

© ШУЛЬМАН В.А.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА. НАСКОЛЬКО ОНА ДОКАЗАТЕЛЬНА?

В. А. Шульман

Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н.
проф. И. П. Артюхов.

***Резюме.** В данной статье рассматриваются основные принципы доказательной медицины, правила проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ), возможности и их ограничения. Роль доказательной медицины в реальной клинической практике.*

***Ключевые слова:** доказательная медицина, рандомизированные клинические исследования, плацебо, мегатрайлы.*

В 1990 году канадскими учеными из университета Мак Мастер впервые был предложен термин «evidence based medicine», который в настоящее время получил исключительно широкое распространение [1]. Перевод этого термина может быть различным: «доказательная медицина», «медицина, основанная на доказательствах», «лечение, основанное на доказательствах». Последние два определения конкурируют между собой, поскольку английское слово «medicine» может переводиться и как «медицина» и как «лечение». Мы в своей статье будем придерживаться термина «доказательная медицина» (ДМ).

Существуют различные определения понятия ДМ. В соответствии с одним из них ДМ – это добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного [2]. Иными словами ценные знания, полученные в ходе масштабных, достоверных научных исследований, используются затем для принятия решений о назначении обследования и лечения каждого конкретного больного.

Каковы причины перехода от медицины эмпирической к медицине доказательной? Последние 100-150 лет были периодом развития фундаментальных медицинских дисциплин. Удалось объяснить многие аспекты функционирования человеческого организма, закономерности

развития болезней, создать новые методы их лечения. В результате создалось убеждение, что достаточно иметь теоретические знания о болезни и ее развитии, чтобы эффективно ее лечить. Практическим подтверждением теоретических представлений считался не всегда систематизированный личный опыт. Примером может служить широкое распространение в кардиологии так называемых метаболических препаратов (кокарбоксилаза, рибоксин, АТФ, различные антиоксиданты и др.), эффективность которых доказана лишь теоретически. Но несмотря на бурный прогресс медико-биологических наук, наши знания о человеческом организме, тем более о больном организме не носят и никогда не будут носить исчерпывающий характер. В связи с этим только на основании теоретических знаний мы никогда не сможем создать эффективного и безопасного метода лечения, который бы одинаково хорошо работал у большинства больных. Практика показала, что многие лекарства и другие методы лечения, которые теоретически и в эксперименте были эффективными, на практике оказывались бесполезными, а то и вредными. Таким образом, для дальнейшего развития медицины необходим был новый подход, новый тип клинических исследований, который бы учитывал все многообразие реакций организма с одной стороны, и в которых бы нивелировался до минимума субъективизм исследователя с другой стороны.

С приходом в медицину статистических методов, с созданием отдельной дисциплины – биостатистики методика, дизайн проведения таких исследований удалось создать. В настоящее время считается законом, согласно которому всякий новый метод диагностики и лечения болезни, прежде чем будет рекомендован к практическому применению должен пройти достаточно масштабные многоцентровые, рандомизированные клинические исследования. Именно эти РКИ создают фундамент современной доказательной медицины.

Существуют три основных принципа проведения РКИ: сравнение, рандомизация и «ослепление». В исследование обычно включаются два или

более сравниваемые группы. Для того, чтобы группы были сравнимы осуществляется их рандомизация. Для проведения рандомизации используются таблицы случайных чисел или чаще специальные компьютерные программы. В многоцентровых исследованиях рандомизацию осуществляют в координационных центрах с помощью специальной телефонной связи, по факсу или через интернет.

Важнейшим принципом проведения РКИ является их «ослепление» для исключения субъективного фактора. Больные, как указывалось выше, путем рандомизации делятся на группы. При этом одна группа получает исследуемый препарат, другая плацебо («пустышку»). Ни врач, ни больной не знают, кому назначен действующий препарат, а кому плацебо, поэтому исследование называют двойным слепым (double blind). Этим исключается субъективный фактор в оценке тех или иных симптомов. Правда, в настоящее время назначение плацебо все чаще стараются избегать, если прием плацебо исключает активное лечение больного. Гораздо чаще сейчас проводят сравнение двух активно действующих препаратов: «старого» и нового, еще не достаточно изученного. При этом сохраняется принцип «ослепления».

