

Комбинированные конечные точки в клинических исследованиях: обзор публикаций

От редакции

Введение

Современная медицина, основанная на доказанном, использует, прежде всего, факты, полученные в специально спланированных клинических испытаниях. Количество исследований, изучающих различные практически важные проблемы современной клинической медицины, огромно. Новые сведения, способные изменить сложившиеся представления об оптимальных подходах к лечению больных, появляются постоянно, в то время как клинические рекомендации, призванные обобщить и проанализировать современное состояние проблемы и дать практикующему врачу простые инструкции, обновляются достаточно редко. Кроме того, во многих случаях накопленные факты противоречивы и мнения различных групп экспертов не совпадают. Наконец, в случаях, когда нет свидетельств о преимуществе того или иного подхода к лечению, врачам предлагается обсудить с больным имеющуюся доказательную базу и активно привлекать его к принятию решения. Всё это побуждает клинициста к самостоятельному анализу накопленных данных, который невозможен без знания принципов, позволяющих оценить значимость результата, полученного в том или ином клиническом испытании. Особую трудность представляет извлечение практического смысла из результатов исследований, предназначенных для оценки не одного клинически важного события, а совокупности нескольких таких событий. Представленная ниже статья Питера Клейста "Комбинированные конечные точки в клинических исследованиях. Современные перспективы" (*Int J Pharm* 2007; 21 (3); 187-198) может оказать существенную помощь в понимании результатов подобных исследований и в силу особой актуальности поднятых в ней проблем приводится без сокращений.

Автор комментария и перевода Яведов И.С., ФГУ НИИ физико-химической медицины AV<F России, г. Москва.

Один из наиболее важных шагов в клиническом исследовании — это выбор показательной конечной точки, которая характеризует заболевание и адекватно оценивает эффект терапевтического вмешательства. В идеале конечная точка должна быть клинически важной, легко измеряемой у всех изучаемых больных, основанной на объективной оценке (т.е. свободной от предвзятости) и чувствительной к предполагаемому эффекту лечения [1]. Конечная точка может оценивать «твёрдый» клинический исход (например, смерть или существенную заболеваемость, такую как инфаркт миокарда или инсульт), симптом (например, боль), тяжесть проявлений заболевания (например, состояние по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца [NYHA]) или суррогаты, для которых ранее была подтверждена взаимосвязь с клиническими исходами, такие как АД и уровень холестерина липопротеидов низкой плотности в крови (оба суррогаты встречаемости тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений). В отличие от «твёрдых» клинических конечных точек, исходы, которые менее тяжелы или имеют меньшее клиническое значение, такие как лабораторные показатели, могут быть названы «мягкими» конечными точками.

Композитные (или комбинированные) конечные точки состоят из множества конечных точек, которые объединяются в новый единый исход, измеряемые по заранее оговоренному алгоритму [2]. Они могут включать различные клинические исходы, суррогатные исходы или их сочетание. Изучение комбинированных конечных точек в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях сегодня стало общепринятой практикой.

Использование комбинированной конечной точки в клиническом исследовании предлагает некоторые потенциальные преимущества, такие как меньший размер выборки, более короткое время до завершения исследования, суммарная оценка эффекта лечения если важен более чем один исход и считается «пригодной стратегией» для регистрации лекарственных средств [2]. Однако использование комбинированных конечных точек может быть

также связано с рисками и опасностями, особенно если надлежащим образом не соблюдаются базовые клинические и статистические требования.

1. Различные типы комбинированных конечных точек

Идея объединять данные или использовать комбинированную конечную точку, не нова. Хотя слияние иногда менее очевидно, мы часто объединяем данные; оценочные шкалы в психиатрии (например, Гамильтонская шкала оценки депрессии [3]) индексы тяжести заболевания (например, ACR20/ACR70 Американской коллегии ревматологов [4]) содержат многочисленные клинические измерения, которые объединяются в новую комбинированную точку. Общая смертность может состоять из сочетания смерти от различных причин. Даже оценка изменений продолжительности физической нагрузки, как это делают при изучении сердечной недостаточности, в конечном счёте, является сочетанием выживаемости, способности выполнять нагрузочную пробу и изменение в продолжительности нагрузки [5]. В этой ситуации отдалённая оценка переносимости физической нагрузки, которая не может быть выполнена из-за смерти больного или его неспособности выполнить пробу из-за тяжести проявлений заболевания, может быть обозначена как нулевое значение. Это позволяет проанализировать данные по физической нагрузке, основываясь на реальном, а не «псевдо» принципе «по намерению лечить» или анализу с учётом соблюдения требований протокола, и избежать искажений оценки результата физической нагрузки из-за влияния заболеваемости и смертности. Однако точка зрения называть этот подход к объединению информации «комбинированной конечной точкой» чрезмерна. Это, несомненно, клинически пригодный способ учёта отсутствующих данных в исследовании, но его следует отличать от проспективного подхода с применением комбинированной конечной точки с целью определить совокупный эффект лечения в клиническом испытании.

Объединение признаков и симптомов заболевания — например, оценочные шкалы (Гамильтонская шкала оценки депрессии [3] и Шкала оценки инвалидизации при тяжёлой травме головы [6]) или клинические индексы (такие как Критерии ответа ACR в ревматологии [4] и Индекс тяжести распространённости псориаза [7]) — первый тип комбинированных конечных точек, которые широко применялись в клиническом исследовании и широко распространены многие годы. Они описывают про-

должающийся процесс заболевания и используются в клинических исследованиях для оценки терапевтического эффекта лечения, например, улучшение или меньшее утяжеление заболевания. Статистически мы смотрим на различия, обычно сравнивая изменения при окончании лечения против исходного состояния между тестовой и контрольной группами.

Второй тип комбинированных конечных точек, важность которого возросла и который в последние несколько лет был часто официально принят исследователями и фармацевтической индустрией, — «время до первого события». При этом «событием» является один из нескольких заранее определённых представляющих интерес исходов и оценка частоты многочисленных событий производится после определённого периода лечения [8]. Недавнее одобрение нескольких серьёзных лекарственных средств было фактически основано на исследовании комбинированной конечной точки данного типа, в основном представляющей собой сочетание смертельных и не смертельных событий. В табл. 1 представлены некоторые опубликованные примеры различных комбинированных конечных точек с различными событиями, рассматриваемыми в качестве исходов [9–18]. Типичный пример — сочетание тяжёлой стенокардии, требующей острого вмешательства, инфаркта миокарда и смерти у исследованных больных с ишемической болезнью сердца. Концепция, которая стоит за этим вторым типом комбинированной конечной точки — это профилактика событий, которые указывают на определённую степень тяжести заболевания или его постепенное прогрессирование. Соответственно, статистический поход заключается в проведении анализа выживаемости, а не «поиск различий», как при первом типе комбинированной конечной точки.

Этот обзор ориентирован на второй тип комбинированных конечных точек и в нём обсуждаются различные спорные вопросы, возникающие, когда эти конечные точки, учитывающие «время до события» применяются как переменные, характеризующие исход в длительных клинических исследованиях, предназначенных для определения эффективности терапевтического вмешательства. Обычно эти комбинированные конечные точки становятся первичным показателем в клиническом испытании.

