

Роль рандомизированных исследований в фармакоэпидемиологии

Галанкин Т.Л.¹, Колбин А.С.^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ

² ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Университет»

Резюме: фармакоэпидемиология – дисциплина, зародившаяся на стыке двух наук: клинической фармакологии и эпидемиологии. Основной акцент фармакоэпидемиологии направлен на постмаркетинговое выявление, анализ и оценку различных эффектов лекарств. Методология заимствована из эпидемиологии и большей частью повторяет различные дизайны обсервационных исследований. Тем не менее, решение некоторых задач может потребовать выполнения экспериментального дизайна, главным отличием которого от клинического рандомизированного исследования будет использование очень большой выборки, включающей все возможные группы пациентов в исследуемой популяции. В статье определяются цели и задачи фармакоэпидемиологии, а также уделяется внимание проблеме проведения больших упрощенных рандомизированных исследований, включающих десятки тысяч участников.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, рандомизация.

Введение

Фармакоэпидемиология (ФЭ) – это наука об изучении эффектов лекарственных средств (ЛС) на популяционном уровне [16]. Термин «эпидемиология» (epi – над, demos – люди, logos – изучение, греч.) в англоязычной литературе означает любые популяционные исследования, ставящие задачей выявление причинно-следственных связей (например, влияние ремней безопасности на смертность в дорожно-транспортных происшествиях). По большому счету вся история регулирования производства, изучения и регистрации лекарств развивалась как ответная реакция на нежелательные явления (НЯ). В значительной степени фармакоэпидемиология выделилась в отдельную отрасль, следуя тому же импульсу. Например, в США первый закон о чистоте пищевых продуктов и лекарств (the Pure Food and Drug Act) был принят в 1906 г. в ответ на масштабные фальсификации и несоответствие заявленному качеству в пищевой и фармацевтической промышленности [16]. Этот год также является годом рождения американской регулирующей организации FDA (Food and Drug Administration).

Основной целью фармакоэпидемиологии является выявление НЯ от приема ЛС. Фармакоэпидемиология значительно отличается от клинической фармакологии, преследующей цель индивидуального подбора фармакотерапии и базирующейся большей частью на знаниях о фармакокинетике и фармакодинамике ЛС. Об-

сервационные методы, используемые при проведении ФЭ исследований, отображены в российских и отечественных источниках литературы [4,5]. В то же время роль рандомизированных исследований (РИ) остается не совсем ясной. Детализация данной проблемы и стала целью настоящей статьи.

Общие вопросы

В большинстве развитых стран для выведения нового лекарства на рынок необходимо предоставить главному регулирующему органу (в Российской Федерации это Министерство здравоохранения) отчеты о проведении доклинических и клинических исследований (КИ). Первую и вторую фазы КИ, как правило, проводят фармакологи или клинические фармакологи. В данные исследования включают небольшое число здоровых добровольцев и добровольцев, имеющих целевое заболевание. Во время этих фаз добывают информацию о фармакокинетике вещества, наличии у него наиболее общих НЯ, а также первичную информацию о его действенности. На основе этих данных оптимизируют режим введения, который будет использован в третьей фазе КИ. Как известно, третья фаза КИ должна включать хотя бы одно рандомизированное исследование (РКИ, randomized clinical trial (RCT)). Набирают от 500 до 3000 человек, даже если эффект вещества можно продемонстрировать и на меньшем количестве пациентов [4]. Это делается для того, чтобы иметь возможность оценки нечастых общих НЯ. Исследование, включающее 3000 пациентов, позволяет зарегистрировать с 95% вероятностью НЯ, встречающиеся с частотой 1 на 1000 случаев. Исследование, проведенное на 500 пациентах, позволит выявить с 95% вероятностью эффект, встречающийся в 6 из 1000 случаев [3,16]. Безусловно, все КИ в настоящее время являются крайне дорогими.

На этом фоне хорошо известны существенные ограничения КИ. Так, по этическим причинам обычно не включают в КИ пожилых пациентов, детей (если ЛС не предназначено именно для этой группы), беременных женщин. Действительно, с точки зрения этики, непозволительно назначать недостаточно изученное ЛС беременной женщине ради эксперимента.