Иногда «ослепление» требует значительных затрат и «ухищрений». Например, недавно закончилось масштабное исследование «EXTRACT-TIMI-25», в котором наша клиника принимала активное участие. В этом исследовании изучалась сравнительная эффективность и безопасность лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) нефракционированным гепарином и фракционированным гепарином (эноксипарином). Одна группа больных получала нефракционированный гепарин и плацебо эноксипарина, другая – эноксипарин и плацебо нефракционированного гепарина. Таким образом, одной из особенностей исследования было использование двух плацебо и столько же сравниваемых активно действующих препаратов. Но нефракционированный гепарин обычно вводится под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое

существенно снижается в процессе введения этого препарата. Плацебо гепарина не влияет на АЧТВ. Чтобы скрыть от исследователя данные АЧТВ, не «расслепить» исследование и при этом не навредить больному, все исследователи снабжались специальным прибором для определения АЧТВ. Но этот прибор показывал лишь условные цифры, которые передавались в координационный центр в Бельгию по телефону. Оттуда сообщались истинные цифры АЧТВ, если больной получал нефракционированный гепарин, или условные цифры, если больной получал плацебо гепарина.

Все планируемые РКИ должны получать одобрение этического комитета, который рассматривает насколько в планируемом исследовании будут соблюдаться все правила GCP. (good clinical practice) – «качественная клиническая практика» GCP. - это свод правил для проведения клинических исследований, соблюдение которых позволяет не нарушать интересы и права участвующих в нем больных [3]. Одним из обязательных правил GCP является подписание больным добровольного информированного согласия на участие в исследовании. В этом информированном согласии должны быть указаны все особенности проводимого исследования и как участие в нем может повлиять на его здоровье.

Полученные результаты многоцентрового исследования объединяются, расслепляются и подвергаются тщательной статистической обработке и анализу, что позволяет выявить и оценить достоверность полученных результатов. При оценке результатов в кардиологии обращают внимание прежде всего на так называемые твердые конечные точки – смертность общую, от сердечно-сосудистых заболеваний, возникновение таких тяжелых осложнений как инфаркт миокарда, мозговой инсульт. Параллельно исследуются также так называемые суррогатные конечные точки, под которыми понимаются частота госпитализаций за исследуемый период, уменьшение выраженности или исчезновение того или иного симптома в процессе лечения.

В ряде исследований ограничиваются изучением суррогатных конечных точек. В качестве примера можно привести исследование CARISA, в котором наша клиника также принимала участие. В этом международном многоцентровом РКИ изучалась эффективность нового метаболического препарата ранолазина у больных со стабильной стенокардией. Исследование было двойным слепым. В качестве конечной точки использовалось продолжительность физической нагрузки на тредмиле до возникновения ишемических изменений на ЭКГ или приступа стенокардии у больных, принимавших перед нагрузкой ранолазин или плацебо. Результаты исследования показали достоверное увеличение продолжительности нагрузки после приема ранолазина по сравнению с плацебо. Но все же следует подчеркнуть, что исследования с использованием суррогатных конечных точек в качестве единственных критериев эффективности лечения считаются менее ценными и если используются в клинических рекомендациях, то с определенными оговорками.

Результаты проведенных исследований кладутся в основу международных или национальных клинических рекомендаций по диагностике или лечению того или иного заболевания. При этом рекомендации для проведения той или иной терапии или процедуры делятся на три класса:

Класс I: имеются доказательства и общее согласие, что данная терапия или процедура полезна и эффективна.

Класс II: есть противоречивые доказательства и мнения относительно полезности и эффективности данной терапии или процедуры.

Класс II а: большая часть доказательств или мнений в пользу процедуры или лечения.

Класс II б: меньше данных за полезность процедуры/лечения.

Класс III: получены доказательства и общее согласие, что данная процедура/лечение не эффективно и может быть вредной.

