

Сигнал из испытания SEAS о возможности увеличения частоты рака при применении комбинации эзетимиб – симвастатин проверен на большем материале проводимых в настоящее время испытаний.

Результаты SEAS и метаанализа данных о раке из трех испытаний эзетимиба.

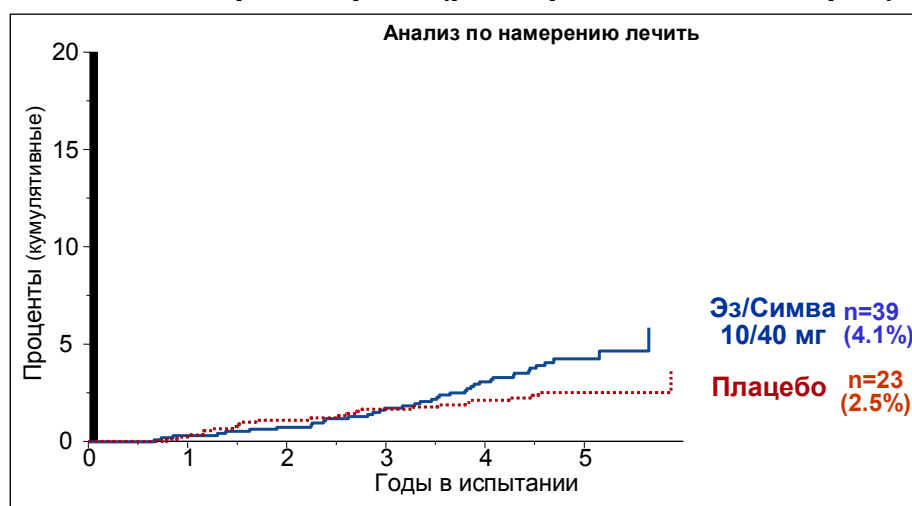
См. также [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#).

В испытании комбинированного препарата симвастатина и эзетимиба SEAS, проведенном на больных с аортальным стенозом, частота возникновения рака в группе активного вмешательства оказалась большей, чем в контрольной группе (таблица 1, рис. 1) [1]. Этот факт породил серьезную обеспокоенность медицинской общественности и стал основанием для выполнения анализа данных о частоте возникновения рака в проводимых в настоящее время крупных испытаниях эффективности комбинации эзетимиб – симвастатин. Результаты этого анализа и SEAS были одновременно опубликованы в журнале Ланцет [1, 2].

Таблица 1.
SEAS. Частота рака в группах активного лечения и плацебо [1].

	Плацебо (N = 929)	Симвастатин плюс эзетимиб (N = 943)	P
Возникновение рака	70 (7.5)	105 (11.1)	0.01
Повторный рак	5 (0.5)	3 (0.3)	
Новый рак	65 (7.0)	102 (10.8)¶	0.01
Новый рак после начала эзетимиба	65 (7.0)	101 (10.7)	0.01

SEAS. Смерть от рака (рак, приведший к смерти)



Отношение рисков: 1.67
 P=0.05 без поправок
 P=0.06 с коррекцией (Log-rank continuity correction)

Rossebø AB et al. NEJM 2008; 359: 1343

Рис. 1

Обоснование SEAS.

Аортальные стеноз довольно част у пожилых людей и связан с повышенным риском сердечнососудистой смерти и инфаркта миокарда. Изменения створок аортального клапана при нем носят воспалительный характер и близки к атеросклеротическим. Факторы риска аортального стеноза совпадают с обычными факторами риска атеросклероза. Соответственно довольно давно возникло предположение, что гиполипидемическая терапия, в частности применение статинов, может благоприятно повлиять на прогрессирование изменений аортального клапана и прогноз при этом заболевании. В ряд небольших исследований были получены данные, соответствующие этой гипотезе.

Сочетание статина с эзетимибом, препятствующим всасыванию холестерина в кишечнике, дало возможность достигать выраженного снижения холестерина липопротеинов низкой плотности, не прибегая к высоким дозам статина. Для удобства использования комбинации был создан комбинированный препарат, содержащий эзетимиб и представитель группы статинов симвастатин. Эта

комбинация была применена в испытании SEAS.

Материал и результаты SEAS представлены на рис. 2-5.