Также значимой проблемой является то, что в КИ включают наиболее гомогенную группу пациентов для того, чтобы снизить вариабельность данных (обеспечивается критериями включения и исключения). В результате, полученные данные с трудом могут

<i>А. Уточнение информации, полученной в клиническом исследовании (КИ)</i>
Повышение точности
Дополнение популяциями, неохваченными в КИ: пожилые, дети, беременные женщины
Взаимодействие с другими ЛС
Использование на фоне сопутствующих заболеваний
Сравнение с аналогами
<i>Б. Новая информация</i>
Обнаружение новых эффектов:
Редкие эффекты
Отдаленные эффекты
Выведение ЛС из организма
Случаи передозировки
Экономическая отдача
<i>В. Общий вклад</i>
Пере проверка безопасности ЛС
Исполнение этических и правовых обязательств

Таблица 1. Вклад фармакоэпидемиологии в профиль лекарственного средства.

быть перенесены на всю популяцию людей, что снижает обобщающую валидность (general izability) исследования. Результаты КИ нельзя переносить на лиц, получающих другие лекарства, употребляющих психоактивные вещества, биологические добавки, страдающих сопутствующей патологией.

В то же время именно ФЭ позволяет оценить эффект лечения и у данных групп лиц. Собрать данные в наблюдательном исследовании о беременной женщине, которой уже было прописано определенное ЛС врачом в силу некоторых обстоятельств, является вполне этичным. Примером может служить постмаркетинговое выявление осложнений (в т.ч. повлекших за собой смерть) со стороны сердечно-сосудистой системы и верхних дыхательных путей у пациентов, принимавших тимолол, зарегистрированный в качестве глазных капель [6,13]. Объяснение достаточно простое: на домаркетинговой стадии пациенты, имевшие сердечно-сосудистые и бронхологические заболевания, не включались в КИ, а на других добровольцах таких осложнений не выявлялось.

Наконец, фармакоэпидемиология позволяет проводить сравнение эффективности и токсичности нового средства с уже имеющимися аналогами на рынке. Подобные исследования не требуются для регистрации ЛС, а потому не проводятся во время КИ, за исключением тяжелых заболеваний, исключающих применение плацебо. Надо заметить, что в целом в КИ отдается предпочтение сравнению не со стандартной терапией, а с плацебо [2]. Во-первых, потому что эффективность (действенность) ЛС в таком случае проще показать. Во-вторых, на этой стадии исследований невозможно предсказать, насколько новое лекарство будет сравнимо по эффективности со стандартной терапией. В третьих, исследование, не обнаружившее отличий между новым средством и стандартной терапией, не дает строгих гарантий того, что изучаемое лекарство по эффективности превзойдет плацебо. Возможно, исследованию просто не хватило статистической мощности, чтобы показать, что эффект нового лекарства уступает стандартной терапии.

Кроме перечисленного, ФЭ исследования позволяют получать и принципиально новую информацию о ЛС, например, о частоте редких НЯ (таких как агранулоцитоз), или о частоте отсроченных НЯ (например, повышение риска развития аденокарциномы влагалища и шейки матки через 20 лет после внутриматочного применения диэтилstilбестрола) [12]. Фармакоэпидемиология позволяет получить данные о том, как врачи выписывают лекарство, а пациенты используют его в реальности – информация, сложно-

прогнозируемая на стадии КИ. Также, в силу отлаженного мониторинга, на стадии КИ почти никогда не происходят случаи передозировки ЛС. Поэтому их оценка целиком ложится на плечи фармакоэпидемиологов. Наконец, постмаркетинговое исследование ЛС позволяет определить его фармакоэкономический профиль. Основные тезисы о вкладе фармакоэпидемиологии в исследование ЛС изложены в таблице 1.