2. Основания для использования комбинированной конечной точки

Первое основание для использования комбинированной конечной точки вместо одного исхода —

Таблица 1

Примеры увеличения частоты учитываемых событий в клиническом исследовании за счёт использования комбинированной конечной точки

Терапевтическое показание	Исследуемый препарат	Компоненты комбинированной конечной точки	Ссылка в списке литературы
Артериальная гипертензия	Лозартан	Смерть, инфаркт миокарда, инсульт	9
Сердечная недостаточность	Валсартан	Смерть, остановка сердца с реанимацией, госпитализация с сердечной недостаточностью, внутривенная инотропная или вазодилатирующая терапия (>4 часов)	10
Острый коронарный синдром	Аторвастатин	Смерть, не смертельный инфаркт миокарда, остановка сердца с реанимацией, возобновление ишемии миокарда с симптомами	11
Сахарный диабет, первичная профилактика	Росиглитазон	Смерть, возникновение диабета	12
Сахарный диабет, вторичная профилактика	Пиоглитазон	Смерть, не смертельный инфаркт миокарда, немая ишемия миокарда, инсульт, крупная ампутация ноги, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация, реваскуляризация сосудов ног	13
Диабетическая нефропатия	Ирбесартан	Смерть, удвоение исходной концентрации креатинина в плазме крови, конечная стадия заболевания почек	14
Трансплантация почек	Эверолимус	Смерть, потеря трансплантата, острое отторжение, подтверждённое биопсией, потеря для наблюдения	15
Ревматоидный артрит и профилактика желудочно-кишечных осложнений при применении НПВС	Мизопростол	Перфорация язвы, обструкция выносящего тракта желудка, гематемезис, мелена	16
Рак груди и лизирующие метастазы в кости	Памидронат	Частота заболеваний скелета: патологические переломы, облучение или операция на костях, сдавление спинного мозга, гиперкальциемия	17
Профилактика возобновления психоза	Оланзапин	Достоверные изменения Короткой шкалы психиатрического ранжирования, повторная госпитализация	18

Примечание. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства

это размер выборки. Чем более высокая частота событий, являющихся конечной точкой, тем меньше число больных, необходимое для выявления эффекта лечения с достаточной статистической мощностью [19, 20]. Выдающиеся улучшения в медицинском лечении привели к продолжающемуся снижению смертности и заболеваемости при ряде распространённых заболеваний. В результате, использование единственной конечной точки требует большого размера выборки и длительного периода наблюдения, что потенциально ограничивает осуществимость клинического исследования. Более того, применение комбинированной конечной точки может справиться с проблемой

множественности (то есть проблемой множественных сравнений), поскольку не требует введения поправки на ошибку 1 типа [2]. Из-за более высокой статистической точности клинические исследования становятся меньшими по размеру и стоимости, и их результаты будут появляться раньше.

Второе основание относится к патофизиологии, поскольку заболевание может быть выражено в виде нескольких проявлений, каждое из которых является следствием одной и той же лежащей в основе причины [5]. Поэтому, если более чем один исход является важным, комбинированная конечная точка может обеспечить суммарное измерение эффекта

лечения. Например, исследование заранее определённых сердечно-сосудистых событий у больных с атеросклерозом. Другой пример, адресованный к многоплановости заболевания, — оценка событий, связанных с костями скелета (например, патологические переломы, необходимость облучения или хирургического вмешательства и сдавление спинного мозга) в исследованиях по профилактике или лечению метастазов в кости [17].

Третье, клиническое основание — оценка совокупного эффекта лечения. Значимые индивидуальные исходы могут делать различный вклад в совокупный исход или даже отклоняться в противоположных направлениях в ходе исследования. Примером может служить и исследование LIFE (*Вмешательство лозартаном для уменьшения конечных точек при гипертензии*) [9], в котором изучались антигипертензивные препараты лозартан и атенолол. В сравнении с атенололом лозартан продемонстрировал снижение частоты инсульта, но оказал нейтральное воздействие на смертность и даже тенденцию к увеличению частоты инфаркта миокарда. Другие примеры связаны с инвазивными стратегиями лечения больных с коронарной болезнью сердца. В некоторых клинических исследованиях они снижали риск тяжёлой стенокардии и инфаркта миокарда по сравнению с консервативным лечением, но одновременно увеличивали риск смерти [21, 22]. Подобные результаты также создают трудности при интерпретации и комбинированные конечные точки в этих случаях не дают возможности принять окончательное решение об эффекте лечения в целом.

Как уже упоминалось в разделе 1, другое ограничение при концентрации на единственном исходе может возникать в исследованиях с суррогатными или промежуточными конечными точками, такими как АД или толерантность физической нагрузки. Если анализ ограничивается больными, для которых доступна оценка в конце периода наблюдения, те, кто умер или был исключён из-за особенностей клинического течения заболевания, игнорируются [5]. Поэтому крайне важно анализировать данные в подобных исследованиях согласно принципу «по намерению лечить» без исключения каких-либо больных из анализа.

Ещё один пример игнорирования клинически важной информации — использование госпитализации в качестве конечной точки в исследованиях сердечной недостаточности с «отсечением» больных, которые умерли (т. е. больных с наихудшим прогнозом) [1, 23]. Проблема, лежащая в основе упомянутых выше примеров в том, что может существовать

конкурирующий риск между конечными точками, который способен маскировать или искажать эффекты лечения. Один из возможных путей справиться с этой проблемой конкурирующих рисков и надлежащим образом оценить данные о заболевании — это проспективно определить комбинированную конечную точку, которая включает «твёрдые» клинические исходы, такие как смерть [1].

3. Выбор комбинированной конечной точки

Выбор комбинированной конечной точки и её индивидуальных компонентов в клиническом исследовании должен включать следующие аспекты.

3.1. Достоверность

Индивидуальные компоненты комбинированной конечной точки должны быть значимыми; они должны представлять собой клинически важные исходы или проверенные суррогаты для клинических исходов [19, 24, 25]. Свидетельства, полученные при анализе только одного компонента, должны поддерживать констатацию эффекта лекарства, даже если другие компоненты не вносят вклада в окончательный анализ [8].

При заболеваниях, потенциально угрожающих жизни, смертельный исход должен быть частью комбинированной конечной точки. Среди смертельных эпизодов, полностью объективной и свободной от предвзятости можно считать только общую смертность. Смертельные конечные точки, такие как «сосудистая смерть» [26] или «аритмическая смерть» [27], отражающие смертность от определённого заболевания, могут маскировать более высокую смертность от других причин [5, 25, 28]. Тем не менее, для исследований по эквивалентности и не более низкой эффективности (*noninferiority*) регуляторные инстанции предпочитают более специфический компонент (например, смертность, связанную с определённым заболеванием) [29].

Любые (добавленные) не смертельные компоненты конечной точки в идеале должны демонстрировать ясное взаимоотношение с последующим итоговым исходом (например, смертью) в патофизиологическом каскаде событий [20]. С одной стороны, нет сомнений относительно клинической значимости компонентов конечной точки, которые включают необратимое повреждение ткани (такие как инфаркт миокарда или инсульт). Эти компоненты также напрямую важны для больного. С другой стороны, пригодность комбинации общей смертности, необходимости в интубации и механической вентиляции вместе с интенсифи-

кацией лечения кортикостероидами в исследовании больных с хронической обструктивной болезнью лёгких [24] сомнительно, поскольку решение о необходимости применения кортикостероидов имеет небольшое значение [24]. Тем не менее, более высокая потребность в кортикостероидах указывает на утяжеление заболевания и потенциально связано с более серьёзными неблагоприятными эффектами. При такой точке зрения интенсификация лечения кортикостероидами может рассматриваться как имеющее значение для больного.

