

Возможно ли воспроизвести достижения доказательной медицины в реальной клинической практике?

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Н.П. Кутишенко²

¹Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова; ²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии. Москва, Россия

Could evidence-based medicine results be reproduced in real-world clinical practice?

S.Yu. Martsevich^{1,2}, N.P. Kutishenko²

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²State Research Center for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

В статье рассматриваются основные достижения доказательной медицины в плане снижения вероятности сердечно-сосудистых осложнений. Называются препараты, обладающие способностью улучшать прогноз жизни больных. Рассматриваются условия, необходимые для воспроизведения данных доказательной медицины в реальной клинической практике, среди которых в первую очередь — соблюдение международных клинических рекомендаций и использование качественных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: рандомизированные клинические исследования, клинические рекомендации, реальная клиническая практика, препараты-дженерики.

The authors review the principal achievements of evidence-based medicine in regard to cardiovascular event risk reduction. The medications improving life prognosis are listed. The conditions for reproducing evidence-based medicine results in real-world clinical practice are discussed. One of these conditions is the compliance to international clinical guidelines and use of high-quality medications.

Key words: Randomized clinical trials, clinical guidelines, real-world clinical practice, generic medications.

Современная кардиологическая наука достигла значительного прогресса в отношении профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). С конца 60-х годов XX века проводятся исследования, в которых однозначно демонстрируется способность ряда лекарственных препаратов влиять на исходы ССЗ, предотвращая их наиболее тяжелые осложнения — инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), сердечную недостаточность (СН). Лекарственные препараты, обладающие таким действием, на Западе стали называть “лекарствами, спасающими жизнь” (life-saving drugs). Основные классы этих препаратов и состояния, при которых они доказали свое действие, представлены в таблице 1.

Возникает вопрос, реально ли на практике добиться таких же результатов, какие были получены в рандомизированных, контролируемых исследованиях (РКИ) для снижения вероятности сердечно-сосудистых осложнений (ССО). РКИ часто крити-

куют за то, что больные, участвующие в них, не полностью отражают реально существующий контингент больных, поскольку критерии отбора в эти исследования слишком строги; в результате в этих исследованиях участвуют “рафинированные” группы больных, отличающихся от тех, с которыми имеет дело практический врач. С этим утверждением можно согласиться лишь отчасти, т.к. в РКИ участвуют реальные больные, у которых возникают вполне реальные осложнения — ИМ, МИ, смерть. Никакой альтернативы РКИ как источнику информации о возможностях современных лекарственных препаратов в настоящее время нет, поскольку клинический опыт врачей не способен оценить значимость тех или иных методов лечения в отношении отдаленных результатов терапии. Патофизиологический способ доказательства, целесообразности применения тех или иных лекарственных препаратов, который еще нередко используют в качестве обоснования того или иного метода лечения, часто оказывал-

ся порочным. В связи с этим можно вспомнить о том, сколько жизней спасло исследование CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), четко продемонстрировавшее опасность назначения ряда антиаритмических препаратов больным высокого риска [1]. До проведения исследования CAST эти препараты рекомендовали практически всем больным, перенесшим ИМ, на основании формальной логики, которая гласила: “Наличие аритмий опасно для больного, а поскольку есть препараты, способные аритмии устранять, их использование должно снизить смертность у таких больных”. Однако, как показало исследование CAST, эти препараты не снижали, а увеличивали смертность больных.

Основная проблема видится не в том, хороши ли РКИ, а в том, реально ли в повседневной клинической практике обеспечить возможность получать такое же лечение, какое назначалось в условиях РКИ. Для достижения этой цели врачу нет необходимости непосредственно использовать данные РКИ в своей практической деятельности. Для этого врачу достаточно знать и соблюдать, так называемые, клинические рекомендации, являющиеся во всем мире эталоном лечения тех или иных заболеваний. Клинические рекомендации пишутся большими коллективами экспертов, учитывают все новейшие достижения в области данной проблемы, обобщая в первую очередь результаты РКИ, и фактически трансформируют результаты РКИ в понятные для практического врача формы.

Многочратно доказано, что внедрение в реальную клиническую практику рекомендаций существенно улучшает выживаемость больных. Например, в одной из клиник Германии было наглядно продемонстрировано, что по мере внедрения клинических рекомендаций по лечению острого ИМ прямо пропорционально снижалась больничная летальность [2].

Несмотря на то, что во всем мире именно клинические рекомендации являются основными документами, регламентирующими деятельность практического врача, проводящиеся опросы показывают, что далеко не все врачи знают о существовании таких рекомендаций, а если и знают, то далеко не всегда спешат их выполнять. Проведенный недавно опрос выборки врачей г. Москвы, среди которых было 35 % кардиологов и 65 % терапевтов, показал, что 27,5 % из них не считают обязательным достижение целевых цифр артериального давления (АД) — решающего условия успешной терапии артериальной гипертензии (АГ) в отношении профилактики ССО, по данным всех существующих современных клинических рекомендаций [3]. Значительная часть врачей не умеет грамотно оценить риск заболевания, что также требуют международные рекомендации по лечению АГ. Определение риска АГ является необходимым условием для выбора стратегии лечения. Между тем, по данным опроса, прово-

дившегося на областной конференции терапевтов в городе Волгограде, лишь 25 % опрошенных врачей правильно определили риск АГ у конкретного больного [4].