Сами доказательства делятся на три уровня:

Доказательства базируются:

А. на данных многоцентровых, рандомизированных исследований или метаанализа (объединенного анализа нескольких исследований);

Б. на материалах одного рандомизированного исследования или нескольких не рандомизированных исследований;

В. Имеется только консенсус мнений экспертов.

В последнее время стали проводить масштабные РКИ, в которых осуществляется сравнение эффективности и безопасности сразу 3 или 4 различных препаратов при лечении одного заболевания. Примером может служить исследование ALLHAT, в котором более 42418 больных артериальной гипертонией были разделены на четыре группы, и в течение 6 лет им проводилось лечение гипотензивными препаратами различных классов. Такие масштабные РКИ в настоящее время называют мегатрайлами. Одним из результатов этого исследования была рекомендация исключить из практики лечения артериальной гипертонии α -адреноблокаторы, при лечении которыми у данных больных значительно чаще чем при лечении другими препаратами развивалась сердечная недостаточность.

Необходимость в масштабных РКИ возникает тогда, когда популяция гетерогенна, больные получают различную сопутствующую терапию, в процессе исследования предполагается малое количество клинически значимых конечных событий (твердых конечных точек). В этих случаях приходится увеличивать статистическую мощность исследования [4].

Проведение масштабных РКИ (мегатрайлов) требует огромных затрат, многие из них обходятся в десятки миллионов долларов. Более 60% финансирования РКИ осуществляют фармацевтические фирмы, производители исследуемых препаратов [4]. В связи с этим возникает проблема определенного давления производителей на исследователей. Для исключения этого давления созданы специальные аудиторские организации, которые осуществляют контроль как непосредственно при проведении исследования, так и при подведении итогов.

Первые же РКИ, проведенные в кардиологии в 80-х годах прошлого столетия, дали поистине драматические результаты. Для оценки эффективности ряда антиаритмических препаратов было проведено исследование CAST-1. Результаты этого исследования показали, что смертность больных, принимавших антиаритмические препараты (флекаинид и морицизин), оказалась достоверно выше, чем смертность, принимавших плацебо. Проверочное исследование CAST- II подтвердило эти результаты. Эти исследования с особой убедительностью показали необходимость использования принципов ДМ для проверки не только, эффективности но и безопасности как старых, так и новых методов терапии во всех разделах медицины.

Интересно проследить как под влиянием проводимых РКИ изменялись за два десятилетия представления о принципах терапии сердечной недостаточности (СН). До середины 80-х – начала 90-х годов прошлого столетия основными средствами лечения СН считались сердечные гликозиды и диуретики. Но целая серия крупных РКИ, проведенных в 80-е годы прошлого столетия, показали, что препаратами 1-го ряда в лечении СН должны быть ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые блокируют действие активизированной во время СН ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Эти исследования (CONSENSUS, SOLVD и др.) стали в настоящее время классическими. В середине 90-х годов появились и другие сенсации в области терапии СН. После проведения ряда РКИ (MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS-I, CIBIS-II) выявился парадоксальный факт: β -адреноблокаторы, ранее противопоказанные для лечения СН, поскольку понижают сократительную функцию миокарда, существенно снижают смертность у больных с этим заболеванием.

При проведении целого ряда РКИ было установлено, что практически все ИАПФ эффективны при СН. Поэтому было сделано заключение о том, что препараты этой группы обладают «класс-эффектом» при лечении СН. В то

же время к настоящему времени доказано, что только три β -адреноблокатора эффективны при СН, то есть препараты этой группы не обладают класс-эффектом при лечении СН. «Класс-эффект» - это еще один из важнейших терминов, используемых в ДМ.

