

В.М. Коваленко

Інститут кардіології, Київ

## ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА В СУЧАСНІЙ РЕВМАТОЛОГІЇ — ПІДХОДИ ТА НАПРЯМКИ ВТІЛЕННЯ У ПРАКТИКУ

**Ключові слова:** доказова медицина, ревматичні хвороби.

**Резюме.** Дані основні поняття, що стосуються доказової медицини, визначено її місце в сучасній ревматології у розрізі правил проведення клінічних досліджень, підходів до лікування найбільш значимих захворювань — ревматоїдного артриту, остеоартрозу та ін. Висвітлено основні проблеми, що вимагають вирішення, а також роль медикаментозного та немедикаментозного лікування ревматичних захворювань. Наведені результати найбільш відомих клінічних досліджень у ревматології.

Забезпечення належної якості життя, суттєве збільшення його тривалості, зменшення періоду непрацездатності та зниження смертності, спричиненої ревматичними захворюваннями, — найбільш актуальні завдання сучасної ревматології (Коваленко В.М. та співавт., 2001; Коваленко В.М., 2002). Багато в чому досягнення цієї мети залежить від раціонально підібраних методів лікування та схем фармакотерапії. В той же час ефективність значної частки препаратів, що ми використовуємо, не має наукової доказовості (Cochrane A.L., 1972; Sackett D.L. et al., 1996; Ottenbacher K.J., Maas F., 1999). Іншими словами, лікар, призначаючи ліки, не має повної інформації щодо їх впливу на організм. Неефективними можуть бути не тільки препарати, а й методи лікування, а деякі з них навіть можуть зашкодити хворому. Тому глибокий аналіз ефективності та безпеки лікарських втручань набуває особливої актуальності поряд з активним втіленням нових технологій лікування (Мальцев В.И. и соавт., 2002). Вирішення цих завдань на сучасному рівні стало можливим завдяки широкому впровадженню доказової медицини (Evidence-Based Medicine). Цей термін уперше виник у Канаді, в Університеті McMaster у 1990 р., причому його автори не претендували на чіткість самого визначення (EBM Working group, 1993). Розбіжності у визначенні цього терміна посилюються під час перекладу з англійської: англійське словосполучення evidence-based можна перекласти залежно від контексту як «науково обґрунтований, прикладний, раціональний, аналітичний, оптимальний, інформаційний» тощо, і менш за все як «доказовий», але саме останній варіант прижився у вітчизняній літературі. Не виключена можливість перегляду цього терміна. Сьогодні чітко окреслена основна концепція цього наукового медичного напрямку: орієнтувати (акцентувати, направляти) увагу лікаря на порівняння власних клінічних уявлень зі станом речей в узагальненому пізнавальному досвіді (англійською — with valid external evidence) (Dieppe P.A. et al., 1999).

З ростом популярності доказової медицини відбулися зміни в охороні здоров'я ряду розвинених країн. Зокрема, це стосується тактики лікування хворих на ревматоїдний артрит (РА) — в першу чергу раннього агресивного застосування базисних препаратів. 15 років тому препаратами вибору на ранніх стадіях цього захворювання були нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), а при швидкому прогресуванні захворювання до схеми лікування додавали кортикостероїди. Проведені дослідження на принципах доказової медицини показали, що застосування базисної терапії на ранніх стадіях РА може значно уповільнити прогресування хвороби (Emery P. et al., 2002), дозволяє відмовитися або принаймні зменшити обсяг застосування кортикостероїдів, що мають побічні дії.

Важливими елементами в системі доказової медицини стали: належна клінічна практика (Good Clinical Practice, GCP), метааналіз, Кокранівське співробітництво.

GCP, чи належна клінічна діяльність (практика), у широкому розумінні терміна — міжнародний етичний і науковий стандарт якості для планування (study designing), проведення, реєстрації та представлення результатів досліджень, у яких роль досліджуваних виконують люди. Належна клінічна практика — один із документів ІСН, який є методологічною базою для проведення досліджень взагалі і клінічних зокрема.

Основними поняттями, що стосуються GCP-досліджень, є *рандомізація* — віднесення досліджуваних до груп методом випадкової вибірки (основа статистичного порівняння груп), подвійне сліпе дослідження (Double-blind) (пацієнт і дослідник нічого не знають про призначене лікування) та стратифікація (Stratification) — розподіл досліджуваних за групами (Мальцев В.И. и соавт., 2002).

Відповідність стандартам GCP забезпечує суспільну гарантію в тім, що права, безпека і здоров'я (well-being) досліджуваних, як і їхня особиста таємниця (confidentiality), захищені відповідно до Гельсінської декларації. Крім того, цей стандарт гаран-

тує вірогідність даних, отриманих під час досліджень.

Обов'язковою характерною рисою доказової медицини є математична точність в обробці клінічних даних. Таким чином медицина стає точною наукою, яка повною необхідною мірою використовує обчислювальні математичні методи. Тут варто виділити два напрямки — доказово-діагностичний і доказово-прогностичний, причому, залежно від коректно сформульованого медичного завдання ці напрямки можуть бути або незалежними один від одного, або ж розробляються взаємозалежно і послідовно (Улащик В.В., 2000). Прогноз як доказ у медицині — невід'ємна частина повсякденної роботи як у клініці, так і в системі організації охорони здоров'я. Якщо в клініці прогноз у більшості випадків — це діагноз майбутнього, то в системі охорони здоров'я — планування; причому «якщо план — це вже прийняте рішення, то прогноз — ефективна форма його підготовки» (Улащик В.В., 2000). Що стосується власне прогностичних моделей, то серед інших варто згадати аналогові, багатомірно-статистичні й тимчасові.

