

Оценка эффективности и безопасности лекарственной терапии

С.А. Бабанов, д.м.н., кафедра профессиональных болезней и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», РФ

В настоящее время чрезвычайно актуальной является проблема клинически рационального и экономически обоснованного применения лекарственных средств.

Количество лекарственных средств, имеющих в распоряжении врачей, измеряется десятками и даже сотнями тысяч. Особенно быстро оно возросло за последние годы: еще 20-30 лет назад 60-80% применяющихся в настоящее время препаратов не были известны или не использовались [1-12].

Бывший главный редактор *British Medical Journal* Р. Смит раскритиковал политику медицинских журналов в плане участия в рекламных кампаниях по продвижению лекарственных средств: «Для фармацевтической компании положительный отзыв или сообщение об успешных клинических испытаниях гораздо предпочтительнее, чем тысячи страниц рекламы, поэтому фирмы зачастую тратят миллионы долларов на перепечатку таких материалов в профильных журналах всего мира. А издания без колебаний публикуют результаты оплаченных исследований, удобных для фирм-производителей. При этом подобные публикации достаточно редко приводят результаты, отражающие негативные стороны продукции тех или иных компаний».

Для увеличения прибыли фармацевтические компании предпринимают разнообразные попытки воздействовать на медицинское сообщество и пациентов. Фарм-производители активно работают с медицинскими ассоциациями, оказывают постоянное информационное давление на интернов, курсантов различных форм последипломного обучения, преподавателей медицинских и фармацевтических вузов, поскольку экономически выгоднее работать с группами лиц, предопределяющих медицинскую практику будущего [1, 2, 4-8].

Рациональное, т. е. подходящее для данного больного, экономичное, эффективное и безопасное использование лекарственных средств зависит от уровня профессиональной подготовки специалиста, источников получения информации, умения критически осмысливать предлагаемую информацию, а также от личностных качеств врача, наличия тенденции к выработке стереотипов в назначении лекарств или некритичному (порой стимулируемому фармкомпаниями) предпочтению новинок на фармацевтическом рынке.

В Международном кодексе медицинской этики (Лондон, 1949; Сидней, 1968; Венеция, 1983) задекларировано: «Врач должен быть честным во взаимоотношениях с пациентами и коллегами и бороться с теми из своих коллег, кто проявляет некомпетентность или замечен в обмане» [5].

Важнейшая роль в отборе наиболее эффективных лекарственных средств принадлежит доказательной медицине (evidence-based medicine) – разделу медицинской науки, основанному на доказательствах, предполагающему поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение полученных данных для использования в интересах больных. Термин впервые был предложен в 1990 г. группой канадских ученых из Университета Мак-Мастера в г. Торонто. Ведущий специалист по доказательной медицине в Российской Федерации, председатель Российского отделения Кокрановского сотрудничества В.В. Власов использует определение доказательной медицины D.L. Sackett и соавт. (1997): «Доказательная медицина – сознательное использование лучших существующих сведений при лечении конкретного больного». Основная цель внедрения принципов доказательной медицины в практику здравоохранения – оптимизация качества оказания медицинской помощи с точки зрения безопасности, эффективности, стоимости и других значимых факторов. Международное медицинское сообщество говорит о доказательной медицине как об одном из методических следствий новой фундаментальной науки, которая в крупных университетах обозначается как клиническая эпидемиология. Существует ряд информационных ресурсов, в том числе и международных ассоциаций, по доказательной медицине. Например, международная сеть (International Clinical Epidemiology Network, INCLEN) объединяет 54 института из 24 стран (www.inclen.org/faculty/).

Основой современной доказательной медицины является Кокрановское сотрудничество – международная организация, целью которой является поиск и обобщение достоверной информации о результатах медицинских вмешательств. Составление систематических обзоров – весьма трудоемкая работа, требующая совместных усилий исследователей. В 1973 г. английский эпидемиолог А. Кокран (A. Cochrane) составил первый систематический обзор, а в 1992 г. открыт первый Кокрановский центр в г. Оксфорде (Великобритания).

Кокрановское сотрудничество – организация, созданная в 1992 г. Дж. Чалмерсом (J. Chalmers), – в настоящее время представляет собой сеть взаимодействующих центров в различных странах и насчитывает около 3 тыс. организаций-участников. Цель Кокрановского сотрудничества – создать исчерпывающий регистр всех рандомизированных клинических исследований, необходимых для составления систематических обзоров. Кокрановские центры облегчают работу по составлению систематических обзоров по отдельным областям клинической медицины и системы здравоохранения в целом. Условием сотрудничества является публикация в Кокрановской базе данных систематических обзоров, распространяемых также на компакт-дисках (The Cochrane Database of Systematic reviews, 1995) и в сети Интернет.