Большие упрощенные рандомизированные исследования в фармакоэпидемиологии

Несмотря на то, что в большинстве случаев фармакоэпидемиология полагается на наблюдательные исследования (когортные, кросс-секционные, «случай-контроль» и др.), в ряде случаев возникают задачи, решить которые позволяют только большие рандомизированные контролируемые исследования [16]. Рандомизированные исследования являются золотым стандартом при необходимости доказать эффективность нового лекарства во время КИ. Тем не менее, ничто не запрещает использовать этот дизайн и для оценки риска НЯ. В таком случае необходимо увеличить выборку с 500-3000 пациентов (обычное КИ) до десятков тысяч человек. Причина расширения выборки заключается в том, что на постмаркетинговом этапе нас интересует выявление редких и очень редких НЯ. Кроме того, разнородность пациентов в популяции, в отличие от строго отобранной гомогенной выборки, используемой в КИ, значительно увеличит разброс данных. Такое исследование носит название большого упрощенного рандомизированного исследования (БУРИ, Large Sample Trial (LST)) и позволяет не только выявлять абсолютные инцидентные риски для редких событий, но и сравнивать относительные риски НЯ между собой.

Оценка относительного риска невозможна в КИ в силу недостаточного размера выборки и того факта, что в КИ зачастую сравнение проводят с плацебо, а не с аналогами. Но и для наблюдательных исследований оценка низкого относительного риска (менее 2,0) проблематична, потому что вызывает сомнения в наличии каузальной связи с ЛС. Выраженность связи в эпидемиологии очень важна: так, высокий риск (более 5,0) почти исключает возможность искажения такой выраженной связи конфаундерами (несбалансированными третьими факторами), чего нельзя сказать о риске, близком к единице. Таким образом, для оценки низких абсолютных и относительных рисков требуется рандомизированное исследование, но с гораздо большей статистической мощностью, чем в КИ.

Еще одним неразрешимым препятствием для наблюдательных исследований является конфаундинг показателя (confounding by indication). Конфаундинг показателя возникает в том случае, если пациенты получают разное лечение на основании разного риска возникновения у них НЯ [15]. Например, антибиотики из группы резерва назначают клинически более тяжелым пациентам. Соответственно, наблюдательное исследование покажет, что «смертность от антибиотиков резерва более высока, чем от стандартных антибиотиков». Естественно, такой вывод будет ошибочным. На практике во время наблюдательного исследования оказывается довольно сложно делать поправку на тяжесть состояния больного, поэтому естественным выходом является использование рандомизации.

Цель рандомизации – сбалансированное распределение в двух (и более) группах конфаундеров, таких как пол, возраст, клинический центр и др., в т.ч. и неучтенных конфаундеров. Если рандомизация проводится успешно и все конфаундеры оказываются равномерно распределенными между группами, можно утверждать, что их влияние на конечные точки также окажется сбалансированным. Таким образом, анализ рандомизированных субъектов не требует учета поправок на конфаундеры, в частности, на конфаундинг назначения. Размер выборки в таком исследовании будет зависеть от гомогенности популяции. Чем более разнород-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014, Издательство ИРБИС. Все права защищены. This article has been downloaded from <http://pharmacoeconomics.ru>. Not for commercial use. To order the reprints, please send request on info@irbis-1.ru. Copyright © 2014, IRBIS Publishing House. All right reserved.

ной является популяция, тем больших размеров потребуется выборка для того, чтобы достигнуть уравнивания всех возможных конфаундеров.

С одной стороны, рандомизированное исследование отличается от наблюдательных исследований сложностью сбора данных (физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, использование персональных опросников самочувствия и др.). С другой стороны, анализ этих данных отличается удивительной прямолинейностью, в отличие от сложных регрессионных алгоритмов, используемых в наблюдательных исследованиях. Но, как уже было сказано, с обобщением полученных результатов во всей популяции могут возникнуть определенные сложности в силу использования критериев включения и исключения, ограничивающих вариабельность пациентов в выборке.

В тоже время, широкое использование рандомизированных дизайнов в постмаркетинговом исследовании ограничивают два фактора: 1) незитичность рандомного назначения пациентам потенциально токсичного ЛС; 2) стоимость и сложность такого исследования. Проблема решается с помощью максимального упрощения дизайна и использования эпидемиологических методов отслеживания участников и сбора информации.