Некоторые клиницисты требуют, чтобы все компоненты комбинированной конечной точки имели одинаковое значение для больного [19, 25]. Однако это не всегда возможно. Более того, больные часто не могут оценить значимость суррогатных конечных точек, особенно если они бессимптомные и не влияют на качество жизни.

Так называемые суррогатные конечные точки стали менее привлекательными, когда не было показано, что лечение, подавляющее фактор риска также снижает риск крупных клинических событий. Например, хотя желудочковая аритмия — фактор риска смерти у больных с инфарктом миокарда, в исследовании CAST (Исследование подавления сердечных аритмий) [31] было показано, что подавление желудочковых аритмий с помощью антиаритмических препаратов класса IC не снижает риск смерти. В другом примере, лечение карведилолом продемонстрировало благоприятное влияние на выживаемость больных с умеренной и тяжёлой сердечной недостаточностью; однако при этом было только небольшое положительное воздействие на толерантность к физической нагрузке [32]. Помимо возможной нечувствительности эргометрии к изменениям тяжести сердечной недостаточности, причина может заключаться в том, что воздействие карведилола на переносимость физической нагрузки может быть разбавлено благоприятным влиянием вмешательства на заболеваемость и смертность [33]. Способ, которым проводились нагрузочные тесты при наблюдении за больными и то, что анализ ограничивался больными с полными данными о физической нагрузке (больные, получавшие плацебо, могли быть выброшены из-за утяжеления сердечной недостаточности) мог маскировать реальное влияние карведилола и стать источником предвзятости против препарата.

3.2. Правдоподобие

Ожидаемое влияние лечения на каждый компонент конечной точки должно быть одинаковым,

основанным на биологическом правдоподобии. Это означает, что компонент, должен быть промежуточной или конечной ступенью патологии заболевания, т. е. естественного течения заболевания. В конечном счёте, биологическое правдоподобие — это научное основание для использования комбинированной конечной точки. В соответствии с этим регуляторные инстанции требуют, чтобы индивидуальные компоненты комбинированной конечной точки, как ожидается, демонстрировали одинаковый благоприятный ответ на лечение [29]. Предположение об одинаковости прямых эффектов лечения на все компоненты комбинированной конечной точки должно основываться на предшествующем опыте, полученном в исследованиях аналогичного типа.

В качестве предостережения следует отметить, что концепция биологического правдоподобия в отношении всех компонентов конечной точки имеет некоторые слабые стороны (поскольку фармакологические эффекты лечения могут быть более комплексными) и поэтому не всегда защищает от «неожиданного результата», когда индивидуальные исходы меняются в разных направлениях. Например, было показано, что аспирин (ацетилсалициловая кислота) уменьшает комбинированную конечную точку, включающую различные сердечно-сосудистые события, на 18%. Однако детальный анализ выявил снижение риска инфаркта миокарда на 44% и повышение риска инсульта на 22% с фактическим отсутствием влияния на сердечно-сосудистую смертность [34]. Если принять во внимание, что аспирин может вызвать кровотечение и за счёт этого повысить риск геморрагического инсульта, результат этого исследования не является неожиданным. Таким образом, обеспечение совокупного клинического эффекта лечения, как оказалось, является сильным аргументом для комбинирования исходов, поскольку индивидуальные компоненты могут отклоняться в противоположные стороны в ходе исследования.

Добавление компонента, который может быть не чувствителен к лечению, способно разбавить общий эффект лечения, повысить изменчивость результата и вызвать потерю статистической мощности исследования [1, 25, 29]. Например, исследование UKPDS (Перспективное исследование диабета в Великобритании) критиковалось диабетическим сообществом за использование сочетания 14 компонентов первичной комбинированной конечной точки — некоторые из которых довольно редки у больных с сахарным диабетом типа 2, такие как осложнения со стороны глаз, — и важность некоторых находок оспаривалась [36]. Аналогично, плацебо-контролируемое исследо-

вание PROactive (Проспективное клиническое исследование пиоглитазона в микроваскулярных событиях) [13] по вторичной профилактике диабета типа 2 не дало статистически значимого результата при учёте первичной комбинированной конечной точки, состоящей из 8 компонентов (см. табл. 1). Однако, при учёте основной вторичной комбинированной конечной точки, включавшей только три компонента (смерть, не смертельный инфаркт миокарда и инсульт), могло быть продемонстрировано достоверное различие между пиоглитазоном и плацебо. Это вызывает дальнейшие вопросы, как много компонентов комбинированной конечной точки фактически полезны [25].

В добавление, нечувствительность индивидуальных исходов к совокупному эффекту лечения затрудняет получение ясных результатов, особенно при интерпретации исследований по не более низкой эффективности одного из вмешательств (noninferiority) [29]. С точки зрения регулирующих инстанций, не рекомендуется включать исходы, характеризующие эффективность и меру токсичности лекарства, в состав одной комбинированной конечной точки [1, 37]. Соответственно, время до неуспеха лечения (time-to-treatment failure) редко применяется для регуляторных целей, поскольку прекращение лечения из-за токсичности и добровольный выход больного из исследования не имеют прямого значения для лежащего в основе патологического процесса или эффективности терапии [19, 37, 38]. Например, использование стандартного цитотоксического препарата в качестве средства сравнения обеспечивает преимущество в выживаемости, но только ценой тяжёлых побочных эффектов, приводящих к многочисленным случаям прекращения лечения. Не токсичное исследуемое лекарство может иметь достоверно большее время до неуспеха лечения, чем препарат сравнения, только за счёт меньшей частоты выбывания больных из исследования. В итоге полученные данные не могут продемонстрировать, что изучаемый препарат эффективен и не поддерживают одобрение лекарственного средства [37, 38].

Однако эти соображения не означают, что информация о безопасности препарата не полезна. Напротив, она может иметь большое значение для оценки общего соотношения эффективности и безопасности лечения. С клинической точки зрения не всегда есть смысл проводить различие между эффективностью и безопасностью. Например, невозможно отграничить эффективность от безопасности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечной недостаточности. То, что разграничение

эффективности и безопасности не приносит пользы, может быть ещё одной причиной для комбинирования конечных точек.

3.3. Частота и вес компонентов конечной точки

Если комбинированная конечная точка состоит из крупных событий, таких как смерть, инфаркт миокарда и инсульт, разделение этих отдельных исходов имеет меньшее значение. Все они важны для больного. Однако исследование аспирина [34], описанное в разделе 3.2, уже продемонстрировало трудности интерпретации результатов исследования: насколько значим общий результат, т. е. комбинированный исход, если принять во внимание отсутствие благоприятного воздействия на более важные исходы (смерть, инсульт) [39]? Проблема интерпретации результатов усугубляется, когда более редкий «твёрдый» клинический исход, такой как смерть, комбинируется с более частыми «мягкими» конечными точками [40].

В исследовании IDNT (Исследование ирбесартана при диабетической нефропатии) [14] первичная комбинированная конечная точка включала общую смертность, удвоение концентрации сывороточного креатинина и конечную стадию заболевания почек. Последнее событие в свою очередь было комбинированным, включая увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови (>6 мг/дл) в качестве одного из компонентов. Общий благоприятный эффект ирбесартана в сравнении с амлодипином фактически основывался на лабораторных показателях; ирбесартан достоверно предупреждал повышение креатинина в сыворотке крови, что составляло основную долю событий среди компонентов комбинированной конечной точки. При этом снижение частоты конечной стадии заболевания почек при использовании ирбесартана не достигало статистической значимости (если учитывалось АД) и смертность, наиболее значимая конечная точка, не различалась между группами лечения.