Для обеспечения единой методологической основы и единого электронного формата обзоров создана Кокрановская электронная библиотека: разработано специальное программное обеспечение – программа RevMan. Завершенные обзоры и протоколы обзоров, а также информация, полученная от подразделений организации, регулярно пересылаются в главную базу данных Кокрановского сотрудничества, из которой отбираются обзоры и информация о деятельности ассоциации для публикации в электронной библиотеке. Входящая в эту библиотеку Кокрановская база данных систематических обзоров (Cochrane Database of Systematic Reviews, CDSR) содержит уникальное собрание полных вариантов систематических обзоров, которые характеризуются не только высокими методологическими стандартами, но и постоянным обновлением материала при появлении новой доказательной информации и в ответ на конструктивную критику. При поиске в Кокрановской библиотеке лучше всего использовать ключевые слова текста и медицинских предметных рубрик (MeSH). Это необходимо, поскольку многие обзоры и рефераты не индексируются по системе MeSH. Структура Кокрановской библиотеки позволяет просмотреть словарь MeSH и произвести поиск по следующему плану: пациент, вмешательство, сравнение. Учитывая размеры полных вариантов обзоров, представленных в Кокрановской библиотеке, желательно помещать между словами маркеры расстояния – *near* (в пределах одного предложения) или *next* (рядом); в противном случае поисковая система может отобрать статьи по другой тематике.

При оценке достоверности информации можно полагаться на мнения экспертов, авторитетные руководства и справочники, однако это не всегда надежно из-за так называемого эффекта запаздывания – перспективные терапевтические методы внедряются в практику спустя значительное время после получения доказательств их эффективности. С другой стороны, информация в учебниках, руководствах и справочниках зачастую устаревает еще до публикации, а возраст проводящего лечение опытного врача отрицательно коррелирует с эффективностью лечения (D.L. Sackett et al., 1991).

В настоящее время в мире ежегодно публикуется около 2 млн статей, не считая книг и материалов многочисленных конференций. Необходимость синтеза информации, представленной в виде обзора литературы по той или иной проблеме, очевидна. В этой ситуации чисто описательный подход к синтезу информации, имеющий место в несистематических или качественных обзорах

литературы, не всегда оправдан. В таких исследованиях возникает большая вероятность β -ошибки (ложное утверждение об отсутствии значимого различия между эффективностью сравниваемых методов лечения, когда на самом деле они различаются). Классическим примером расхождения результатов описательного обзора литературы и ее систематического анализа (количественного анализа, или метаанализа) является публикация утверждения лауреата Нобелевской премии профессора Л. Полинга о снижении заболеваемости простудными заболеваниями в результате применения аскорбиновой кислоты. Впоследствии этот вывод не был подтвержден результатами соответствующего метаанализа.

Доказательный анализ медицинской литературы относится к важному разделу деятельности врача-клинициста. Следствием такого подхода к подбору, чтению и анализу медицинских публикаций является корректная профессиональная деятельность врача. Для этого, во-первых, необходимо строго ограничить круг обязательно читаемой литературы. Сказанное относится как к бумажным, так и к электронным изданиям. Существует понятие релевантной публикации, т. е. публикации, посвященной изучаемой проблеме. Среди обилия журналов и книг по медицине имеется своеобразное ядро изданий, в котором сосредоточена основная масса публикаций по конкретной теме. Это ядро нужно обязательно читать. Так, по любой специальности, как правило, ежегодно издается определенное количество высококачественных рецензируемых медицинских журналов. Далее публикации распределяются по другим изданиям по закону Г. Бредфорда, согласно которому $n_1 : n_2 : n_3 = 1 : (1a) : (1a)^2$; где 1 – число статей в журналах, входящих в ядро, а – константа, равная 5. Следовательно, если количество основных журналов составляет 15, то круг журналов с релевантными статьями будет рассеиваться следующим образом: 15:75:5625. Отсюда следует вывод, что, кроме ядерных, остальные журналы можно только просматривать либо пользоваться альтернативными источниками информации.

Во-вторых, необходимо выработать в себе правило четко разграничивать оригинальную информацию и вторичную, вспомогательную, и отдавать предпочтение первой.

