

# ОСНОВЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

А.А. Спасов, М.В. Черников. Кафедра фармакологии ВолГМУ

## **Что такое доказательная медицина? Определение понятия и исторические перспективы**

Единого определения термина "доказательная медицина" не существует, и в литературе его можно встретить более чем в 10 вариантах. Наиболее употребляемым и официальным определением является формулировка, предложенная рабочей группой экспертов Evidence Based Medicine Working Group в 1993 году: *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.

Также существуют более узкие и альтернативные подходы к определению данного термина, например у Триши Гринхальх: доказательная медицина - это усиление традиционных навыков клинициста в диагностике, лечении, профилактике и других областях путем систематического формулирования вопросов и применения математических оценок вероятности и риска.

Однако, несмотря на отсутствие единого определения понятия "доказательная медицина", разные авторы под этим термином понимают:

- добросовестное, точное и осмысленное использование результатов наиболее доказательных из существующих клинических исследований для выбора методов лечения конкретных больных
- гарантирование наиболее эффективного, безопасного и экономичного лечения, основанного на самых надежных из доступных доказательствах
- сбор, интерпретацию и интеграцию надежных клинических данных, полученных в результате сообщений пациентов, наблюдений специалистов и при проведении испытаний
- технологию поиска, анализа, обобщения и применения медицинской информации, позволяющую принимать оптимальные клинические решения
- процесс непрерывного самоуправяемого обучения, позволяющий интегрировать наиболее надежные из существующих доказательств с индивидуальным опытом
- набор эволюционирующих принципов, стратегий и тактик в лечении
- новую парадигму клинической медицины, отличающуюся от прежней меньшим воздействием субъективного фактора на выбор критериев диагностики и терапии и требующую от врача критической оценки мнений различных экспертов и результатов клинических исследований
- технологию получения достоверной и доказательной информации при осуществлении ис-

следований, начиная от доклинического уровня, заканчивая организацией и администрированием в здравоохранении.

Таким образом, различные формулировки содержат общий конструктивный момент: потенциальные возможности доказательной медицины позволяют дополнить интуицию и квалификацию врача, мнения авторитетных экспертов и рекомендации популярных руководств и справочников новейшей и достоверной информацией о наиболее эффективных, безопасных и экономичных современных подходах к лечению на государственном, региональном, популяционном, субпопуляционном и индивидуальном уровнях, способствуя выбору оптимального варианта решения в каждом конкретном случае. Кроме того, доказательная медицина не ограничивается только клиническими исследованиями лекарственных средств, ее принципы применимы к любой области медицины и подразумевают комплексный анализ всех материалов, используемых при создании и усовершенствовании любой медицинской технологии. *Под, медицинской технологией* понимается совокупность *методов* (приемов, способов) лечения, диагностики, профилактики, реабилитации, *средства* (нескольких средств), с помощью которых данный метод осуществляется, а в некоторых случаях и *способ получения* средства, применяемого в данной технологии (приказ Минздравсоцразвития № 6317).

Впервые в печати термин "доказательная медицина" появился осенью 1990 года в Канаде в издании университета МакМастер в следующем контексте: "При повседневном использовании методов диагностики, лечения и профилактики необходимо придерживаться просвещенного скептицизма. Такой подход, получивший название доказательной медицины, основан на концепции, изложенной в руководстве "Клиническая эпидемиология". При этом основы упомянутой концепции действительно были развиты британскими эпидемиологами Ричардом Доллом и Арчи Кокрейном на основе принципов количественного экспериментального дизайна, предложенных в 20-х годах прошлого столетия Рональдом Фишером. Однако из этого не следует, что медицина, основанная на доказательствах, появилась лишь в начале или, более того, в конце XX века. Развитие научных подходов в медицине продолжается более 2,5 тысячи лет, со времен Гиппократов. Тысячу лет назад Абу Али Ибн Сина (Авиценна) упоминал в своем трактате о теории проведения "клинических исследований". В XV веке армянский врач и естествоиспытатель Амирдовлат Амасиаци в своем трактате "Ненужное для неучей" сформулировал 7 основных условий, которых он рекомендует придержи-

живаться при проведении испытаний лекарств, при этом они перекликаются с принципами, лежащими в основе современных клинических исследований. В Париже в середине XIX века Пьер Шарль Александр Луи предложил принципы статистического анализа в оценке медицинского лечения.