За останній час значних змін зазнав і стиль досліджень: з'явилися так звані метааналізи — огляди подібних між собою досліджень, результати яких вивчаються разом за допомогою спеціальних статистичних методів, що підвищує практичну значимість цих висновків. Крім того, структура наукової праці припускає можливість найбільш повної відповіді на поставлене запитання.

Ступінь вірогідності результатів аналізу даних клінічних досліджень залежить від обраного дизайну клінічних випробувань і знижується в такій послідовності (Li Wan P.O., 1998):

1. Рандомізоване подвійне сліпе контрольоване випробування.
2. Нерандомізоване випробування з одночасним контролем (контрольоване дослідження без рандомізації).
3. Нерандомізоване випробування з історичним контролем.
4. Дослідження типу «випадок–контроль».
5. Перехресне дослідження.
6. Результати спостережень (відкрите дослідження).
7. Опис окремих випадків.

В ідеалі результати досліджень на всіх рівнях ієрархії доказів мають бути порівнянними. Однак і результати рандомізованих досліджень можуть відрізнятися між собою, особливо, якщо кількість обстежених хворих невелика. Тому для прийняття самостійного рішення лікар повинен використовувати найвищий рівень доказів для діагностики і лікування конкретного захворювання (Kunz R., Oxman A., 1998). Цей принцип покладений в основу сучасних рекомендацій, коли всі положення класифікуються відповідно до ступеня, який доведений: А — базуються на результатах декількох великих рандомізованих контрольованих досліджень, метааналізі багатьох рандомізованих досліджень чи результатах хоча б одного рандомізованого кон-

трольованого дослідження; В — базуються на результатах хоча б одного нерандомізованого дослідження високої якості; С — базуються на висновках експертів за відсутності даних якісних клінічних досліджень.

Доказова медицина широко застосовується у створенні лікарських засобів, а також в оцінці їх ефективності та безпеки. Зазначимо, що поява нового лікарського засобу на ринку можлива тільки за умови його тривалого дослідження, причому найважливіше місце в цьому процесі належить клінічним дослідженням, які є його завершальною стадією. Клінічні дослідження лікарських засобів перед їх офіційним дозволом до медичного застосування проводяться в 4 етапи, традиційно названі «Фази клінічного дослідження» (Мальцев В.И. и соавт., 2002), на яких ми зупинимося докладніше.

**I фаза клінічних досліджень** (клініко-фармакологічні, біомедичні випробування) — перші дослідження за участю людей нового лікарського препарату (активного компонента) з його попередньою оцінкою. Звичайно їх проводять у невеликій групі (до 100) здорових добровольців. При цьому вивчають переносимість однократної дози препарату, фармакокінетичні параметри і фармакодинамічні ефекти. Важливість проведення клінічних досліджень I фази полягає в отриманні даних про переносимість і безпеку препарату, необхідних для прийняття рішення про його подальше розроблення або припинення досліджень.

Чому, як правило, беруть участь здорові волонтери? Здорові волонтери (звичайно особи чоловічої статі молодого віку) становлять однорідну, високоселективну, резистентну до потенційних побічних явищ, вибірку з загальної популяції. Крім того, волонтерів легше рекрутувати і спостерігати. Усувається етична проблема, пов'язана з призначенням лікування з недоведеною ефективністю. На ранніх етапах досліджень I фази початкову дозу, кратність і шлях введення препарату звичайно встановлюють у доклінічних дослідженнях на лабораторних тваринах. Однак через розбіжності фармакокінетики і фармакодинаміки у людей і у тварин такі дози можуть потребувати корекції.

**II фаза клінічних досліджень.** Ця фаза вимагає включення більшої кількості учасників випробування, але із саме тим захворюванням (або станом), для лікування (діагностики і/або профілактики) якого активний інгредієнт препарату призначений.

Ранні дослідження II фази часто називають пробами клінічними дослідженнями (pilot trials), тому що отримані результати забезпечують оптимальне планування більш дорогих і великих за обсягом досліджень III фази.

Мета II фази клінічних досліджень полягає у доведенні клінічної ефективності лікарського засобу у певної групи пацієнтів, в оцінці короткострокової безпеки активного інгредієнта, визначенні рівня терапевтичної дози препарату, схеми дозування.

Іноді II фаза клінічних досліджень поділяється на IIa і IIb фази:

Ia фаза — пробні клінічні дослідження (pilot trials), сплановані, як правило, з метою визначення рівня безпеки лікарського засобу у пацієнтів із захворюванням або синдромом, відносно якого препарат застосовують. У ході Ia фази необхідно переконатися в активності досліджуваної речовини, оцінити короткострокову безпеку, встановити контингент пацієнтів, режим дозування, з'ясувати залежність ефекту від дози, визначити критерії оцінки ефективності;

Ib фаза — більші за обсягом базові клінічні дослідження (pivotal trials). Вони плануються для визначення як ефективності, так і безпеки впливу лікарського засобу на пацієнтів. Основним завданням Ib фази є визначення оптимального рівня доз препарату для того, щоб продовжити його дослідження у III фазі клінічних досліджень.

Отже, дослідження II фази — найважливіший етап, необхідний для ухвалення рішення про продовження розроблення нового лікарського препарату.

**III фаза клінічних досліджень.** Якщо препарат виявився ефективним і безпечним у II фазі, він досліджується у III фазі. Клінічні дослідження III фази — ретельно контрольовані дослідження, сплановані для визначення безпеки й ефективності лікарського засобу в умовах, наближених до тих, у яких він буде використаний у разі його дозволу до медичного застосування.

Мета досліджень цієї фази — визначення короткострокового і довгострокового співвідношення безпеки/ефективності для лікарських форм активного компонента, його загальної та відносної терапевтичної цінності, специфічних характеристик препаратів, дослідження профілю і різновидів найчастіших побічних реакцій.

Як правило, дослідження мають порівняльний дизайн стосовно існуючої стандартної терапії (або плацебо при дослідженні нового класу препаратів).

