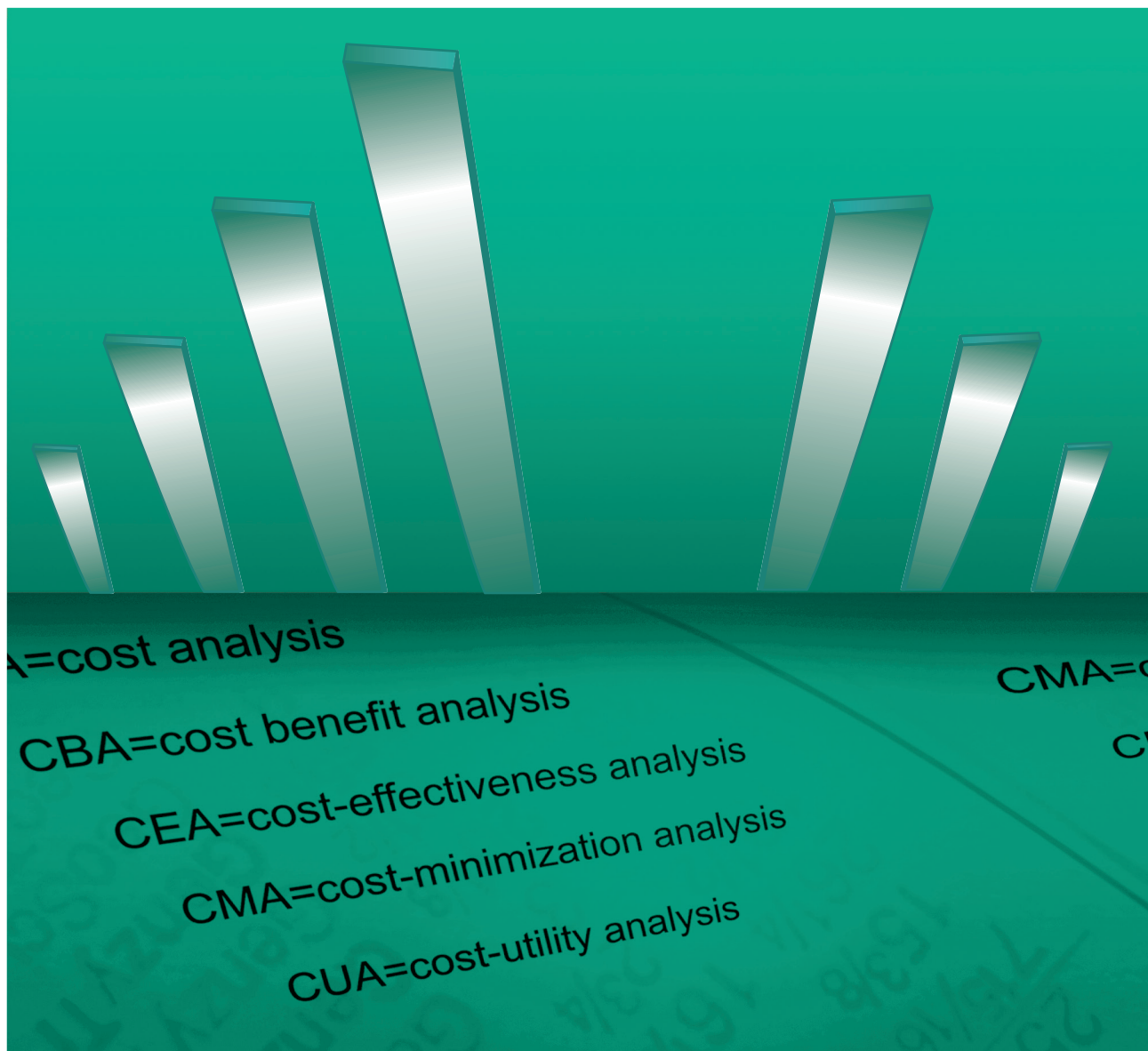


# Фармакоэкономика

Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология



## FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology

2020 Vol. 13 No1

[www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)

- Диагностика вируса, вызывающего COVID-19, методом ПЦР в реальном времени
- Фармакоэкономическая эффективность химиотерапии злокачественных новообразований бронхов и легкого
- Лекарственное обеспечение и оценка технологий здравоохранения во Франции

№1  
Том 13  
Информационно-репринт  
2020

# Громкое опровержение показало только правдивость опровергаемого: статья Торшина И.Ю., Громовой О.А., Кобалавы Ж.Д. «О репрессиях $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины» (2019)

Котеров А.Н.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМ БА России (ул. Живописная, д. 46, Москва 123182, Россия)*

*Для контактов: Котеров Алексей Николаевич, e-mail: govovilga@inbox.ru*

Названная работа [1] выполнена в резко полемическом, обвиняющем и опровергающем стиле, что предполагает глубокое знание оппонентами всех аспектов затрагиваемого. Я не читал весь материал, поскольку оказалось вполне достаточным проглядеть резюме, результаты авторского метаанализа на рис. 4 и заключение. Вскользь видно, что авторы обвиняют выполнивших Кокрейновский систематический обзор по омега-3-жирным кислотам при первичной и вторичной профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы (Abdelhamid A. S. et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease) [2] в не имеющих отношение к делу или не полностью имеющих такое отношение моментах, например: «Игнорирование основ фармакологии, биохимии и эпидемиологии с одновременным использованием шаблонных моделей мышления» [1].