В-третьих, любое научное сообщение должно быть четко структурировано: это признак высокой культуры автора и, возможно, ценности публикации. Стандартная структура научного сообщения должна иметь следующие разделы: «Введение», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение», «Выводы», «Литература». Современные научные журналы требуют обязательной подробной рубрикации научных сообщений.

В-четвертых, следует максимально широко использовать электронные средства, в частности Интернет, электронные базы данных, компакт-диски, для доступа к информации.

В-пятых, необходимо активно посещать научные форумы, конференции, съезды и уделять внимание не только докладываемым материалам, но и личности докладчика, его умению ориентироваться в рассматриваемом вопросе. Это поможет в дальнейшем составить собственное мнение о ценности его публикаций в медицинских изданиях.

Для оценки результатов проводимых исследований в настоящее время используется метаанализ (статистические методы для объединения и обобщения результатов нескольких оригинальных исследований). Однако необходимо помнить, что некорректный метаанализ может привести к ошибочным результатам. Кроме метаанализа, в оценке медицинской информации используются систематические обзоры [8, 9].

Клинические испытания лекарственных средств

Вероятно, именно ошибки в планировании исследований и анализе их результатов, а порой фальсификации последних стали причиной ряда катастроф, связанных с выпуском токсических препаратов, например раствора сульфаниламида в этиленгликоле (1937), а также

талидомида (1961), который назначали в качестве седативного средства на ранних сроках беременности. В 1962 г. талидомид был запрещен для медицинского применения. Спустя десятилетия, в 1998 г., талидомид получил одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для использования при лечении лепры; в настоящее время проводят клинические испытания этого препарата для терапии множественной рефрактерной миеломы и глиомы [4].

При токсикологических доклинических исследованиях устанавливают характер и выраженность возможного повреждающего воздействия препаратов на экспериментальных животных. В этих исследованиях выделяют три этапа: изучение острой токсичности вещества при однократном введении; определение хронической токсичности соединения (повторные введения препарата на протяжении 1 года, а иногда и более); установление специфической токсичности препарата — онкогенности, мутагенности, эмбриотоксичности, включая тератогенное действие; алергизирующие свойства, а также способности вызывать лекарственную зависимость [5, 7].

Изучение повреждающего действия исследуемого препарата на организм экспериментальных животных позволяет определить, какие органы и ткани наиболее чувствительны к данному веществу и на что следует обратить особое внимание при клинических испытаниях. Однако нельзя забывать, что данные экспериментально исследования на животных не гарантируют безопасность препарата для человека.

Каждое лекарственное средство проходит четыре фазы (этапа) клинических исследований.

Фаза I. Первый опыт применения нового активного вещества у человека. Чаще всего исследования проводятся с участием добровольцев (взрослых здоровых мужчин). Главная цель — решить, стоит ли продолжать работу над новым препаратом, и, если удастся, установить дозы, которые будут использоваться у пациентов во время II фазы клинических испытаний. В ходе этой фазы исследователи получают предварительные данные о безопасности нового препарата и впервые описывают его фармакокинетику и фармакодинамику у человека. Иногда невозможно провести исследования I фазы у здоровых добровольцев из-за токсичности данного препарата (при лечении онкологических заболеваний, СПИДа). В этом случае проводятся нетерапевтические исследования с участием пациентов с данной патологией в специализированных учреждениях.

Фаза II. Обычно это первый опыт применения препарата у пациентов с заболеванием, для лечения которого предполагается использовать данное лекарственное средство. Эта фаза делится на IIa и IIb. Фаза IIa — это терапевтические пилотные исследования (pilot studies), полученные в них результаты обеспечивают оптимальное планирование последующих исследований. Фаза IIb — более обширные исследования у пациентов с заболеванием, которое является основным показанием к назначению нового лекарственного средства. Главная цель — доказать эффективность и безопасность препарата. Результаты этих исследований (pivotal trials) служат основой для планирования исследований III фазы.

Фаза III. Многоцентровые испытания с участием больших (и, по возможности, разнообразных) групп пациентов (в среднем 1–3 тыс. человек). Основная цель — получение дополнительных данных о безопасности и эффективности различных форм препарата, о характере наиболее частых нежелательных реакций и т. п. Чаще всего клинические исследования этой фазы — двойные слепые контролируемые рандомизированные, а условия исследований максимально приближены к реальной рутинной медицинской практике. Данные, полученные в клинических исследованиях III фазы, являются основой для создания инструкций по применению препарата и для решения о его регистрации Фармакологическим комитетом. Рекомендация к клиническому применению в медицинской практике считается обоснованной, если новый препарат:

- более эффективен, чем известные препараты аналогичного действия;
- обладает лучшей переносимостью, чем известные препараты (при одинаковой эффективности);
- эффективен в тех случаях, когда лечение известными препаратами безуспешно;
- более выгоден экономически, имеет более простую методику лечения или более удобную лекарственную форму;
- при комбинированной терапии повышает эффективность существующих лекарственных средств, не увеличивая их токсичности.