Залежно від завдань конкретного дослідження на цій фазі проводять контрольовані дослідження з плацебо, референтним препаратом або стандартним лікуванням. Дослідження можуть бути як сліпими, так і відкритими, мати той чи інший дизайн.

**IV фаза клінічних досліджень** проводиться після реєстрації препарату за визначеними показниками і його надходження в роздрібну мережу. Це так звані постмаркетингові дослідження (postmarketing trials), проводяться за участю дуже великої кількості учасників і використовуються для визначення нових режимів прийому препарату, виявлення нових побічних ефектів тощо, дозволяють отримати більш докладну інформацію про безпеку й ефективність препарату.

Важливо те, що в IV фазі клінічних досліджень вивчають або уточнюють ефективність і безпеку зареєстрованих препаратів у межах показань для медичного застосування. Якщо виникає питання про нову лікарську форму препарату, воно вирішується під час проведення III фази досліджень.

IV фаза досліджень може бути використана для вдосконалення схем дозування лікарського препа-

рату, різних термінів лікування ним, взаємодії з їжею або іншими лікарськими засобами, порівняльного аналізу з іншими стандартними курсами лікування, застосування препарату в пацієнтів в інших вікових групах або інших категорій, впливу віддалених ефектів препарату на виживаність (зниження або підвищення смертності), результатів тривалого застосування у пацієнтів різних груп.

IV фазу іноді плутають з постмаркетинговим спостереженням (postmarketing surveillance) і проведенням моніторингу безпеки зареєстрованих препаратів. Частина досліджень IV фази включається в процес моніторингу, коли вони носять характер спостереження і не є експериментальними. Насправді в завдання IV фази входить вивчення ефективності додатково до безпеки.

**Дизайн клінічних досліджень** є планом його проведення. Дизайн конкретного клінічного дослідження залежить від поставленої мети. До поширених варіантів дизайну належать клінічне дослідження в одній групі (single group design), клінічне дослідження в паралельних групах (parallel group design), перехресне клінічне дослідження (crossover group design).

### КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ В ОДНІЙ ГРУПІ (SINGLE GROUP DESIGN)

Під час проведення дослідження в одній групі всі досліджувані одержують однаково експериментальне лікування. Ця модель дослідження спрямована на те, щоб порівняти результати лікування з початковим станом. Випробуваних не рандомізують на групи залежно від методу лікування. Модель однієї групи може бути використана в дослідженнях I фази і звичайно не використовується в клінічних дослідженнях III фази. Основним недоліком такої моделі є відсутність групи порівняння. Ефекти експериментального лікування не можуть бути диференційовані від ефектів інших змінних.

### КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ В ПАРАЛЕЛЬНИХ ГРУПАХ (PARALLEL GROUP DESIGN)

Під час проведення клінічних досліджень у паралельних групах досліджуваним двох або більше груп проводять різну терапію. Для досягнення статистичної вірогідності (з метою виключення систематичної помилки) формуються групи досліджуваних методом випадкового розподілу (рандомізації).

Клінічні дослідження з паралельними групами — дорогі, тривалі й потребують великої кількості досліджуваних, однак вони найбільш об'єктивні у визначенні ефективності лікування і точні у формулюванні висновків. Отже, більшість клінічних досліджень проводяться в дизайні паралельних груп.

Іноді дослідження в паралельних групах можуть використовуватися у двох варіантах — факторіальній і неоднорідній моделях.

Факторіальний дизайн — це дизайн на основі декількох (більше 2) паралельних груп. Такі дослідження проводяться, коли необхідно вивчити комбінацію різних препаратів (або різних доз одного

препарату), і корисні в оцінці комбінованих лікарських засобів. Недоліком факторіальної моделі є необхідність залучення великої кількості учасників і як наслідок — підвищення витрат на проведення досліджень.

Неоднорідна (така, що переривається) модель «припинення терапії» (withdrawal (discontinuation) design) — це варіант досліджень у паралельних групах, де всім учасникам спочатку проводять експериментальне лікування, потім для його продовження пацієнтів із відповідними реакціями рандомізують на групи з застосуванням технології сліпого дослідження з подвійним контролем або використанням плацебо. Таку модель, як правило, використовують для оцінки ефективності експериментального лікування шляхом припинення прийому препарату відразу після появи реакції та реєстрації рецидиву або ремісії. Схема неоднорідної моделі досліджень така: скринінг — включення — експериментальне лікування — реакція на лікування — рандомізація тих, хто прореагував на лікування, — лікування або плацебо.

Неоднорідна модель досліджень особливо ефективна для оцінки лікарських препаратів, які призначені для лікування пацієнтів із тяжкими захворюваннями. Під час таких досліджень тільки у незначній частині випробуваних відзначають реакції на лікування. У період лікування ідентифікують відповідні реакції, а фазу рандомізації за неоднорідною моделлю використовують для демонстрації того, що ця реакція виникає на застосування препарату, а не на плацебо. Крім того, неоднорідні моделі використовують для вивчення рецидивів. Недоліками неоднорідних моделей є велика кількість досліджуваних, а також значна тривалість дослідження.

Підготовчий період повинен тривати досить довго для того, щоб стан пацієнтів стабілізувався і більш чітко проявив ефект лікарського засобу. Відсоток випробуваних, виключених із цих досліджень, може бути високим.

Етичні норми вимагають уважного розгляду питань застосування цієї моделі досліджень, оскільки у разі її використання може виникнути необхідність виключити з терапії ті ліки, що приносять пацієнтам полегшення. Суворий моніторинг і чітке визначення показників кінцевих точок (end-points) мають першорядне значення.