Таким образом, в течение всего этого времени в разных странах происходило формирование и усовершенствование методов доказательств, начиная от мнения отдельного специалиста до формирования единых национальных стандартов. С 90-х годов XX века по настоящее время окончательно произведена формулировка проблемы и очерчен круг вопросов, связанных с доказательностью информации, в том числе и в медицине. Это связано с процессами глобализации и осознанием необходимости интеграции усилий всего человеческого сообщества в решении насущных проблем существования и развития. В свете данных процессов происходит формирование единых, всеобщих критериев оценки эффективности способов и методов диагностики, лечения и профилактики, в том числе и фармакотерапевтических, а также подходов к доклиническим исследованиям, методов производства и получения лекарственных средств (GLP, GCP, GSP, GPhP, GMP и т.д.).

### ***Типы проводимых исследований. Общие требования к качеству проведения исследований***

Прежде чем приступить к описанию требований, предъявляемых к качеству результатов исследований, претендующих на право явиться основой для выработки оптимальных и надежных рекомендаций, стратегий и тактик лечения, представляется необходимым рассмотреть вопрос о том, какие вообще исследования возможны и что является предметом изучения в рамках каждого из них.

Все исследования можно подразделить на 2 типа - первичные и вторичные.

К *первичным исследованиям* относятся:

а) эксперименты на животных или добровольцах в искусственных и контролируемых условиях;

б) клинические испытания, при которых вмешательство, например, лекарственную терапию, проводят на группе пациентов с последующим ее наблюдением;

в) исследования, при которых различные параметры (гигиенические, физиологические, эпидемиологические и т.д.) измеряют в группах людей.

*Вторичные исследования* — это:

а) обзоры (несистематические - обобщение результатов первичных исследований; систематические - обобщение первичных исследований на основе жестких критериев; метаанализ - обобщение количественных данных нескольких исследований);

б) клинические рекомендации - сформулированные выводы из первичных исследований, касающихся требований к действиям врача;

в) анализ принятия решений - на основе первичных исследований формирует подходы к управлению здравоохранением или распределению ресурсов, позволяет строить "древо" решений, которые принимают врачи, пациенты или администраторы при выборе способов лечения или при распределении ресурсов;

г) экономический анализ - на основе результатов первичных исследований делает вывод о целесообразности финансирования определенных вмешательств.

Достоверность результатов, полученных в ходе различных исследований, определяется применением международных рекомендаций и стандартов:

на доклиническом этапе исследования — применением международных стандартов качественной лабораторной практики GLP (Good Laboratory Practice);

на клиническом этапе исследования - применением международных стандартов качественной клинической практики GCP (Good Clinical Practice), международных мультицентровых клинических испытаний (ММКИ);

при использовании биостатистики (во время планирования исследования, обработки и анализа полученных данных) — применением международных стандартов качественной статистики GSP (Good Statistical Practice);

при производстве, транспортировке, хранении и отпуске лекарств - соблюдением международных стандартов производства лекарств и аптекарских стандартов GMP (Good Manufactured Practice), GPhP (Good Pharmaceutical Practice).

О доказательности и информативности результатов, полученных в ходе различных исследований, можно судить по принятым критериям качества доказательств. Так, по экспертной оценке Шведского совета по технологии оценивания качества доказательств в здравоохранении, доказательства по качеству распределяются (по нарастающей):

- описание отдельных случаев
- результат наблюдений
- поперечные (перекрёстные) исследования (клинико-эпидемиологические - сбор данных в определенный момент в прошлом - анализ историй болезней и т.д.)
- исследования типа "случай-контроль" (для выявления этиологии заболеваний - определение патогенного фактора в прошлом)
- когортные исследования (две или более группы, дополнительные наблюдения за здоровыми лицами, используют для прогноза заболеваемости)
- нерандомизированные испытания с историческим контролем
- нерандомизированные испытания с одновременным контролем

- рандомизированные двойные слепые контролируемые испытания
- систематические обзоры и метаанализы.

### **Доклинический этап исследований**

В Российской Федерации проведение доклинических исследований регламентируют следующие нормативные правовые акты: Федеральный закон "О лекарственных средствах" от 22.06.1998 г. (последняя редакция от 22.08.2004 г.), статья 36 "Доклинические исследования лекарственных средств", Приказ № 267 от 19.06.2003 г. "Об утверждении правил лабораторной практики", "Правила лабораторной практики (GLP) в РФ".

На основании и с учетом вышеуказанных нормативных документов составлено "Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ", Москва, 2005, под редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева, которое соответствует в большей части международным рекомендациям "Good Laboratory Practice for non clinical laboratory" (США) и "OECD Principles on Good Laboratory Practice" (Евросоюз). Именно данное "Руководство" в настоящее время является настольной книгой российского исследователя, проводящего экспериментальное изучение новых фармакологических веществ.