Особенности большого упрощенного рандомизированного исследования

БУРИ является лучшим выходом в том случае, если полный контроль за конфаундерами в наблюдательном исследовании не представляется возможным, а количество собираемой информации может быть сведено к минимуму. Примером может быть исследование эффективности вакцины против полиомиелита, проведенное Джонасом Солком в начале 1950-х гг., включившее в общей сложности 1,8 млн детей и сотни тысяч волонтеров во всех штатах Америки [7,8].

Насколько упрощенным должен быть сбор информации в подобных исследованиях? Пожалуй, самым простым вариантом может быть сбор лишь данных о смертности [17]. Однако, как правило, нас интересуют менее тяжелые показатели токсичности ЛС, в таком случае в протокол исследования рекомендуется включать только несколько значимых показателей [11]. Примером мониторируемого события может стать госпитализация по причине желудочно-кишечного кровотечения у детей, принимающих ибупрофен. Но БУРИ вряд ли станет реализуем, если исследователь захочет оценить частоту всех возможных НЯ ибупрофена у детей.

Статистическая мощность такого исследования будет зависеть от количества наблюдаемых событий на протяжении всего исследования. Таким образом, адекватная мощность будет достигнута при достаточной инцидентности отслеживаемого события, большой выборке и при длительном наблюдении. Сбор информации будет представлять лишь данные о конечных точках и основных демографических показателях. Условие рандомизации исключает необходимость сбора данных даже о потенциальных конфаундерах. Методом сбора информации может стать рассылка писем или телефонное интервьюирование непосредственно пациента-участника исследования. Для этого данные, собираемые в БУРИ, должны быть максимально объективны: легко определяться, выявляться и запоминаться. Например, госпитализация в связи с желудочно-кишечным кровотечением. Участники исследования вряд ли будут помнить более специфичные причины госпитализации, но они будут помнить сам факт госпитализации, название клинического центра и приблизительную дату, что позволит исследователю запросить соответствующую медицинскую документацию. Данные, для сбора которых требуется заполнение пациентами личностных опросников, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные анализы, сделают проведение БУРИ невозможным. Другими источниками данных могут стать электронные медицинские реестры (если участники исследования являются

Исходные данные:
<ul style="list-style-type: none"> • Назначение нестероидных противовоспалительных средств ассоциировано с повышенным риском желудочно-кишечного кровотечения и патологией почек у взрослых • В 1989 г. суспензия ибупрофена была одобрена на территории США для детей по назначению врача • Для того чтобы одобрить безрецептурное использование лекарства, необходимо было провести оценку нежелательных явлений в детской популяции • Конфаундинг назначения ибупрофена детям с более тяжелой патологией был достаточно значим
Вопрос: существует ли связь между употреблением ибупрофена и повышенным риском серьезных, но редких нежелательных явлений?
Подход: выполнено БУРИ ибупрофена на 84 000 детей, страдавших лихорадкой, в возрасте 12 лет и младше
Результат: риск редких СНЯ (случаи госпитализации по поводу желудочно-кишечного кровотечения, острой почечной недостаточности, анафилаксии и синдрома Рейе) не отличался в группах детей, получавших ибупрофен и ацетаминофен (парацетамол).
Сильные стороны:
Большой размер выборки позволил оценить редкое событие. Рандомизация эффективно сбалансировала конфаундеры, в т.ч. конфаундинг по показанию
Слабые стороны:
<ul style="list-style-type: none"> • Использование стандартного лечения (ацетаминофен) делает невозможным оценку токсичности ибупрофена по сравнению с плацебо • Так как использование ибупрофена было ограничено длительностью лихорадки, это исследование не дает оценки риска при длительном использовании ибупрофена

Таблица 2. Оценка риска кратковременного назначения ибупрофена детям [14].

ся подписчиками большой медицинской организации) или базы национальных статистик. Конечно, такое исследование может ответить лишь на ряд ограниченных вопросов и не сможет затронуть все аспекты безопасности применения ЛС. В качестве примера БУРИ можно привести оценку риска кратковременного назначения ибупрофена детям (см. табл. 2) [14].