### **ПЕРЕХРЕСНА МОДЕЛЬ (CROSSOVER DESIGN)**

На відміну від планів досліджень у паралельних групах, перехресні моделі дозволяють оцінити ефекти як досліджуваних лікарських препаратів, так і порівняльних курсів лікування на тих самих досліджуваних. Останніх рандомізують на групи, в яких проводять однакове курсове лікування, але з різною послідовністю. Як правило, між курсами необхідний «відмивний» (wash-out) період для того, щоб досліджувані показники стану пацієнтів відповідали початковим, а також для того, щоб виключити небажаний вплив залишкових явищ поперед-

нього лікування на ефекти подальшого. «Відмивний» період необов'язковий, якщо аналізи індивідуальних реакцій досліджуваного обмежуються їхнім порівнянням наприкінці кожного курсу, а період лікування триває досить довго. У деяких «перехресних» моделях використовують попереднє «перехресчування», це означає, що пацієнти, яких виключають з досліджень на стадії лікування, можуть бути переведені в групи альтернативного лікування раніше запланованих термінів.

«Перехресні» моделі звичайно використовують для вивчення фармакокінетики і фармакодинаміки, коли поставлено завдання контролю варіабельності у популяції досліджуваних. Крім того, справедливе припущення, за яким ефекти першого курсу не впливають на ефекти другого курсу у фармакокінетичних і фармакодинамічних дослідженнях з достатнім «відмивним» періодом.

«Перехресні» моделі — більш економічні у порівнянні з моделями паралельних груп, оскільки в цьому випадку потрібна менша кількість досліджуваних. Однак іноді виникають труднощі в інтерпретації результатів. Ефекти однієї терапії можуть змішуватися з ефектами наступної. Буває складно відрізнити ефекти послідовного лікування від ефектів індивідуальних курсів. Проведення клінічних досліджень за «перехресною» моделлю звичайно вимагає більше часу, ніж дослідження в паралельних групах, оскільки для кожного пацієнта необхідно не менше двох періодів лікування плюс «відмивний» період. Ця модель також вимагає отримання більшої кількості характеристик для кожного пацієнта, але, якщо клінічні умови відносно постійні протягом усього періоду досліджень, то «перехресна» модель — ефективна і надійна.

Відносно низькі вимоги щодо обсягу вибірки роблять «перехресні» моделі корисними у ранній клінічній розробці для того, щоб полегшити прийняття рішень стосовно більших за обсягом моделей паралельних досліджень. Оскільки усі досліджувані отримують лікарський препарат, який вивчається, то «перехресні» дослідження ефективні також і для оцінки безпеки останнього.

Наведемо дані доказової медицини щодо лікування основних ревматичних захворювань, зокрема РА та ОА. Ці дані, в першу чергу, стосуються нових генерацій НПЗП (інгібіторів ЦОГ-2), сучасних базисних засобів лікування РА, а також застосування так званих хондропротекторів у хворих на ОА.

### **ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА ІНГІБІТОРІВ ЦОГ-2**

Найбільш дослідженим серед інгібіторів ЦОГ-2, в тому числі і за кордоном, є перший препарат цієї групи, зареєстрований в Україні, — мелоксикам. Кількість хворих, які взяли участь у дослідженнях, включаючи Європейські та Американські програми з ефективності та безпеки мелоксикаму при РА та ОА, наведені в табл. 1. Всього було проведено при ОА 11 досліджень (тривалість 2 тиж — 18 міс), РА — 7 досліджень (3 тиж — 18 міс), анкілозивному спондиліті — 2 дослідження (6–12 міс).

Таблиця 1  
Обсяг бази даних мелоксикаму: кількість пацієнтів (випробувань)

Лікарський засіб	Рандомізовані дослідження	Постмаркетингові дослідження	Всього
Мелоксикам	36 100 (45)	63 207 (17)	99 307 (62)
Препарати порівняння	18 448 (34)	—	18 448 (34)
Всього	54 548 (79)	63 207 (17)	117 755 (96)

Підсумовуючи результати досліджень стосовно ОА, слід відзначити протизапальні та протибільові властивості мелоксикаму, його ефективність у лікуванні ОА, причому дозозалежну. Ефективність мелоксикаму в дозах 7,5 і 15 мг порівнянна з такою диклофенаку 100 мг SR і піроксикаму 20 мг.

Окремим питанням постає гастроінтестинальна (ГІ) та кардіоваскулярна безпека НПЗП. Баланс між загальною безпекою і гастроінтестинальною переносимістю вивчено у двох широкомасштабних дослідженнях MELISSA і SELECT, за результатами яких мелоксикам мав кращий профіль ГІ переносимості порівняно з диклофенаком і піроксикамом (Dequeker J. et al., 1998; Hawkey C. et al., 1998). Кращу ГІ переносимість у загальній популяції хворих також відзначено і у пацієнтів підвищеного ризику. Крім того, не було отримано доказів підвищеного ризику кардіоваскулярної токсичності мелоксикаму, як у неселективних інгібіторів ЦОГ порівняння.

Іншим перспективним специфічним інгібітором ЦОГ-2 є целекоксиб. ГІ безпека препарату доведена в дослідженні CLASS (Silverstein E.F. et al., 2000) (рис. 1). Дизайн цього дослідження включав

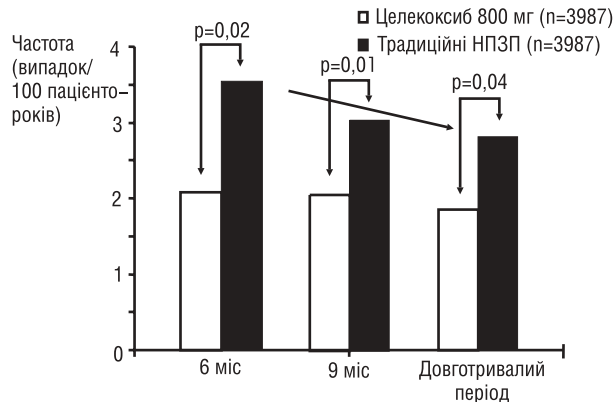


Рис. 1. Дослідження CLASS: ускладнені виразки та симптоматичні виразки (6 міс в порівнянні з довготривалими даними — всі пацієнти) (Silverstein E.F. et al., 2000)

пацієнтів з ОА та РА, причому дозволявся прийом ацетилсаліцилової кислоти, антацидів. Мінімальна тривалість лікування становила 6 міс, середня тривалість — 9 міс. Для оцінки ГІ безпеки дози целекоксибу були в 4 рази вищі максимальної терапевтичної для ОА та в 2 рази — для РА.

