если заведомо стремиться сделать его «не уступающим по эффективности» его предшествен-

нику или препарату сравнения. Другими словами – сделать новый препарат таким же, как старый. Единственное оправдание – это то, что новый препарат будет достоверно безопаснее и лучше переноситься, чем препарат сравнения, причем во всех оговоренных заранее гендерных и возрастных диапазонах, будет более удобным в применении, хранении и т.д. Такой «половинчатый» подход к оценке нового препарата делает его более уязвимым в ситуациях выбора, особенно при виртуальном сравнении с аналогичными препаратами, имеющими уровень доказательности «превосходит».

Примером такого виртуального сравнения может служить серия РКИ с новыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК): RE-LY с дабигатраном [3], ROCKET AF с ривароксабаном [4] и ARISTOTLE с апиксабаном [5]. Хотя исследования несколько различались по исходным характеристикам больных, объединяющей их была одинаковая первичная точка (частота острых нарушений мозгового кровообращения – ОНМК и системных эмболий – СЭ) и то, что включались больные с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной природы, а препаратом сравнения для всех был варфарин, дозы которого подбирались так, чтобы международное нормализованное отношение (МНО) оставалось в диапазоне 2,0–3,0.

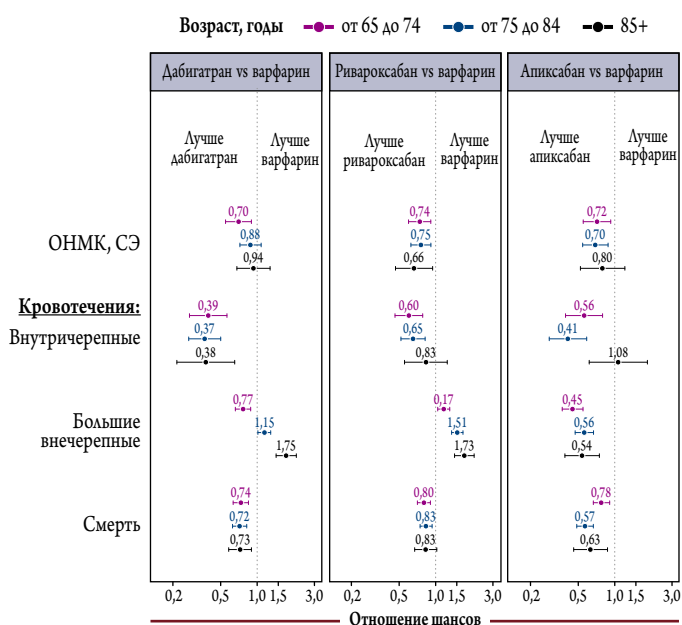
Дабигатран в исследовании RE-LY изучался в 2 дозовых режимах: 110 мг 2 раза в день и 150 мг 2 раза в день. В меньшей дозе дабигатран не уступил варфарину по эффективности (1,53 и 1,69% оцениваемых исходов соответственно; $p<0,0001$ для гипотезы «не уступает»), но и не превзошел его с позиций «превосходит» ($p=0,34$). В то же время дабигатран 110 мг 2 раза в день был достоверно безопасней варфарина и продемонстрировал меньшее число больших кровотечений (2,87 и 3,57% соответственно; $p=0,003$). Иначе ситуация сложилась с дабигатраном 150 мг 2 раза в день, который превзошел варфарин по эффективности (1,11 и 1,69% оцениваемых исходов соответственно; $p<0,001$ для доказательства гипотезы «превосходит»), но показал такой же результат по безопасности: 3,32% против 3,57% больших кровотечений ($p=0,32$). Следует уточнить, что на фоне приема дабигатрана 150 мг 2 раза в день кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) было достоверно больше, чем на фоне приема варфарина. Таким образом, с дабигатраном сложилась парадоксальная ситуация: если врач хочет получить больший эффект, чем при терапии варфарином, то риск кровотечений будет таким же, как и при приеме варфарина, или даже больше, особенно из ЖКТ; если же врач хочет обезопасить больного от высокого риска кровотечений, который свойственен варфа-

* – Следует учесть, что доказательство отсутствия превосходства требует соблюдения своих статистических правил, которые подробно изложены в статье J. Schumi и J.T. Wittes [2]

рину, используя меньшую дозу дабигатрана, то добьется только «не меньшей эффективности» в предупреждении ОНМК и СЭ, чем при терапии варфарином. Ни о каком преимуществе дабигатрана над варфарином по эффективности снижения риска развития ОНМК и СЭ и риска кровотечений и речи быть не могло. Более того, даже более эффективная доза дабигатрана 150 мг 2 раза в день не привела к достоверному превосходству по снижению риска смерти от всех причин ($p=0,051$).

