

УДК 61

ПАРАДИГМА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

С.А. Бабанов, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Бабанов Сергей Анатольевич – e-mail: s.a.babanov@mail.ru

В статье описывается современное понимание доказательной медицины, ее роль и место в современной клинической практике, особенности оценки эффективности лекарственной терапии, принципы проведения клинических испытаний лекарственных средств.

Ключевые слова: доказательная медицина, клинические исследования, медицинская практика.

The article deals with the description of the modern conception of evidentiary medicine, its role and place in the modern clinical practice, the peculiarities of the effectiveness' assessment of medicamental therapy, the principles of carrying out of clinical tests of medicaments.

Key words: evidentiary medicine, clinical researches, medical practice.

В настоящее время в условиях реорганизации, реформирования медицинской помощи населению, в условиях нехватки средств, с одной стороны, и реализации высокотехнологичных проектов в рамках Национального проекта «Здоровье», с другой, остро встает проблема рационального клинически и экономически обоснованного применения лекарственных средств. Количество лекарственных средств, имеющих сейчас в распоряжении врачей, измеряется десятками и даже сотнями тысяч, общее количество имеющихся в разных странах препаратов и различных их комбинаций превышает 200 тысяч. Число лекарственных средств особенно быстро возросло за последние годы. Еще 20–30 лет тому назад 60–80% применяющихся в настоящее время препаратов не были известны или не использовались [1–12].

Бывший главный редактор одного из авторитетнейших изданий British Medical Journal (BMJ) Ричард Смит раскритиковал политику медицинских журналов в плане участия в рекламных компаниях по продвижению тех или иных лекарственных средств: «Для фармацевтической компании положительный отзыв или сообщение об успешных клинических испытаниях гораздо предпочтительнее, чем тысячи страниц рекламы, поэтому фирмы зачастую затрачивают миллионы долларов на перепечатку таких материалов в профильных журналах по всему миру. А журналы без колебаний печатают 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 фармацевтическими компаниями предпринимаются самые разнообразные попытки воздействовать на медицинское сообщество и пациентов. Фармакокомпании активно работают с медицинскими ассоциациями, оказывают постоянное информационное давление на интернов, курсантов различных форм последилового обучения, преподавателей медицинских и фармацевтических вузов – фармацевтическим компаниям экономически выгоднее работать с целыми группами лиц, определяющих медицинскую практику будущего [1, 2, 4–8].

Рациональное использование лекарственных средств, то есть подходящее для данного больного, экономичное, эффективное и безопасное, зависит от уровня профессиональной образованности врача, источников получения информации, умения критически осмысливать предлагаемую информацию, а также от личностных качеств врача: 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) декларировано: «врач должен быть честным во взаимоотношениях с пациентами и коллегами и бороться с теми из своих коллег, которые проявляют некомпетентность или замечены в обмане» [5].

Важнейшая роль в отборе наиболее эффективных лекарственных средств принадлежит доказательной медицине. Доказательная медицина (evidence-based medicine) – это раздел медицины, основанный на доказательствах, предполагающий поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение полученных доказательств для использования в интересах больных (Evidence Based Medicine Working Group, 1993). Термин «evidence-based medicine» впервые был предложен в 1990 г. группой канадских ученых из Университета Мак Мастера в Торонто. Ведущий специалист по доказательной медицине (ДМ) в Российской Федерации, председатель Российского отделения Кокрановского сотрудничества В.В. Власов использует определение доказательной медицины, данное Sakett D.L. et al., 1997: «ДМ – сознательное использование наилучших 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 др. значимых факторов. Международное медицинское сообщество говорит о ДМ как об одном из методических следствий новой фундаментальной науки, которая в крупных университетах обозначается как клиническая эпидемиология. Существует целый ряд информационных ресурсов, в том числе и международных ассоциаций по доказательной медицине. Например, международная сеть (International Clinical Epidemiology Network –INCLIN) объединяет 54 института из 24 стран (www.inclen.org/faculty/). Основой современной доказательной медицины является так называемое Кокрановское сотрудничество – международная организация, целью которой является поиск и обобщение достоверной информации о результатах медицинских вмешательств. Известно, что в 1973 г. английский эпидемиолог Арчи Кокран (Cochrane A.L.) составил первый систематический обзор, в 1992 г. – открыт первый Кокрановский центр в Оксфорде. Составление систематических обзоров – весьма трудоемкая работа, требующая совместных усилий исследователей. Кокрановское сотрудничество – наиболее активная организация, созданная с этой целью в 1992 г. Дж. Чалмерсом (Chalmers J. et al. 1994), в настоящее время насчитывающая около 3000 организаций-участников. Кокрановское сотрудничество действует в виде сети сообщающихся центров в различных странах. Цель Кокрановского сотрудничества – создать исчерпывающий регистр всех рандомизированных КИ, необходимых для составления систематических обзоров. Кокрановские центры облегчают работу всех, кто намерен составлять систематические обзоры по отдельным областям клинической медицины и системы здравоохранения в целом. Условием такого 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 – официальный сайт Российского отделения Кокрановского