У дослідженні CLASS також було встановлено, що під час лікування НПЗП в порівнянні з целекоксибом значно частіше відміняли їх застосування через виникнення симптоматичних виразок (рис. 2).

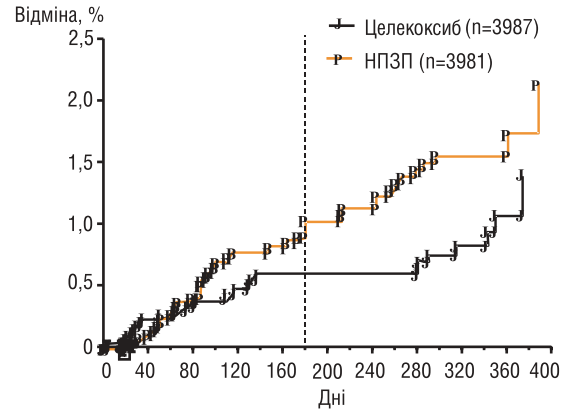


Рис. 2. Дослідження CLASS: частота відміни через симптоматичні виразки під час прийому традиційних НПЗП в порівнянні з целекоксибом (Silverstein E.F. et al., 2000)

### ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА БАЗИСНИХ ЗАСОБІВ ЛІКУВАННЯ РА

Останнім часом у ревматологічній практиці застосовують нові засоби базисної терапії, до числа яких входить лефлуномід (Насонов Є.Л., 2002). Дані доказової медицини стосовно останнього наведені в табл. 2 (Cohen S.B. et al., 2000).

Оцінка результатів цих досліджень базувалася в першу чергу на даних щодо відсоткового покращання згідно з критеріями Американського коледжу ревматологів (ACR) (табл. 3).

Дані про побічні ефекти аналізованих базисних препаратів наведені в табл. 4.

Висновки досліджень такі:

- Лефлуномід виявив високу ефективність у лікуванні хворих на РА за відсотком покращання згідно з критеріями ACR, а також за Анкетною опитування здоров'я (Health Assessment Questionnaire — HAQ) і даними контрольного рентгенологічного дослідження. Покращання досягало максимуму на 6-му

Багатоцентрові порівняльні дослідження III фази Арави (лефлуноміду)

Таблиця 2

Показник	US 301	MN 301/303/305
Лефлуномід, доза	100 мг/добу протягом 3 днів з переходом на 20 мг/добу в подальшому	
Дизайн	Рандомізоване багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване порівняльне	Рандомізоване багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване порівняльне
Кількість хворих	508	358
Плацебо	Так	Так
Групи порівняння	Метотрексат 7,5 мг/тиж з підвищенням дози до 15 мг/тиж; дозволялося підвищення дози до 17,5–20 мг/тиж впродовж 24 міс	Сульфазалазин 0,5 г/добу з підвищенням до 2 г/добу (у тиждень на 50 мг)
Тривалість дослідження, всього	24 міс	24 міс
Сліпе лікування, контрольні точки, міс	4-й, 12-й, 24-й	6-й, 12-й, 24-й
Країни	США, Канада	Країни Європейського Союзу, Австралія, Південна Африка

Таблиця 3  
Покращання результатів (%) згідно з критеріями

Дослідження	Препарат	ACR 20, %		ACR 50, %		ACR 70, %	
		12 міс	24 міс	12 міс	24 міс	12 міс	24 міс
US301	Лефлуномід (98 хворих)	77%	79%*	57%	56%	32%	26%
	Метотрексат (101 хворий)	60%	67%	32%	43%	13%	20%
MN305	Лефлуномід (60 хворих)	77%	82%**	60%	60%***	27%	30%
	Сульфазалазин (60 хворих)	73%	60%	53%	42%	32%	19%

\* $p < 0,05$  в порівнянні з метотрексатом; \*\* $p \leq 0,01$  в порівнянні з сульфазалазином; \*\*\* $p < 0,05$  в порівнянні з сульфазалазином.

Таблиця 4  
Найчастіші побічні ефекти (>5%) під час застосування різних базисних препаратів за даними проведених досліджень

Побічні ефекти	Метотрексат	Лефлуномід
Печінкові		
Підвищення рівня ферментів	16,9	4,9
ЦНС		
Головний біль	7,8	6,8
Запаморочення	6,2	4,2
Шлунково-кишкові		
Діарея	10,0	17,0
Нудота	18,1	9,3
Диспепсія	7,0	4,9
Біль у животі	7,6	4,6

місяці терапії і зберігалось до 24 міс терапії, причому переваги терапії лефлуномідом, визначені до 12 міс, зберігалися і до 24 міс терапії. Отримані дані були статистично вірогідні.

- Відсоток пацієнтів з покращанням згідно з критеріями ACR $\geq$ 20,  $\geq$ 50 та  $\geq$ 70 свідчив про клінічні переваги лефлуноміду в усіх 3 подвійних сліпих дослідженнях протягом 2-річного періоду лікування.
- Відсоток хворих з покращанням за ACR протягом 2-річних досліджень у групах, які отримували лефлуномід, був однаковим та/чи вищим за такий у разі застосування метотрексату і сульфазалазину.
- Лефлуномід характеризується більш швидким початком дії порівняно з метотрексатом.