Авторы другого исследования с ПОАК ривароксабаном – ROCKET AF – поставили задачу доказать, что ривароксабан не уступает варфарину по снижению риска развития ОНМК и СЭ у больных с ФП при наименьшем риске кровотечения, и выбрали для этого «перестраховочный вариант» статистической доказательности – гипотезу «не уступает». Исследование закончилось в соответствии с поставленной задачей: число ОНМК и СЭ на 100 пациенто-лет на фоне приема ривароксабана достоверно не превышало этот показатель на фоне приема варфарина (при использовании подхода «намерение лечить»). Этот показатель составил 1,7 случая при терапии ривароксабаном против 2,2 случая при приеме варфарина; $p<0,001$ для уровня доказательности «не уступает». Однако для доказательства превосходства (уровня доказательности «превосходит») этой разницы не хватило ($p=0,12$). Хотя пересчет результата с использованием статистической модели «по протоколу» показал достоверное превосходство ривароксабана над варфарином ($p=0,015$), тем не менее в окончательной версии выводов указывалось, что ривароксабан не уступал варфарину по снижению риска развития ОНМК и СЭ у больных с ФП. В этой ситуации оставалось надеяться на «вторую составляющую успеха» – превосходство ривароксабана над варфарином по безопасности. Однако анализ принципиально важной точки безопасности, к которой относились любые клинически значимые кровотечения, показал, что ривароксабан не был безопаснее варфарина по количеству кровотечений (20,7% при приеме ривароксабана против 20,3% при терапии варфарином; $p=0,44$), в том числе любого большого кровотечения ($p=0,58$). Тем не менее нельзя не отметить, что риск развития критических, угрожающих жизни и внутричерепных кровотечений при применении ривароксабана был достоверно ниже, чем при терапии варфарином ($p=0,007$; $p=0,003$; $p=0,02$ соответственно). На первый взгляд, эти данные дают основание для приоритетного использования ривароксабана вместо варфарина даже при доказательстве, что ривароксабан всего лишь не уступает варфарину по показателям эффективности. Однако последующие исследования с ривароксабаном показали, что его безопасность непостоянна и снижается с возрастом. Так, в подгрупповом анализе исследования D.J. Graham и соавт. [6]

Рисунок 1. Зависимость эффективности и безопасности ПОАК от возраста больных



ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;
СЭ – системные эмболии; ПОАК – пероральные антикоагулянты.

при оценке ассоциированных с возрастом кровотечений было показано, что риск внутричерепных кровотечений при приеме ривароксабана в возрасте моложе 74 лет ниже, чем при приеме варфарина, но к 80 годам достоверно не отличается от такового при приеме варфарина (рис. 1, адаптировано по [5]). Более того, риск большого внечерепного кровотечения (в том числе из ЖКТ) при приеме варфарина был с самого начала ниже, чем при приеме ривароксабана, и к 75 годам это превосходство варфарина по риску больших внечерепных кровотечений достигло достоверных значений.

Показательным в отношении клинической ценности доказательства, что ривароксабан не уступает варфарину, стало исследование В.К. Martinez и соавт. [7], проведенное в общей популяции больных с ФП и хронической сердечной недостаточностью. Выводом работы стало то, что в клинической практике (а не в РКИ) ривароксабан ни в чем не превосходит варфарин: ни по эффективности снижения частоты развития ОНМК и СЭ, ни по риску разных кровотечений. Это наводит на мысль, что трудности терапии варфарином в реальной практике, связанные с необходимостью контроля МНО, полностью компенсируются, возможно, доступной ценой, возможно, лучшей переносимостью по сравнению с ривароксабаном, особенно у пожилых больных.

Таким образом, по результатам 2 исследований с дабигатраном и ривароксабаном у врачей не могло появиться полной уверенности в превосходстве ПОАК над варфарином у больных с ФП неклапанной природы. Единствен-

ный довод «против» варфарина – необходимость контроля МНО, вероятно, компенсировался существенной разницей в стоимости препаратов и, может быть, лучшей переносимостью у пожилых больных.