SEAS: характеристика испытания

- Рандомизированное
- Двойное слепое
- Контролируемое плацебо
- Многоцентровое
- Плацебо/диета 4 недели – вступительная фаза (run-in)
- Симвастатин 40 мг + эзетимиб 10 мг или плацебо
- Медиана продолжительности: 4.5 года (минимум 4 года)

Критерии включения

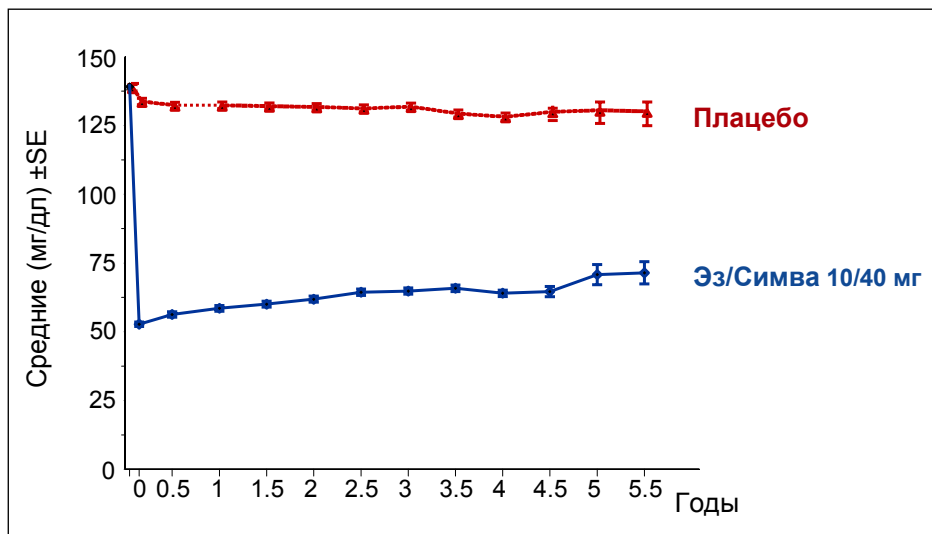
Мужчины и женщины, возраст 45 - 85 лет
Без симптомов
Клапанный аортальный стеноз:
Утолщение аортального клапана по ЭЭхоКГ
Doppler jet velocity ≥ 2.5 - ≤ 4.0 m/sec
Нормальная систолическая функция левого желудочка

Rossebø AB et al. NEJM 2008; 359: 1343

Рис. 2

SEAS: Изменения холестерина липопротеинов низкой плотности

Анализ по намерению лечить



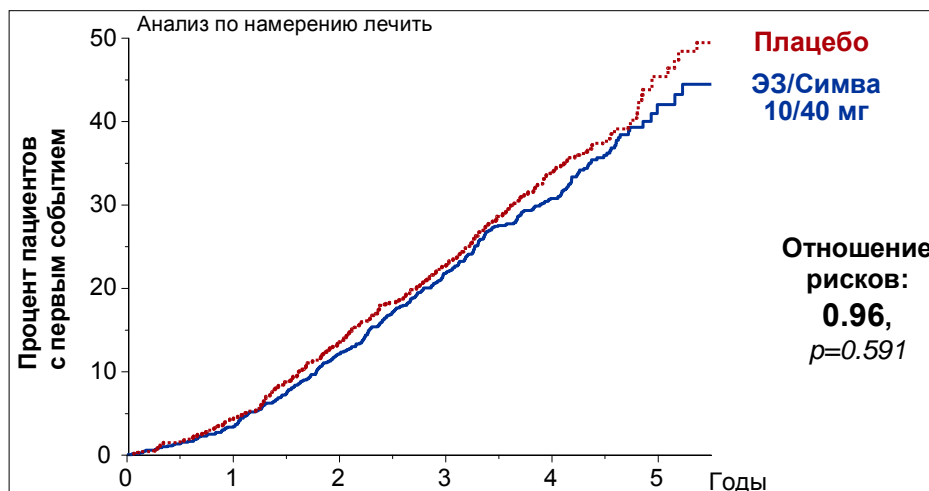
Rossebø AB et al. NEJM 2008; 359: 1343

Рис. 3

SEAS: первичная конечная точка

- основное сердечнососудистое (СС) событие:

СС смерть, операция по поводу аортального стеноза, застойная СН вследствие прогресса аортального стеноза, нефатальный ИМ, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, госпитализация из-за нестабильной стенокардии, негеморрагический инсульт

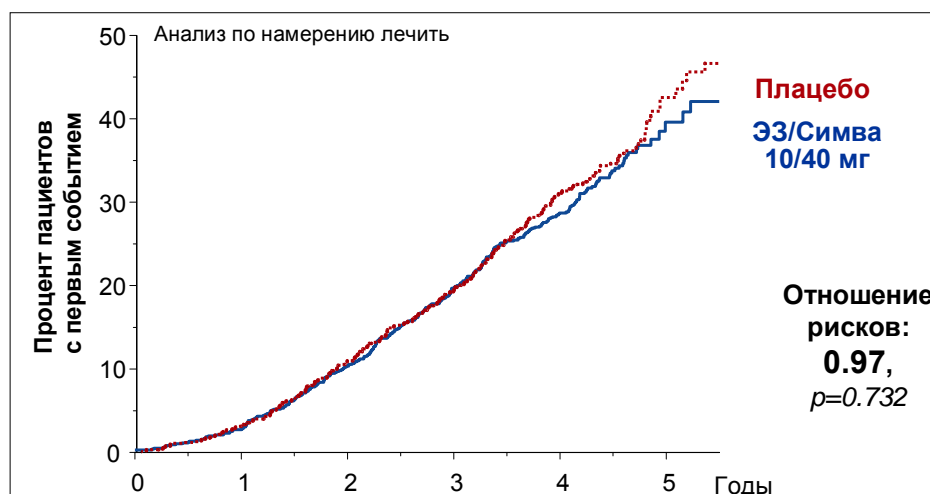


Rossebø AB et al. NEJM 2008; 359: 1343

Рис. 4.

SEAS: Вторичная конечная точка: События, связанные с аортальным клапаном

(операция по поводу аортального стеноза (протезирование), застойная СН вследствие прогресса аортального стеноза, сердечнососудистая смерть)



Rossebø AB et al. NEJM 2008; 359: 1343

Рис. 5.

Заключение резюме публикации SEAS.

«Симвастатин и эзетимиб не уменьшили [не повлияли на] составной исход – комбинацию событий, связанных с аортальным клапаном, и ишемических событий у больных аортальным стенозом. Эта терапия уменьшила частоту возникновения ишемических сердечнососудистых событий, но не событий, имеющих отношение к стенозу аортального клапана».

Резюме статьи R. Peto и соавт.

“Анализ данных о раке из трех испытаний эзетимиба [2]”.

«Предпосылки

Терапия статинами в течение 5 лет существенно снижает холестерин липопротеинов низкой плотности, и за пятилетний период приводит к уменьшению частоты сердечнососудистых событий. Испытание Симвастатин и Эзетимиб при Аортальном Стенозе (SEAS) дало основание для предположения, что добавление эзетимиба к терапии статином может увеличить частоту возникновения рака.

Методы.

Мы сравнили результаты явившегося основанием для выдвижения гипотезы анализа (анализа, генерирующего гипотезу) частоты рака в испытании эзетимиба в сочетании с симвастатином (SEAS) у 1873 пациентов (средняя продолжительность наблюдения после того, как были начаты эзетимайб или плацебо, 4.1 года) с проведенным для проверки этой гипотезы анализом (анализом, проверяющим гипотезу) данных о раке из двух проводимых в настоящее время испытаний этого режима: Исследования защиты сердца и почек (SHARP) с 9264 больными (средний срок средняя продолжительность наблюдения 2.7 года), и Международного испытания эффективности Виторина (IMPROVE-IT) к настоящему моменту с 11353 пациентами (средняя продолжительность наблюдения 1 год).

Результаты.

В испытании SEAS распределение к приему эзетимайба ассоциировалось с увеличением любого впервые возникшего рака (101 случай в группе активного лечения и 65 в контрольной группе) нескольких локализаций. В SHARP и IMPROVE-IT, вместе взятых, не было общего избытка рака (313 случаев в группах активного лечения, 326 – в группах контроля, отношение рисков 0.96, 95% доверительный интервал 0.82-1.12, $p = 0.61$) и не было достоверного избытка рака какой-либо отдельной определенной локализации.