Другой пример — это исследование TIME (Исследование инвазивного против медикаментозного лечения у пожилых больных) [22], в котором сопоставлялось инвазивное и консервативное лечение пожилых больных с хронической стенокардией. Частота комбинированной конечной точки (смерть, не смертельный инфаркт миокарда и госпитализация с острым коронарным синдромом) было достоверно ниже при выполнении реваскуляризации миокарда. Однако, это произошло только за счёт выраженного различия в частоте госпитализаций, которая составляла до 75 % от всех событий в группе больных,

которые лечились консервативно. С другой стороны, в группе инвазивного лечения было в 2 раза больше смертей. *Как следует интерпретировать эти результаты? И как следует информировать больных, когда они выбирают между консервативным и инвазивным лечением [24]?*

Третий пример предоставляет исследование DREAM (Оценка уменьшения диабета с использованием препаратов рамиприл и росиглитазон) [12], в котором розиглитазон сопоставлялся с плацебо у больных с нарушенной гликемией натощак или нарушенной толерантностью к глюкозе. Первичной конечной точкой в этом исследовании была сумма случаев вновь возникшего диабета и смерти. Высоко достоверное снижение частоты комбинированной конечной точки на росиглитазоне (относительное снижение риска на 6 % по сравнению с плацебо) произошло исключительно за счёт уменьшения частоты возникновения впервые диагностированного диабета, который составлял 93 % от всех учитываемых событий. Низкая частота смерти была сопоставимой в обеих группах больных. Критический вопрос заключается в том, *что отражают эти данные, всего лишь маскирование проявлений заболевания (росиглитазон — это препарат, снижающий уровень глюкозы), задержку начала диабета, или на самом деле профилактику [41]?* С другой стороны, «твёрдая» конечная точка (смертность) не изменилась и более высокая частота распространённых сердечнососудистых событий при активном лечении почти достигла общепринятого уровня статистической значимости [42].

Отдавая дань уважения выбору комбинированной конечной точки, следует осознавать проблемы, которые могут возникнуть, когда она содержит как «твёрдые», так и «мягкие» конечные точки, особенно если последние встречаются намного чаще. *Какова в действительности важность «мягких» конечных точек, таких как лабораторные показатели, если более важные исходы не изменяются, или даже подвергаются негативному воздействию?* Недавно опубликованный обзор *Ferreira-Gonzalez и соавт.* [40] продемонстрировал, что интерпретация сердечнососудистых исследований с комбинированными конечными точками часто осложняется большим диапазоном клинического значения и величины эффекта лечения среди отдельных компонентов конечной точки. Менее значимые компоненты в целом встречаются часто и в большей степени изменяются под влиянием лечения [40]. Одно из решений может заключаться в присвоении каждому компоненту определённого веса, который отражает его относи-

тельную тяжесть по сравнению с другими компонентами, например, посредством субъективного ранжирования или объективных критериев [1, 43, 44]. Однако этот подход едва ли когда-то использовался.

Регуляторные инстанции требуют, чтобы клинически более важные конечные точки по крайней мере, не менялись в отрицательную сторону [29]. Неблагоприятное влияние на один или более компонентов, в особенности, свидетельствующих о большей степени тяжести заболевания, не должно маскироваться комбинированной конечной точкой из-за выраженного благоприятного воздействия на её остальные составляющие.

4. Проведение исследования с использованием комбинированной конечной точки

Наиболее важная проблема, связанная с использованием комбинированных конечных точек, имеет отношение к необходимости наблюдения больных, пока не наступит смерть или не закончится период наблюдения при отсутствии событий [1, 5, 8]. Больные, перенёвшие не смертельный инфаркт миокарда, всё ещё способны иметь инсульт или множественные инфаркты миокарда, или могут умереть в последующем. Исследования, в которых не требуется, чтобы больные оставались в клиническом испытании после возникновения не смертельного события [45], «отсекают» клинически важную информацию, что в последующем делает невозможным надлежащий анализ всех компонентов комбинированной конечной точки. Пример возникающих трудностей при неполном периоде наблюдения за больным даёт исследование COMPANION (Сравнение медикаментозного лечения, стимуляции и дефибрилляции при сердечной недостаточности) [46] с первичной комбинированной конечной точкой, включавшей смерть или госпитализацию по любой причине. Четверть больных из группы медикаментозного лечения было исключено из исследования из-за имплантации коммерчески доступных приборов в связи с аритмией или сердечной недостаточностью. Многие из этих больных были госпитализированы, однако регулярного наблюдения для оценки смертности не было. В противоположность, частота исключения из исследования в группах больных с кардиостимулятором или кардиостимулятором/дефибриллятором составляла только 6 и 7 %, соответственно. Осознавая высокую частоту выбытия больных в ходе исследования в фармакологической группе контроля, исследователи попытались собрать информацию о них вплоть до окончания исследования. Тем не менее, оконча-

тельный исход остался неизвестным у 9 % из этих больных (против 1 % в двух других группах).

Требование наблюдать больных, как запланировано, также приложимо к исследованиям с не только клиническими событиями в качестве конечной точки. Все оценки, такие как функциональный статус или повторные нагрузочные пробы в исследованиях сердечной недостаточности, должны проводиться, как запланировано в протоколе, вне зависимости от клинических событий или прекращения использования исследуемого лекарственного средства (при условии, что это оправдано с учётом клинического состояния больного). В противном случае адекватный анализ комбинированной конечной точки, которая включает как клинический исход, так и функциональную оценку, проведён быть не может. В исследованиях необходимо строго следовать принципу «по намерению лечить», чтобы обеспечить непредвзятую оценку эффективности и безопасности лечения.

Кроме того, при использовании различных методов проведения исследования, сравнение различных клинических испытаний может быть невозможным. Два исследования, спланированных для оценки сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, связанных с использованием блокаторов кальциевых каналов в сравнении с мочегонными и опубликованные одно за другим в одном номере журнала *Lancet* — INSIGHT (Вмешательство как цель при лечении гипертензии) [47] и NORDIL (Северное исследование дилтиазема) [48] — являются примером этой трудности. В обоих исследованиях сообщалось об очень похожей комбинированной конечной точке, но разным способом. Читатель публикации результатов исследования NORDIL мог, например, найти, как много больных имели инсульт, поскольку сообщалось обо всех инсультах вне зависимости от того, было это первым событием или нет. Подобные данные в исследовании INSIGHT ясно представлены не были. Опубликованные результаты этого исследования указывали только, как много больных достигло первичной конечной точки из-за инсульта. В итоге результаты двух исследований с лёгкостью сравнить нельзя.

