

Новые подходы к определению эффективности лекарственных средств. Смена парадигмы доказательной медицины

РАЗРЫВ «ЭФФЕКТИВНОСТЬ–РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ» [1]

Очень часто ЛС не проявляют такую же эффективность и безопасность при использовании в клинической практике, как те, что были продемонстрированы по результатам рандомизированных контролируемых клинических испытаний (РКИ). Эта проблема получила название разрыв «эффективность–результативность» (*efficacy–effectiveness gap*). По данным ВОЗ (2003), современные ЛС неэффективны у:

- 40% больных с депрессией;
- 70% пациентов с язвенной болезнью;
- 75% больных с гиперлипидемией;
- 75% больных с бронхиальной астмой;
- 75% больных с мигренью;
- 75% больных сахарным диабетом;
- 75% больных с артериальной гипертензией;
- 50% больных с артрозами;
- 75% больных шизофренией.

Большинство ЛС эффективны лишь у 25–60% пациентов [2]. Под эффективностью (*efficacy*) понимается степень пользы лекарственного вмешательства в идеальных условиях (РКИ), в то время как под результативностью (*effectiveness*) — степень пользы в обычной медицинской практике.

Во время проведения предрегистрационных РКИ стараются минимизировать изменчивость групп путем соблюдения жестких критериев включения и исключения. Цель этих критериев — выбор субпопуляции, которая в максимальной степени может реагировать на препараты (*high-responders*) и наилучшим образом переносит его (*good-toleraters*). Минимизируя изменчивость путем создания гомогенных групп пациентов с высокой чувствительностью к воздействию и низкой чувствительностью к токсическим эффектам экспериментального препарата, компании добиваются усиления соотношения «сигнал–шум». Это необходимо для более успешного определения эффекта ЛС и отделения его от фона. Например, в исследовании могут не включать группы пациентов с определенными сопутствующими заболеваниями или лиц, принимающих определенные препараты. Это позволяет максимально продемонстрировать фармакологический и/или биологический эффект ЛС и максимально положительное соотношение «польза–риск». После регистрации препарата и применения его у широких слоев населения в реальной клинической практике, где существует большая изменчивость между больными, чем в условиях эксперимента, возможны изменение эффективности ЛС и резкое снижение соотношения «польза–риск».

Регуляторные органы оценивают ЛС с точки зрения доказательств его биологического или фармакологического эффекта и соотношения «польза–риск», полученных в результате проведения предрегистрационных исследований. Но будет ли в полной мере раскрыт потенциал ЛС при его применении в реальной практике? Ответ на этот вопрос важен для оценки технологий здравоохранения, определяющих целесообразность включения препарата в протоколы лечения и экономическую обоснованность его реимбурсации.

Ухудшение соотношения «польза–риск» в реальной клинической практике может быть связано с использованием ЛС теми слоями населения, которые были отсечены в РКИ.

ИЗМЕНЧИВОСТЬ (ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ) ДЕЙСТВИЯ ЛС

Факторы, которые влияют на изменчивость эффективности и безопасности ЛС.

I. Биологические факторы

1. Генетические факторы изменчивости (фармакогенетика и фармакогеномика)

Известно, что эффективность ЛС на 20–90% зависит от генетических факторов. Причиной неэффективности препарата может быть отсутствие в организме ферментов, которые расщепляют пролекарства до состояния метаболитов.

2. Негенетические факторы изменчивости (внутренние и внешние):

А. Внутренние негенетические факторы изменчивости — различные физиологические и патофизиологические состояния организма (возраст, пол, масса тела, сопутствующие заболевания, тяжесть заболевания).

Б. Внешние негенетические факторы изменчивости — влияние окружающей среды (загрязнение среды, воздействие солнечного света, прием сопутствующих ЛС, влияние продуктов питания на фармакокинетику препаратов).

II. Поведенческие факторы

1. Практики назначения и применения ЛС профессионалами системы здравоохранения

Регуляторы одобряют ЛС по определенным показаниям и в определенных условиях применения. Однако ежедневное применение ЛС в «системе медикаментозного использования» (*medical use system*) может дать другую картину.

2. Соблюдение больным режима лечения (приверженность режиму лечения)

В ряде исследований, проведенных в развитых странах, было обнаружено, что соблюдение больными режима лечения при терапии хронических заболеваний составило в среднем 50%. Под несоблюдением режима лечения понимают нарушение времени приема, пропуск приема, непостоянный прием ЛС, назначенного для лечения хронических заболеваний [5]. Несоблюдение режима приема ЛС при его применении в широкой клинической практике является одной из значимых причин изменчивости эффективности ЛС и одним из важнейших факторов возникновения разрыва «эффективность–результативность».

