

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: ОЧЕВИДНЫЕ ДОСТОИНСТВА И СКРЫТЫЕ НЕДОСТАТКИ

В. В. Якусевич

Ярославский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения РФ, Ярославль, Россия



Статья содержит основные сведения по сравнительной оценке эффективности и безопасности лекарственных средств с позиций клинического опыта и доказательной медицины. При всех достоинствах медицины доказательств подчеркивается, что она не противоречит «медицине мнения».

Представлены основные правила проведения рандомизированных контролируемых испытаний как наиболее современного метода сбора доказательств. Описаны основные критерии доказательности в клинических исследованиях. Одновременно подчеркнуто, что доказательная медицина не свободна от недостатков. Главный из них – невозможность распространения полученных в RCT результатов на лечение всех пациентов с изучаемой патологией. Описан принцип сопоставления результатов клинических исследований с реальной практикой (RWD/RWE) – проект RCT DUPLICATE.

Изложена точка зрения автора на основные недочеты в процессе проведения клинических испытаний и при представлении их результатов. Дана оценка ряду этических аспектов практики клинических исследований. По мнению автора, только сочетание доказательной медицины, клинического опыта и исторического контроля позволяет принимать оптимальные решения в лечении конкретного пациента.

Ключевые слова: оценка лекарственных средств, доказательная медицина, клинические исследования, клинический опыт.

EVIDENCE-BASED MEDICINE: OBVIOUS BENEFITS AND HIDDEN DRAWBACKS

V. V. Yakusevich

Yaroslavl State Medical University of Ministry of Health of Russian Federation, Yaroslavl, Russia

The article covers basic information on the comparative evaluation of drugs efficacy and safety from the standpoint of both clinical experience and evidence-based medicine. It is emphasized that despite all its advantages evidence-based medicine does not contradict the "opinion-based medicine".

There have been presented the basic rules for conducting randomized clinical trials referred to as the most modern method of evidence collection. The main criteria of evidence are described. At the same time, it is emphasized that evidence-based medicine has its drawbacks. The main of them - is inability to transfer the results obtained in a clinical trial to the treatment of all patients with the disease in question. The principle of comparing results between clinical trial and real-world data (RWD / RWE) is described – the project RCT DUPLICATE.

The author's opinion on the main drawbacks in conducting and reporting clinical trials is presented. A number of ethical issues in clinical trials is evaluated. The author claims that the selection of optimal treatment strategy for a particular patient should rely on combination of evidence-based medicine, clinical experience, and historical data as well.

Keywords: drug evaluation, evidence-based medicine, clinical trials clinical experience.

Автор, ответственный за переписку:

Якусевич Владимир Валентинович, д-р мед. наук, проф.,
Ярославский государственный медицинский университет,
e-mail: yakusevich@yandex.ru

Corresponding author:

Yakusevich Vladimir V., PhD, MD (Medicine), Professor,
Yaroslavl State Medical University,
e-mail: yakusevich@yandex.ru

Для цитирования: Якусевич, В. В. Доказательная медицина: очевидные достоинства и скрытые недостатки / В. В. Якусевич // Гепатология и гастроэнтерология. 2023. Т. 7, № 1. С. 6-14. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-1-6-14>.

For citation: Yakusevich VV. Evidence-based medicine: obvious benefits and hidden downside. Hepatology and Gastroenterology. 2023;7(1):6-14. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-1-6-14>.

Медицина мнения и медицина доказательств

На протяжении всей истории медицины методы врачевания постоянно изменялись и совершенствовались. Однако в конечном итоге все они могут быть сведены к двум основным стратегиям – «медицине мнения» и «медицине доказательств».

Первая из них, «opinion-based medicine», базируется на точке зрения врача. В первые годы работы специалиста она во многом зависит от уровня полученного образования и советов старших коллег, но по мере накопления опыта трансформируется в его собственный взгляд на те или иные клинические проблемы. Медицина мнения базируется на представлении об этиологии и па-

тогенезе заболевания, небольших исследованиях в конкретном лечебном/научном учреждении или регионе. Целесообразность того или иного вида вмешательства устанавливают по мере накопления сведений о течении болезни при устранении предполагаемой причины нозологии и/или разрыве звеньев ее формирования. Нередко прорыв в этой медицине, в частности появление новых лекарственных средств (ЛС), происходил достаточно случайно, благодаря вниманию исследователей к необычным эффектам тех или иных субстанций (пенициллин, варфарин). Изучение свойств ядов и токсинов привело к созданию миорелаксантов, стрептокиназы, хлорамбуцила, ингибиторов АПФ. Наконец, уже в ходе применения известных препаратов отмечались их дополнительные свойства и кардинально менялись показания к назначению. Аспирин из нестероидного противовоспалительного препарата стал самым востребованным дезагрегантом, ипрониазид, которым первоначально лечили туберкулез, положил начало классу антидепрессантов, алкалоиды раувольфии снижали популярность не как психотропные средства, а в качестве антигипертензивных средств.