Ещё один важный вопрос при проведении исследований с комбинированной конечной точкой — как измеряются не смертельные события [25]. Если комбинированная конечная точка содержит смертельные и не смертельные события, объективности оценки этих конечных точек разная. Смертельные события верифицировать намного легче. Компоненты конечной точки, которые требуют субъективного суждения (например, находки на ЭКГ или результаты рентгенологического обследования) по своей сути

подвержены предвзятости. Поэтому необходимо стандартизовать оценку конечных точек, например, с использованием центральной лаборатории и/или «ослепленного» комитета по рассмотрению конечных точек, как это рекомендуется недавними рекомендациями Американских и Европейских регуляторных инстанций [49, 50]. Следующие два примера демонстрируют, насколько важным может быть подобный комитет для получения независимых и непредвзятых результатов. Первичной конечной точкой в исследовании TRIM (Угнетение тромбина при ишемии миокарда) [51] была сумма случаев смерти, инфаркта миокарда, рефрактерной или возобновляющейся стенокардии. Комитет по оценке конечных точек изменил оценку событий, произошедших в исследовании у 28 % больных [28]. В аналогичном исследовании антагониста гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов PERAGON-B (Антагонист IIb/IIIa в тромбоцитах для снижения событий при остром коронарном синдроме в сети глобальной организации B) [53] оценки инфаркта миокарда исследователями и комитетом по клиническим конечным точкам не совпадали у 23 % больных. Это подчеркивает, что стандартизованная оценка с помощью комитета по конечным точкам необходима для получения надёжных данных, особенно в исследованиях, которые охватывают различные географические регионы и особенности клинической практики. В исследовании TRIM комитет по оценке конечных точек уменьшил число больных с инфарктом миокарда или рефрактерной стенокардией на 13,6 % [51].

В заключение, относительный эффект лечения может изменяться после пересмотра конечной точки. В исследовании эптифибатида у больных с нестабильной стенокардией PURSUIT (Тромбоцитарный гликопротеин IIb/IIIa при нестабильной стенокардии: подавление рецептора с использованием лечения интегрилином) [54] абсолютный и относительный эффекты препарата по сравнению с плацебо были меньше при использовании частоты инфаркта миокарда по данным специального комитета, чем по результатам определения исследователями.

5. Анализ и представление отчёта о комбинированных конечных точках

Комбинированная конечная точка обычно является первичной конечной точкой исследования, особенно когда цель клинического испытания заключается в оценке эффективности [29], но может также быть и вторичным исходом. Как и при других рандомизированных контролируемых исследовани-

ях, анализ клинических испытаний, использующих комбинированную конечную точку, должен быть заранее определён в протоколе (поправках) или отдельном плане статистического анализа. Это предпосылка для статистических выводов. Ретроспективный анализ (*post hoc*) не позволяет осуществить какую-либо значимую интерпретацию и не принимается регулирующими инстанциями. Точное определение комбинированной конечной точки с её компонентами и анализом, данное заранее, самое позднее — до того как любая информация, имеющая отношение к лечению, будет раскрыта, дополнительно сохраняет научную целостность исследования. Например, исследование PROactive [13] критиковалось за введение новой основной вторичной конечной точки в главной публикации результатов [55], которая не была определена заранее в предшествующих публикациях замысла исследования и плана оценки эффективности [56]. На исследователей оказывали давление, предлагая разъяснить, что эта конечная точка на самом деле была определена заранее в плане анализа исследования [37]. Исследование EUROPA (Европейское исследование по снижению сердечных событий периндоприлом при стабильной коронарной болезни сердца) [58] — это другой пример, когда первичная конечная точка была изменена во время исследования, с объяснением в публикации, почему это было сделано, но без указания, что результаты промежуточного анализа не играли какой-либо роли в этом отношении.

5.1. Общие требования

Как и при других плацебо-контролируемых исследованиях, данные о комбинированной конечной точке должны анализироваться в соответствии с принципом «по намерению лечить», т. е. у всех больных, которые были рандомизированы. Это подразумевает, что больные будут наблюдаться до смерти или планового прекращения исследования в случае отсутствия событий, и что будет собираться информация о каждом компоненте комбинированной конечной точке (см. раздел 4). Потеря больных при наблюдении и пропущенные данные могут привести к такой же предвзятости, как и анализ только случаев, соответствовавших требованиям протокола. При наличии существенного количества больных, потерянных при наблюдении, проведения анализа «по намерению лечить» не предоставляет достаточной уверенности в адекватности полученного результата [59].

Для анализа комбинированной конечной точки, также как и при использовании единственного собы-

тия, учитываемые события должны быть сопряжены с соответствующим материалом, то есть аналогичной эталонной популяцией больных. Не существует установленного стандарта для выбора такой популяции и в опубликованных исследованиях применяются различные подходы, например, оценка риска (с общим количеством рандомизированных больных в качестве меры такого соответствия) или расчёта шансов (с использованием больных без события в качестве меры соответствия).

Если любая конечная точка, комбинированная или нет, сопоставляется с применением теста log-rank или регрессионной модели Кокса, полученная оценка относительного эффекта лечения не является ни риском, ни отношением шансов, но отношением встречаемости двух событий, выраженным как число событий на единицу «человек-время подверженности риску». Результат должен выражаться таким способом, чтобы обеспечить возможность сравнения с другими исследованиями и избежать предвзятости при мета-анализе [60, 61]. Отношение встречаемости этих событий (часто называемое как относительный риск), по более позднему допущению не зависит от времени (если только эффекты лечения, зависящие от времени, в явной форме не рассматриваются при анализе). Также логично сообщать об абсолютной частоте событий, которая, как обычно предполагается, является постоянной. Однако недавние длительные исследования ингибиторов циклооксигеназы-2 показали, что может быть также важным оценивать эффекты лечения, зависящие от времени [62, 63].

5.2. Специфические требования

Частота каждого компонента конечной точки, ожидаемая в ходе исследования, должна быть оценена заранее и должна обсуждаться в разделе протокола, посвящённом анализу результатов клинического испытания. Надлежащая оценка также является предпосылкой для правильного расчёта размера выборки. Если один из компонентов будет возникать очень редко, по сравнению с другими событиями, его пригодность может быть поставлена под вопрос.

Важный вопрос в конце исследования — это какой вклад вносит индивидуальные компоненты в состав комбинированной конечной точки, и какой компонент является источником различий между группами. Поэтому необходимо оценить, влияет ли лечение на все компоненты комбинированной конечной точки или только на единственный исход. Регулирующие инстанции требуют, чтобы как минимум не было негативного влияния на клинически более важные компоненты, и, следовательно, также ожида-

ют, что все компоненты комбинированной конечной точки будут проанализированы раздельно [2, 29].

Анализ индивидуальных компонентов конечной точки должен отражать, прежде всего, общую частоту каждого из них (анализ «по намерению лечить» у всех больных для всего периода наблюдения), т. е. долю больных с каждым компонентом комбинированной конечной точки за какой-либо промежуток времени, а также частоту, с которой каждый компонент появляется в качестве первого события. Оба анализа необходимы для оценки того, движутся ли отдельные исходы в одном направлении и существуют ли различия, связанные с лечением, в отношении возникновения первого учитываемого события [29]. Более того, рекомендуется определить каждый из компонентов комбинированной конечной точки как вторичную конечную точку [19]. Хороший пример предоставления полной информации ясным способом — это публикация исследования ACTION (Исследование исходов коронарной болезни сердца с нифедипином GITS) [64] (см. таблицы III и IV в оригинальной публикации).

Окончательного ответа на вопрос, как точно поступать с двумя или более исходами у одного больного, нет.