Несмотря на то, что БУРИ стоит гораздо дешевле в пересчете на каждого пациента, чем классическое КИ, общая его стоимость достаточно велика. Это означает, что БУРИ имеет смысл проводить только в случае явной необходимости получения достоверных данных о серьезных рисках. Незначительные явления (головная боль, тошнота и др.), вероятно, могут показаться весьма важными, с точки зрения пациента, но вряд ли окупят стоимость БУРИ. Риск преждевременной смерти, инвалидизации, госпитализации и т.п. – вот те события, которые окупают затраты на проведение БУРИ.

При проведении БУРИ важным является соблюдение всех этических норм. В англоязычной терминологии существует понятие искреннего незнания (genuine uncertainty), которое означает что исследователю доподлинно неизвестно, какое из рандомизируемых назначений окажется более полезным для пациента (лекарство или плацебо, лекарство или стандартная терапия) [10]. В случае если у исследователя есть все основания полагать, что стандартная терапия окажется более эффективной или, наоборот, новое лекарство будет более полезным его пациенту, дальнейшее проведение исследования будет считаться незитичным. Например, если ЛС в середине исследования убедительно показывает

превосходство над стандартной терапией, исследование завершают досрочно и назначают новое средство всем пациентам. В обратной ситуации всех переводят на стандартную терапию. Несмотря на то, что в БУРИ производится оценка не эффективности, а токсичности нового средства, этот принцип полностью применим и здесь. Исследование этически проводить только до тех пор, пока у исследователя сохраняется искреннее незнание о разнице в токсичности между тестируемым ЛС и стандартной терапией (или плацебо).

Практикующему же врачу в конечном итоге необходимо получить комплексную оценку одновременно и желательных, и нежелательных явлений лекарства. Например, если антиэстрогенное ЛС тамоксифен может улучшать выживаемость после рака груди, но за это пациентки будут расплачиваться повышенным риском эндометриального рака, то разрешить вопрос о преобладании того или иного эффекта у тамоксифена снова поможет только БУРИ [9].

Проблемы БУРИ. Статистическое взаимодействие

Статистическое взаимодействие (statistical interaction или effect modification) между ЛС и отдельными характеристиками пациентов может сделать результаты БУРИ неинтерпретируемыми. Другими словами, перед тем как начинать планировать БУРИ, необходимо убедиться, что выраженность эффекта ЛС будет сравнима во всех подгруппах пациентов. Некоторая вариабельность эффекта в подгруппах, конечно, вполне приемлема, но не до такой степени, чтобы эффект полностью менял свое направление. Так как в БУРИ будет собираться минимум данных, на стадии анализа станет невозможным отделить такие подгруппы друг от друга. Если исследователю и удастся найти признак-модификатор, он не сможет быть уверенным в сбалансированном распределении конфаундеров в выделенных post-hoc подгруппах, так как рандомизация была проведена только для основных групп. Это означает, что если на стадии планирования исследования ожидается статистическое взаимодействие некоторых факторов и эффекта терапии, следует уделить этому дополнительное внимание, например, запланировать стратифицированную рандомизацию вместо обычной. Правда, в таком случае дизайн исследования может перестать быть упрощенным.

Двойное ослепление позволит устранить систематическую ошибку выявления (detection bias). Ослепление возможно только в случае, если лекарство не воспроизводит какой-то весьма специфический эффект, по которому его можно отличить (тошнота, изменение пульса и т.д.). В таком случае ослепление можно сохранить, если сравнивать ЛС не с плацебо, а со стандартной терапией, имеющей сходные эффекты.

БУРИ в большой степени зависит от кооперативности пациентов в популяции. Практика показывает, что наибольшую отдачу можно получить, если в качестве участников набирать людей, имеющих близкое отношение к медицине (врачи, средний медицинский персонал и т.д.).

