

# Доказова медицина: сучасна реальність і стратегія втілення основних напрямків у кардіології

В.М. Коваленко

Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, м. Київ

## КЛЮЧОВІ СЛОВА: доказова медицина, хвороби органів кровообігу

Активне втілення нових технологій лікування і глибокий аналіз ефективності та безпечності лікарських втручань в організм хворого із серцево-судинною патологією є важливими характеристиками сучасної кардіології. Результатами такої діяльності є забезпечення належної якості життя, суттєве збільшення його тривалості та зменшення смертності внаслідок серцево-судинних захворювань в економічно розвинених країнах. Велику роль у цьому відіграло втілення у клінічну практику доказової медицини (*evidence-based medicine*). Цей термін, запропонований у 1990 р. канадськими вченими (університет Мак Мастера, Торонто, Канада), визначає розділ практичної медицини, який базується на доказах і включає пошук, порівняння, підсумок та використання отриманих доказів в інтересах хворих [4]. Доказова медицина передбачає ретельне, обґрунтоване, виважене використання найкращих сучасних досягнень для лікування кожного пацієнта [7].

Доказова медицина розглядається не як самостійний розділ науки, оскільки в медицині вже давно і широко застосовують статистичні методи аналізу і оцінки результатів досліджень, а як новий підхід, напрямок або технологія збору, аналізу, узагальнення та інтерпретації наукової інформації.

Основні елементи доказової медицини: Міжнародна конференція з гармонізації (International Conference on Harmonization, ICH), належна клінічна практика (Good Clinical Practice, GCP), мета-аналіз, Кокранівське співробітництво.

В Україні в 2002 р. було створено громадську організацію «Міжнародний фонд клінічних досліджень», одним з головних завдань якої є просвітня діяльність у галузі обігу лікарських засобів, зокрема, в їх створенні та проведенні клінічних випробувань.

Основними поняттями доказової медицини є експеримент; стандартизація та метрологічна повірка приладів; використання сучасних науково обґрунтованих технологій; дотримання вимог ран-

домізації, статистичної обробки, критеріїв включення та виключення при проведенні наукових досліджень; правильне та об'єктивне використання наукової інформації; застосування загальноприйнятих стандартів діагностики та лікування; подвійні сліпі рандомізовані багатоцентрові дослідження; мета-аналіз; Кокранівське співробітництво.

Проведення клінічних випробувань лікарських засобів регламентується суворими вимогами стосовно дотримання прав людей, які беруть у них участь, а також довірою до результатів цих досліджень, і регулюється загальновизнаними етичними правилами, встановленими Нюрнберзьким кодексом (1947); Хельсінкською декларацією (1964), з пізнішими переглядами в Токіо (1975), Венеції (1983), Гонконгу (1989), Единбурзі (2000); Спільним документом ВООЗ і Міжнародної Ради медичних товариств (CIOMS) «Попередні міжнародні етичні вимоги до біомедичних досліджень за участю людини» (1982), а також впровадженням так званої належної клінічної практики «Good Clinical Practice» (GCP) [1].

Вперше термін GCP запропоновано ВООЗ у 1975 р. у «Рекомендаціях з оцінки лікарських засобів для людини». В 1977 р. FDA (США) запропонували правила GCP, в 1986–1990 рр. GCP було прийнято у Великій Британії, Німеччині, Франції, Іспанії, Ірландії, а в 1990 р. Комісія ЄС видала посібник «Належна клінічна практика для випробувань лікарських засобів у Європейському Співтоваристві».

Інформацію, що надходить з різних джерел способом, який можна відтворити, дозволяє отримувати мета-аналіз – систематизований аналіз зі статистичними узагальненнями (зіставленням доказів), який включає в себе мету аналізу, вибір способів оцінки результатів, систематизований пошук інформації, аналіз інформації за допомогою статистичних методів, інтерпретацію результатів. Важлива роль у доказовій медицині належить Кокранівському співробітництву (засноване Арчі Кокраном

(Cochrane A.L.) у 1972 році) – міжнародній організації, метою якої є пошук і узагальнення вірогідної інформації про результати медичних втручань. Серед її засновників – провідні країни світу [3]. До складу цієї організації входить Кокранівський центр, структура якого наведена на рис. 1.