Оценка качества лечения больных острым коронарным синдромом (ОКС) на догоспитальном этапе, проведенная недавно в городе Саратове, показала, что это лечение весьма далеко от существующих клинических рекомендаций. И если отсутствие применения тромболиза можно объяснить (но не оправдать!) причинами финансово-экономического порядка, то не назначение аспирина таким больным, на необходимости немедленного применения которого в такой ситуации настаивают все существующие клинические рекомендации, оправдать абсолютно ничем [5].

Большое беспокойство вызывает то, как практические врачи определяют необходимость процедур реваскуляризации: аортокоронарного шунтирования (АКШ) и баллонной ангиопластики (БАП) со стентированием, у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Клинические рекомендации настаивают на том, чтобы этот вопрос решал лечащий врач, ориентируясь в первую очередь на риск осложнений ИБС, а вовсе не на анатомические особенности поражения коронарных артерий [6]. Между тем на практике часто бывает точно наоборот: хирург, выполняющий процедуру ангиографии, уже на операционном столе склоняет больного (часто небескорыстно) к выполнению БАП. Хорошо известно, что в ряде РКИ, в первую очередь в исследовании COURAGE (Clinical Outcomes Utilization Revascularization and Aggressive drug Evaluation), было четко продемонстрировано отсутствие положительного влияния коронарной БАП на прогноз жизни больных стабильно протекающей ИБС [7]. Резюмируя состояние проблемы, известный американский кардиолог Yusuf S. в выступлении на конгрессе Американской Ассоциации Кардиологов в 2007г заявил, что с позиций доказательной медицины БАП надо делать лишь тогда, когда симптомы сохраняются на фоне максимальной медикаментозной терапии. Однако и в США эту процедуру делают в противоречие существующим клиническим рекомендациям, что дало повод Yusuf S. настаивать на закрытии 50 % инвазивных лабораторий и перепрофилировании интервенционных кардиологов в плане использования лекарств и изменения образа жизни [8].

Однако только соблюдение клинических рекомендаций еще не гарантирует того, что будет получен результат в отношении снижения риска осложнений, близкий к тому, которого достигали в конкретных РКИ. И в первую очередь по той причине, что врач далеко не всегда имеет возможность назначать те же лекарства, которые использовались в РКИ. В связи с этим необходимо остановиться на проблеме взаимозаменяемости лекарств. Эта проб-

Таблица 1

Препараты, доказавшие способность влиять на прогноз ССЗ

Препараты	Заболевания, при которых доказано их действие на “конечные точки”
Аспирин	Вторичная профилактика ССО
Аспирин и тромболитики	Острый период ИМ
β-АБ	Больные ИБС, перенесшие ИМ Хроническая СН
ИАПФ	Хроническая СН Перенесенный ИМ с нарушенной функцией левого желудочка Хроническая ИБС
Все современные группы антигипертензивных препаратов	АГ
Статины	Вторичная профилактика ССЗ

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

лема состоит из нескольких частей, основных две: возможно ли заменять один препарат другим, относящимся к тому же классу лекарств, и возможно ли заменять оригинальный препарат, который стоит достаточно дорого, его копией или дженериком [9–12].

Замена одного препарата другим внутри одного и того же класса иногда объясняется желанием снизить стоимость лечения, но чаще — недостаточным знанием врачом опять же клинических рекомендаций. Ничем иным нельзя объяснить тот факт, что больным, перенесшим ИМ, в качестве β-адреноблокатора (β-АБ) назначают не метопролол, продемонстрировавший способность существенно снижать смертность таких больных (на чем настаивают международные рекомендации) [6], а другие β-АБ, и в частности атенолол, такими качествами не обладающий. Чем еще, как незнанием международных рекомендаций, можно объяснить широко практикуемое назначение периндоприла больным с тяжелой СН. Периндоприл, хорошо проявивший себя в других ситуациях, с позиций доказательной медицины, например, при профилактике неосложненной ИБС, МИ, не входит, как известно, в список препаратов, рекомендованных международными рекомендациями для лечения СН по очень простой причине — с ним не было проведено крупных РКИ у такой категории больных.

Особенно беспокоит проблема дженериков, количество которых в России растет не по дням, а по часам [13]. Хотя официальная доктрина гласит, что дженериком называется препарат, терапевтически эквивалентный оригинальному, однако именно в терапевтической эквивалентности некоторых дженериков можно сильно сомневаться. Оказалось, далеко не для всех дженериков существуют вроде бы обязательные данные изучения биоэквивалентности. Но даже при наличии этих данных, из них отнюдь не всегда можно сделать вывод о биоэквивалентности конкретного дженерика оригинальному препарату [9, 10].