сотрудничества: <http://www.cochrane.ru>. Для обеспечения единой методологической основы и единого электронного формата для Кокрановских обзоров создана Кокрановская электронная библиотека. Для этого разработано специальное программное обеспечение – программа RevMap. Завершенные обзоры и протоколы обзоров, а также информация, полученная от подразделений Кокрановского сотрудничества, регулярно пересылаются в главную базу данных Кокрановского сотрудничества, из которой отбираются Кокрановские обзоры и информация о деятельности Кокрановской ассоциации для публикации в Кокрановской электронной библиотеке. Входящая в эту библиотеку Кокрановская база данных систематических обзоров (Cochrane database of Systematic Reviews – CDSR) содержит уникальное по своей полноте 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 были индексированы по системе MeSH. Структура Кокрановской библиотеки позволяет просмотреть словарь MeSH и построить поиск по следующему плану: больной, 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 их публикации, а возраст проводящего лечение опытного врача отрицательно коррелирует с эффективностью лечения (Sackett D.L. et al., 1991). Известно, что 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, имеющей 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 мета-анализа) является публикация вывода лауреата Нобелевской премии профессора Л. Полинга о снижении простудных заболеваний в результате применения аскорбиновой кислоты. Впоследствии этот вывод не был подтвержден результатами соответствующего мета-анализа.

Доказательный анализ медицинской литературы относится к важному разделу деятельности врача-клинициста. Следствием такого подхода к анализу литературы является корректная профессиональная деятельность врача. Правильный подход к подбору, чтению и анализу медицинских публикаций: во-первых, необходимо строго ограничить круг обязательно читаемой литературы. Это относится как к бумажным, так и электронным изданиям. Существует понятие релевантной публикации, т. е. публикации, посвященной изучаемой проблеме. Среди обилия существующих журналов и книг по медицине имеется своеобразное «ядро» изданий, в котором сосредоточена основная масса публикаций по конкретной теме. Это «ядро» журналов нужно обязательно читать. Так, в любой специальности, как правило, ежегодно издается определенное количество высококачественных рецензируемых медицинских журналов. Далее публикации «распыляются» по другим изданиям по закону, предложенному Г. Бредфордом и носящему его имя. Согласно этому закону, число релевантных статей «распыляется» по журналам в соответствии со следующей закономерностью: $n_1 : n_2 : n_3 = 1 : (1a) : (1a)^2$, где 1 – число статей в журналах, входящих в «ядро», а = константа, равная 5. Следовательно, если число «ядерных» журналов составляет 15, то круг журналов с релевантными статьями будет рассеиваться следующим образом: 15:75:5625. Отсюда следует вывод, что кроме «ядерных» журналов остальные можно только просматривать либо пользоваться другими, альтернативными источниками информации. Во-вторых, необходимо выработать в себе правило четко разграничивать первичную, оригинальную информацию и вторичную, вспомогательную. Отдавать предпочтение нужно первой из них. В-третьих, любое научное сообщение должно быть четко структурировано. Это – признак высокой культуры автора и, возможно, высокой ценности публикации. Стандартная структура научного сообщения должна иметь следующие разделы: Введение. Материал и методы исследования. Результаты исследования. Обсуждение. Выводы. Указатель литературы.

Современные научные журналы высокой культуры требуют обязательной подробной рубрикации научных сообщений. В-четвертых, следует максимально широко использовать электронные средства для доступа к информации, в частности Интернет, электронные базы данных, компакт-диски. В-пятых, следует активно посещать научные форумы, конференции, съезды, на которых необходимо уделять внимание не только докладываемым материалам, но и лично-

сти 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 мета-анализ (используются статистические методы для объединения и обобщения результатов нескольких оригинальных исследований). Однако необходимо помнить, что неправильно проведенный мета-анализ может привести и к ошибочным результатам. Кроме мета-анализа 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 гуманитарных 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 американской FDA (Федеральная Комиссия по пищевым продуктам и лекарственным препаратам, Food and Drug Administration) для использования при лечении лепры, в настоящее время проводят его клинические испытания для терапии множественной рефрактерной миеломы и глиомы [4].

При токсикологических доклинических исследованиях устанавливают характер и выраженность возможного повреждающего воздействия препаратов на экспериментальных животных. В токсикологических исследованиях выделяют три этапа: изучение острой токсичности вещества при однократном введении; определение хронической токсичности соединения, которое включает в себя повторные введения препарата на протяжении 1 года, а иногда и более; установление специфической токсичности препарата – онкогенности, мутагенности, эмбриотоксичности, включая тератогенное действие, аллергизирующих свойств, 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 экспериментального исследования на животных не гарантируют полностью безопасность препарата для человека. Каждое лекарственное средство проходит IV фазы (этапа) клинических исследований.

Фаза I. Первый опыт применения нового активного вещества у человека. Чаще всего исследования начинаются у добровольцев (взрослые здоровые мужчины). Главная цель исследований – решить, стоит ли продолжать работу над новым препаратом, и, если удастся установить дозы, которые

будут использоваться у пациентов во время II фазы клинических исследований. 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 (лечение онкологических заболеваний, СПИДа). В этом случае проводятся нетерапевтические исследования с участием пациентов с этой патологией в специализированных учреждениях.