Доклинические исследования лекарственных средств должны проводиться с учетом ряда общих принципов. Во-первых, любое исследование проводится по утвержденному плану с ведением протокола и последующим составлением отчета. Во-вторых, исследования на животных проводятся в соответствии с международными правилами и этическими нормами. В-третьих, производство, хранение и обращение с исследуемым лекарственным средством должно осуществляться в соответствии с правилами GMP, а использование - с утвержденным протоколом исследования. В-четвертых, исследование должны проводить лица, имеющие необходимое образование, подготовку, квалификацию и опыт работы. И, наконец, в-пятых, обязательным условием является функционирование системы обеспечения и контроля качества проводимых исследований как со стороны руководителя исследований, так и лиц, ответственных за мониторинг, из числа сотрудников, не участвующих в исследовании.

*Требования GLP к уровню проведения экспериментальных (доклинических) испытаний* можно условно разделить на две составляющие. Первая - это требования и рекомендации по планированию и проведению экспериментов, подразумевающие наличие четкой структуры исследования и соблюдения общепринятых международных норм при его выполнении.

Таким образом, необходимыми условиями проведения доклинического исследования лекарственных средств являются:

- наличие протокола исследования, отражающего цели работы и методы, используемые для достижения этих целей; помимо цели и задач, протокол включает в себя сведения об исследуемом лекарственном средстве, сведения о препарате сравнения, используемые методы исследования, описание используемой тест-системы, способы и пути введения исследуемого вещества и препарата сравнения, схему исследования и ее обоснование, этические и правовые нормы, оценку эффективности и безопасности исследуемого вещества, описание методов статистической обработки результатов, порядок составления отчета и использованную для планирования проведения экспериментов литературу

- проведение экспериментов только на здоровых животных
- наличие контрольной группы
- использование рандомизации
- наличие препарата сравнения
- использование в работе стандартных операционных процедур, в том числе и при содержании, кормлении и уходе за животными
- применение рекомендуемых тест-систем (схем испытаний и воспроизведения моделей заболеваний)
- использование общепринятых и адекватных для каждого конкретного случая методов статистической обработки.

В ходе экспериментов должны вестись четкие записи результатов, при этом первичные данные должны немедленно регистрироваться, подписываться и датироваться для исключения возможности переписывания или подмены. После окончания проведения исследования все материалы должны передаваться в архив. При составлении отчетов по проведенным исследованиям необходимо придерживаться рекомендованной формы, позволяющей в дальнейшем полно и подробно анализировать полученные данные и делать соответствующие заключения.

Также неотъемлемой частью проведения доклинических исследований является соблюдение конфиденциальности в отношении любых данных, полученных в ходе исследования, в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Вторая составляющая требований GLP - это требования к материально-технической базе при проведении доклинических исследований.

Так, например, помещения, предназначенные для подобного рода работ, должны располагаться и эксплуатироваться таким образом, чтобы обеспечить качественное выполнение исследования. Обязательно наличие вивария, соответствующего требованиям санитарно-эпидемиологического и ветеринарного законодательства, который позволяет осуществлять изоляцию вновь поступающих и больных животных, раздельно содержать различные виды животных с соблюдением рационов и режимов кормления, светового режима и т.д. Оборудование и измери-

тельная техника, используемые для проведения доклинических испытаний, обязательно должны проходить метрологический контроль и калибровку в установленном порядке. Все исследуемые и стандартные вещества должны быть изготовлены в соответствии с требованиями GMP и GPhP. В процессе хранения и использования веществ необходимо строго соблюдать температурный режим, условия и сроки хранения, обеспечивать меры безопасности и т.д.

### **Клинический этап исследований**

Проведение клинических исследований в РФ регламентирует Федеральный закон "О лекарственных средствах", в состав которого входит ряд статей, посвященных различным аспектам организации клинических испытаний. К ним относятся:

статья 37. Разрешение и проведение испытаний лекарственных средств;

статья 38. Правовая основа проведения клинических исследований лекарственных средств и финансирования клинических исследований;

статья 39. Клинические исследования лекарственных средств;

статья 40. Права пациентов, участвующих в клиническом исследовании;

статья 41. Обязанность субъектов обращения лекарственных средств сообщать о случаях побочных действий и об особых взаимодействиях лекарственных средств с другими лекарственными средствами.