Повышение солнечной активности приводит к активации свертывающей и угнетению противосвертывающей систем крови. Рекомендация клинического фармацевта: в первые дни магнитной бури (лучше за день до ее начала) принять ацетилсалициловую кислоту для профилактики тромбозов

Система медикаментозного использования — это комплексное взаимодействие врачей, медсестер, провизоров, фармацевтов, персонала лечебного учреждения и других профессионалов системы здравоохранения, которые могут повлиять на использование ЛС в ежедневной практике [4]. Например, ненадлежащее назначение ЛС; назначение не по одобренным показаниям (off-label use); в комбинации с несовместимым препаратом; продол-

жение приема препарата пациентами, у которых отсутствует реакция на лечение; назначение ЛС больным, которым оно противопоказано; медицинские ошибки. В ряде случаев применение ЛС не по одобренным показаниям базируется на доказательствах, которые не были рассмотрены регуляторными органами и могут принести пользу больному. Однако чаще всего такое использование препарата приводит к расширению разрыва «эффективность—

результативность» и к более частому возникновению побочных реакций. Медицинские ошибки в системе медикаментозного использования при применении ЛС включают в себя ошибки при отпуске препаратов (отпуск неправильного ЛС, не в той дозировке, не в той лекарственной форме), неправильное обращение или нарушение способа применения ЛС (часто при использовании рентгеноконтрастных препаратов), неправильное хранение ЛС

В некоторых ситуациях приверженность режиму лечения имеет более важное значение, чем просто своевременный прием ЛС. Лечение может включать помимо фармакотерапии диету и лечебную физкультуру. Отказ от изменения образа жизни во время фармакотерапии может значительно снизить терапевтический эффект от применения ЛС. Так, по результатам исследования установлено, что при ревматоидном артрите эффективность метотрексата и ингибиторов TNF значительно ниже у пациентов, которые курят, чем у тех, кто отказался от этой пагубной привычки [6].

ПРЕОДОЛЕНИЕ РАЗРЫВА «ЭФФЕКТИВНОСТЬ—РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ»

Отсутствие внешней валидности является большим недостатком премаркетинговых РКИ. Подобный вид испытаний называется «объясняющими» (explanatory trials) или исследованиями эффективности (efficacy trials). Реальная клиническая практика и принятие решений о целесообразности реимбурсации требуют внешней валидности клинического испытания (КИ). КИ с высокой внешней валидностью относятся к прагматическим КИ (pragmatic

clinical trials — PCTs) или испытаниями результативности применения ЛС в реальной клинической практике (effectiveness trials).

РКИ, ПРАГМАТИЧЕСКИЕ КИ И ОБСЕРВАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В последнее время регуляторные органы, агентства по оценке технологий здравоохранения, операторы здравоохранения и фармацевтического сектора ЕС обратили внимание на возможность переноса результатов КИ в реальную клиническую практику (обобщение и обобщаемость). Обобщение в КИ — это возможность применения результатов КИ для популяции больных в конкретной клинической ситуации. Степень, с которой результаты того или иного КИ могут быть соотнесены с конкретной популяцией и с конкретной клинической ситуацией, называется «обобщаемость» [7].

Иногда термин «внешняя валидность» используют для обозначения обобщаемости, однако это не совсем корректно. Валидность — это мера соответствия методик и результатов исследования поставленным задачам. Выводы могут быть совершенно верными (валидными), но неприменимыми к пациентам другой группы и, следовательно, не являться обобщаемыми. Конечно, валидность должна быть гарантирована в первую очередь. Далее должна быть возможность обобщения результатов исследования для более широкой популяции. Перед РКИ стоит задача доказательства биологического (фармакологического) эффекта ЛС (объясняющие исследования), а не определения, насколько оно эффективно в реальной клинической практике в гетерогенной популяции, или сравнения стратегий лечения. Поэтому даже если качественно проведенное РКИ является валидным, это не означает, что такие же результаты будут достигнуты в реальной клинической практике.

С учетом этого внимание регуляторов, агентств по оценке технологий здравоохранения и спонсоров КИ привлекли доказательства, полученные в реальной клинической практике (Real-World Evidence — RWE) и исследования в реальной клинической практике (RWE studies).

Доказательства, полученные в реальной клинической практике путем анализа и/или синтеза результатов терапевтического вмешательства (данные о безопасности, эффективности, использовании ресурсов и т.д.), собирают вне строго контролируемых РКИ [8]. Предполагается, что RWE представляют собой данные о терапевтическом вмешательстве в условиях реальной практики,



Рисунок. Континуум РКИ

включая относительную эффективность. Относительная эффективность терапевтического вмешательства — это степень, в которой вмешательство приносит больше пользы, чем вреда, по сравнению с одним или несколькими альтернативными терапевтическими вмешательствами в обычных условиях в практике здравоохранения той или иной страны/региона [9]. Хорошо разработанные наблюдательные исследования широко используются для генерирования данных реальной клинической практики [10]. Наблюдательные исследования предназначены для исследования эффективности нового препарата или метода лечения в повседневной клинической практике без изменения нормального поведения пациента и врача.