Своеобразным «спасителем» всего класса ПОАК стал проект ARISTOTLE с апиксабаном. В это исследование были включены 18 тыс. больных с ФП неклапанной природы, в том числе 36% больных с хронической сердечной недостаточностью и левожелудочковой дисфункцией. Препаратом сравнения также был варфарин, дозы которого подбирались так, чтобы МНО оставалось в диапазоне 2,0–3,0.

Принципиальным отличием ARISTOTLE от исследований с другими ПОАК стало то, что авторы в качестве первичной точки хотя и выбрали статистическую модель «не уступает» варфарину по риску развития ОНМК и СЭ, но зато в качестве вторичной точки исследования поставили задачу доказать, что апиксабан превосходит варфарин по эффективности и безопасности (большие кровотечения и смерть). Конечно, в этом видится определенная «перестраховочная хитрость», но, учитывая предыдущий опыт исследований с другими ПОАК, такая предусмотрительность представляется вполне уместной. По итогам исследования ARISTOTLE можно утверждать, что апиксабан – единственный из существующих ПОАК, доказавший превосходство над варфарином по всем трем ключевым показателям (рис. 2, адаптировано по [5]): снижение риска ОНМК и СЭ на 21% ($p < 0,01$); снижение риска больших кровотечений на 31% ($p < 0,001$) и риска смерти на 11% ($p = 0,047$). Следует отметить, что достигнутое превосходство апиксабана не уменьшалось с увеличением возраста больных, как это было с кровотечениями при приеме ривароксабана (рис. 2).

Вполне закономерно, что в Согласительных рекомендациях по выбору ПОАК для профилактики инсульта при ФП у отдельных групп пациентов апиксабан был при-

знан препаратом выбора у больных старше 75 лет, а также больных с высоким риском кровотечения из ЖКТ [8].

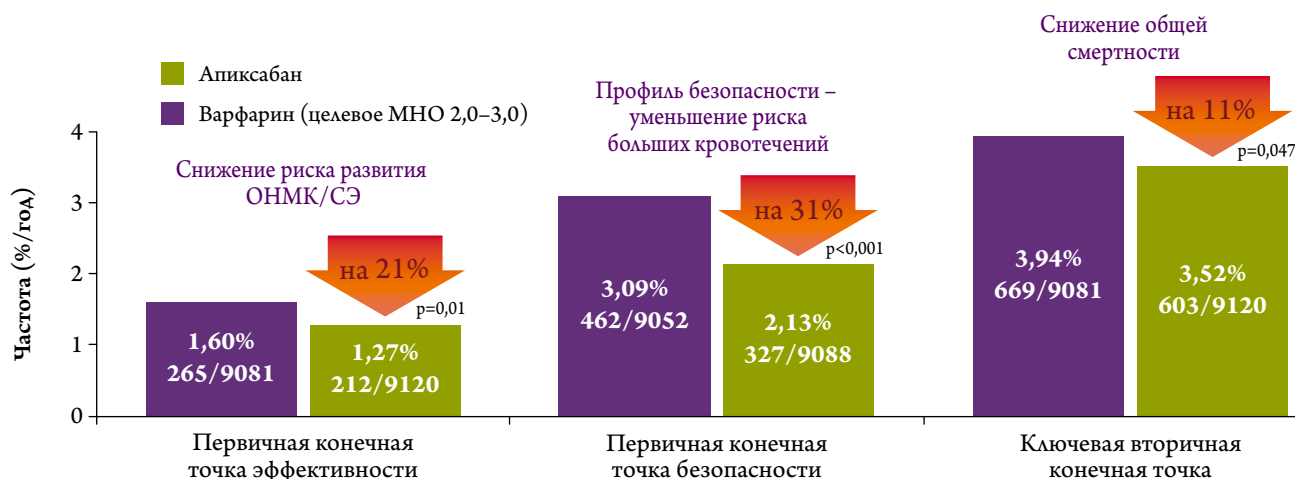
Международный консенсус FORTA, классифицирующий антикоагулянты по показателю эффективность/безопасность среди больных с ФП >75 лет, присвоил единственному ПОАК апиксабану высший уровень «А», что означает «обязательный (рекомендуемый) препарат, имеющий четкое преимущество при определении соотношения эффективность/безопасность» [9]. Варфарин, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан (большая доза) соответствовали лишь уровню «В», что означает «препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности».