В настоящее время клинические исследования принято подразделять на следующие фазы:

I фаза - клинико-фармакологическое исследование (служит для изучения фармакокинетических свойств и подтверждения безопасности нового лекарственного средства (5-10 добровольцев);

II фаза - пилотные (фаза Па) и контролируемые (фаза Пб) исследования (100-200 больных);

Па - поиск дополнительных фармакологических свойств изучаемых веществ;

Пб - контролируемые исследования (контроль исходного состояния, плацебо-контроль, активный контроль); обязательна рандомизация для исключения отличий больных в группах по половому признаку, возрасту, тяжести заболевания и т.д. (обычно I и II фазы клинических исследований проводят совместно);

III фаза - расширенные клинические исследования (рандомизация, плацебо-контролируемые, неконтролируемые, иногда многоцентровые);

IV фаза - пострегистрационные исследования - изучение возможностей для расширения показаний к применению лекарственных средств, усовершенствования режимов назначения и схем лечения (ретроспективные - проводятся на основании прошлого опыта, проспективные - планируются на перспективу до начала набора больных и проводятся по общему протоколу).

О достоверности и информативности результатов, полученных в ходе клинических исследований, можно судить по принятым в доказательной медицине уровням и значениям достоверности и доказательности полученных данных.

Согласно *классификации рекомендаций* Международного комитета экспертов АСС/АНА по степени обоснованности, доказательства по уровню значимости распределяются на классы, а доказанность соответствует нескольким уровням.

### **Значение доказательств**

Класс I - доказательства и/или соглашение экспертов о том, что лечебное или диагностическое вмешательство полезно и эффективно.

Класс II - противоречивые данные и/или расхождение мнений экспертов о пользе/эффективности лечения или диагностических мероприятий.

IIa - значимость доказательств/мнений скорее в пользу вмешательства.

IIb - польза или эффект менее убедительны.

Класс III - доказательства и/или соглашение экспертов о том, что лечебное или диагностическое вмешательство неэффективно и может быть опасно.

### **Уровень доказанности**

A - по крайней мере, два рандомизированных исследования, поддерживающих рекомендации.

B - одно рандомизированное исследование и/или метаанализ нерандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации.

C - консенсус мнения экспертов.

Качественность результатов, полученных в ходе клинического этапа исследований, определяется применением международных стандартов качественной клинической практики GCP (Good Clinical Practice), которые предъявляют ряд требований к методическому уровню и ходу клинических испытаний, при этом необходимым является:

- выбор испытуемых с определением клинического фенотипа (критерии включения/исключения в исследование)
- наличие контрольной группы
- использование рандомизации (распределение испытуемых в группы методом случайной выборки)
- "слепота" исследования (отсутствие информации о методе лечения у пациентов, а в ряде случаев и у врачей)
- наличие четкой структуры исследования
- обозначение границ исследования (основных показателей, по которым будет оцениваться эффективность исследуемого метода).

*Выбор испытуемых* перед началом клинического исследования должен быть адекватным, с учетом показателей, которые оказывают или могут оказывать влияние на исход заболевания

или эффект лекарственного средства. Отбор пациентов следует проводить на основании четких критериев включения/невключения в исследование, то есть с определением клинического фенотипа, с целью обеспечения однородности популяционной выборки. Обычно критерии отбора базируются на следующих показателях: возраст, пол, диагноз, длительность заболевания, тяжесть заболевания и т.д.

Одно из главнейших требований к клиническим исследованиям состоит в том, что *исследование должно быть контролируемым*, то есть включать контрольную группу пациентов. Данная группа либо не получает никакого лечения, либо получает плацебо - лекарственную форму, не отличающуюся от исследуемого препарата по всем свойствам, но не обладающую терапевтической активностью в отношении оцениваемого признака (так называемый плацебо-контроль или негативный контроль). Известно *несколько типов или форм плацебо* (подробно см. *Латин И.П., 2000, 2001*). Оно может быть простым (стандартным), когда в составе имеется один из индифферентных ингредиентов - крахмал, тальк, каолин, мел, а для растворов - изотонический раствор хлорида натрия. Для более точной имитации используют сложные плацебо, содержащие дополнительные ингредиенты, имитирующие качества или даже побочные эффекты, например, цвет, горький вкус, сухость во рту и т. д. Однако использование плацебо не всегда необходимо, а иногда и неэтично. В этих случаях используется метод активного контроля, когда контрольная группа представлена пациентами, получающими другие методы лечения, например, эквивалентными препаратами сравнения, или стандартную терапию. В ряде ситуаций возможно использование исторического контроля, когда используют данные проведенного в прошлом большого широкомасштабного исследования. Это необходимо в том случае, если не существует другого эффективного метода лечения известной патологии или редкого заболевания.

Если все участники исследования информированы о том, какой конкретно метод лечения получает конкретный пациент, исследование носит название открытого. Для уменьшения погрешностей результатов исследования, связанных с неоправданными ожиданиями пациента или исследователя, используется так называемое *"ослепление"*. Слепое исследование предполагает, что испытуемый не имеет информации о методах лечения, и, таким образом, исключается влияние на результаты лечения субъективных факторов. При простом слепом распределении неизвестно пациентам, в двойном слепом - исследователям и пациентам, в тройном слепом - также и лицам, организующим исследование и анализирующим его результаты.