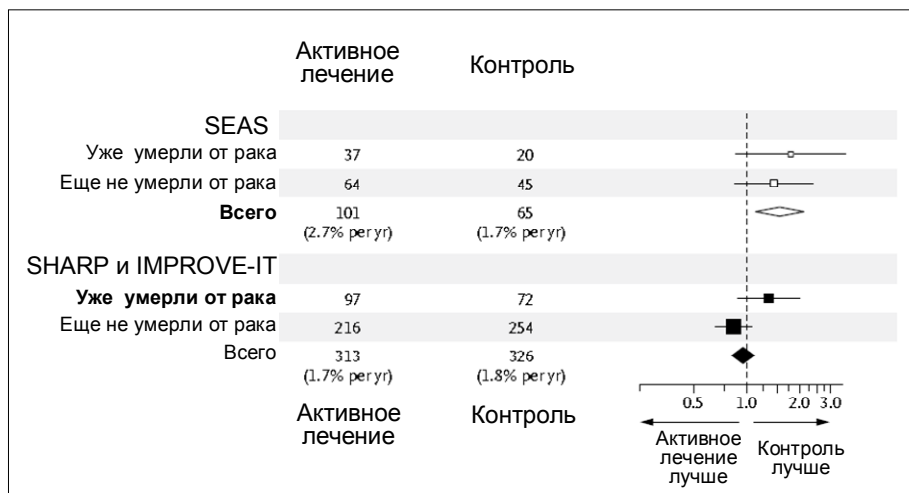
Среди больных, распределенных к эзетимибу, было больше, хотя и недостоверно больше, случаев смерти от рака (97 против 72 в контрольной группе, $p = 0.07$) (рис. 6). Но было меньше, хотя и недостоверно меньше, других случаев рака (216 против 254 в контрольной группе; $p = 0.08$).

Не было указаний на тенденцию к изменению отношений рисков возникновения рака или смерти от рака с увеличением продолжительности наблюдения (рис. 6, 8).

Выводы.

Имеющиеся результаты этих трех испытаний не предоставляют свидетельств какого либо нежелательного влияния эзетимиба на частоты рака. Более длительное Наблюдение большей продолжительности позволит более надежно определить соотношение рисков и достоинств [применения комбинации эзетимиба и симвастатина]».

Относительный риск рака в SEAS и в SHARP+IMPROVE-IT в зависимости от исхода



Rossebø AB et al. NEJM 2008; 359: 1343

Рис. 6.

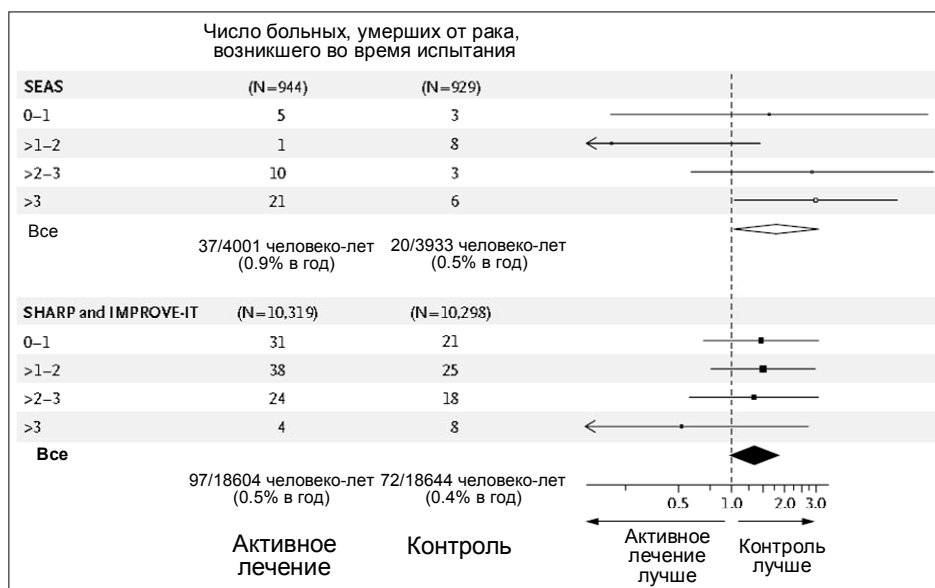
Относительный риск возникновения рака в SEAS и SHARP+IMPROVE-IT и год возникновения



Rossebø AB et al. NEJM 2008; 359: 1343

Рис. 7.