Заключение

Ряд экспертов выносят ФЭ за рамки клинической фармакологии, в самостоятельную дисциплину, хотя многие продолжают считать ФЭ существенным разделом клинической фармакологии. Основной целью ФЭ остается выявление неизвестных эффектов ЛС (желательных и нежелательных), которые по разным причинам не были выявлены при КИ [1]. Таким образом, основным местом приложения ФЭ является пострегистрационный этап жизненного цикла лекарства. Выделяют несколько методов проведения ФЭ исследований: описательные исследования (описание случаев, исследование серии случаев, изучение долговременных тенденций) и аналитические исследования (исследования «случай-контроль», когортные исследования) [4].

Особый интерес вызывают рандомизированные исследования, так называемые БУРИ. Следует еще раз отметить, что БУРИ – это многоцентровое исследование, включающее группу главных исследователей, координационный центр по сбору данных и сеть верховочных пунктов. Для облегчения набора пациентов и достижения высокой обобщаемости результатов критерии включения и невключения необходимо делать максимально щадящими. Упрощенное информированное согласие следует подписывать в трех экземплярах: один остается у исследователя, второй – у пациента, третий направляется в координационный центр. Набор участников может проводиться и через интернет с условием технического обеспечения анонимности. Рандомизацию следует проводить только после того, как участник был включен в исследование, для того чтобы иметь возможность контролировать системную ошибку, связанную с отказом пациента от участия в исследовании после того, как он догадался, какое именно лечение ему было назначено.

Кроме этого, перед рандомизацией пациентам можно предложить небольшой предварительный курс терапии для того, чтобы оценить их комплаентность. Удаление пациентов с низкой комплаентностью во время предварительного курса в последующем снизит процент выбывания пациентов из основного исследования. Во время предварительного курса можно назначить плацебо, стандартную терапию или тестовое ЛС – по усмотрению исследователя. Естественно, что такой подход снизит обобщаемость получаемых данных.

Так как выбывание пациентов из исследования может быть несбалансированным и вести к систематической ошибке (например, выбывают только самые тяжелые пациенты), исследователю придется приложить все усилия, чтобы довести до конца исследования всех участников. Даже 20 000 пациентов не смогут предоставить валидной информации по исследуемому вопросу, если они составляют лишь половину от тех, кто был рандомизирован в исследовании изначально. Для поддержания интереса участников в исследовании следует разработать систему регулярной доставки лекарств, писем, напоминаний, извещений, календарей.

Выводы и рекомендации

БУРИ является важным инструментом при оценке редких НЯ и наличии конфаундинга назначения. В будущем с увеличением фармакологического рынка потребность в БУРИ будет только повышаться. Особенно это касается лекарств, для которых рассматривается вопрос об их безрецептурном отпуске, так как этическая оценка рисков для таких лекарств всегда более жесткая, чем для тех, которые можно получить только по рецепту врача. Возможности же и объемы БУРИ будут расширяться по мере компьютеризации клиник и стационаров, что позволит автоматизировать доступ к необходимым данным. Масштабность исследования не должна пугать потенциальных заказчиков, так как практика показывает, что тщательное планирование с привлечением квалифицированных специалистов позволяет безошибочно реализовывать даже такие крупные проекты.

Литература:

1. Власов В.В., Ласт Дж.М. и др. Эпидемиологический словарь. 4-е издание. Под редакцией Дж. Ласта; редакция перевода – В. Власов. М., 316 с.
2. Колбин А.С., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод.пособ. М. 2013. 42 с.
3. Мелихов О.Г. Клинические исследования. М. 2000; 200 с.
4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Рачина С.А. Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение. Клиническая фармакология и терапия. 2001; 10 (4): 48-53.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М. 1998; 347 с.

6. Calenda E., Tourrel F. Sinoatrial block induced by timolol eye drops. *Can. J. Ophthalmol.* 2007; 42 (1): 149 p.

7. Dawson L. The Salk Polio Vaccine Trial of 1954: risks, randomization and public involvement in research. *Clin. Trials.* 2004; 1 (1): 122-30.

8. Francis T. Jr., Korn R., Voight R. et al. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials: summary report. *Am. J. Public. Health.* 1955; 45: 1-50.