Классический метод «проб и ошибок» царил в медицине веками. Он позволял как добиваться значительных успехов в борьбе с болезнями, так и порождать длительные заблуждения.

Тем не менее, медицине, основанной на мнении/опыте, мир обязан появлению огромного количества эффективных ЛС. Вместе с уже упомянутыми пенициллином и варфарином следует отметить стрептомицин, инсулин, гепарин, глюкокортикоиды, антациды. Список ЛС, которые доказали свою состоятельность путем длительного исторического контроля, бесконечен. Они с успехом используются многие годы врачами всех специальностей. Тому же нитроглицерину до настоящего времени нет альтернативы при купировании ангинозного приступа, несмотря на прошедшие полтора столетия с начала его применения.

Вместе с тем такая медицина имеет ряд существенных недостатков. Как правило, она ограничена числом и длительностью наблюдений и ей в достаточной степени присущ субъективизм. При этом точка зрения лидера во многом определяет формирование концепции. Другой недостаток этой медицины в том, что исторически она часто была ориентирована на достижение «осязаемого» и достаточно быстрого результата с отчетливым улучшением состояния пациента. «Есть боль – нет боли», «есть отек – нет отека», «есть изжога – нет изжоги», «есть бронхоспазм – нет бронхоспазма». Примат эффективности ЛС приводил к недостаточно полной оценке негативных последствий его применения, особенно длительного. Иначе сложно объяснить широкое использование сильнодействующих ЛС, без учета

неблагоприятных последствий, которые они вызывают при постоянном приеме. Современному врачу сложно представить, что кокаин когда-то продавался в табачных лавках и славился в качестве «прекрасного стимулянта и анальгетика» (Зигмунд Фрейд «На коке», 1884), а эталоном лечения непродуктивного кашля первые десятилетия прошлого века признавалась героиновая настойка. В более позднее время, еще в конце XX столетия, в СССР большой популярностью пользовались «Капли желудочные», содержащие ко всему прочему и опийную настойку, корвалол (с фенобарбиталом), препараты от кашля солютан (с эфедрином) и кодтерпин (с кодеином).

Недооценка отдаленных нежелательных лекарственных реакций в свое время привела к гибели 107 детей в США при лечении их раствором сульфаниламида в диэтиленгликоле (1937). Хорошо известна «талидомидовая трагедия» – рождение более 10000 детей с фокимелией у женщин, принимавших этот препарат во время беременности (1956-1962). После нескольких лет использования был выведен из обращения эффективный нестероидный противовоспалительный препарат беноксапрофен, вызывавший тяжелые поражения кожи и повышенную смертность у пожилых пациентов (1982).

В свою очередь медицина, основанная на доказательствах, «evidence based medicine», предполагает сознательное использование с учетом здравого смысла современных наилучших доказательств в принятии решений о медицинской помощи конкретным пациентам [1]. Обращает внимание включение в это определение понятия «с учетом здравого смысла», то есть между стратегиями доказательности и опыта нет антагонизма. Практика доказательной медицины подразумевает объединение индивидуального профессионализма с лучшим доступным внешним обоснованным доказательством, полученным из систематического исследования (рис. 1) [1].

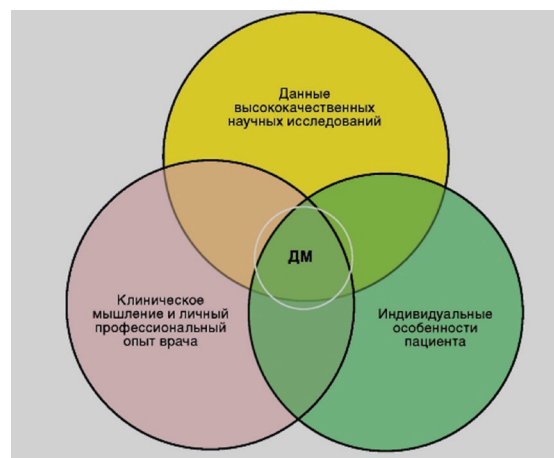


Рисунок 1. – Взаимодействие компонентов доказательной медицины

Figure 1. – Interaction of components of evidence-based medicine

Однако, не отрицая важности личного опыта, научно-обоснованная медицинская практика исходит из следующего.

В большинстве клинических ситуаций диагноз, прогноз и результаты лечения отдельного пациента неопределенны и поэтому должны выражаться через вероятности. Вероятность же исхода для отдельного пациента наилучшим образом может быть оценена на основании прошлого опыта наблюдений за большими группами подобных пациентов. В отдельные клинические наблюдения заложены предвзятость и систематические ошибки, поскольку сделаны они экспериментатором-врачом на объекте наблюдения – человеке. Любые исследования, включая клинические, подвержены влиянию случайности. Поэтому, чтобы избежать заблуждений, клиницисты должны полагаться на наблюдения, основанные на твердых научных принципах, включающих способы уменьшения предвзятости и оценку роли случайности.