Каково же с позиций ДМ отношение к «старым» препаратам: сердечным гликозидам и диуретикам в лечении СН? Дигиталис и его очищенный препарат дигоксин используются при лечении СН уже более 200 лет. С. П. Боткин в свое время говорил, что если бы не было дигиталиса, то он бы не захотел работать врачом. Накоплен огромный клинический опыт по применению дигиталиса-дигоксина. В 1996 году очередной Европейский конгресс кардиологов был посвящен 200-летию открытия Уайзерлинга, предложившего в 1796 году лечение СН дигиталисом. Конгресс проходил в Бирмингеме, поскольку именно там работал Уайзерлинг. И на этом конгрессе были впервые оглашены результаты первого РКИ, посвященного оценке эффективности и безопасности дигоксина при лечении СН. Исследование получило название DIG. Интерес к результатам исследования был настолько огромным, что в зале на 1000 мест многим участникам конгресса пришлось сидеть на полу. Всего в исследовании участвовало 7788 больных. Половина из них на протяжении пяти лет получала дигоксин, половина – плацебо. Результаты исследования показали, что дигоксин не влиял на смертность больных СН, но у больных, получавших дигоксин, было меньше ее обострений и соответственно меньше госпитализаций. Здесь уместно вспомнить о так называемых твердых и суррогатных конечных точках. Таким образом, результаты лечения дигоксином СН оказались гораздо более скромными, чем при лечении этого синдрома препаратами ИАПФ и β -адреноблокаторами. Поэтому сердечные гликозиды, в частности дигоксин, отошли к препаратам второго ряда в лечении СН.

Какова ситуация с другим традиционным принципом лечения СН – диуретической терапией? До настоящего времени ни одного РКИ по оценке эффективности диуретиков при СН не проводилось, потому что любому

врачу ясно: отмена диуретиков у больных с застойной СН или замена их на плацебо приведет к резкому ухудшению состояния больных или их гибели. Поэтому никакой этический комитет не согласится на проведение такого исследования. Пример с диуретиками показывает, что принципы ДМ не являются всеобъемлющими. Оказывается, что в определенных случаях эмпирический подход в лечении является более рациональным, чем догматическое применение принципов ДМ.

В последнее время приходится слушать и другие критические замечания в отношении ДМ. В частности указывается, что результаты РКИ не всегда можно безоговорочно переносить в реальную клиническую практику. Это связывают с тем, что нередко в РКИ отбирают больных без сопутствующих заболеваний, с относительно легким течением заболевания, больных сравнительно молодого возраста [5]. Для исправления этого положения сейчас проводятся специальные РКИ для больных с двумя и более сопутствующими заболеваниями (например, больные артериальной гипертонией и сахарным диабетом), для больных старших возрастных групп (старше 70 и даже 75 лет).

Тем не менее, данные РКИ не всегда отражают жизненные реалии. Для примера можно привести ситуацию с лечением ОИМ. Общеизвестно, что основной задачей при лечении ОИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ является восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии (реперфузия). Существует два способа реперфузии: медикаментозный с помощью тромболитических препаратов и механический (ангиопластика).

Был проведен целый ряд небольших РКИ, результаты которых казалось бы убедительно показали преимущество ангиопластики перед тромболитической терапией (ТЛТ). Но при проведении сравнительного ретроспективного анализа исходов ИМ в 164 лечебных учреждениях Бельгии за 1999-2001 годы (всего 34961 больных) различия в летальности в зависимости от метода реваскуляризации (ТЛТ или ангиопластика) оказались

незначительными [6]. Авторы анализа объясняют расхождения с данными вышеупомянутых РКИ тем, что все РКИ проводились в центрах с огромным опытом инвазивных внутрикоронарных вмешательств. А ретроспективный анализ, проведенный в Бельгии, охватывал все лечебные учреждения данной страны. Этот пример показывает, что данные РКИ не всегда можно безоговорочно внедрять в лечебную практику.