9. Fisher B., Costantini J.P., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1998; 90: 1371-88.

10. Gray R., Clarke M., Collins R., et al. Making randomized trials larger: a simple solution? *Eur. J. Surg. Oncol.* 1995; 2: 137-9.

11. Hasford J. Drug risk assessment: a case for large trials with lean protocols. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 1994; 3: 321-7.

12. Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N. Engl. J. Med.* 1971; 284: 878-81.

13. Kaiserman I., Fendyur A., Vinker S. Topical beta blockers in asthmatic patients-is it safe? *Curr Eye Res.* 2009; 34 (7): 517-22.

14. Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA.* 1995; 273: 929-33.

15. Slone D., Shapiro S., Miettinen O.S. et al. Drug evaluation after marketing. A policy perspective. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90: 257-61.

16. Strom B.L., Kimmel S.E., Hennessy S. Textbook of Pharmacoepidemiology. 2nd edition. Wiley-Blackwell. 2013; 480 p.

17. Yusuf S., Collins R., Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat. Med.* 1984; 3: 409-20.

3. Melihov O.G. Klinicheskie issledovanija. M. 2000; 200 s.

4. Strachunskij L.S., Kozlov S.N., Rachina S.A. Farmakojepidemiologija: osnovnye ponjatija i praktičeskoe primenenie. Kliničeskaja farmakologija i terapija. 2001; 10 (4): 48-53.

5. Fletcher R., Fletcher S., Vagner Je. Kliničeskaja jepidemiologija. Osnovy dokazatel'noj mediciny. Per. s angl. M. 1998; 347 s.

6. Calenda E., Tourrel F. Sinoatrial block induced by timolol eye drops. *Can. J. Ophthalmol.* 2007; 42 (1): 149 p.

7. Dawson L. The Salk Polio Vaccine Trial of 1954: risks, randomization and public involvement in research. *Clin. Trials.* 2004; 1 (1): 122-30.

8. Francis T. Jr., Korn R., Voight R. et al. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials: summary report. *Am. J. Public. Health.* 1955; 45: 1-50.

9. Fisher B., Costantini J.P., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1998; 90: 1371-88.

10. Gray R., Clarke M., Collins R., et al. Making randomized trials larger: a simple solution? *Eur. J. Surg. Oncol.* 1995; 2: 137-9.

11. Hasford J. Drug risk assessment: a case for large trials with lean protocols. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 1994; 3: 321-7.

12. Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N. Engl. J. Med.* 1971; 284: 878-81.

13. Kaiserman I., Fendyur A., Vinker S. Topical beta blockers in asthmatic patients-is it safe? *Curr Eye Res.* 2009; 34 (7): 517-22.

14. Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA.* 1995; 273: 929-33.

15. Slone D., Shapiro S., Miettinen O.S. et al. Drug evaluation after marketing. A policy perspective. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90: 257-61.

16. Strom B.L., Kimmel S.E., Hennessy S. Textbook of Pharmacoepidemiology. 2nd edition. Wiley-Blackwell. 2013; 480 p.

17. Yusuf S., Collins R., Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat. Med.* 1984; 3: 409-20.

References:

1. Vlasov V.V., Last Dzh.M. i dr. Jepidemiologičeskij slovar'. 4-e izdanie. Pod redakcijej Dzh. Lasta; redakcija perevoda. M., 316 s.

2. Kolbin A.S., Zyrjanov S.K., Belousov D.Ju. Osnovnye ponjatija v ocenke medicinskih tehnologij: metod. posob. M. 2013. 42 s.

ROLE OF RANDOMIZED TRIALS IN PHARMACOEPIDEMIOLOGY

Galankin T.L.¹, Kolbin A.S.^{1,2}

¹ *The first St. Petersburg State Medical University named after Academician Pavlov*

² *Saint Petersburg State University*

Abstract: pharmacoepidemiology has recently evolved into a self-dependent post-marketing discipline from clinical pharmacology, borrowing its methodology and analytical tools from epidemiology. The article describes the goals of pharmacoepidemiology and provides introduction to randomized designs in post-marketing drug research by the example of large simple trials.

Key words: pharmacoepidemiology, large simple trials.