Понимание принципов доказательной медицины позволяет:

- применять в своей практике только научно доказанные эффективные методы лечения;
- определять качество любого исследования и публикации;
- избегать затрат на сомнительные вмешательства, не идти на поводу у фармацевтических компаний;
- организовывать научные исследования высокого методологического качества.

Методология доказательной медицины

Основным инструментом доказательной медицины служат клинические исследования. В целом они могут быть ретроспективными (анализ медицинской документации), поперечными (фиксация явлений в течение короткого срока) и проспективными (заранее спланированная цель и постоянный контроль за эффективностью и безопасностью примененного метода/вмешательства). Проспективные исследования – наиболее признанный способ доказательств. Их результаты позволяют принимать конкретные клинические решения не только на основе личного опыта или мнения экспертов, а в первую очередь, исходя из строго доказанных научных данных, которые получены в ходе хорошо спланированных клинических исследований.

Эталоном оценки эффективности и безопасности ЛС сегодня признаются рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) их эффективности и безопасности. Это экспериментальные исследования, выполненные на пациентах с соблюдением соответствующих этических норм. Они имеют заранее определенную цель (конечные точки), контролируются сравнительным вмешательством, рандомизированы и

в идеале заслеплены. Обязательное условие – наличие строгого протокола и заранее оговоренного метода статистического анализа. Самый распространенный дизайн такого исследования в двух параллельных группах представлен на рисунке 2.



Рисунок 2. – Современный дизайн контролируемого клинического испытания метода лечения в двух параллельных группах

Figure 2. – Modern design of a controlled clinical trial of a treatment method in two parallel groups

Наиболее убедительные результаты РКИ достигаются их одновременным выполнением по единому протоколу в нескольких исследовательских центрах (многоцентровые исследования). Они позволяют уточнить возможность влияния на действие ЛС генофонда популяции, климата региона, особенностей питания населения и прочих факторов. Выполнение РКИ регламентирует свод правил Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP). Это международный этический и научный стандарт планирования, проведения, документального оформления и представления результатов исследований с участием человека в качестве субъекта.

Именно результаты РКИ служат основой для разработки клинических рекомендаций по лечению разной патологии. При этом несколько исследований могут быть объединены и представлены в виде систематического обзора или метаанализа. Первый из них служит обзором первичных исследований, использующих точные и воспроизводимые методы. Второй представляет собой математический синтез результатов нескольких первичных исследований, позволяющий увеличить точность результатов. Систематический обзор, метаанализ и РКИ с определенным результатом занимают вершину «иерархии доказательств», то есть являются наиболее убедительными аргументами [2].

Клинические исследования (испытания) во всем мире – неотъемлемый этап разработки ЛС, который предшествует их регистрации и широкому медицинскому применению. ЛС, не прошедшее клинических исследований, не может быть зарегистрировано и выведено на рынок. Следует, впрочем, оговориться, что в последние годы появился тренд так называемой

«ускоренной регистрации ЛС» до завершения всего цикла клинических испытаний. Его мотивируют «социальной значимостью» отдельных ЛС. К каким отдаленным последствиям приведет их использование, сказать сложно. Известны случаи, когда даже грамотно организованные и проведенные исследования не гарантировали выявления всех побочных эффектов лекарства. Примерами могут служить отозванные с фармацевтического рынка по причинам недостаточной безопасности противострептококковые фторхинолоны: грепафлоксацин (1999 – удлинение интервала QT на ЭКГ, повышенный риск внезапной смерти) и тровафлоксацин (2000 – гепатотоксичность, вплоть до субтотального некроза печени). Перестали рекомендовать к бесконтрольному применению в больших дозах парацетамол как препарат, ответственный за лекарственное поражение печени. Для ряда ЛС, которые продолжают оставаться во врачебном арсенале, было пересмотрено соотношение риска и пользы при приеме после накопления сведений с помощью регистров и спонтанных сообщений о нежелательных реакциях. Список таких ЛС ежегодно обновляет и публикует выходящий во Франции журнал «Prescrire». В 2022 г. этот список представлен 105 международными непатентованными названиями лекарств (МНН) [3]. В частности, в него входят находящиеся в Реестре лекарственных средств России (РЛС) следующие ЛС:

- диосмектит (сметекта), не рекомендован беременным и кормящим женщинам, детям <2 лет, может содержать свинец; попадая на слизистую желудка ребенка, прилипает к ней и наносит повреждения, способствуя снижению ее защитной функции и усилению всасывания свинца в кровь;
- гинкго билоба (танакан, мемоплант, биллобил и др.), не показавший эффективность в исследованиях, вызывая повышенный риск кровотечения, расстройства пищеварения, нарушения сердечного ритма;

- сосудосуживающие капли и спреи: оксиметазолин (називин), ксилометазолин (ксилен, риностоп), нафазолин (нафтизин), польза которых несопоставима с риском возникновения артериальной гипертензии, инсультов, нарушений сердечного ритма, включая фибрилляцию предсердий;

- орлистат (ксеникал, орсотен, листата), длительная эффективность которого не подтверждена; вызывает желудочно-кишечные расстройства, повреждение паренхимы печени, гипероксалурию, нарушает всасывание жирорастворимых витаминов;

- домперидон (мотилиум), дроперидол могут спровоцировать желудочковые аритмии и внезапную смерть.