При распределении пациентов по группам необходимо применять процедуру *рандомизации*,

предполагающую назначение испытуемых в группы методом случайной выборки для исключения влияния исходных переменных на конечный результат лечения. При этом распределение вариантов лечения в случайном порядке не может быть достигнуто путем беспорядочного отбора. Истинно случайная процедура отбора может быть осуществлена при помощи не зависящего от человека метода.

Известно большое количество *методов рандомизации* (подробно см. *Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., 2001*). Так, *простая рандомизация* основана на прямом применении датчиков (таблиц) случайных чисел. Основным недостатком данного метода является формирование групп, различных по численности больных. *Метод последовательных номеров* позволяет избежать данного недостатка. Однако численность групп уравнивается только к концу процедуры рандомизации. *Метод адаптивной рандомизации* поддерживает равное число пациентов в группах в течение всей процедуры рандомизации, при этом в начале лечения пациенты распределяются равномерно, а затем оценивается численность уже имеющихся групп, и вероятность попасть в группу с большей численностью снижается для очередного испытуемого. При *блочной рандомизации* перед началом исследования пациентов условно разделяют на равные блоки. Затем блоки случайно распределяют, например, пользуясь таблицей случайных чисел.

Повысить эффективность процедуры рандомизации и улучшить однородность групп позволяет *стратификационная рандомизация*. Стратификация обеспечивает распределение испытуемых по группам лечения с учетом наиболее значимых факторов, существенно влияющих на исход, например, возраста, анамнеза и т.д.

Некоторые методы рандомизации основаны на процедурах, заимствованных из теории игр, например, методы *"игра на лидера"*, *"однорукий бандит"* и другие. Недостатком этих методов является существенная разница в численности групп, что затрудняет в дальнейшем статистический анализ.

Для каждого клинического исследования перед его началом должны быть обозначены *конечные точки* или *границы исследования*, то есть основные конечные показатели, по которым будет оцениваться эффективность изучаемого метода лечения. В качестве конечных точек используются следующие показатели:

- клинические исходы заболевания - излечение, предотвращение рецидива, снижение нетрудоспособности, предотвращение последствий и осложнений, облегчение симптомов и т.д. (*исходы заболеваний по приказу МЗ РФ № 303*)
- качество жизни пациентов
- показатели экономического характера (коэффициент затратной эффективности и т.д.).

При этом некоторые конечные точки определяются как жесткие, например, клинические ис-

ходы заболеваний, а некоторые как мягкие, например, показатели качества жизни.

В ряде исследований вместо клинических исходов заболевания используется критерий-заменитель — *суррогатные конечные точки*. Это относительно легко измеряемый параметр, предсказывающий редкий или отдаленный исход токсического фактора (например, загрязняющий агент), терапевтического вмешательства (лекарственный препарат, хирургическая процедура, совет), но не являющийся сам по себе прямым показателем клинической пользы или вреда. Растущий интерес к промежуточным (суррогатным) конечным точкам обусловлен тем, что, во-первых, их использование может значительно уменьшить размер выборки, продолжительность и соответственно стоимость клинических испытаний, и, во-вторых, можно оценивать эффекты лечения в ситуациях, когда использование основных показателей сложно или неэтично. В оценке лекарственных препаратов наиболее часто применяют следующие суррогатные точки:

- показатели фармакокинетики (кривые измерения концентрации препарата или его активных метаболитов в зависимости от времени)
- показатели измерений *in vitro* (определение средней ингибирующей концентрации антимикробного препарата в культуре бактерий)
- макроскопический вид тканей (эрозия слизистой желудка при эндоскопическом исследовании)
- изменения в уровне "биологических маркеров заболевания" (микроальбуминурия для определения диабетической болезни почек)
- рентгенологические данные (затемнение на рентгенограмме грудной клетки).

Так, на доклиническом этапе исследований выбор дозы для клинического изучения очень часто проводят по суррогатным точкам на моделях заболеваний у лабораторных животных, однако проблема экстраполяции этих данных на заболевания человека является достаточно сложной.

В целом, несмотря на удобства, применение критериев-заменителей требует обязательного доказательства их клинической значимости (*подробно см. Триша Гринхалх, 2004*).

И, наконец, каждое клиническое исследование должно иметь *четкую структуру* и проводиться строго в рамках *протокола исследования*.