Если бы авторы полемической статьи, изложенной в столь замысловатом стиле, сами достаточно знали основы клинической эпидемиологии и ее истории, то им бы стало ясно, что никакая, скажем, «биохимия» здесь ни при чем; по крайней мере, не играет определяющей роли. «Биологическое правдоподобие» не является ведущим и не может определять целесообразность выборок для эпидемиологических анализов и доказательной медицины. Попытки основывать клинические решения на лабораторных данных и на биологическом правдоподобии имели столь плачевные последствия в прошлом, что этот подход, приводивший к десяткам тысяч, если не более, жертв (ссылки всегда можно представить), устарел еще лет 60–80 назад.

Выполненный Торшиным И. Ю. и соавт. по данным [2] метаанализ (рис. 4, с. 104 в их статье [1]) показал, на деле, подтверждение этими авторами именно отсутствия эффекта, но уже для той выборки работ, которая им представляется наиболее однородной и приемлемой в медико-биологическом и эпидемиологическом аспектах. OR (отношение шансов), равно как и RR (относительный риск), соответствующие полученному снижению риска на 5%, по всем канонам эпидемиологии представляют собой отсутствие эффекта (ignorable): RR=0.9–1.2 (Monson R. R., 1980; 1990). Отсылаю к соответствующему обзору [3] по грациям риска, который доступен. Это, конечно, для описательных эпидемиологических исследований, не для рандомизированных контролируемых испы-

таний (англ. “randomized controlled trials” – RCT), тем не менее авторам явно будет полезно ознакомиться с тем, что же в исследованиях на людях называют заслуживающими доверия эффектами.

В материале [2] и критикующей его публикации [1] авторов на деле имеется аналогия с нерандомизированными и описательными исследованиями: дело в том, что, согласно Кокрейновскому первоисточнику [2], многие работы имели недостаточное «ослепление» (маскировку распределения), равно как и не всегда удовлетворительную рандомизацию. В статье Торшина И.Ю. и соавт. вовсе не рассматривается «ослепление» в использованной ими выборке работ для метаанализа, во всяком случае, термины «ослепление» и «маскировка» в тексте не найдены.

Что же касается методов рандомизации, то рассуждения авторов демонстрируют, что они, по-видимому, не слишком знакомы с этим; вот удивительная цитата (полужирный шрифт – выделено мной) [1]:

**«Аномалия VI. Чрезмерное акцентирование воображаемой важности «генерации последовательности случайных чисел». Авторы текста [2] уделяют гипертрофированное внимание упоминанию этого мелкого технического соображения в тексте той или иной публикации по оценке эффектов  $\omega$ -3 ПНЖК, тем самым придавая этому ничтожному моменту статус чуть ли не основного критерия «качества» биомедицинского исследования. Простейший здравый смысл, однако, подсказывает, что просто «генерация случайных чисел» не может сама по себе сколько-нибудь повышать качество биомедицинских исследований».**

Если бы авторы, помимо здравого смысла (в котором они тоже, судя по всему, не весьма сильны – это утверждение вполне можно подкрепить), имели бы некие представления о методах, используемых в доказательной медицине, то они бы знали, что как раз к этой методологии, которая была разработана с трудом, методом проб и ошибок (к рандомизации путем случайных чисел, то есть полной независимости от смещений за счет исследователей), мировая клиническая эпидемиология шла лет 100 (было чередование испытуемых, деление их по числам или дню недели поступления, по годам рождения, по номерам клиник и пр.; все это подвержено смещениям отбора – это псевдо-рандомизация).

И в результате появилось считающееся главной вехой основания RCT исследование эффекта стрептомицина при туберкулезе (1946–1948), которое именно тем и знаменито, что ввело в клинические испытания истинно независимую ни от кого рандомизацию (по генерированию случайных чисел), теоретически убрав чрезвычайно серьезный *bias* отбора вследствие субъективизма исследователей [4–6].

В тексте статьи при беглом проглядывании видны еще перлы, свидетельствующие о недостаточном знакомстве и с проблемами, и с методологиями (либо как бы пребывание в иной исследовательской сфере), но вряд ли целесообразно на них здесь останавливаться (впечатляют, скажем, рассуждения о «геномных данных пациентов» применительно к анализируемому в статье эффекту). Возможно, будет целесообразно рассмотреть эти моменты, если авторы решат вступить в последующую дискуссию против как бы очевидного.