Широкое внедрение принципов доказательной медицины в клиническую практику заставило вра-

чебное сообщество изменить свое отношение к ряду известных ЛС. К сожалению, слабое знание основ доказательной медицины отечественными врачами способствует стереотипному широкому использованию таких ЛС. К примеру, сегодня ни один из имеющихся на российском фармацевтическом рынке так называемых «гепатопротекторов» (Эссенциале, Фосфолипон, Карсил) не представлен в фармакопеех стран Северной Америки, Европы, Австралии и Новой Зеландии. Эти ЛС не включены в зарубежные клинические рекомендации, как не подтвердившие своей практической значимости. С 1989 г. было проведено 5 клинических исследований гепатопротекторов. Первоначально предполагалось, что, возможно, фосфолипиды могут быть эффективны при алкогольной болезни печени и стеатозе печени иного происхождения, а также при приеме гепатотоксичных препаратов в качестве «лекарственного прикрытия». Однако в исследовании 2003 г. ветеранских медцентров США не было обнаружено никаких положительных влияний данных ЛС на функцию печени [4]. Более того, установлено, что при острых и хронических вирусных гепатитах они противопоказаны, так как могут способствовать усилению застоя желчи и активности воспаления. В руководствах Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) ни при одном заболевании печени не упоминаются фосфолипиды. Кстати, эссенциальные фосфолипиды представлены в России препаратами либо из высушенной субстанции соевых бобов, либо из соевого лецитина. В пище, которую мы съедаем за день, эссенциальных фосфолипидов в большинстве случаев достаточно. В желтке куриного яйца, например, их содержится столько же, сколько в 8 капсулах препарата (лекция профессора Плюснина С. В., V интернет-конгресс для врачей <https://internist.ru/broadcast/detail/24593/24572/>). То же самое можно сказать и о нейропротективной терапии. Клинические рекомендации МЗ России (2022) по ведению пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой предполагают использование более дюжины «нейропротекторов», (глицина, мексидола, кортексина и прочих), в то время как рекомендации Европейской организации по борьбе с инсультом уже в редакции 2008 г. утверждают, что «...программы нейропротекции, показавшей достоверное улучшение исхода заболеваний, не существует». Не менее категорична последняя версия рекомендаций Американской ассоциации инсульта, в которой нейропротекторы фигурируют как класс препаратов с «доказанной неэффективностью» (IIIА) и не рекомендуются к использованию [5, 6]. Нестандартизированная вытяжка из крови телят – Актовегин, – применяемый в странах СНГ при самых разных заболеваниях, запрещен в странах ЕС, США и Канады (препарат не прошел полноцен-

ных клинических испытаний, он повышает риск губчатого энцефалита). Наконец, в корректных клинических исследованиях не подтвердили своей эффективности многочисленные «иммуномодуляторы» и еще множество классов ЛС, даже перечисление которых невозможно в рамках одной статьи. Объективную информацию о доказательном статусе эффективности и безопасности конкретного препарата врач может найти в многочисленных базах данных, наиболее авторитетными из которых являются Кокрановское сотрудничество (Cochrane Collaboration, www.cochrane.org) и PubMed (free MEDLINE) <http://www.nlm.nih.gov/> Перечень баз данных легко отыскать в интернете. Достаточное их количество находится в свободном доступе.

Насколько безупречна доказательная медицина?

Известно, что идеала в природе не существует. Как и любая концепция, доказательная медицина не свободна от недостатков. Прежде всего следует констатировать, что данные, полученные в РКИ, сложно распространить на всех пациентов с изучаемой нозологией. Пациенты, участвующие в клиническом исследовании, должны соответствовать достаточно строгим критериям отбора для формирования однородных групп (экспериментальной и контрольной). Эти критерии значительно ограничивают контингент пациентов, для которых эффективность и безопасность ЛС можно считать доказанной. Такая рафинированность участников исследования может приводить к значительному расхождению данных РКИ и реальной клинической практики (Real-world data или Real-world evidence, RWD/RWE). Рамки RWE далеко не идентичны условиям РКИ, поскольку общая популяция пациентов может отличаться по составу (среднему возрасту, форме и степени тяжести болезни, функциональным и лабораторным показателям и т. д.) В условиях реальной практики не всегда ЛС применяется так, как это делалось в РКИ (режим приема, дозирование, регулярный клинический и лабораторный контроль эффективности, безопасности и приверженности к терапии). Все чаще в литературе разделяют термины для обозначения эффективности ЛС на «efficacy» – эффект, полученный в РКИ и «effectiveness» – эффект, зарегистрированный в условиях RWE (наблюдательном исследовании, регистре, базе данных). Примером может служить анализ регистра Medicare database, США. В тот регистр включены 20388 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Анализ на соответствие этих пациентов критериям включения в знаковые исследования эффективности эналаприла (SOLVD), метопролола (MERIT HF) и спиронолактона (RALES) при ХСН продемонстрировал, что результаты этих иссле-

дований могут быть справедливы, соответственно, только для 18, 13 и 25% пациентов с ХСН, включенных в регистр [7].