Выделяют следующие  *типовые модели* клинических исследований (*подробно см. Сергиенко В.И., Бондарева КБ., 2001*):

- *исследования в одной группе* - все испытуемые получают одну и ту же терапию, и результаты лечения сравниваются с исходным состоянием; главный недостаток — отсутствие контрольной группы для сравнения
- *исследования в параллельных группах* - испытуемые нескольких групп получают различные курсы лечения или различные дозы лекарствен-

ного средства; при этом можно использовать *факториальную (многогрупповую) модель* - сразу параллельно принимают участие несколько групп, и *неоднородную (прерываемую) модель* — на первом этапе все пациенты получают изучаемое лечение, а затем пациенты, продемонстрировавшие наличие реакции на проводимую терапию, распределяются по группам для проведения дальнейшего исследования; основные недостатки - высокая стоимость и длительность проведения, необходимость большого количества испытуемых

- *исследования в группах "перекрестной" модели* - в отличие от параллельного дизайна позволяют оценивать эффекты сравнительных курсов лечения на одних и тех же испытуемых, то есть группы пациентов после рандомизации вначале проходят какой-либо курс лечения (как правило, различный в разных группах), а затем этот курс в каждой группе меняется на другой после определенного ликвидационного периода; основной недостаток - трудности в интерпретации результатов вследствие интерференции эффектов.

Помимо условий, обеспечивающих достоверность и информативность полученных данных, исследования должны проводиться с учетом *этических норм и стандартов*, являющихся результатом международных усилий по согласованию различных методов разработки лекарственных средств (*подробно см. Петров В.И., Седова Н.Н., 2001, 2002*).

Международные научные и исследовательские сообщества совместно отказались от использования неэтичных методов ведения испытаний. Ряд документов содержит нормативы практики исследований, включая клинические испытания:

- Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации от 1964 года, дополненная в 1975, 1983, 1989 и 2000 гг.
- международные правила GLP и GCP
- национальные правила GLP и GCP
- Закон РФ "О лекарственных средствах".

Согласно этим документам при проведении исследований необходимо выполнение следующих условий:

- получение одобрения комиссии по этике или этического комитета - только после этого может быть инициировано любое биомедицинское исследование
- в случае клинических испытаний - получение информированного согласия от пациентов, то есть осознанного и добровольного согласия на участие после получения полной информации об исследовании.

При проведении этической экспертизы научных исследований руководствуются принципами, включающими в себя:

- оценку и минимизацию рисков
- оценку ожидаемой пользы
- анализ соотношения риска и пользы

- рассмотрение информированного согласия и процесса его получения, подбора испытуемых и их стимулирования к участию в исследованиях.

Кроме того, необходимыми условиями являются:

- страхование пациентов, участвующих в клинических испытаниях лекарственных средств, от несчастных случаев

- страхование гражданской ответственности лиц, осуществляющих проведение клинических исследований лекарственного средства.

Оба вида страхования в качестве выгодоприобретателей при возникновении страхового случая подразумевают пациента, участвующего в клиническом испытании.

Ниже приведена схема *протокола клинического исследования*, который должен содержать:

- 1) цель;
- 2) вид исследования;
- 3) методы исследования, включая:
  - количество пациентов
  - критерии включения пациентов
  - критерии исключения пациентов;
- 4) описание сопутствующей терапии;
- 5) схему проведения исследования:
  - резюме о результатах доклинических исследований, значимых для данных испытаний
  - описание предполагаемого риска и пользы для испытуемых
  - продолжительность исследований
  - схему назначения препарата
  - лабораторные анализы и инструментальные обследования
  - визиты;
- 6) критерии прерывания исследования;
- 7) критерии оценки результатов исследования;
- 8) этические вопросы;
- 9) статистический анализ;
- 10) механизмы хранения и передачи данных исследования.

«Золотым стандартом» клинических испытаний признано *рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое* исследование. При этом ключевыми процессами, обеспечивающими успешность рандомизированных контролируемых испытаний, являются:

- соответствие плана (дизайна) цели исследования
- четкие критерии включения/исключения
- достаточная выборка, хорошо отражающая свойства популяции
- точная установка границ исследования
- адекватный статистический анализ
- публикация результатов в рецензируемых источниках.

Максимально отвечающими жестким требованиям к дизайну, качеству проведения и доказательности полученных результатов признаны

крупномасштабные (международные или национальные) мультицентровые клинические испытания (ММКИ) - исследования, проводимые по единой методике и программе одновременно в нескольких лечебных учреждениях. Некоторые авторы приравнивают результаты подобных исследований к метаанализу.

План мультицентровых исследований включает на основе клинической гипотезы:

- цель исследования
- единый протокол исследования
- выборку из нескольких тысяч пациентов во всех точках мира
- наблюдение за выбывшими из исследования больными
- электронную карту с круглосуточной технической поддержкой
- аудит центров, проводящих исследования.