Дуже важливим у розділі доказової медицини є, на нашу думку, аналіз застосування так званої хондропротекторної терапії в лікуванні ОА. Це, в першу чергу, зумовлено значною роллю в патогенезі ОА деструктивних змін у суглобовому хрящі та необхідністю створення препаратів, здатних модифікувати перебіг цих патологічних змін (Коваленко В.Н., 2002).

Дані Кокранівського огляду (The Cochrane Library, 2003) свідчать, що найбільша кількість відомих рандомізованих контрольованих клінічних досліджень стосується хондроїтину сульфату (5 відомих досліджень), і глюкозаміну сульфату (16 досліджень). Результати метааналізу досліджень хондроїтину сульфату, проведеного експертами Комітету з міжнародних клінічних досліджень (ESCISIT) та Європейської протиревматичної ліги (EULAR), свідчать про те, що хондроїтин сульфат ефективно зменшує вираженість болю та покращує функцію колінного і стегнового суглобів при ОА (Leeb B.F. et al., 2000).

Заслужують на увагу результати проведеного в Росії у 9 центрах 6-місячного відкритого рандомізованого багатоцентрового дослідження клінічної ефективності й переносимості хондроїтину сульфату у 555 хворих на гонартроз та коксартроз I–III стадії. Основними критеріями ефективності були: індекс Лекена, больовий синдром за ВАШ та потреба у додатковому прийомі НПЗП (Насонова В.А. и соавт., 2001). Клінічне покращання відзначили у 90,2% пацієнтів, тривалість ефекту після відміни препарату склала 4,1 міс. при коксартрозі та 4,6 міс. — при гонартрозі. Переносимість хондроїтину сульфату оцінена як добра, побічні реакції виникли тільки у 2,1% хворих. Це дало змогу дослідникам оцінити препарат як високоефективний у лікуванні хворих на ОА.

Ще один аспект фармакотерапії в ревматології, на якому хотілося б зупинитися — системна ензимотерапія (СЕТ).

Ефективність СЕТ з застосуванням комбінованого препарату — КП, що містить ферменти і рутозид (Флогензим, Mucos Pharma) доведена під час лікування хворих на гонартроз з вираженим больовим синдромом (Klein G., Kullich W., 2000; Singer F. et al., 2001), анкілозивний спондилоартрит (Baerwald C.H. et al., 1999), ревматоїдний артрит (Коваленко В.Н. и соавт., 2002).

Результати тривалого 5-річного моніторингу терапії РА на основі поліферментного препарату (ПФП) СЕТ Вобензиму виробництва Mucos Pharma (препарати порівняння — метотрексат, натрій ауротіомалат), проведеного в Українському ревматологічному центрі (Коваленко В.Н. и соавт., 2002), підтвердили клінічну ефективність СЕТ, відсутність побічних ефектів, добру переносимість і стійку ремісію РА під впливом проведеного лікування.

Результати порівняльного аналізу побічних дій найбільш широко застосовуваних засобів базисної терапії при РА (метотрексат, препарати золота — натрій ауротіомалат) і СЕТ (ПФП) в цьому дослідженні свідчили про значно нижчий відсоток побічних реакцій, що виникають під час СЕТ і не залежать від тривалості лікування протягом 5 років.

А. Wittenborg та співавтори (2000) провели ретроспективне популяційне з паралельними групами епідеміологічне дослідження ефективності й безпеки застосування НПЗП і СЕТ у пацієнтів з ревматичними захворюваннями (Comparative epidemiological study in patients with rheumatic diseases illustrated in an example of a treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs versus an oral enzyme combination). Дані спостережень 3326 пацієнтів з ревматичними захворюваннями суглобів та м'яких тканин, яким проводили СЕТ (КП) або лікування НПЗП в 1993–1995 рр., були проаналізовані 380 лікарями. Автори роблять висновки, що ефективність СЕТ (КП) порівнянна з ефективністю НПЗП у стандартних дозах. Крім того, у пацієнтів, яким проводили СЕТ, було зафіксовано значно менше побічних явищ порівняно з лікованими НПЗП.

Якщо системній фармакотерапії в сучасній літературі приділяють достатню, а часом і підвищену увагу, то проблему місцевої терапії висвітлено набагато менше. У літературі наводяться різні думки щодо ефективності місцевого впливу НПЗП — це плацебо-ефект чи фармакологічна дія? Метааналіз, проведений R.A. Moore та співавторами (1998), довів, що місцеве застосування НПЗП більш ефективне, ніж плацебо.

Як правило, переносимість місцевої терапії добра. Вкрай рідко виникає місцева реакція у разі підвищеної індивідуальної чутливості до діючої субстанції або складової частини препарату. Ці засоби мають досить виражений адитивний ефект і за наявності протипоказань до прийому НПЗП можуть замінити їх системне застосування.

Доказова медицина не обмежена тільки сферою застосування медикаментів (Takeda W., Wessel J., 1994; Balint G., Szebenyi B., 1997). Поряд з традиційною фармакотерапією доказова медицина в ревматології виділяє і немедикаментозні методи (дієтотерапія, корекція маси тіла, фізична активність, відмова від вживання алкоголю і тютюнокуріння, раціональний спосіб життя, в тому числі так звана антиейджингова медицина, психотерапія). Зазначимо, що під час проведення більшості відомих досліджень доказової медицини не враховувались такі важливі чинники способу життя, як маса тіла, особливості харчування, тютюнопаління тощо. Крім того, в більшості розділів доказової медицини більше уваги приділяється формам захворювань, що вже розвинулися, а не превентивним факторам, які часто в подальшому становлять суттєву ланку прогресування хвороби та виникнення її ускладнень.