Наблюдаемое расхождение результатов РКИ и реальной практики побудило FDA запустить проект RCT DUPLICATE, цель которого – демонстрация воспроизводимости результатов рандомизированных контролируемых испытаний (RCTs) в реальной клинической практике (RWD/RWE). Демонстрационное испытание FDA – RCT DUPLICATE – было направлено на имитацию рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в реальных условиях. Первоначальные выводы FDA опубликованы в январе 2021 г. после 10 исследований реальной практики в области кардиологии. Результаты показали, что только 6 исследований соответствовали нормативным выводам, ожидаемым от РКИ [8].

Доказательная медицина достаточно конкретна. Если строго использовать ее подходы, выводы, в принципе, будут однозначны: «да» (это доказано), «требуется подтверждение» (полученных данных недостаточно для окончательного заключения), «нет» (убедительные доказательства не получены), «неизвестно» (не изучалось). Важно понимать, что эти выводы не претендуют на то, чтобы полностью диктовать выбор того или иного препарата в конкретной клинической ситуации. Доказательная медицина есть общая концепция принятия решений. Она демонстрирует прежде всего потенциальные возможности вмешательства (препарата) при рациональном его использовании в усредненной группе пациентов с достаточно типично протекающей болезнью.

Тем не менее, в последние годы наметилась тенденция возведения данных доказательной медицины в некий абсолют, который не надлежит подвергать сомнению. При этом, если результаты разных клинических исследований противоречивы, ими можно виртуозно жонглировать в зависимости от темы выступления и целевой аудитории. Сотни проведенных исследований и умение манипулировать объективными данными позволяют аргументированно отстаивать практически любую точку зрения. На наш взгляд, проблема во многом заключается в том, что практикующие врачи чаще знакомятся не с результатами клинических исследований, а с их не всегда корректной трактовкой опинион-лидерами фармацевтических компаний. Неоднократно приходилось наблюдать, как «evidence based medicine» подменяется «eminence based medicine», то есть медициной, в основе которой лежит мнение «его высокопреосвященства», то есть крупного специалиста или чиновника от системы здравоохранения. Более того, иногда даже на серьезных форумах, переходя с симпозиума на симпозиум, один и тот же лектор убедительно отстаивает взаимоисключающие концеп-

ции. Пример такого диаметрального разворота представлен на рисунке 3 (фамилия спикера удалена по этическим соображениям). Строго говоря, альтернативные точки зрения в медицине существовали всегда, но знакомить с ними практических врачей следует в рамках одного образовательного мероприятия (статьи). Чтобы не попадать в эту ловушку разночтений, необходимо четко представлять ценность каждого из полученных доказательств.

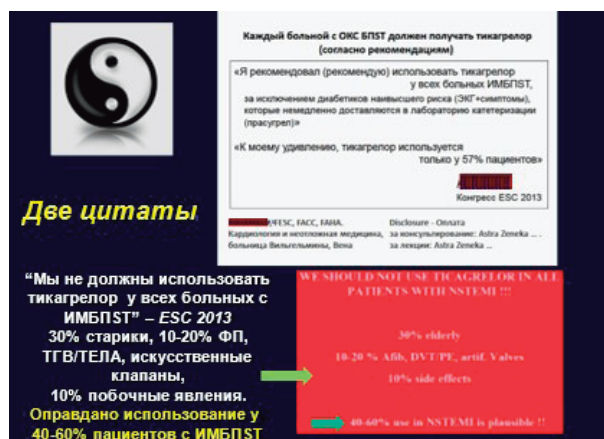


Рисунок 3. – Цитаты из двух докладов, сделанных с разницей в один день лектором на одном конгрессе. Что следует считать доказанным в клинических испытаниях лекарственных средств? *Figure 3.* – Quotes from 2 reports made with a difference of a day by one lecturer at one congress. What should be considered proven in clinical trials of drugs?

Перед каждым таким исследованием стоят две основные задачи:

первая – доказать, что ЛС способно улучшить прогноз заболевания, предотвратить осложнения, продлить жизнь пациента;

вторая – устранить симптомы болезни, улучшить качество жизни.

Первую из них, как правило, решает «первичная конечная точка» (ПКТ). Это заранее выбранный в протоколе исследования вариант исхода, для которого планируется возможность наиболее мощного статистического анализа – основная цель РКИ. Сравнение частоты достижения этого исхода в основной и контрольной группах свидетельствует об эффективности (или неэффективности) вмешательства.