Одним з напрямів доказової медицини є аналіз результатів клінічних досліджень, причому ступінь вірогідності отриманих результатів залежить від організації клінічних випробувань. A.Li Wan Po (1998) розташував різні варіанти досліджень за зниженням доведення в них ефективності лікування [6]:

1. Рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження.
2. Нерандомізоване дослідження з одночасним контролем (контрольоване дослідження без рандомізації).
3. Нерандомізоване дослідження з історичним контролем.
4. Дослідження типу «випадок-контроль».
5. Перехресне дослідження.
6. Результати спостережень (відкрите дослідження).
7. Опис окремих випадків.

В ідеальному випадку результати досліджень на всіх рівнях ієрархії доказів мають бути зіставними. Однак і результати рандомізованих досліджень можуть відрізнитися між собою, особливо при невеликій кількості обстежених. Тому, приймаючи самостійне рішення, лікар повинен використовувати найвищий рівень доказів з приводу діагностики і лікування конкретного захворювання [5]. Цей принцип покладено в основу побудови сучасних рекомендацій, в яких вказують рівень доказів: А – базуються на результатах кількох великих рандомізованих контрольованих досліджень, мета-аналізі багатьох рандомізованих досліджень або результатах хоча б одного рандомізованого контрольованого дослідження, В – базуються на результатах принаймні одного нерандомізованого

дослідження високої якості, С – базуються на думці експертів за відсутності даних якісних клінічних досліджень.

Золотим стандартом клінічних випробувань є рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження – так званий GCP-стандарт. Основними поняттями, що стосуються GCP-досліджень, є рандомізація – призначення досліджуваних у групи методом випадкової вибірки (є основою статистичного порівняння груп); подвійне сліпе дослідження (*Double-blind*) – коли пацієнт і дослідник не знають, яке лікування призначене, та стратифікація (*Stratification*) – розподіл досліджуваних на групи [1].

Успіх науково-дослідницької діяльності визначається глобальною довгостроковою стратегією, яка потребує значних інвестицій у відкриття нових технологій, залучення великих коштів, а також високої кваліфікації тисяч людей. За статистичними даними, шанс створити новий лікарський засіб становить 1 до 5–10 тисяч. Для цього необхідно «просіяти» 300–600 хімічних сполук, щоб відібрати кандидатуру на новий лікарський засіб. Процес розробки та просування на ринок нового лікарського засобу становить приблизно 10–12 років.

Затрати на дослідження і розробки – основу фармацевтичної промисловості – в останні десятиріччя суттєво збільшилися. Якщо в 70-х роках у світі на розробку та випуск нового оригінального препарату в середньому витрачалося близько 50 млн доларів США, то сьогодні – близько 500 млн доларів США. Слід зазначити, що у фармацевтичній індустрії витрати на розробку нових лікарських засобів становлять близько 18,8 % від продажу, в електроніці – близько 9,5 %, в інших галузях – 3,5 %.

Новий лікарський препарат повинен мати принаймні одну або кілька таких властивостей:

1. Бути ефективнішим за відомі препарати аналогічної дії.



Рис. 1. Структура Кокранівського центру.

Таблиця 1  
Фази клінічних випробовувань нового лікарського засобу

Фаза	Характеристика фази
I	Перші випробовування нового препарату на людях, звичайно за участю 20–80 здорових добровольців.
II	Перший досвід застосування препарату у пацієнтів із захворюванням, для лікування якого передбачається його використання. В дослідженнях II фази звичайно беруть участь від 200 до 600 досліджуваних.
IIa	Поділяється на фази IIa та IIб. Пробні клінічні дослідження (pilot trials), сплановані, головним чином, з метою визначення рівня безпеки лікарського засобу.
IIб	Більш масштабні базові клінічні дослідження (pivotal trials), які плануються для визначення як ефективності, так і безпечності впливу лікарського засобу на пацієнтів.
III	Ретельно контрольовані дослідження. Сплановані для визначення безпечності і ефективності лікарського засобу в умовах, що наближені до тих, в яких він використовуватиметься в разі отримання дозволу на його клінічне застосування. У випробовуваннях III фази звичайно беруть участь тисячі пацієнтів (понад 2000), іноді – понад 10 000 пацієнтів (так звані мегавипробовування, megatrials). Поділяється на фази IIIa та IIIб.
IIIa	Дослідження проводять після доведення безпечності лікарського засобу, але перед поданням заявки на реєстрацію в регуляторні органи.
IIIб	Клінічні дослідження проводять після подання заявки на реєстрацію, але перед отриманням схвалення на лікарський препарат і початком його виробництва.
IV	Постмаркетингові дослідження (postmarketing trials). Включають дослідження, які використовують для оцінки даних щодо: вдосконалення схем дозування лікарського препарату; різних строків лікування лікарським препаратом; взаємодії з їжею і/чи іншими лікарськими засобами; порівняльного аналізу з іншими стандартними курсами лікування; застосування препарату в інших вікових категоріях чи у пацієнтів інших категорій; впливу віддалених ефектів препарату на виживаність (зниження чи підвищення рівня смертності); результатів довготривалого застосування у пацієнтів різних груп.