Несмотря на доказательность и высокий уровень проведения контролируемых клинических испытаний, при рассмотрении результатов одного или ограниченного числа исследований сохраняется возможность формирования неадекватных представлений о достоинствах и недостатках того или иного метода лечения, поскольку достаточно часто результаты разных исследований оказываются противоречивыми. Решить данную проблему призваны *систематические или систематизированные обзоры*, представляющие собой серьезные научные исследования, материалом для которых служит совокупность результатов всех рандомизированных контролируемых исследований, что позволяет провести адекватные обобщения научных результатов. Составление систематических обзоров проводят, как правило, крупные международные или национальные центры доказательной медицины, объединенные Международной организацией «Кокрановское сотрудничество». Выполнение таких обзоров предусматривает следующие этапы:

1) планирование - с определением основной цели обзора, определение критериев отбора информации, определение способов оценки результатов, методы статистического анализа и т.д.;

2) систематический информационный поиск с выявлением всех источников, соответствующих цели обзора;

3) оценка каждого источника по установленным критериям качества описываемого исследования;

4) обобщение результатов многих исследований с выведением объединенного результата - метаанализ.

Таким образом, основным инструментом систематизации и обобщения результатов является *метаанализ* - методология объединения разнородных и выполненных разными исследователями испытаний, касающихся одной проблемы, на основе статистического синтеза и предназначенная для повышения достоверности оценок одноименных результатов (*подробно см. Сергиенко*

В.И., Бондарева КБ., 2001; Т. Гринхальх, 2004). Главным требованием к информативному метаанализу является наличие адекватного систематического обзора. Результаты метаанализа обычно представляют в виде графика и отношения шансов - суммарного показателя, отражающего выраженность эффекта. Существует несколько разновидностей метаанализа:

- *кумулятивный метаанализ* позволяет построить кумулятивную кривую накопления оценок при появлении новых данных

- *проспективный метаанализ* - разработка метаанализа планируемых испытаний

- *проспективно-ретроспективный метаанализ* - объединение новых результатов с ранее опубликованными

- *метаанализ индивидуальных данных* основан на изучении результатов лечения отдельных больных (ограничен изучением основных заболеваний, лечение которых требует крупномасштабных капиталовложений).

*Преимущества метаанализа* очевидны - при обобщении испытаний со статистически недостоверными доказательствами обеспечивается суммарный достоверный результат, позволяющий сформулировать точные оценки, вынести верное клиническое решение и устранить возможные ошибки.

Обобщение всей вышеприведенной информации позволяет вывести критерии *достоверности источников информации об эффективности лекарственных средств, при этом* общепринято разделение их на 4 уровня:

А. Высокая достоверность.

Информация основана на заключениях систематических обзоров, полученных путем поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения методом метаанализа.

В. Умеренная достоверность основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний.

С. Ограниченная достоверность основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации.

Д. Неопределенная достоверность - утверждение основано на мнении экспертов, при этом клинические исследования отсутствуют.

Помимо получения доказательств эффективности и безопасности определенного метода лечения, необходимо определить, насколько оптимальным будет его применение в практике. Доказательная медицина не рассматривает проблемы сравнительной стоимости программ лечения, а врачу и организатору здравоохранения для выбора терапевтического метода необходима оценка соотношения их эффективности и стоимости, причем в сравнительном аспекте и в тех условиях, для которых решение должно быть

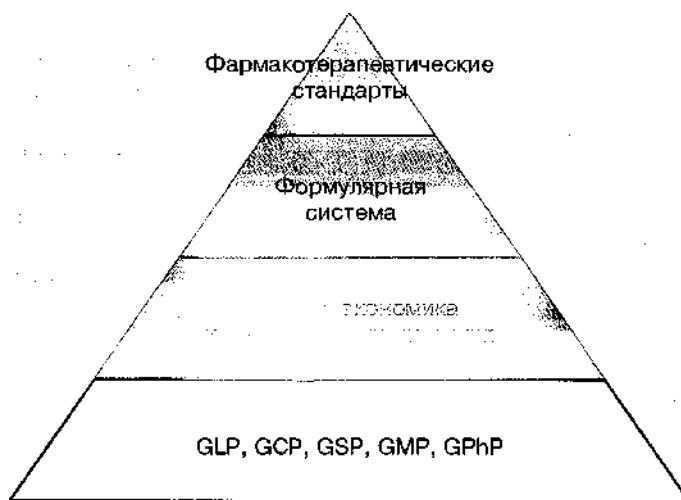
принято. Поэтому доказательная медицина тесно связана с фармакоэкономикой и фармакоэпидемиологией. *Фармакоэкономика* — медицинская наука, определяющая возможность эффективного использования ресурсов и средств в здравоохранении. Основным инструментом является фармакоэкономический анализ - комплексный клинико-экономический анализ результатов использования медицинских вмешательств. *Фармакоэпидемиология* - наука, изучающая эффективность, безопасность и использование лекарственных средств в реальных условиях на уровне популяции или больших групп людей, способствуя при этом рациональному и приемлемому, с точки зрения соотношения «стоимость/эффективность», применению наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств. (*Поскольку освещение данных аспектов не является целью данной лекции, подробно см., например, Учебное пособие «Прикладная фармакоэкономика»/Под ред. академика РАМН В.И. Петрова. - М. ТЭОТАР-Медиа, 2005 г.*)