Решение второй задачи возложено на «вторичные и третичные конечные точки» – также заранее определенные протоколом дополнительные цели исследования. Они в меньшей степени несут информацию о пользе/безопасности метода вмешательства и не должны использоваться в качестве безусловного доказательства. Тем более не следует выдавать за таковое позитивные эффекты вмешательства, обнаруженные уже в ходе исследования, если протоколом их изучение не планировалось. Такая находка может только мотивировать последующее РКИ, нацеленное на ее оценку.

Конечные точки могут быть «жесткими» (объективные и, как правило, необратимые изменения в ходе болезни: смерть, развитие тяжелых осложнений, развитие онкологического процесса) и «мягкими» (подвержены динамическим изменениям, имеются элементы субъективности при оценке: количества жалоб, их интенсивности, улучшения функциональных показателей, частоты госпитализаций, положительной динамики лабораторных параметров и. т. д.). Наибольшую ценность для оценки эффективности/безопасности ЛС несут жесткие конечные точки, которые в большинстве случаев выступают в качестве первичных.

Таким образом доказательность любого РКИ определяет прежде всего первичная конечная точка. При этом важно, чтобы она была достигнута в целом для изучаемой выборки. К сожалению, часто выдается за доказательство анализ «post hoc» в подгруппах. Однако он интересен только с точки зрения формирования гипотез (hypothesis generating) и не должен отражаться в выводах исследования. При анализе в подгруппах исследование перестает быть рандомизированным и теряет статистическую мощь.

Действительно, при неуспехе исследования в целом, но имея в распоряжении массив данных по выборке численностью в несколько тысяч, чаще всего можно выделить часть пациентов, объединенных одним-двумя общими признаками, у которых желаемый результат достигнут. Об этом замечательно пишет Т. Гринхальх в книге «Основы доказательной медицины». «Если в целом исследование оказалось неудачным, проверьте подгруппы. Возможно, вмешательство оказалось полезным для китайцев в возрасте от 50 до 59 лет» [2].

Пример парадокса, который может выявить анализ в подгруппах, представлен на рисунке 4. Оказывается, знак Зодиака пациента влияет на его чувствительность к ацетилсалициловой кислоте!



Рисунок 4. – Результаты субанализа в подгруппах ISIS-2 *Figure 4.* – Sub-analysis results in ISIS-2 subgroups

Следует отметить также, что обилие статистических методов и приемов в ряде случаев позволяет «вытягивать» статистическую значимость

полученных результатов. Недаром статистика как никакая другая наука служит предметом множества шуток. Широко известно изречение «Есть три вида лжи – ложь, наглая ложь и статистика». Оно ошибочно приписывается Марку Твену, хотя тот всего лишь цитировал Бенджамина Дизраэли (1804-1881), британского премьер-министра и писателя. Впрочем, об авторе крылатой фразы ученые спорят до сих пор. А вот гораздо более элегантное выражение – «Факты – упрямая вещь, но статистика гораздо сговорчивее» – принадлежит известному остро слову Питеру Лоуренсу, книга которого – кладезь афоризмов [9].

Помимо статистических приемов, распространенным способом увеличения «веса» доказательности служит использование «комбинированных» конечных точек, т. е. их суммарная оценка. Ее вполне правомерно использовать при небольших выборках, недостаточном периоде наблюдения или предполагаемом малом числе изучаемых исходов, она может выступать как в качестве первичной, так и вторичной КТ. Например, при исследовании в группе пациентов с нефропатией комбинированная конечная точка может включать «время до удвоения уровня креатинина плазмы + время до потребности в диализе», при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки «количество серьезных осложнений + частота рецидивов» и т. д. При этом всегда возникают вопросы. Одинакова ли клиническая значимость составляющих комбинированной конечной точки? За счет влияния на какую из них в первую очередь получен суммарный эффект? Например, в инструкции к применению препарата ивабрадин утверждается, что «...на фоне применения ивабрадина у пациентов с ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA с ФВЛЖ менее 35% доказано клинически и статистически значимое снижение относительного риска частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение частоты госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН на 18%». Действительно, такое суммарное достижение указанных исходов продемонстрировало исследование SHIFT [10]. Однако анализ компонентов первичной конечной точки демонстрирует, что она была достигнута практически исключительно за счет влияния препарата на качество жизни, т. е. снижения потребности в госпитализации (рис. 5). Снижения же риска смерти практически не было.

Еще один существенный нюанс, который заставляет усомниться в ценности полученных результатов исследования. Запланированную конечную точку некорректно менять в ходе исследования, получив недостаточный ожидаемый эффект при промежуточном анализе данных. Особенно трансформировать монокомпонентную КТ в комбинированную. Тем не менее, это встречается, пусть и не часто (рис. 6).