Как уже обрисовано в разделе 3.1, в качестве смертельного события в составе комбинированной конечной точки рекомендуется использовать смертность от всех причин, а не от какой-то определённой причины [5, 8]. «Отсечение» больных, умерших от других причин, может стать причиной предвзятого суждения в пользу лечебного вмешательства. Например, в исследовании DINAMIT (Исследование дефибриллятора после острого инфаркта миокарда) [65], продемонстрировано 8 % увеличение общей смертности при имплантации кардиовертера-дефибриллятора после инфаркта миокарда, хотя при этом отмечалось высоко достоверное уменьшение смертности от аритмии. Только для исследований по эквивалентности и не более низкой эффективности (noninferiority) оценка смертности, связанной с определённой причиной, является более традиционным подходом и поэтому предпочитается регуляторными инстанциями [29].

Как уже коротко упоминалось в разделе 2, дно из оснований для использования комбинированной конечной точки — это избежать проблем конкуренции рисков. Однако метод представления данных по комбинированной конечной точке с использованием кривых выживаемости может также стать источником предвзятости. Если первичный исход в исследовании — это время до возникновения со-

бытия, то наиболее широко распространённым методом представления результатов является построение кривых Каплана-Майера. Он показывает долю больных, у которых произошло и не произошло учитываемое событие после рандомизации. Кривые Каплана-Майера позволяют оценить выживаемость или выживаемость без событий во времени, даже если больные на каком-то этапе выпали из анализа или изучались на протяжении различных периодов времени. Поскольку учитываемое событие не наступает у всех больных до окончания периода наблюдения, время выживаемости для этих больных цензурируется, то есть точкой «отсечения» является окончание периода наблюдения. Кривые Каплана-Майера показывают ступень до времени, когда возникает учитываемое событие и её форма отражает уменьшение доли больных без события со временем. При этом на форму кривой не влияет цензурирование.

Вместе с тем, выживаемость без учитываемых событий может быть представлена кривыми Каплана-Майера только в случаях, когда в состав комбинированной конечной точки входит смертность от всех причин, т. е. когда событие с наивысшим иерархическим уровнем, такое как смертность, не «отсекается». Это может быть проиллюстрировано сочетанием смертности и госпитализации как часто используемой комбинированной конечной точки при сердечной недостаточности. Возможны 4 различных исхода:

1. больной умер, но никогда не был госпитализирован;
2. больной был госпитализирован и умер при последующем наблюдении;
3. больной был госпитализирован и ещё жив к окончанию периода наблюдения;
4. больной не умер и не был госпитализирован.

В основе обоих компонентов, смерти и госпитализации, лежит конкурирующий риск (т. е. они не могут рассматриваться как независимые события, поскольку больной, который умер, уже не может быть госпитализирован). Соответственно, возможно представить кривые Каплана-Майера для комбинированной конечной точки или для смертности, но не отдельно для госпитализации с «отсечением» смертей [5]. Если кажется, что лекарство не влияет на смертность, но несомненно снижает риск госпитализации, не исключено, что данный эффект обусловлен сдвигом от внутригоспитальной к внегоспитальной смерти (когда у больных больше нет времени, чтобы оказаться в стационаре). Один этот факт может объяснить более низкую частоту госпитализаций [5, 23], что не имеет отношения к вопросу о выживаемости без госпитализации. Таким образом, единственный

эффект, на который можно перейти от исхода «госпитализация и смерть», это «смерть без госпитализации».

Если больные с наихудшим исходом «отсекаются», это не приводит к изменению формы кривой Каплан-Майера; которая таким образом отражает не адекватную информацию и вызывает неверную интерпретацию при окончательном анализе. Поэтому представление не смертельных событий в кривых Каплан-Майера с цензурированием смертей бессмысленно.

Конкурирующие риски не представляют проблемы, когда для сравнения отдельных событий между группами лечения используется тест log-rank или регрессионная модель Кокса. Другой возможный путь обращения с конкурирующими рисками — это простое сообщение о встречаемости событий на единицу человек-время, сопряжённое с риском учитываемого события.

5.3. Промежуточный анализ и раннее прекращение исследования

Если комбинированная конечная точка, включающая смертность и другие не смертельные события, является первичной переменной в длительном исследовании заболевания, потенциально угрожающего жизни, исходя из этических соображений, должен проводиться промежуточный анализ смертности [66, 67]. Исследование может быть досрочно прекращено при выявлении либо вреда, либо достоверной пользы вмешательства. Однако при последнем сценарии (достоверно более низкая смертность в группе вмешательства) предполагается, что смертность является одной из первичных конечных точек или, по крайней мере, определена заранее в протоколе как один из возможных критериев для прекращения исследования [2, 8]. Иначе регуляторные инстанции могут расценить это как игру случая, особенно если преимущество в смертности в итоге не поддерживается данными первичной конечной точки и, в худшем случае, стать причиной отказа в регистрации препарата. Дебаты между Американским агентством по пищевым продуктам и лекарствам (FDA), его консультативным советом и исследователями о карведилоле даёт пример дискуссии, которая может возникнуть [68, 69]. Неожиданной находкой в основных клинических исследованиях стало преимущество в смертности у больных с сердечной недостаточностью, получавших карведилол. Однако первоначально FDA намечалось отказать в одобрении препарата по данному показанию, поскольку смертность не было определена как конечная точка.

Верификация не смертельных компонентов часто требует времени, особенно если вовлечён комитет по оценке конечных точек, что делает мониторинг комбинированных конечных точек менее возможным. К тому же, промежуточный анализ комбинированных конечных точек может переоценить пользу и недооценить риск, особенно если наименее значимые исходы могут быть основанием для раннего прекращения исследования из-за преимущества, связанного с изучаемым способом лечения [70, 71]. Соответственно, регулирующие инстанции не рекомендуют преждевременно прекращать исследование из-за преимущества вмешательства, если только «твёрдый» клинический исход не стал убедительным [2, 66].

6. Выводы и рекомендации

При использовании комбинированной конечной точки можно сделать клиническое исследование более осуществимым, но не гарантирует больший «успех», чем оценка единственного исхода. В исследовании MIRACLE [11] результат анализа комбинированной конечной точки — к счастью для исследователей — оказался чуть лучше, чем заранее определённый уровень статистической значимости, в основном за счёт только одного её компонента (уменьшения частоты возобновления ишемии, требующей госпитализации). В исследовании CAPRICORN (Контроль выживаемости после инфаркта миокарда карведилолом при дисфункции левого желудочка) [72] первичная единственная конечная точка, смертность от всех причин, была изменена в ходе исследования на две первичные конечные точки — смертность от всех причин и суммы общей смертности и госпитализации с сердечно-сосудистым заболеванием. Причина заключалась в более низкой смертности, чем первоначально ожидалось в этом исследовании. Конечные результаты были абсолютно неожиданными: в то время как различия по старой конечной точке, в конце концов, достигли статистической значимости, новая комбинированная конечная точка достоверно не изменилась.

Не существует проблем или есть минимальные проблемы с интерпретацией данных, когда индивидуальные компоненты комбинированной конечной точки гомогенны по клиническому значению. Степень, с которой вмешательство влияет на каждый из них, обычно имеет небольшое значение. Однако, проблемы возникают в случаях, когда индивидуальные компоненты различаются по клинической важности. Как показано ранее, результаты влияния

вмешательства на компоненты комбинированной конечной точки могут различаться [34], что осложняет интерпретацию исследования. Эта проблема усугубляется, когда комбинируются редкая «жесткая» и частая «мягкая» конечные точки [40]. Если клинически более важный компонент встречается очень нечасто, внимание должно быть направлено на индивидуальные составляющие, а не на комбинированную конечную точку. В этих случаях даже более полезно изучать единственный исход, а не комбинированную конечную точку.