Сведения об эффективности методов лечения, их влиянии на качество жизни и данные фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований являются главными критериями при составлении формулярной системы и разработке фармакотерапевтических стандартов. При этом под *формулярной системой* подразумевается система управления лекарственным обеспечением, строго регламентирующая применение лекарственных средств с целью оптимизации фармакотерапии наиболее распространенных заболеваний и снижения финансовых затрат на ее применение, а под *фармакотерапевтическими стандартами* - схемы лечения определенных заболеваний и синдромов, разработанные и утвержденные главными и ведущими специалистами с целью достижения максимального терапевтического эффекта с наименьшими финансовыми затратами.

Таким образом, процесс формирования стандартов медицинской помощи, основанной на принципах доказательной медицины, можно представить в виде пирамиды, в основании которой находится доказанная информация об эффективности и безопасности терапевтических воздействий, полученная с использованием международных правил и рекомендаций по соблюдению качества при соответствующей деятельности (GLP, GCP, GSP, GMP, GPhP и т.д.). Последующее преломление через призму экономической целесообразности в процессе фармакоэкономического и фармакоэпидемиологического анализа приводит к разработке национальных формулярных систем и как *квинтэссенции* данного процесса - формированию фармакотерапевтических стандартов.

В заключение хотелось бы указать основные информационные ресурсы по доказательной медицине.





Во-первых, Кокрановская электронная библиотека, состоящая из ряда баз данных (официальный сайт Российского отделения Кокрановского сотрудничества <http://www.cochrane.ru>). Кокрановская база данных систематических обзоров содержит завершённые обзоры и протоколы готовящихся обзоров. Кокрановский регистр контролируемых испытаний представляет собой библиографическую базу данных всех выявленных публикаций контролируемых испытаний. Реферативная база данных обзоров по эффективности медицинских вмешательств содержит структурированные рефераты тех систематических обзоров, которые прошли критическую оценку сотрудниками Йоркского центра по составлению и распространению обзоров (Великобритания) либо сотрудниками журналов

"American College of Physicians' Journal Club" и "Evidence-Based Medicine". Кокрановская база данных по методологии обзоров представляет собой библиографию статей, посвящённых методам синтеза и анализа результатов клинических исследований.

Ещё одним из крупных информационных источников по доказательной медицине является WWW сервер Московского центра доказательной медицины и фармакотерапии (<http://evbmed.fbm.msu.ru>), он содержит методические материалы и публикации по доказательной медицине, практические рекомендации по терапии, подготовленные на основании систематических обзоров, с использованием методов доказательной медицины, ссылки на Интернет-ресурсы по доказательной медицине.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Амировлат Амасици*. Ненужное для неучей. - М.: Наука, 1990.
2. *Гринхалх Т.* Основы доказательной медицины. - М.: Гэотар-мед, 2004.
3. *Лалин И.П.* Личность и лекарство. - С.-Пб: Деан, 2001. ;
4. *Лалин И.П.* Плацебо и терапия. - С.-Пб: Лань, 2000.
5. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии // Руководство для практикующих врачей / Под ред. Ю.Б. Белоусова и М.В. Леоновой. - М.: Бионика, 2002.
6. *Пальцев М.А., Перфильева Г.М., Денисов КН., Чекнев Б.М.* Высшая медицинская школа России и Болонский процесс (доказательная медицина). Выпуск VII. - М.: Издательский дом «Русский врач», 2006.
7. *Петров В.П., Седова КН.* Практическая биоэтика. - М.: Триумф, 2002.
8. *Петров В.И., Седова КН.* Проблема качества жизни в биоэтике. - В-д: Издатель, 2001.
9. Принципы клинической практики, основанной на доказанном / Под ред. Г. Гайятта и Д. Ренни. - М.: Медиа Сфера, 2003.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. - М.: Издательство «Медицина», 2005.
11. *Сергиенко В.И., Бондарева КБ.* Математическая статистика в клинических исследованиях. - М.: Гэотар-мед, 2001.