Более высокую степень безопасности апиксабана по сравнению с другими ПОАК, особенно по риску кровотечений из ЖКТ, отмечают специалисты других областей медицины, в частности, американские неврологи [10] и гастроэнтерологи [11].

Следует отметить, что авторы исследования ARISTOTLE вполне могли ограничиться доказательством того, что апиксабан не уступает варфарину, и этого оказалось бы достаточно для доказательства превосходства апиксабана над другими ПОАК в силу очевидного его преимущества по критерию безопасности. Однако именно доказательство превосходства препарата, которое было продемонстрировано в исследовании ARISTOTLE, сделало апиксабан «полноценным» антикоагулянтом выбора для больных с ФП, в том числе пожилых, с высоким риском кровотечений и другими отягощающими моментами.

Возникает вопрос: имеет ли вообще право на существование такая статистическая опция, как доказательство того, что новый препарат «не уступает» препарату сравнения? Печальный опыт исследования ELITE II показал, что такая опция нужна хотя бы для того, чтобы «не поте-

Рисунок 2. Эффективность и безопасность апиксабана по данным исследования ARISTOTLE



ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СЭ – системные эмболии; МНО – международное нормализованное отношение.

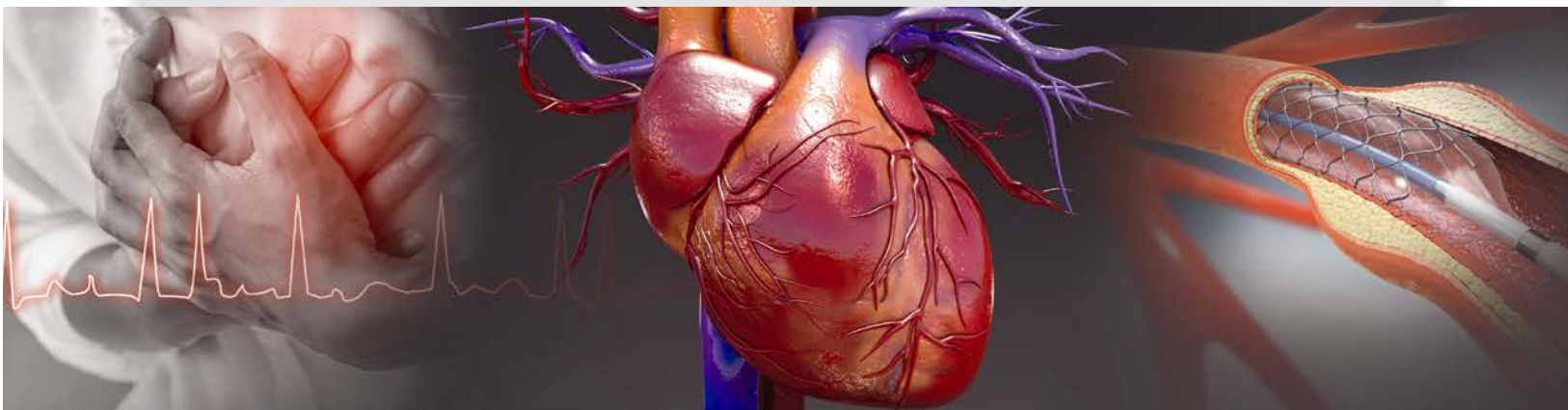
ЭЛИКВИС®
апиксабан

AUGUSTUS

Крупнейшее исследование

у пациентов с сочетанием неклапанной фибрилляции предсердий и острым коронарным синдромом и/или чрескожным коронарным вмешательством¹⁻³

4614 пациентов • 33 страны



СНИЖЕНИЕ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ¹

-31%



ЭЛИКВИС®
Доказанное
превосходство
в безопасности
и эффективности*

СНИЖЕНИЕ РИСКА СМЕРТИ/ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ¹

-17%



БОЛЬШИНСТВУ ТАКИХ ПАЦИЕНТОВ ЭЛИКВИС® ПОКАЗАН В ПОЛНОЙ ДОЗЕ 5 МГ 2 РАЗА В ДЕНЬ ***⁴**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®, INN: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг и 5 мг апиксабана.