Фаза II. Обычно это первый опыт применения у пациентов с заболеванием, для лечения которого предполагается использовать препарат. Вторая фаза делится на IIa и IIb. Фаза IIa – это терапевтические пилотные исследования (pilot studies), т. к. полученные в них результаты обеспечивают оптимальное планирование последующих исследований. Фаза IIb – это 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 trial) служат основой для планирования исследований III фазы.

Фаза III. Многоцентровые испытания с участием больших (и, по возможности, разнообразных) групп пациентов (в среднем, 1000–3000 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 обычной реальной рутинной медицинской практике. Данные, полученные в клинических исследованиях III фазы, являются основой для создания инструкций по применению препарата и для решения об 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 уже существующих лекарственных средств, не увеличивая их токсичности.

Фаза IV. Исследования проводятся после начала продажи препарата 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, это позволяет выявить ранее неизвестные и редко встречающиеся нежелательные явления. Если лекарственное средство собирается применять по новому показанию, ещё не зарегистрированному, 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), а при использовании «двойного слепого» метода об этом не осведомлены ни больной, ни врач, а только руководитель испытания. (В современном клиническом исследовании нового лекарственного средства участвуют четыре стороны – спонсор исследования (чаще всего это фармацевтическая компания-производитель), монитор (контрактная исследовательская организация, врач-исследователь, пациент).

Если врачи будут знать, какой пациент лечится каким средством, они произвольно могут давать оценки лечению в зависимости от своих предпочтений или объяснений. Применение «слепых» методов повышает достоверность результатов клинического испытания, устраняя влияние субъективных факторов. Если больной знает, что он получает новое многообещающее лекарство, то эффект «лечения» может быть связан с его успокоением, удовлетворенностью тем, что достигнуто самое желанное лечение из возможных.

Плацебо (лат. placere – нравиться, цениться) обозначает препарат, заведомо не обладающий никакими целебными свойствами. Считается, что серьезное изучение эффектов плацебо началось в США во время Второй мировой войны. Фронтным госпиталям очень не хватало обезболивающих и наркотических средств. Убедившись в который раз, что инъекция физиологического раствора обладает эффектом практически такой же выраженности, что и у морфина, анестезиолог Генри Бичер (Henry Beecher), вернувшись на родину, 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 определяет плацебо как: «Лекарственную форму, содержащую нейтральные вещества. Применяют для изучения роли внушения в лечебном эффекте какого-либо лекарственного вещества, в качестве контроля при исследовании эффективности новых лекарственных препаратов». Подмечено, что плацебо-реагирующих 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-нераагирующие 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 комментариям Всемирной медицинской ассоциации к статье 29-й Хельсинкской Декларации «...применение плацебо оправдано, если это не приведет к повышению риска причинения серьезного либо необратимого ущерба здоровью...», то есть если больной не останется без эффективного лечения.

Значение впечатления, которое производит на пациента врач и проводимые им манипуляции, хорошо известно из истории, по опыту Г.А. Захарьина (1829–1897). Этот выдающийся врач 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. От такой консультации впечатление, произведенное на больного и его близких, благоприятно отражалось на результатах лечения и позволяло врачу добиваться поразительных успехов.

Выдающийся русский терапевт XIX века М.Я. Мудров лечил «специальными» порошками с названиями «золотой», «серебряный», «простой». Названиям соответствовал цвет бумаги, в которую было завернуто 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. Кроме того, возможны «тройные слепые» исследования, когда ни врач, ни пациент, ни те кто организует исследование и обрабатывает его данные не знают назначенного лечения у конкретного пациента.

Существует термин «полные слепые исследования», когда 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 пациенты из большого числа людей с изучаемым состоянием. Затем этих пациентов разделяют случайным образом на две группы, сопоставляемые 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 характери-

стиками, что и пациенты другой. Кроме того, до проведения рандомизации следует убедиться в том, что характеристики заболевания, о которых известно, что они сильно 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 её пациенты не подвергаются изучаемому вмешательству [3–8].

«Конечные точки» в клинических исследованиях. Для оценки эффективности нового ЛС 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 АД, при ИБС – снижение концентрации общего холестерина, ЛПНП, 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 использовать истинный клинический исход – клиническое проявление, которое имеет существенное для больного значение и которого он хотел бы избежать. Например: смерть, а также потеря зрения, необходимость применения искусственной вентиляции легких и иные явления, существенно снижающие качество жизни. 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. 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. Справочник. М.: «Эксмо». 2009. 482 с.
6. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. Самара: Сам ГМУ. 2000.
7. Кукус В.Г. Клиническая фармакология. М.: «Гэотар-медиа». 2008. 948 с.
8. Петров В.И., Недогода С.В. Медицина, основанная на доказательствах. М.: «Гэотар-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. P. 164–166.
11. Cook R.J., Sackett D.L. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. BMJ. 1995. № 310. P. 452–454.
12. Sackett D., Richardson W.S., Rosenberg W., Haynes B. Evidence Based Medicine. London: Churchill Livingstone. 1996.