В Кокрановском обзоре 2014 г. сделан вывод о том, что имеется мало свидетельств наличия значительных отличий между наблюдательными исследованиями и РКИ в оценке эффективности и безопасности ЛС [11]. Тем не менее возникла необходимость принесения элемента рандомизации в исследование для получения более валидных данных реальной клинической практики (Real-World Data — RWD). Рандомизация в КИ — это гарантия того, что на определение пользы–риска ЛС в экспериментальной и контрольной группах не будут влиять различия, не связанные с экспериментом. Рандомизация направлена на устранение различий как неизвестных, так и известных факторов, приводящих к прогностической несопоставимости результатов между группами больных. Так возникла идея о прагматических КИ.

Прагматические КИ, впервые представленные Шварцем и Леллухом, объединяют преимущества наблюдательного исследования в реальной клинической практике с научной строгостью РКИ, что дает ответы на многие вопросы, имеющие отношение к повседневной реальной клинической практике [12]. Эти данные особенно актуальны, если уже существуют различные методы лечения исследуемого заболевания, а ситуация в реальной клинической практике, включая влияние посторонних факторов, может повлиять на терапевтический эффект. Идеальное прагматическое КИ направлено на выявление полного эффекта от стратегии лечения в реальной клинической практике с высокой степенью валидности. Это подразумевает сравнение рандомизированных групп больных, сходных с целевой группой в отношении характеристик, которые могут изменять реакцию на ЛС в реальной клинической практике. Для этого используют компараторы и результаты, которые применяют в лечении пациентов в рутинной клинической практике.

РКИ (объясняющие испытания, испытания эффективности, explanatory trials, efficacy trial) и прагматические КИ (испытания результативности в реальной клинической практике, pragmatic trials, effectiveness trials) представляют собой противоположные концы одного континуума РКИ. В реальной жизни исследование может быть ближе или к одному, или к другому концу континуума и они могут содержать элементы друг друга. Объединяет их то, что и те, и другие исследования являются рандомизированными, хотя методы рандомизации в них отличаются.

Прагматические испытания чем-то внешне похожи на наблюдательные исследования. Как первые, так и вторые — это КИ, в которых собирают данные путем наблюдения событий в их естественном течении (без вмешательства), то есть в реальной клинической практике. Результаты этих исследований относятся к данным реальной клинической практики (RWE). Однако наблюдательные исследования отличаются от прагматических, так как в них нет рандомизации. Соответственно, они могут уступать прагматическим испытаниям по уровню достоверности.

Список литературы находится в редакции

**Виталий Усенко, медицинский директор ПАО «Фармак»,
MD, магистр управления международным бизнесом,
магистр по управлению качеством**

Ни для кого не секрет, что избыточное потребление поваренной соли вредит здоровью. Однако оказалось, что это приводит не только к повышению уровня артериального давления (АД), но и к возникновению нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы и мозга



Избыток соли вреден для мозга

В новом исследовании, проведенном в США, было обнаружено*, что у мышей, находившихся на высокосолевого диете, ухудшались когнитивные способности и умственная деятельность из-за нарушения мозгового кровоснабжения. Животные, потреблявшие богатую солью пищу, утрачивали практически все ранее приобретенные навыки по выходу из лабиринта и переставали адекватно реагировать даже на прикосновение к вибриссам. Эти изменения мозговой деятельности происходили даже в тех случаях, когда высокосолевого диета не приводила к повышению у животных уровня АД. Следовательно, на мозг влияют не изменения АД, а какие-то другие процессы, спровоцированные избыточным потреблением соли.

Мозг, как отмечено в исследовании, является одной из главных мишеней разрушительного действия соли. Высокосолевого диета приводит к нарушению регуляции микроциркуляции мозга и вызывает у мышей явную мозговую гипоперфузию (ослабление кровоснабжения).

В ходе эксперимента мышей кормили солью в количестве, в 8–16 раз превышающем нормальное потребление. Это соотносимо с верхними значениями потребления соли у людей. При этом у животных отмечали снижение кровоснабжения коры головного мозга и гиппокампа — отделов мозга, отвечающих за память и обучение. Через 3 мес высокосолевого диеты у мышей были выявлены признаки слабоумия, они переставали распознавать даже знакомые объекты.

Дальнейшее изучение процессов, которые провоцирует избыточное потребление соли, показало, что в тонком кишечнике животного развиваются иммунные реакции, приводящие к повышению уровня провоспалительного интерлейкина-17, который, в свою очередь, обуславливает изменения в сосудах головного мозга.

Авторы полагают, что их наблюдения хотя бы отчасти найдут подтверждение и у людей. Связь избыточного потребления соли с нарушением функций мозга обнаруживали и ранее, однако тогда ее объясняли повышением уровня АД. Теперь ученые раскрыли новые аспекты влияния соли на деятельность мозга.

Напоминаем, что согласно современным рекомендациям потребление соли не должно превышать 5 г (примерно одна чайная ложка) в день.

* Faraco G, Brea D, Garcia-Bonilla L, Wang G et al. Dietary salt promotes neurovascular and cognitive dysfunction through a gut-initiated TH17 response // Nature Neuroscience, Published online: 15 January 2018. doi:10.1038/s41593-017-0059-z