Иногда данные различных РКИ противоречивы. Тогда для принятия решения о внедрении того или иного вида лечения в клиническую практику приходится предпринимать проверочные исследования. В качестве примера можно привести исследования по эффективности применения сульфата магния при ОИМ. В экспериментальных исследованиях показан кардиопротективный и антиаритмический эффект магния при ОИМ. Метаанализ (объединенный анализ) результатов семи небольших РКИ показал казалось бы убедительное (на 55%) снижение летальности больных ОИМ, получавших магний. Но в проведенном в дальнейшем (1995 год) крупномасштабном исследовании ISIS-4, включавшем 58050 больных ОИМ, различия в летальности в группах больных, получавших магний или плацебо, получено не было. Последующий более детальный анализ этого исследования показал определенные изъяны в его проведении. Магний большинству больных ОИМ начинал вводиться довольно поздно (через 8-12 часов от начала заболевания). К тому времени возможная реперфузия (спонтанная или фармакологическая) уже завершена. Был выявлен и ряд других методологических дефектов. Поэтому было принято решение о выполнении еще одного исследования, в котором были бы устранены указанные недостатки. В этом исследовании под названием MAGIC участвовала и наша клиника. Результаты которого фактически подтвердили данные исследования ISIS-4. Только после этого тема лечения больных ОИМ сернокислой магnezией была закрыта.

Эта история показывает, что порой та или иная строчка в международных рекомендациях по лечению различных заболеваний добывается огромным

трудом и ценой очень больших затрат. Данные отдельных РКИ в доказательной медицине не всегда должны восприниматься как истина в последней инстанции. Примером того, что даже тщательное исследование нового препарата не всегда оберегает от трагических ошибок, может послужить история с препаратом фирмы Байер церивастатином (липобаем). Этот препарат перед выпуском в производство прошел самую тщательную проверку, был проведен целый ряд масштабных РКИ, подтвердивших казалось бы не только его эффективность, но и безопасность. Но в последующем препарат был снят с производства. Было зафиксировано, что 52 больных, принимавших церивастатин, умерло от рабдомиолиза. Это составляет 0,013% по отношению ко всем пролеченным церивастатином. Но это послужило достаточным основанием для запрещения препарата, поскольку другие статины оказались более безопасными.

Итак, насколько доказательна доказательная медицина? Несомненно, что применение принципов ДМ в практической деятельности в значительной мере повышает эффективность и безопасность терапии различных заболеваний. В то же время, как уже говорилось, принципы ДМ нередко подвергаются критике, например, в США ДМ часто сравнивают с поваренной книгой, в которой содержатся рецепты лечения больных. С другой стороны, радикальные сторонники ДМ доводят до абсолюта значение результатов РКИ. Истина находится, по-видимому, посередине. «Современная медицина приближается к точным наукам, однако все равно никогда ею не станет. Поэтому индивидуальный опыт и личность врача всегда будут иметь важное значение. Клиницист, не использующий результатов РКИ, подобен капитану, плавающему без компаса и карты. Вместе с тем врач, слепо следующий стандартам и не использующий собственный клинический опыт, не учитывающий индивидуальные возможности больного, похож на человека, путешествующего по карте» [7].

В заключение следует сказать, что принципы ДМ, несмотря на их недостатки, в настоящее время прочно вошли в клиническую практику.

Знание их, умение ими пользоваться является важной задачей клинициста, исследователя и преподавателя.

Литература

1. В. И. Бакшеев, Н. М. Коломеец. Медицина, основанная на доказательствах: реалии и перспективы // Тер. архив. – 2006. - № 4.
2. В. В. Власов, Е. Н. Семерин, П. В. Мирошенков. Доказательная медицина и принципы методологии.// www.medi.ru/doc/851115.htm.
3. Руководство ICH по Качественной Клинической Практике (GCP СПб: PSI Pharma Support Inc., – 1997. - С. 65. пер. с англ. – С. 83-87.
4. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine.// J.A.M.A. – 1992. – Vol. 268 – P.240-245.
5. Hilbrich L., Sleight P. Progress and problems for randomised trials: from streptomycin to the era of megatrials. Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – N 18.
6. Sacket D., Richardson W., Haynes R. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM // Edinburgh: Churchill Livingstone. – 1997. – 128 p.
7. Van Brabandt H., Camberlin C., Vrijens Y. et al. More is not better in the early care of acute myocardial infarction: prospective cohort analysis on administrative databases. // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, N 22. – P. 2649-2654.