2. Мати кращу переносимість, аніж відомі препарати (за умови однакової ефективності).

3. Бути ефективним у тих випадках, коли лікування відомими препаратами не дає очікуваних результатів.

4. Бути економічно вигіднішим.

5. Мати більш простий спосіб застосування.

6. Мати більш зручну лікарську форму.

7. За умови комбінованої терапії повинен підвищувати ефективність уже існуючих лікарських засобів, не підвищуючи їх токсичність.

3 позицій доказової медицини найважливішими щодо лікарських препаратів є поняття біодоступності – швидкості та ступеня накопичення активних складових лікарського засобу в місці можливого впливу, для чого визначають концентрацію активної речовини в цільній крові, сироватці чи плазмі, а також поняття біоеквівалентності – порівняльної оцінки біодоступності двох препаратів.

Поява нового лікарського засобу на ринку стає можливою тільки за умови його тривалого дослідження і розробки, причому найважливіша роль у цьому процесі належить клінічним дослідженням. Клінічна реалізація нового лікарського засобу поділяється на етапи або фази (табл. 1).

Поряд з новими лікарськими засобами існують так звані препарати-генерики, які виготовляються різними фірмами після закінчення терміну дії патентного захисту оригінального препарату.

Препарати-генерики містять той же активний інгредієнт (чи інгредієнти), що й оригінальний лікарський засіб; ідентичні оригінальним лікарським засобам за силою дії; випускаються в тій же лікарській формі; мають ті ж показання до застосування; мають ті ж вказівки щодо заходів застереження; мають ту ж біодоступність, але торгова назва у них – інша.

Доказова медицина в кардіології включає: фармакотерапію та немедикаментозні методи (харчування, корекція маси тіла, фізична активність, обмеження вживання алкоголю та табакокуріння, кардіохірургічне лікування, раціональний спосіб життя, в тому числі медицина «проти старіння»). Вже проведено близько 2000 багатоцентрових подвійних сліпих досліджень, що стосуються різних проблем кардіології [2], в тому числі:

1. Кардіологічних втручань.
2. Гострого інфаркту міокарда.
3. Нестабільної стенокардії / інфаркту без зубця Q / інфаркту без підйому сегмента ST або гострого коронарного синдрому.
4. Фармакотерапії стабільної стенокардії напруження та німіо ішемії.
5. Гіпертензії.
6. Застійної серцевої недостатності.
7. Ліпідознижувальних досліджень .
8. Аритмії.
9. Антикоагуляції при фібриляції передсердь.

10. Тромбозу глибоких вен / легеневої емболії.

11. Захворювань вінцевих артерій, атеросклерозу, запобігання прогресуванню.

12. Захворювань клапанів серця.

Зазначимо, що в більшості відомих досліджень, проведених за критеріями доказової медицини, не враховували такі важливі чинники способу життя, як маса тіла, особливості харчування, паління, порушення толерантності до глюкози тощо. Крім того, в більшості розділів доказової медицини в центрі уваги – вже реалізовані форми захворювань, а не превентивні фактори, які призводять до прогресування хвороби та її ускладнень. З точки зору доказової медицини доведена ефективність таких немедикаментозних методів лікування хвороб органів кровообігу, як оптимізація харчування, тобто зменшення в їжі натрію, збагачення їжі калієм, магнієм, кальцієм, вживання морепродуктів, а також корекція маси тіла, збільшення фізичної активності, обмеження вживання алкоголю та куріння.