Фаза IV. Исследования проводятся после выведения препарата на рынок с целью получить более подробную информацию о длительном применении в различных

группах пациентов и при различных факторах риска и т. д. и таким образом более полно оценить стратегию применения лекарственного средства. В исследовании принимает участие большое количество пациентов, что позволяет выявить ранее неизвестные и редко встречающиеся нежелательные явления.

Если лекарственное средство собираются применять по новому, еще не зарегистрированному показанию, то для этого проводятся дополнительные исследования, начиная с фазы II. Наиболее часто на практике проводят открытое исследование, при котором врачу и больному известен способ лечения (исследуемый препарат или препарат сравнения). При испытании простым слепым методом больной не знает, какой препарат он принимает (это может быть плацебо); при использовании двойного слепого метода об этом не осведомлены ни больной, ни врач — только руководитель испытания располагает информацией в полном объеме. В современном клиническом исследовании нового лекарственного средства участвуют четыре стороны: спонсор исследования (чаще всего это компания-производитель), монитор (контрактная исследовательская организация), врач-исследователь, пациент.

Если врачи будут знать, какое средство получает конкретный пациент, они непроизвольно могут давать оценки лечению в зависимости от своих предпочтений. Применение слепых методов повышает достоверность результатов клинического испытания, устраняя влияние субъективных факторов. Если больной знает, что он получает новое лекарство, то эффект терапии может быть связан с успокоением, удовлетворенностью фактом получения лучшего лечения из возможных.

Плацебо — препарат, заведомо не обладающий терапевтическими свойствами. Считается, что серьезное изучение эффектов плацебо началось в США во время Второй мировой войны. Фронтным госпиталям не хватало обезболивающих и наркотических средств. Убедившись, что инъекция физиологического раствора обладает эффектом практически аналогичной выраженности, что и инъекция морфина, анестезиолог Г. Бичер (H. Beecher) с группой коллег из Гарвардского университета приступил к изучению этого феномена. В 1955 г. он подытожил свои наблюдения в статье «Сильнодействующее плацебо», где утверждал, что плацебо может вызывать значительные физиологические изменения, включая объективные эффекты в органах-мишенях, которые могут быть более выраженными, чем вследствие сильного фармакологического воздействия.

Большой энциклопедический словарь дает такое определение плацебо: «Лекарственная форма, содержащая нейтральные вещества. Применяют для изучения роли внушения в лечебном эффекте какого-либо лекарственного вещества, в качестве контроля при исследовании эффективности новых лекарственных препаратов. Замечено, что плацебо-реагирующие больше среди экстравертов (т. е. лиц, чувства которых направлены вовне). Такие пациенты тревожны, зависимы, эмоционально лабильны, отличаются высоким уровнем согласия, готовы сотрудничать с врачами. В то же время плацебо-нереагирующие чаще встречаются среди интровертов (людей, направленных внутрь себя), недоверчивых и подозрительных. Негативные плацебо-эффекты носят название ноцебо. Если пациент знает, какие побочные действия имеются у препарата, то в 77% случаев они возникают у него, когда он принимает плацебо. Вера в тот или иной эффект может обусловить появление побочного действия».

Согласно комментарию Всемирной медицинской ассоциации к статье 29 Хельсинкской декларации «...применение плацебо оправдано, если это не приведет к повышению риска причинения серьезного либо необратимого ущерба здоровью...», т. е. если больной не останется без эффективного лечения.

Значение впечатления, которое производят на пациента врач и проводимые им манипуляции, хорошо известно из истории. Выдающийся врач Г.А. Захарьин (1829–1897) использовал следующую обстановку во время консультаций состоятельных пациентов. После осмотра профессор в одиночестве в специальной затемненной комнате обдумывал диагноз и лечение. В это время в доме должны были соблюдать полную тишину. Впечатление, произведенное на больного и его близких, благоприятно отражалось на результатах лечения и позволяло врачу добиваться поразительных успехов.