Относительный риск смерти от рака в SEAS и SHARP+IMPROVE-IT и год возникновения рака



Rossebø AB et al. NEJM 2008; 359: 1343

Рис. 8.

Некоторые положения обсуждения публикации [2].

«В каждый момент времени выполняется множество клинических испытаний новых лекарств при различных состояниях и в этих испытаниях рутинно мониторируют не только исходы (события), на которые, как ожидается, может повлиять испытуемое лекарство, но также и многие исходы (события), которые не связаны с испытываемыми вмешательствами. Каждый год это мониторинг может генерировать многие тысячи анализов ассоциаций между лечением и не связанными с ним исходами. На основании только случайности могут возникать многие условно достоверные (статистически значимые) ассоциации (например, с $p < 0.01$ или даже $p < 0.001$) некоторых лекарств с некоторыми исходами, которые обманчиво предполагают пользу или вред (как это случилось с терапией статинами). Учитывая это, к результатам испытаний со значениями p , которые указывают на неожиданный риск, нужно относиться не как к достаточному свидетельству наличия риска, а только как к находке, порождающей предположение (генерирующей гипотезу), которое должно быть проверено статистиче-

ски независимыми данными, предпочтительно основанными на гораздо большем числе имеющих к соответствующим исходам».

«Предшествующие крупномасштабные рандомизированные испытания показали, что существенное снижение ХС ЛНП при применении различных режимов статинов само по себе не ассоциируется с каким либо достоверным действием на частоты рака в течение примерно 5 лет лечения и наблюдения. При добавлении эзетимиба к терапии статином была выдвинута неожиданная гипотеза, что общая частота возникновения рака может возрасти примерно на 50% (причем почти половина этого избытка может проявиться в первые 2 года после начала изучаемого лечения). Эта гипотеза выдвинута в результате дополнительного анализа, так как общая частота возникновения рака не была заранее определена ни как первичный, ни даже или как вторичный исход в испытании SEAS. Совместно проверяющие гипотезу испытания SHARP и IMPROVE-IT предоставили почти в 4 раза больше информации о частоте возникновения рака, чем явившееся основанием для возникновения гипотезы (сгенерировавшее гипотезу) испытание SEAS. При анализе SHARP и IMPROVE-IT, так же, как и всех трех испытаний вместе) не выявлено достоверного избыточного возникновения ни рака в целом, ни рака какой-либо специфической локализации, и не было обнаружено признаков тенденции к появлению этого избытка с увеличением продолжительности лечения и наблюдения».

«При изолированном рассмотрении наблюдение, что среди больных, получавших эзетимиб в SHARP и IMPROVE -IT было больше (хотя и недостоверно больше) случаев смерти от рака, может быть основанием для озабоченности. Однако, как и в случае с вновь диагностированным раком, не было избытка смертей от какого-либо специфического типа рака. Более того, число других (т.е. не приведших к смерти во время исследования) случаев рака было меньшим, хотя и недостоверно, в группах активного лечения по сравнению с контрольными».

ми группами».

«Отмеченная в SHARP и IMPROVE –IT тенденция к тому, что относительные риски смерти от рака, и рака, еще не приведшего к смерти, были противоположными по направлению, не является хорошим свидетельством в пользу маловероятной гипотезы, что испытывавшееся лечение быстро влияет на риск смерти от рака, но не на частоту его возникновения. Это совершенно новая гипотеза, и она не является гипотезой, выдвинутой на основании испытания SEAS (напротив, данные испытания SEAS ее не подтверждают)».

«Таким образом, имеющиеся в настоящее время результаты не предоставляют надежных указаний на какое либо нежелательное влияние на рак добавления эзетимиба к терапии статином».

Литература.

1. Rossebo A.B., Pedersen T.R., Boman K., et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008; 359: 1343-1356.
2. Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med 2008; 359: 1357-1366.

См. также [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#).

Подготовлено Н.А.Грацианским.

Размещено 04.10.2008