Так, за даними Кокранівського огляду, існує 18 досліджень, проведених з метою оцінити вплив дієти на артеріальну гіпертензію (АГ), а також на захворюваність та смертність у дорослих з АГ. Даних, які б свідчили про вплив дієти на захворюваність та смертність внаслідок АГ, немає. Та цими дослідженнями доведено, що дієта, спрямована на зменшення маси тіла у пацієнтів з АГ і надлишковою масою тіла, приводить до зменшення маси тіла на 3–9 % і помірного зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску (приблизно на 3 мм), а також дає можливість знизити дози антигіпертензивних засобів.

У нашій країні ожиріння спостерігається у 20,4 % жінок і у 11 % чоловіків. Показники поширеності ожиріння II–III ступеня в Україні (дані за 2000 рік) наведена на рис. 2.

Реальність впливу корекції маси тіла та дієтичного режиму на розвиток АГ доведені у відомих дослідженнях (табл. 2).

На теперішній час вже доведений немедикаментозний вплив щодо  $\omega$ -3-поліненасичених жирних кислот при ІХС (запобігання виникненню повторних загострень ІХС після перенесеного інфаркту міокарда, уповільнення прогресування коронарного атеросклерозу). Так, у Ліонському дієтичному дослідженні (*Lyon Diet Heart Study*, 1999) показано, що дотримання середземноморської дієти запобігає виникненню повторних загострень ІХС після першого інфаркту міокарда. Вплив  $\omega$ -3-поліненасичених жирних кислот на коронарний атеросклероз (*Effect of Dietary  $\omega$ -3 Fatty Acids on Coro-*

Таблиця 2

Вплив дієтичного режиму та корекції маси тіла на розвиток артеріальної гіпертензії (за даними доказової медицини)

Дослідження	Основні результати
SCRIP, 1994	Інтенсивне зниження маси тіла та нормалізація рівнів ліпідів крові асоціюється з уповільненням прогресування атеросклеротичного ураження вінцевих судин та зниженням потреби в госпіталізації з приводу ішемічної хвороби серця (ІХС).
Framingham Study	АГ розвивається в 2 рази частіше у хворих з ожирінням, а зниження маси тіла асоціюється із зниженням захворюваності та смертності від ІХС.
INTERSALT	Виявлений прямий зв'язок між надлишковою масою тіла та АГ
TOMHS	Дієта має позитивний вплив на розвиток АГ та ліпідний профіль
ТАJM	Зниження маси тіла сприяє зниженню показників артеріального тиску

*Примітка.* Подібні факти отримані і в дослідженнях *Scottish Heart Health Study*, *TOPH-I*, *TOPH-II–Health Professionals Follow-up Study*, *Hypertension Control Program*, *DASH*.

*nary Atherosclerosis*, 1999) є ще одним дослідженням, в якому показано, що вживання продуктів, які містять  $\omega$ -3-поліненасичені жирні кислоти, уповільнює прогресування коронарного атеросклерозу.

Позитивний вплив раціонального харчування на перебіг ІХС було показано в дослідженнях *The Atherosclerosis Risk in Communities Study*, *TOMHS*, *DASH*. Проте не визначено суттєвого впливу на захворюваність та смертність від основних серцево-судинних захворювань  $\beta$ -каротинового компоненту (дослідження *Physician's Health Study- $\beta$ -Carotene Component*, 1996; *CARET*, 1996), а також вітаміну Е та антиоксидантів (дослідження *CHAOS*, 1996; *HPS*, 2002).

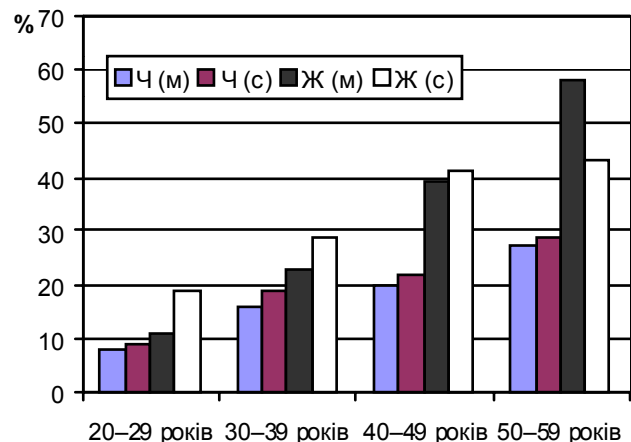


Рис. 2. Поширеність ожиріння II–III ступеня в Україні (дані за 2000 рік).