Самое же главное: в таких исследованиях, где множество возможных уклонов (*bias*) и вмешивающихся факторов (*confound*), где высок фоновый уровень показателя и его спонтанных флуктуаций, просто неприлично рассуждать о наличии эффекта при  $RR=0,95$ , да еще для столь мультифакториальных патологий, как сердечно-сосудистые. Эксперименты на людях – это не эксперименты на линейных животных, для которых, впрочем, снижение эффекта на 5% в большинстве случаев будет являться тоже сомнительным.

Здесь следует отметить, что в резюме статьи [1] назван показатель OR – отношение шансов, в то время как в соответствующем

фрагменте текста на с. 104 указывается RR – относительный риск. Имеется также смысловое и значимое несоответствие русскоязычного и англоязычного рефератов («...на каждые 1 г/сут»; “by 1 g/day” – это две большие разницы, и правильно, судя по всему, отнюдь не по-русски).

В целом можно сказать, что агрессивный критический настрой авторов и их попытка учесть массу второстепенных моментов для отрицания послужили сильным подтверждением отсутствию эффекта у тех жирных кислот. Если с таким настроем и напором не получили, по сути, ничего (по канонам эпидемиологии и доказательной медицины), то это многого стоит.

И надо все-таки быть осторожнее в выражениях: вдруг кто-то переведет текст Кокрейновскому сотрудничеству? Что там подумают о российских авторах вообще, увидев несоответствие столь интересных заявлений и выражений об «аномалиях» полученному, опять же, отсутствию эффекта?

В конце статьи [1] упоминается исключение Питера Гётше (дат. P. Gøtzsche) в 2018 г. из Кокрейновского сотрудничества Скандинавии, одним из основателей которого этот исследователь являлся в 1990-х гг. Исключение произошло отнюдь не из-за того, что он отрицал отсутствие эффектов вследствие жульничества и плохого качества мировых RCT, а вследствие его отрицания притянутых за уши и недоказанных эффектов с целью продвижения опасных и/или бесполезных продуктов фармы. Весь дух и материал известной монографии П. Гётше [7] показывают, что он вряд ли бы согласился с рассуждениями и выкладками авторов публикации [1].

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобалава Ж.Д. О репрессиях  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2019; 12 (2): 91–114. DOI: <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114>.
2. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S. et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 7: CD003177. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003177.pub3>.
3. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019; 64 (4): 5–17. DOI: [https://doi.org/10.12737/article\\_5d1adb25725023.14868717](https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717).

#### REFERENCES:

1. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Zh.D. Concerning the repressions of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidence-based medicine. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019; 12(2): 91–114 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114>.
2. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S. et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 7: CD003177. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003177.pub3>.
3. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al. Strength of association. Report 1. Graduation of relative risk. *Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost' ('Medical Radiology and Radiation Safety'*. Mos-

4. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *Brit. Med. J.* 1948; 2 (4582): 769–782. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4582.769>.
5. Doll R. Controlled trials: the 1948 watershed. *Brit. Med. J.* 1998; 317 (7167): 1217–1220. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1217>.
6. Chalmers I. UK Medical Research Council and multicentre clinical trials: from a damning report to international recognition. *J. R. Soc. Med.* 2013; 106(12): 498–509. DOI: <https://doi.org/10.1177/0141076813510452>.
7. Гётше П. Смертельно опасные лекарства и организованная преступность: как большая фарма коррумпировала здравоохранение. Пер. с англ. Л.Е. Зиганшиной. М. 2016; 464 с.

- cow. 2019. 64 (4): 5–17. (In Russ.) DOI: [https://doi.org/10.12737/article\\_5d1adb25725023.14868717](https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717).
4. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *Brit. Med. J.* 1948; 2 (4582): 769–782. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4582.769>.
5. Doll R. Controlled trials: the 1948 watershed. *Brit. Med. J.* 1998; 317 (7167): 1217–1220. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1217>.
6. Chalmers I. UK Medical Research Council and multicentre clinical trials: from a damning report to international recognition. *J. R. Soc. Med.* 2013; 106(12): 498–509. DOI: <https://doi.org/10.1177/0141076813510452>.
7. Gøtzsche P.C. Deadly Medicines and Organised Crime: How Big Pharma Has Corrupted Healthcare. London: Radcliffe Publishing. 2013; 310 p.

#### Сведения об авторе:

Котеров Алексей Николаевич – д.б.н., зав. лаб. отдела радиационной эпидемиологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. ORCID ID: [orcid.org/0000-0001-0700-7624](https://orcid.org/0000-0001-0700-7624). E-mail: [govorilga@inbox.ru](mailto:govorilga@inbox.ru).

#### About the author:

Alexey N. Koterov – Dr Sci Biol, Laboratory Head, Department of Radiation Epidemiology, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency. ORCID ID: [orcid.org/0000-0001-0700-7624](https://orcid.org/0000-0001-0700-7624). E-mail: [govorilga@inbox.ru](mailto:govorilga@inbox.ru).