С клинической точки зрения, может быть уместным объединять «твёрдые» и «мягкие» конечные точки в единую комбинированную, в тех случаях, когда «мягкие» конечные точки являются клинически важными, демонстрируют надлежащую связь с окончательным исходом заболевания и, как ожидается, подвергнутся уменьшению риска, по величине аналогичному другим компонентам комбинированной конечной точки. Тяжёлая стенокардия, требующая вмешательства, важна для больного. Лабораторный показатель, такой как концентрация креатинина в сыворотки крови у больных с диабетом и нефропатией, напротив, имеет мало оснований для применения, поскольку существует много других факторов, вносящих вклад в смертность у этой группы больных помимо почечной недостаточности [24]. Также не имеет смысла комбинировать смерть и другие конечные точки, если они могут измениться в противоположном направлении, например, при исследовании инвазивных и хирургических вмешательств, от которых можно ожидать увеличения смертности. В этих случаях также более оправдано оценивать единственный исход, что может служить лучшим основанием для принятия клинического решения.

Более чем треть опубликованных исследований, использующих комбинированную конечную точку, включающую смертность, дали положительный результат, хотя компонент, учитывающий смертность не внёс в это никакого вклада [19]. Например, было показано, что ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa уменьшают сумму случаев смерти, инфаркта миокарда и рефрактерной стенокардии, но без снижения смертности и ощутимого влияния на другие компоненты комбинированной конечной точки [19, 73]. Положительный результат в отношении комбинированной конечной точки можно приложить только к совокупности изучавшихся событий [74].

Несколько лекарственных средств было, таким образом, одобрено на основании результатов изучения комбинированной конечной точки, при отсут-

ствии данных о снижении смертности. Например, сердечная недостаточность стала показанием для применения валсартана на основании только уменьшения частоты госпитализаций, входящей в состав комбинированной конечной точки наряду со смертностью [10].

Следующие рекомендации должны помочь оценить значение опубликованных данных с использованием комбинированных конечных точек, особенно включающих смертность в качестве одного из компонентов.

- Необходима тщательная оценка необходимого числа возникших событий в отношении каждой конечной точки и вклада, который вносят индивидуальные компоненты в совокупный эффект. Опубликованные абстракты иногда содержат не адекватные утверждения или выводы. Явно не адекватна констатация «в сравнении с ускоренным введением тканевого активатора плазминогена, первичное стентирование уменьшает смертность, частоту рецидива инфаркта миокарда, инсульта или повторной реваскуляризации целевого сосуда», поскольку смертность в соответствующем исследовании была очень низкой и фактически три смерти в группе стентирования и две смерти в группе тканевого активатора плазминогена внесли вклад в первичную комбинированную конечную точку [75].
- Необходим детальный анализ официальных показаний к препаратам (например, слова, которые используются для официальных показаний, и какой научный базис послужил причиной для того, чтобы было получено одобрение для маркетинга). В исследовании LIFE [9] благоприятное влияние на комбинированную конечную точку, включавшую смерть, инфаркт миокарда и инсульт, было, в основном, обусловлено уменьшением риска смертельного и не смертельного инсульта, что поддерживает только утверждение о пользе в снижении риска инсультов [78].
- Промоционный материал от фармацевтических компаний, производящих лекарства, может не адекватно отражать результаты исследований с использованием комбинированной конечной точки. Необходимо подтверждение, что не сделано неприемлемых утверждений относительно смертности.
- Комбинированная конечная точка может также быть неправильно использована при проведении исследования. Пока исследо-

Таблица 2

Принципиальные требования для использования комбинированной конечной точки в клиническом исследовании

Выбор компонентов конечной точки	Проблемы замысла исследования	Анализ и отчёт
<ul style="list-style-type: none"> • Клиническая значимость • Значение для больного • Биологическое правдоподобие • Чувствительность к влиянию лечения • Более важные компоненты не должны негативно меняться на фоне лечения 	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжение наблюдения всех больных после первого события • Где необходимо: оценка в центральной лаборатории или с участием комитета по конечным точкам 	<ul style="list-style-type: none"> • Анализ «по намерению лечить» для всех рандомизированных больных • Сообщение о событиях, связанных с характером изучаемой патологии • Раздельный анализ всех компонентов комбинированной конечной точки • Адекватное обращение с конкурирующими рисками • Смертность от всех причин предпочтительнее смертности, связанной с определённой причиной

вание продолжается, конечные точки, для которых имеется тенденция к позитивному изменению, могут быть объединены в комбинированную конечную точку, которая в итоге достоверно изменится. По этой причине читатель публикации должен, например, установить, была ли первичная комбинированная конечная точка определена заранее (то есть в предшествующей публикации замысла исследования) или была изменена во время клинического испытания. Если произошло последнее, основания для такого изменения должны быть ясно описаны.

Заключение

Применение комбинированных конечных точек предоставляет некоторые преимущества, такие как большая точность и как следствие меньший размер выборки, что делает клинические исследования более эффективными. К тому же, их использование может иметь смысл для изучения эффектов лечения, когда более, чем один исход является клинически значимым. Сталкиваясь с прогрессивно уменьшающейся частотой неблагоприятных исходов при многих заболеваниях, в частности в кардиологии, мы можем ожидать, что комбинированные конечные точки станут даже более важными в будущем.

Однако, применение комбинированных конечных точек делает необходимым обеспечить достаточную меру уважения, как к необходимым требованиям, так и ограничениям. В табл. 2 представлен обзор принципиальных требований для выбора, изучения и анализа комбинированной конечной точки. По

мнению автора, следует особенно выделить следующие аспекты.

- Все компоненты комбинированной конечной точки должны иметь клиническое значение.
- Должен строго соблюдаться принцип «по намерению лечить», т. е. все рандомизированные больные должны наблюдаться до смерти или планового прекращения лечения и не должны «отсекаться» как «закончившие исследование» после возникновения первого события.
- Все компоненты комбинированной конечной точки необходимо проанализировать раздельно. Важно видеть, все ли индивидуальные конечные точки изменяются в одном направлении, и какой компонент в итоге ответствен за результат.

В будущем было бы желательно улучшить стандарты по проведению и анализу исследований, в которых используется комбинированная конечная точка. Регуляторные руководства, такие как руководство Международной конференции по гармонизации (ICH) E9 по статистическим принципам для клинических исследований [2] не содержат некоторых требований (например, что все больные с первым не смертельным инфарктом миокарда нуждаются в дальнейшем наблюдении и что все компоненты комбинированной конечной точки следует определить как вторичные конечные точки [19]). Заявление CONSORT [77] тоже должно быть дополнено рекомендациями по сообщению результатов исследования с комбинированной конечной точкой. В соответствии с данными *Ferreira-Gonzales и соавт.* [40], треть опубликованных результатов исследований сердечно-сосудистых заболеваний не предоставляют информации о влиянии лече-

ния на все компоненты комбинированной конечной точки.

Следует держать в уме основную цель клинического исследования, в котором используется комбинированная конечная точка: оно должно, в конечном

счёте, решить медицинскую проблему и поддержать принятие клинического решения. Статистическое удобство или невозможность достичь соглашения при изучении отдельного исхода, не являются хорошим основанием для подобного рода исследований.