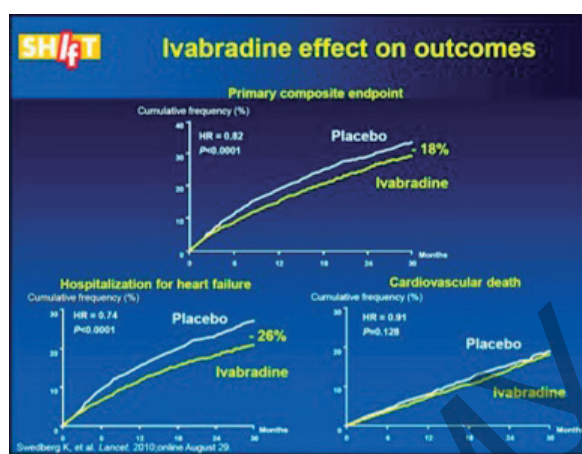


Рисунок 5. – Исследование SHIFt: Влияние ивабрадина на первичную конечную точку и её компоненты
Figure 5. – SHIFt study: Effect of ivabradine on the primary endpoint and its components

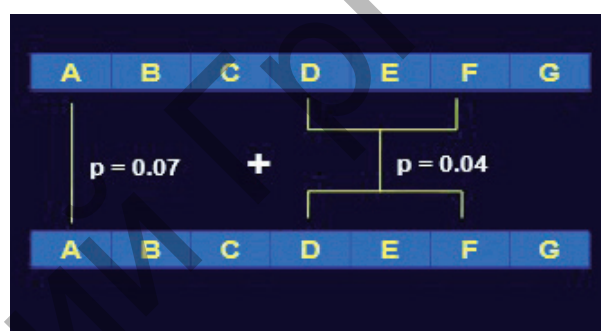


Рисунок 6. – Комбинированная КТ повысила достоверность РКИ
Figure 6. – Combined CT increased the validity of RCTs

О сравнительной эффективности и безопасности нескольких ЛС

С позиций доказательной медицины не несет объективной информации их не прямое сравнение с демонстрацией результатов, полученных в разных исследованиях. Преимущество одного метода лечения перед другим может быть доказано только в прямом сравнительном изучении этих методов (ЛС) с использованием единого протокола, в большинстве случаев единой (центральной) лаборатории, однотипного инструментального оборудования группой специально обученных исследователей. При этом исследование должно быть ограничено одним и тем же периодом терапии и последующего наблюдения за пациентами. Однако в борьбе за фармацевтический рынок производители ЛС часто пытаются доказать превосходство своего ЛС перед конкурентами методами, неправомерными с точки зрения медицины доказательств. Самый частый способ – не прямое сравнение двух разных исследований. Цепь рассуждений выглядит следующим образом: «наш препарат обеспечивал успешный эффект у 80% пациентов, а ЛС-конкурент только у 60%. Следовательно, наш активнее почти в полтора раза!». Ничего общего с медициной доказательств такие рассуждения

не имеют. Другим примером служат попытки использовать большие базы данных и регистров для решения вопросов о сравнении эффективности ЛС между собой. Этим методом с привлечением крупной медицинской периодики широко пользуются фармацевтические компании для убеждения врачей. Проводится ретроспективный анализ базы данных по применению ЛС в реальной практике и на его анализе делается заключение о преимуществах одного из них. Проблема обоих методов заключается в том, что в каждой из групп (кагорт) сравнения пациенты могли сильно различаться по демографическим, клинико-лабораторным показателям, форме, стадии и степени тяжести болезни, сопутствующей патологии, приверженности к терапии и многим другим параметрам. Отсутствие репрезентативности не позволяет считать полученные таким образом данные объективными.

Об этике клинических исследований и представления их результатов

Не следует забывать, что в диаде «эффективность-безопасность» ЛС правила надлежащей клинической практики приоритетом считают безопасность. Именно поэтому длинная череда исследований ЛС стартует с оценки его возможных нежелательных реакций сначала на доклиническом этапе изучения, а затем в I фазе клинических испытаний. При этом в течение всех последующих фаз РКИ репортирование любого отклонения в состоянии здоровья пациента – непереносимое требование. Возможное проведение каждого РКИ предварительно оценивается специальным Этическим комитетом, в идеале независимым. В его задачу входит в первую очередь оценить соотношение предполагаемой пользы от применения ЛС и тех потенциальных рисков для здоровья, которые он влечёт. Тем не менее, в центры клинических испытаний ЛС периодически поступают предложения о проведении исследования по схеме, представленной на рисунке 7.

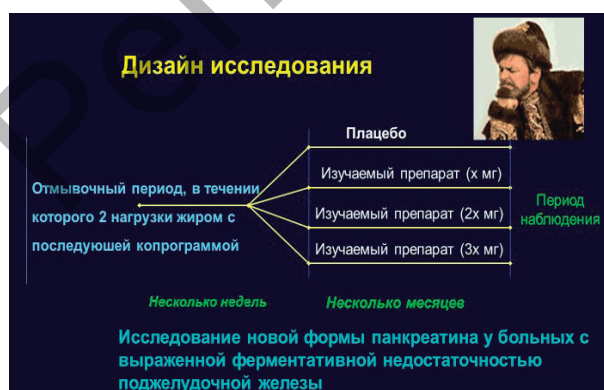


Рисунок 7. – Этическое нарушение протокола
Figure 7. – Ethical violation of the protocol

В РКИ предлагалось включать пациентов с патологией поджелудочной железы, требующей постоянного приема ферментных препаратов. Но, очевидно, что, отменив эти ферменты, и при этом нагрузив пациентов «жировым завтраком», мы подвергаем их высокому риску тяжелых осложнений. В нашем исследовательском центре подобные предложения даже не доходят до локального Этического комитета, а отвергаются сразу.