Таким чином, можна визначити основні напрями втілення доказової медицини в кардіології:

1. Дані доказової медицини щодо окремих лікарських засобів та технології лікування потрібно в першу чергу враховувати при розробці нових схем та програм лікування, а також при створенні національних формулярів та переліків лікарських засобів.

2. Сучасні дані доказової медицини забезпечують достовірну інформацію щодо лікування основних хвороб органів кровообігу та їх ускладнень і використовуються при формуванні міжнародних рекомендацій, стандартів та протоколів лікування (Рекомендації Європейського товариства кардіологів тощо).

3. При використанні генеричних лікарських засобів необхідно враховувати дослідження на біоеквівалентність.

4. На підставі лише даних про біоеквівалентність не можна ототожнювати ліки-генерики і оригінальні лікарські засоби, ефективність яких встановлена у подвійних сліпих багатоцентрових дослідженнях (*Good Clinical Practice*).

5. При лікуванні тяжких хвороб та їх ускладнень у випадках, коли індивідуалізована терапія передбачає використання ліків або методів лікування, ефективність яких доведена доказовою медициною, але їх використання обмежене фінансовими проблемами, перевагу необхідно надавати лікам, для яких проведено визначення біоеквівалентності (сертифікат GMP виробництва).

6. Немедикаментозні методи не замінюють медикаментозні і не є для них альтернативою.

7. Немедикаментозні методи повинні використовуватися переважно на ранніх стадіях захворювань, а в разі їх недостатньої ефективності необхідно переходити на фармакотерапію.

8. Доведено, що включення немедикаментозних методів в комплекс програм лікування сприяє зниженню доз фармакотерапевтичних лікарських засобів.

9. Прийняття практичних рішень без врахування результатів незалежних клінічних досліджень може завдати шкоди пацієнту.

10. Доказова медицина передбачає використання особистого досвіду лікаря в поєднанні з даними контрольованих клінічних досліджень.

## Література

1. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. – К.: Морисон, 2002. – 352 с.
2. Cardiovascular Trials Review (6<sup>th</sup> Edition) / Eds Robert A. Kloner, Y. Bimbaum, USA, 2001. – 1471 p.
3. Cochrane A.L. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services // Nuffield Provincial Hospital Trust, London, 1972 (Reprinted in 1989 in association with the B.M.J.).
4. Evidence Based Medicine Working Group Evidence based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine // J.A.M.A. – 1993. – Vol. 269. – № 10. – P. 1253.
5. Kunz R., Oxman A. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomized and non-randomized clinical trials // Brit. Med. J. – 1998. – Vol. 317. – P. 1185-1190.
6. Li Wan Po. Фармакотерапія, основана на доказательствах (Пер. с англ. Под ред. О.С. Медведова и В.А. Горькова) // Клиническая фармакология и фармакотерапия. – 1998. – Т. 7, № 2: <http://www.clinpharma.com/magazine/journal6/ebml.htm>.
7. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't // Brit. Med. J. – 1996. – Vol. 312. – № 7023. – P. 71-72.

Надійшла 20.03.2002 р.

## Evidence-based medicine: reality and strategy of implementation of principal directions in cardiology

V.M. Kovalenko

*Evidence-based medicine is a part of the practical medicine which includes search, comparison, analysis and usage of the available evidence in interests of the patients. Evidence-based medicine in cardiology includes drug treatment and non-drug methods, i.e. diet, decrease of weight, increase of physical efforts, restriction of alcohol intake and smoking, cardiac surgery methods, rational life style, medicine «against aging». Nearly 2000 multicentre double-blind studies on different problems of cardiology have been performed. Most parts of evidence-based medicine consider manifested forms of the diseases, not preventive factors leading to progression of the disease and its complications. At the same time the real successes of non-drug treatment of cardiovascular diseases have been proved for optimization of diet, i.e. decrease of sodium intake, increase of potassium, magnesium, calcium, sea products, as well as correction of weight, increase of physical efforts, restriction of alcohol and smoking. The article summarizes the most important directions of the implementation of evidence-based medicine in cardiology.*