Показания к применению: • Профилактика венозной тромбозии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. • Профилактика инсульта и системной тромбозии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности функционального класса II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. • Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечения. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения, существующие в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные интраспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозе, необходимой для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения (носовое, желудочно-кишечное, ректальное, кровотечения из десен, гематурия, кровоизлияния

в ткани (глазного яблока), кровоподтек, гематома анатомической области, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не применяли ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозии легочной артерии (ТЭЛА):** По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозии легочной артерии (ТЭЛА):** По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции.

* У пациентов с НФГ с перенесенным ОКС и/или ЧВБ по сравнению с варфарином¹.

** Доза, зарегистрированная у пациентов с фибрилляцией предсердий¹.

*** 2,5 мг 2 раза в день при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л); или при клиренсе креатинина 15–29 мл/мин⁴.

1. Lopes RD et al. N Engl J Med. 2019; 380: 1509–1524. 2. Cannon CP et al. N Engl J Med. 2017; 377: 1513–1524.

3. Gibson CM et al. N Engl J Med 2016; 375: 2423–2434. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®.



Служба Медицинской Информации:
MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах
Pfizer на интернет – сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации».

Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10.

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).

Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.ru

PP-EU-RUS-0805 02.02.2020

Регистрация

рять» новый препарат для определенной категории больных или новых показаний. Доказательство того, что новый препарат не уступает по эффективности и безопасности предыдущему, может быть востребовано там, где требуется подтверждение, что новое лекарство обеспечивает иное превосходство, например, лучшее качество жизни, простоту в производстве, удобство в применении (в частности, не требует определения дополнительных показателей или парентерального введения), меньшую стоимость и т. п.

Примером востребованности такого статистического подхода для того же апиксабана стало исследование CARAVAGGIO [12]. В этой работе тестировалась идея, что апиксабан, назначаемый внутрь (что удобно), не уступает подкожным инъекциям дальтепарина (что неудобно) при ассоциированных со злокачественными опухолями тромбозами и не приводит к росту числа больших кровотечений. Так, отношение шансов (ОШ) повторных тромбозов при приеме апиксабана по сравнению с дальтепаринот составил 0,63 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,37 до 1,07, а ОШ больших кровотечений составил 0,82 при 95% ДИ от 0,40 до 1,69. Это позволило авторам сделать вывод, что апиксабан не уступает дальтепарину по эффективности и безопасности.

Пациенты и врачи, конечно, оценят то, что апиксабан удобнее дальтепарина в практическом использовании.

Таким образом и тот, и другой статистический подход («превосходит» и «не уступает») имеют право на существование, и его выбор определяется исключительно задачей исследования. Очевидно и другое: попытка обосновать вывод о превосходстве одного препарата над другим, основанный на статистическом подходе «не уступает», не допустима и является прямым искажением истины.

Итак, если необходимо доказать, что препарат «А» эффективнее и безопаснее препарата «В», то выбирают статистический подход «превосходит»; если необходимо доказать, что препарат «А» при равной эффективности и безопасности с препаратом «В» имеет иные достоинства, связанные с удобством применения, доступностью и т. д., то для решения этой задачи достаточно статистического подхода «не уступает».

Статья опубликована при поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Статья поступила 05.08.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* (London, England). 2000;355(9215):1582–7. PMID: 10821361
2. Schumi J, Wittes JT. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials*. 2011;12(1):106. DOI: 10.1186/1745-6215-12-106
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
6. Graham DJ, Baro E, Zhang R, Liao J, Wernecke M, Reichman ME et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(5):596–604. e11. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.12.023
7. Martinez BK, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke A-K, Sood NA, Coleman CI. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and heart failure. *ESC Heart Failure*. 2019;6(1):10–5. DOI: 10.1002/ehf2.12365
8. Diener H-C, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *European Heart Journal*. 2016;38(12):860–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw069
9. Pazan F, Collins R, Gil VM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M et al. A Structured Literature Review and International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs & Aging*. 2020;37(7):539–48. DOI: 10.1007/s40266-020-00771-0
10. Culebras A, Messe SR, Chaturvedi S, Kase CS, Gronseth G. Summary of evidence-based guideline update: Prevention of stroke in non-valvular atrial fibrillation: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(8):716–24. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000145
11. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1014–1022.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.018
12. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1599–607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103