Багато лікарів скаржаться на те, що необґрунтовані вимоги пацієнтів впливають на вибір лікування. Один із простих видів терапії — це роз'яснення. Якби роз'яснення і просвітницька робота серед пацієнтів проводилися скрізь і завжди, це допомогло б запобігти нераціональній, а часом навіть шкідливій, фармакотерапії. За результатами кількох досліджень, проведених у США, встановлено, що в подібних ситуаціях пацієнти схильні прислухатися до роз'яснень лікаря, а не приймати медикаменти довільно. Однак такі дослідження в першу чергу стосуються саме Сполучених Штатів — для перевірки значимості зазначених висновків у іншому культурному середовищі необхідні вітчизняні дослідження.

На нашу думку, роль і межі немедикаментозного та немедикаментозного лікування в ревматології повинні поділятися наступним чином:

- Доказова медицина передбачає використання особистого досвіду лікаря в поєднанні з результатами кращих доступних незалежних клінічних досліджень.

- Прийняття практичних рішень без урахування даних незалежних клінічних досліджень може заподіяти шкоду пацієнту.

- Генеричні лікарські засоби повинні проходити дослідження на біоеквівалентність.

- Наявність даних про біоеквівалентність не дає підстави проводити аналогію щодо порівняння ліків-генериків і оригінальних лікарських засобів, які вивчалися у подвійних сліпих багатоцентрових дослідженнях (Good Clinical Practice).

- Більшість клінічних досліджень доказової медицини стосуються фармакотерапевтичних (алопатичних) лікарських засобів, які розробляються провідними фірмами-виробниками оригінальних лікарських засобів.

- У більшості розділів доказової медицини більше уваги приділяється реалізованим формам захворювань і не приділяється належної уваги превентивним факторам, які в подальшому зможуть зумовити прогресування хвороби та розвиток її ускладнень.

- У відомих дослідженнях доказової медицини не повною мірою враховані такі важливі чинники, як маса тіла, особливості харчування, тютюнопаління, тощо.

- Реальність немедикаментозного лікування ревматичних захворювань з точки зору доказової медицини доведена відносно:

- омилених сполук авокадо/сої при остеоартрозі;

- похідних гама-ліноленової кислоти при РА.

**Методи лікування, використання яких можливе, але потребує подальшого вивчення з точки зору доказової медицини:**

- Використання тільки зареєстрованих лікарських засобів та методів лікування, в інструкції до медичного застосування яких завжди наводяться дані про ефективність та безпеку.

- Під час лікування пацієнтів з тяжкими хворобами та їх ускладненнями у випадках, коли передбачається використання ліків або методів, ефективність яких доведена доказовою медициною та існує обмеженість їх використання через брак коштів, перевагу необхідно надавати лікам, біоеквівалентність яких визначена.

- Доведено, що введення немедикаментозних методів до комплексу програм лікування сприяє зниженню доз фармакотерапевтичних лікарських засобів.

- Немедикаментозні методи не замінюють медикаментозні й не становлять для них альтернативи.

- Немедикаментозні методи переважно слід використовувати на ранніх стадіях захворювань, а в разі їх недостатньої ефективності необхідно переходити на фармакотерапію.

- Немедикаментозні методи не повною мірою використовуються на практиці в Україні.

Крім того, є ще один суттєвий фактор — необхідність досягнення оптимального співвідношення «вартість — ефективність» щодо препаратів, призначених для лікування ревматичних хворих, тобто дотримання принципів фармакоеконومیки (Коваленко В.М., 2002).

За одним із постулатів доказової медицини необхідно максимально обережно і критично підходити до прийняття рішень. Доказова медицина не заміняє клінічне судження. Найчастіше історії хвороби пацієнтів, що наводяться в публікаціях, суттєво відрізняються від таких наших хворих — іноді настільки, що вдумливий лікар просто зобов'язаний діяти по-своєму. Крім того, наш пацієнт часом віддає перевагу призначеному виду лікування, хоча альтернативні види терапії можуть виявитися ефективнішими. Однак невірно було б у практиці спиратися тільки на власний досвід. Кращі фахівці використовують і власний досвід, і результати досліджень інших спеціалістів.

«Старі» лікарські погляди так само міцно укоренилися в нашій країні, як і в США. Ми сподіваємося, що доказова медицина допоможе нам критично підійти до оцінки як загальноприйнятих, так і нових підходів до лікування, вибрати оптимальні й відмовитися від неефективних і небезпечних.

Звертає на себе увагу поява великої кількості публікацій у зарубіжній літературі та в Інтернеті, присвячених різним аспектам доказової медицини (Valdivieso V., 1997; Raspe H., Stange E.F., 1999; та багато ін.). Висвітлені різними дослідниками концепції не завжди однозначні й послідовні, нерідко суперечливі, але всі автори одноставно визнають доцільність і корисність подальшого розвитку цього наукового напрямку як в інтересах окремого хворого, так і суспільства в цілому.

## ЛІТЕРАТУРА

**Коваленко В.М.** (2002) Стан ревматології в Україні, медично-соціальні аспекти та напрямки подальшого розвитку. В кн.: Матеріали Української ревматологічної школи. Четверта хвиля, Київ, с. 5–15.

**Коваленко В.Н.** (2002) Фармакоекономічні аспекти протипалительної терапії. В кн.: Матеріали Української ревматологічної школи. Четверта хвиля, Київ, с. 84–93.

**Коваленко В.М., Шуба Н.М., Корнацький В.М.** (2001) Сучасний стан ревматологічної служби в Україні. Укр. ревматол. журн., 3–4(5–6): 3–7.

**Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Головацький І.В., Ясинська В.А.** (2002) Оцінка ефективності терапії ревматоїдного артрита на основі системної ензимотерапії по даним 5-літнього моніторингу. Укр. ревматол. журн., 4(10): 23–27.

**Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б., Коваленко В.Н. (ред.)** (2002) Клинические испытания лекарств. МОРИОН, Киев, 352 с.

**Насонов Е.Л.** (2002) Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. РМЖ, 10(6): 294–301.

**Насонова В.А., Алексеева Л.И., Архангельский Г.С. и др.** (2001) Итоги многоцентрового клинического исследования препарата структур в России. Терапевт. арх., 11: 84–87.

**Улащик В.В.** (2000) Прогнозирование в медицине. Здравоохранение, 7: 3–5.

**Vaerwald C.H., Willeke A., Lies S., Goebel K.M.** (1999) Efficacy and tolerance of oral hydrolytic enzymes in ankylosing spondylitis as compared with indometacin: a controlled double-blind prospective clinical trial. J. Clin. Res., 2: 17–34.

**Balint G., Szebenyi B.** (1997) Nonpharmacological therapies in osteoarthritis. Clin. Rheumatol., 11: 795–815.

**Cochrane A.L.** (1972) Archie Cochrane in his own words. Selections arranged from his 1972 introduction to «Effectiveness and Efficiency: Ran-

dom Reflections on the Health Services» 1972. Control. Clin. Trials, 10(4): 428–433.

**Cohen S.B., Smolen J.S., Emery P. et al.** (2000) Leflunomide Study Group, Vibeke Strand, 64th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology, Philadelphia, Pennsylvania, October 28 — November 2, 2000.

**Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al.** (1998) Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. Br. J. Rheumatol., 3: 946–951.

**Dieppe P.A., Chard J., Tallon D., Egger M.** (1999) Funding clinical research. Lancet, 353: 1626.

**Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al.** (2002) Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann. Rheum. Dis., 61: 290–297.

**Evidence Based Medicine Working Group** (1993) Evidence based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA, 269(10): 1253.

**Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K. et al.** (1998) Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. Br. J. Rheumatol., 37: 937–945.

**Klein G., Kullich W.** (2000) Short-term treatment of painful osteoarthritis of the knee with oral enzymes. A randomized, double-blind study versus diclofenac. Clin. Drug Invest., 19(1): 15–23.

**Kunz R., Oxman A.** (1998) The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomized and non-randomized clinical trials. BMJ, 317: 1185–1190.

**Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S.** (2000) A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. J. Rheumatol., 27(1): 205–211.

**Li Wan P.O.** (1998) Фармакотерапія, основана на доказательств (Пер. с англ.). Клиническая фармакология и фармакотерапия, 7(2): 60–63.

**Moore R.A., Tramer M.R., Carol D. et al.** (1998) Quantitative systemic review of topically applied NSAIDs. BMJ, 316: 333–338.

**Ottensbacher K.J., Maas F.** (1999) How to detect effects: statistical power and evidence-based practice in occupational therapy research. Am. J. Occup. Ther., 53(2): 181–188.

**Raspe H., Stange E.F.** (1999) Evidence-based medicine: context and relevance. Z. Gastroenterol., 37(6): 525–533.

**Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al.** (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ, 312(7023): 71–72.

**Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al.** (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. JAMA, 284: 1247–1255.

**Singer F., Singer C., Oberleitner H.** (2001) Phlogenzym versus diclofenac in the treatment of activated osteoarthritis of the knee. Int. J. Immunotherapy XVII (2/3/4): 135–141.

**Takeda W., Wessel J.** (1994) Acupuncture for the treatment of pain of osteoarthritic knees. Arthritis Care Res., 7: 118–122.

**The Cochrane Library** (2003) Issue 1. Oxford: Update Software.

**Valdivieso V.** (1997) Evidence-based medicine. Rev. Med. Chil., 125(9): 1103–1109.

**Wittenborg A., Bock P.R., Hanisch J., Saller R., Schneider B.** (2000) Comparative epidemiological study in patients with rheumatic diseases illustrated in a example of a treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs versus an oral enzyme combination preparation. Arzneimittelforschung, 50(8): 728–738.

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ — ПОДХОДЫ И НАПРАВЛЕНИЯ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИКУ

**В.Н. Коваленко**

**Резюме.** Приведены основные понятия, касающиеся доказательной медицины, определе-



но ее место в современной ревматологии в разрезе правил проведения клинических исследований, подходов к лечению наиболее значимых заболеваний — ревматоидного артрита, остеоартроза и др. Освещены основные, требующие решения, проблемы, а также роль медикаментозных и немедикаментозных методов лечения ревматических заболеваний. Приведены результаты наиболее известных клинических исследований в ревматологии.

**Ключевые слова:** доказательная медицина, ревматические заболевания.

#### EVIDENCE-BASED MEDICINE IN CURRENT RHEUMATOLOGY — APPROACHES AND STRATEGY OF CLINICAL APPLICATION

*V.M. Kovalenko*

**Summary.** *The current state of the evidence-based medicine with respect to the treatment*

*of patients with main rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, osteoarthritis etc.) is characterized, as well as the problems that need solution. The interpretation of the main terms concerned evidence-based medicine (e.g. «good clinical practice», «methanalysis» etc.) is presented. The role of medicamentous and nonmedicamentous treatment in current rheumatology is analyzed. The results of the the most important clinical trials in rheumatology are presented.*

**Key words:** evidence-based medicine, rheumatic diseases.

#### Адреса для листування:

Коваленко Володимир Миколайович  
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5  
Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска  
АМН України

**ПЕРЕДПЛАТИТИ**

У К Р А І Н С Ь К И Й

*ревматологічний журнал*

**Ви можете:**

- у будь-якому відділенні зв'язку (передплатний індекс **21810**)
- у видавництві за тел./факсом: **(044) 569-44-80**
- в передплатних агентствах вашого міста

**Увага!**  
При оформленні передплати у видавництві ви отримуєте журнал з поточного номера