Литература

1. Neaton JD, Gray G, Zuckerman BD, et al. Key issues in end point selection for heart failure trials: composite end points. *J Cardiac Failure* 2005; 11: 567–75
2. International Conference on Harmonisation. ICH harmonized tripartite guideline E9: statistical principals for clinical trials [online]. Available from URL: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA485.pdf> [Accessed 2007 Jan 23]
3. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960; 23: 56–62
4. American College of Rheumatology. Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328–46
5. Lubsen J, Kirwan B-A. Combined endpoints: can we use them? *Stat Med* 2002; 21: 2959–70
6. Rappaport M. The disability rating and coma/near-coma scales in evaluating severe head injury. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15: 442–53
7. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238–44
8. Chi GYH. Some issues with composite endpoints in clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19: 609–19
9. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003
10. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–75
11. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–8
12. Gerstein HC, Yusuf S, Pogue J, et al. for the DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–105
13. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macro Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–89
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60
15. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, et al. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78: 1532–40
16. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241–9
17. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 846–54
18. Beasley CM, Sutton VK, Hamilton SH, et al. The olanzapine relapse prevention study group: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 582–94
19. Freemantle N, Calvert M, Wood J, et al. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA* 2003; 289: 2554–9
20. Cannon CP. Clinical perspectives on the use of composite endpoints. *Control Clin Trials* 1997; 18: 517–29
21. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 743–51
22. The TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 951–7
23. Torp-Pederson C, Moller M, Bloch-Thomsen P, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999; 341: 857–65
24. Montori VM, Permyner-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, et al. Validity of composite endpoints in clinical trials. *BMJ* 2005; 330: 594–6
25. Lauer MS, Topol AJ. Clinical trials: multiple treatments, multiple end points, and multiple lessons. *JAMA* 2003; 289: 2575–7
26. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–73
27. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349: 675–82
28. Gottlieb SS. Dead is dead: artificial definitions are no substitute. *Lancet* 1997; 349: 662–3
29. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on multiplicity issues in clinical trials. CPMP/EWP/908/99. London, 19 Dec 2002 [online]. Available from URL: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/090899_en.pdf [Accessed 2007 Jan 23]
30. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941–7
31. Echt DS, Liebson PR, Mitchell IB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the cardiac arrhythmia suppression trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781–8
32. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE Trial. *Circulation* 1996; 94: 2793–9
33. Lubsen J. Exercise testing as outcome in congestive heart failure trials: design considerations when interpreting results. *Drugs* 1994; 47: 25–30
34. Pocock SJ. Clinical trials with multiple outcomes: a statistical perspective on their design, analysis, and interpretation. *Control Clin Trials* 1997; 18: 530–45
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13
36. McGuire DK, Califf RM. Diabetes and cardiovascular disease: current opinions and future directions. *Am Heart J* 1999; 138 (5 Pt 1): S327–9
37. FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Draft guidance for

- industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. April 2005 [online]. Available from URL: http://www.fda.gov/cder/Guidance/6592_dft.pdf [Accessed 2007 Jan 23]
38. Johnson JR, Williams G, Pazdur R, et al. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1404–11
 39. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomized trials 1: endpoints and treatments. *Lancet* 2005; 365: 1591–5
 40. Ferreira-Gonzalez I, Busse JW, Heels-Ansdell D, et al. Problems with the use of composite endpoints in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2007; 334: 786–8
 41. Yudkin JS. The DREAM trial [comment]. *Lancet* 2006; 368: 2049–50
 42. Nissen SE. The DREAM trial [comment]. *Lancet* 2006; 368: 2049
 43. Hallstrom AP, Litwin PE, Weaver WD. A method of assigning scores to the components of a composite outcome: an example from the M1 TI trial. *Control Clin Trials* 1992; 13: 148–55
 44. Neaton JD, Wentworth DN, Rhame F, et al. Considerations in choice of a clinical endpoint for AIDS clinical trials. *Stat Med* 1994; 13: 2107–25
 45. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Gen Psychiatry* 2000; 57: 481–9
 46. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140–50
 47. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72
 48. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–65
 49. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on data monitoring committees: EMEA/CHMP/EWP/5872/03. London, 27 Jul 2005 [online]. Available from URL: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203_en.pdf [Accessed 2007 Jan 23]
 50. FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) and Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Draft guidance for clinical trial sponsors. On the establishment and operation of clinical trial data monitoring committees. 2001 Nov [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/clindatmon.pdf> [Accessed 2007 Jan 23]
 51. The Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia (TRIM) Study Group. A low molecular weight, selective thrombin inhibitor, inogatran, vs heparin, in unstable coronary artery disease in 1209 patients: a double-blind, randomized, dose-finding study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1416–25
 52. Naslund U, Grip L, Fischer-Hansen J, et al. The impact of an end-point committee in large multicentre, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur Heart J* 1999; 20: 771–7
 53. Mahaffey KW, Roe MT, Dyke CK, et al. Second Platelet Hb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in a Global Organization Network Trial: misreporting of myocardial infarction end points: results of adjudication by a central clinical events committee in the PARAGON-B trial. *Am Heart J* 2002; 143: 242–8
 54. Mahaffey KW, Harrington RA, Akkerhuis M, et al. Systematic adjudication of myocardial infarction end-points in an international clinical trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 180–6
 55. Skyler JS. PROactive results overstated and misleading. *DOC News* 2005; 2: 4
 56. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, et al. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive). Can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5,238 patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 1647–53
 57. The PROactive Study Executive Committee and Data and Safety Monitoring Committee. PROactive study. *Lancet* 2006; 367: 982
 58. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8
 59. Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *CMAJ* 2001; 165: 1339–41
 60. Skali H, Pfeffer MA, Lubsen J. Variable impact of combining fatal and nonfatal endpoints in heart failure trials. *Circulation* 2006; 114: 2298–303
 61. Lubsen J, Poole-Wilson PA. The DREAM trial [comment]. *Lancet* 2006; 368: 2050
 62. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–102
 63. Lagakos SW. Time-to-event analyses for long-term treatments: the APPROVe Trial. *N Engl J Med* 2006; 355: 113–7
 64. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–57
 65. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481–8
 66. Chen YHJ, DeMets DL, Lan KKG. Monitoring mortality at interim analyses while testing a composite endpoint at the final analysis. *Control Clin Trials* 2003; 24: 16–27
 67. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–55
 68. Fisher LD, Moye LA. Carvedilol and the Food and Drug Administration (FDA) approval process: an introduction. *Control Clin Trials* 1999; 20: 1–15
 69. Fisher LD. Carvedilol and the Food and Drug Administration (FDA) approval process: the FDA paradigm and reflections on hypothesis testing. *Control Clin Trials* 1999; 20: 16–39
 70. Kleist P. Stopping a trial early for treatment benefit: pros and cons. *Appl Clin Trials* 2007; Jan: 34–7
 71. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NKJ, et al. Randomized trials stopped for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005; 294: 2203–9
 72. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRIC randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–90
 73. Brown DL, Fann CSJ, Chang CJ. Effect of glycoprotein Hb/IIIa inhibitors on individual components of composite endpoints used in clinical trials of un: angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*: 14: 253–8
 74. Freemantle N, Calvert M. Composite and surrogate outcomes in randomization controlled trials. *BMJ* 2007; 334: 75,6–7
 75. Le May MR, Labinaz M, Davies RF, et al. Stenting versus thrombolysis in myocardial infarction trial (STAT). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 985–91
 76. Temple R. Multiple endpoints: statistical framework for clinical decision. Drug Information Association 39 th Annual Meeting; 2003 Jun 15–19 Antonio (TX).
 77. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT state me reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2007; 146: 588–624