Выдающийся русский терапевт XIX в. М.Я. Мудров лечил «специальными» порошками — «золотым», «серебряным», «простым». Названиям соответствовал цвет бумаги, в которую было упаковано средство. Эти порошки оказывали чудодейственные эффекты, излечивали многие болезни. После смерти врача выяснилось, что в их состав входил хорошо перемолотый мел. Восхищение

и радость, с которыми пациенты принимали эти «лекарства», были полезнее самих медикаментов.

Возможны также тройные слепые исследования, когда ни врач, ни пациент, ни организаторы не знают назначенного лечения у конкретного пациента. Термин «полные слепые исследования» предполагает, что все стороны исследования не имеют информации о типе лечения у конкретного больного до завершения анализа полученных результатов.

Рандомизированные контролируемые испытания служат стандартом качества научных исследований эффективности лечения. Для исследования сначала отбираются участники из большого количества пациентов с изучаемым состоянием. Затем их разделяют на две группы, сопоставимые по основным прогностическим признакам. Группы формируются случайным образом (рандомизация) путем использования таблиц случайных чисел, в которых каждая цифра или каждая комбинация цифр имеет равную вероятность отбора. Это означает, что пациенты одной группы будут в среднем обладать теми же характеристиками, что и пациенты другой. Кроме того, до проведения рандомизации следует убедиться в том, что характеристики заболевания, которые значительно влияют на исход, встречаются в экспериментальных и контрольных группах с одинаковой частотой. Для этого надо сначала распределить пациентов по подгруппам с одинаковым прогнозом и только затем рандомизировать их отдельно в каждой подгруппе (стратифицированная рандомизация).

Экспериментальная группа (группа лечения) подвергается вмешательству, которое, как ожидается, будет полезным. Контрольная группа (группа сравнения) находится в точно таких же условиях, как и первая, за исключением того, что ее пациенты не подвергаются изучаемому вмешательству [3–8].

Конечные точки в клинических исследованиях

Для оценки эффективности нового лекарственного средства по результатам клинических исследований могут быть использованы первичные, вторичные и третичные конечные точки. Эти основные показатели оценивают в контролируемых сравнительных исследованиях по результатам лечения по крайней мере в двух группах: основной (больные получают новый способ лечения или новый препарат) и группе сравнения (больные не получают изучаемый препарат или принимают известный препарат сравнения).

Нередко в качестве критериев оценки эффективности вмешательств используют так называемые суррогатные исходы. Под суррогатным исходом в клинических испытаниях понимают лабораторный или выявляемый при физикальном исследовании показатель, заменяющий клинически значимый результат лечения (например, у больных с артериальной гипертензией — снижение артериального давления; при ишемической болезни сердца — снижение концентрации общего холестерина липопротеидов низкой плотности; при сахарном диабете — нормализация содержания глюкозы в крови; уменьшение размеров опухоли в исследованиях, посвященных лечению рака, и т. д.). Полагается, что изменения этих показателей в ходе лечения должны отразиться и на клинически значимом исходе. При этом известно, что косвенные критерии оценки очень редко, а то и вовсе не отражают важные клинические исходы в клинических испытаниях.

В окончательных клинических испытаниях в качестве основного критерия оценки должен использоваться истинный клинический исход — клиническое проявление, которое имеет существенное для больного значение и которого он хотел бы избежать. Исследования, в которых изучаются такого рода клинические исходы, требуют значительных материальных и временных затрат.

Литература

1. Бабанов С.А. Доказательная медицина. Стратегия будущего или новый метод маркетинга? // Здоровоохранение Российской Федерации. — 2007. — № 1. — С. 12–17.
2. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. — М.: МедиаСфера, 2001. — С. 52–60.
3. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. — М.: Медицина, 1985. — 142 с.
4. Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А. Клиническая фармакология. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2008. — 352 с.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А., Астахова А.В. Фармакология и лекарственная терапия. — М.: Эксмо, 2009. — 482 с.
6. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика. — Самара: Сам ГМУ, 2000.
7. Кулес В.Г. Клиническая фармакология. — М.: Эотар-медиа, 2008. — 948 с.
8. Петров В.И., Недогода С.В. Медицина, основанная на доказательствах. — М.: Эотар-медиа, 2009. — 142 с.
9. Флетчер, Р., Флетчер С., Вагнер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 345 с.
10. Sackett D.L., Deeks J.J., Altman D.G. Down with odds ratios! Evidence-Based Medicine 1996; 1: 164–6.
11. Cook R.J., Sackett D.L. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. BMJ 1995; 310: 452–4.
12. Sackett D., Richardson W.S., Rosenberg W., Haynes B. Evidence Based Medicine. London: Churchill Livingstone; 1996.