В плоскости этических аспектов лежит также ситуация, когда при представлении нового ЛС устраивается «пляска на костях» препарата традиционного, применявшегося дотоле годами. На фоне осанной новому лекарственному чуду его предшественникам предъявляется масса претензий, порой многократно преувеличенных. За примерами далеко ходить не надо. Появление сартанов (антагонистов рецепторов к ангиотензину II) породило пул статей о частоте кашля в связи с приемом ингибиторов АПФ, возросших с традиционных 5-6% аж до 40. Еще более яркий пример связан с трансформацией взглядов на применение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Появление в свое время индапамида (2,5 мг) вызвало массу нареканий в адрес гидрохлортиазида, который вызывает гипокалиемию чуть ли не у трети пациентов, стимулирует развитие атеросклероза и сахарного диабета. Как-то моментально забылось, что в течение без малого четверти века наиболее популярными антигипертензивным ЛС были адельфан, трирезид и аналоги, в составе каждого из которых содержалось 10 мг гидрохлортиазида. Дальше больше. С появлением ретардной формы индапамида оказалось, что его простая форма (до этого «метаболически нейтральная») в три (!) раза чаще вызывает гипокалиемию в сравнении с формой пролонгированного действия [11]. Еще небольшой период времени и владелец молекулы индапамида выпускает комбинированный препарат, содержащий исходные 2,5 мг субстанции.

И последнее. Недопустимо, когда даже заголовки научной статьи открыто лоббирует то или иное ЛС, прямо очерняя конкурирующее. По этому поводу мы уже подробно высказывались в своих предыдущих публикациях [12].

Заключение

Доказательная медицина сегодня – важнейшая концепция врачевания, а рандомизированным контролируемым испытаниям лекарственных средств пока нет альтернативы в разработке эффективных и безопасных методов лечения. Вместе с тем не следует забывать, что эта медицина не является догматом. Ее методы постоянно совершенствуются. Только сочетание evidence based medicine с историческим контро-

лем и реальной клинической практикой позволяет лечить человека, а не болезнь, и в конечном итоге ведет к медицине, которую условно можно

назвать «Patient's Interests based Medicine» – медициной, базирующейся на интересах пациента.

References

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71.
2. Grinhall T. Osnovy dokazatelnoy mediciny [CD-ROM]. Moskva: GJeOTARMEDIA, 2006. 240 p. 1 CD-ROM: text elect. (Russian).
3. Towards better patient care: drugs to avoid in 2022 [Internet]. *Prescrire Int*. 2022;31(234):50. Available from: <https://clck.ru/34NUR3>
4. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker S. I. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease: effects on drinking behavior by nurse/physician teams. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(11):1757-64. doi: 10.1097/01.ALC.0000093744.12232.34.
5. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083.
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
7. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF, Ordin DL, Krumholz HM. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J*. 2003;146(2):250-7. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00189-3.
8. Franklin JM, Paterno E, Desai RJ, Glynn RJ, Martin D, Quinto K, Pawar A, Bessette LG, Lee H, Garry EM, Gautam N, Schneeweiss S. Emulating Randomized Clinical Trials With Nonrandomized Real-World Evidence Studies: First Results From the RCT DUPLICATE Initiative. *Circulation*. 2021;143(10):1002-1013. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051718.
9. Laurence JP, Raymond H. Princip Pitera, ili Pochemu dela idut vkriv' i vkos [The Peter Principle: Why Things Always Go Wrong]. Minsk: Popurri; 2003. 256 p.
10. Komajda M, Tavazzi L, Franco BG, Böhm M, Borer JS, Ford I, Swedberg K; SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1294-301. doi: 10.1002/ejhf.347.
11. Ambrosioni E, Safar M, Degaute JP, Malin PL, MacMahon M, Pujol DR, de Corderie A, Guez D. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European study group. *J Hypertens*. 1998;16(11):1677-84. doi: 10.1097/00004872-199816110-00015.
12. Jakusevich VV. Ob etike nauchnyh publikacij. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10(5):572. edn: SXXLWZ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Не предусматривалось

Информация об авторе:

Якусевич Владимир Валентинович, д-р мед. наук, проф., Ярославский государственный медицинский университет, e-mail: yakusevich@yandex.ru, ORCID 0000-0003-2667-5893

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Financing. The article had no sponsorship.

Information about author:

Yakusevich Vladimir V., PhD, MD (Medicine), Professor, Yaroslavl State Medical University, e-mail: yakusevich@yandex.ru, ORCID 0000-0003-2667-5893

Поступила: 10.03.2023

Принята к печати: 12.04.2023

Received: 10.03.2023

Accepted: 12.04.2023