Если даже дженерик признается биоэквивалентным (фармакокинетически эквивалентным) ори-

гинальному препарату по заданным критериям этого показателя, а эти критерии являются весьма условными, то все равно существует вероятность весьма существенных различий в содержании препарата в тех случаях, когда биодоступность смещена к минимально допустимому значению. Такие различия, как было показано, могут достигать 20–30 % [10, 12, 13], а это не может не сказаться на клинической эффективности дженерика. Вполне возможно, что выявленные в ряде недавних, сравнительных, рандомизированных исследований оригинальных препаратов и дженериков небольшие, но статистически достоверные различия в эффективности, объясняются именно этим фактом [14].

В процессе таких исследований, пока еще, к сожалению, немногочисленных, нередко выявляется неполная терапевтическая эквивалентность оригинального препарата и дженерика. Например, при сравнении оригинального препарата бисопролола с одним из его дженериков у больных АГ I–II степени было продемонстрировано, что дженерик статистически значимо снижает систолическое и диастолическое АД, однако это снижение достоверно менее выражено (на 3–4 мм рт.ст.), чем снижение АД под действием оригинального препарата [14]. Нехитрый подсчет показал, что, несмотря на такое относительно небольшое различие в абсолютных цифрах снижения АД, частота достижения целевых значений АД при использовании оригинального препарата более чем на 20 % превышала таковую при назначении дженерика.

В этом исследовании был установлен парадоксальный факт: лечение оригинальным препаратом (формально более дорогим) оказалось дешевле лечения дженериком из-за более слабой терапевтической активности последнего.

Настораживают данные некоторых исследований, продемонстрировавших различия в клинической безопасности оригинального препарата и дженерика; например, в одном из таких исследований было показано, что оригинальный препарат эналаприла в 3 раза реже оказывал побочные действия, чем один из его дженериков [15].

Вместе с тем, ряд дженериков, во всяком случае, по данным краткосрочных исследований, почти полностью повторяют действие оригинального препарата. Такие данные были получены при сравнительном изучении некоторых препаратов амлодипина [16], а также β -АБ метопролола [17].

Все сказанное выше о дженериках вовсе не призывает к отказу от их широкого использования, а диктует необходимость получения объективной информации о качествах каждого из них и реально доказанной, а не декларированной, способности заменять оригинальный препарат.

Специалисты, критиковавшие саму идею использования дженериков (таких немало), в первую очередь ссылались на тот факт, что с дженериками не проводились РКИ, изучающие возникновение, так называемых, жестких конечных точек — основных осложнений ССЗ — МИ, ИМ и др. Однако на

самом деле — это не совсем так. Известно, про крайней мере, одно крупное РКИ — FEVER (Felodipine Event Reduction), в котором задача — снизить частоту МИ, была реализована при назначении качественных дженериков [18].

В заключение, если попытаться ответить на вопрос в заглавии статьи, то ответ представляется следующим: необходимо максимально стремиться к воспроизведению результатов РКИ в реальной клинической практике. Для этого необходимо как можно более активно пропагандировать существующие международные и клинические рекомендации, в т.ч. и российские, среди врачей, а самим рекомендациям придать определенный юридический статус. Решение вопроса невозможно также без наличия качественных и доступных лекарственных препаратов, в первую очередь дженериков с реально доказанными эффективностью и безопасностью.

Литература

1. Echt DS, Liebeson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781–8.
2. Simoons M. Cardio-vascular disease in Europe: challenges for the medical profession. *Eur Heart J* 2003; 24: 8–12.
3. Оганисян Н.С. Особенности фармакотерапии и состояние вторичной профилактики у больных артериальной гипертензией амбулаторно-поликлинического звена. Автореф дис канд мед наук. Москва 2007.
4. Марцевич С.Ю., Оганисян Н.С., Дмитриева Н.А., Климаков А.В. Состояние диагностики и лечения артериальной гипертензии по данным опроса врачей Волгограда и Волгоградской области. *РФК* 2005; 2: 32–6.
5. Решетько О.В., Магдеев Р.М., Фурман Н.В. Анализ фармакотерапии острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе. *РФК* 2007; 3: 4–8.
6. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–414.
7. Boden W, O'Rourke R, Teo K, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1–14.
8. Марцевич С.Ю. Новости конгресса Американской кардиологической ассоциации. *РФК* 2007; 35: 121–2.
9. Якусевич В.В. Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть. *РФК* 2006; 4: 41–6.
10. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г., Кутишенко Н.П. Исследования биоэквивалентности как способ доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика. *РКЖ* 2005; 2: 76–8.
11. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваск тер профил* 2004; 4: 77–82.
12. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека* 2003; 3: 103–4.
13. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов-дженериков в кардиологии: реалии и возможности. *РФК* 2005; 1: 13–8.
14. Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных артериальной гипертензией 1–2 степени. *РФК* 2007; 3: 15–21.
15. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: “Рениприла-ГТ” и “Ко-ренитека” у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *РФК* 2005; 3: 29–34.
16. Белолипецкий Н.А., Толпыгина С.Н., Зверков Ю.Б. и др. Изучение клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и генерического амлодипина у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *РФК* 2007; 5: 39–44.
17. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия — эгилока-ретард и оригинального препарата метопролола сукцината — беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *РФК* 2005; 3: 35–40.
18. Liu L, Zhang Y, Liu G, et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157–72.

Поступила 24/03–2008