

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

“Затверджено”

на методичній нараді кафедри  
внутрішньої медицини, фізичної  
реабілітації та спортивної медицини  
Завідувач кафедри

професор \_\_\_\_\_ В.К.Ташук

“ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 200\_\_ р.

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ**

для самостійної підготовки студентів до практичного заняття :  
**«Основні аспекти доказової медицини. Варіанти досліджень»**

Навчальна дисципліна: "Клінічне  
вивчення лікарських засобів"  
Спеціальність „клінічна фармація"  
Фармацевтичний факультет  
V курс

ЧЕРНІВЦІ 2010

**1.ТЕМА:** Основні аспекти доказової медицини. Варіанти досліджень.

**2. ТРИВАЛІСТЬ ЗАНЯТТЯ:** 2 години.

**3. НАВЧАЛЬНА МЕТА:** оволодіння та поглиблення знань з основ клінічного вивчення лікарських засобів, знайомство з основними регламентуючими принципами проведення клінічних випробувань лікарських засобів і організацією контролю за безпечністю при їх застосуванні в Україні.

**3.1. Студент повинен знати (а = II)**

- визначення поняття клінічного дослідження
- основні етапи клінічного дослідження
- основні правила наукових досліджень, в т. ч. клінічних випробувань, згідно вимог GCP
- основні завдання дослідників
- обов'язки дослідника
- критерії оцінки реалізації клінічного дослідження
- методи пошуку лікарських засобів
- основні норми та стандарти клінічного етапу розробки лікарських засобів
- Основні положення «Закону про лікарські засоби»

**3.2. Студент повинен вміти (а = III)**

- вміти аналізувати результати проведених клінічних досліджень;
- оформити медичну документацію, що передбачається законодавством з охорони здоров'я.
- провести аналіз результатів і матеріалів клінічних випробувань;
- дати характеристику лікарського засобу з урахуванням впливу останнього на різні системи людського організму, а також визначених біохімічних та фізіологічних показників з метою визначення доцільності подальшого проведення дослідження;
- аналізувати різні етапи (фази) клінічного випробування;
- обґрунтувати доцільність використання нового препарату;
- планувати клінічну розробку нового лікарського засобу;
- проводити і аналізувати функціональні та лабораторні методи дослідження, що використовуються при проведенні клінічного випробування;
- оформляти медичну документацію.

**3.3. Опанувати практичні навички (а = III)**

- робота з хворим з вивченням методологічних підходів до призначення лікарських засобів
- визначення методології клініко-фармакологічних підходів до методів лікування на постгоспітальному етапі
- вміти оцінити ефективність фармакологічних препаратів.

**4. Поради студенту:**

У лексиці сучасних лікарів, фармацевтів і організаторів охорони здоров'я з'явився новий термін — «медицина, заснована на доказах (доказова медицина)».

Філософський сенс цього поняття можна пояснити дуалістичною тезою, що відвіку дискутує в медичних кругах: медицина — це наука або мистецтво?

Для прикладу порівняння європейської і американської моделі діяльності лікаря. Американська модель вважається формалізованою, що знаходиться в жорстких рамках стандартів медичної допомоги. Перевага і слабкість такої моделі полягає в жорсткій запрограмованості дій лікаря, що, з одного боку, зменшує кількість лікарських помилок (достатньо лише точно слідувати стандартам), а з іншої — обмежує можливості у виборі терапевтичної тактики. Таким чином, американська модель медицини нагадує конвейер — високопродуктивний, але неповороткий.

Європейська модель нагадує швидше мистецтво, оскільки надає лікарю простір для творчості. Ця модель гнучкіша, але менш продуктивніша і менш стійкіша до помилок, ніж американська.

Проте, останнім часом різниця між двома моделями медицини нівелюється за рахунок застосування на практиці принципів медицини, заснованої на доказах.

**Доказова медицина (evidence-based medicine)** — це розділ медицини, заснований на доказах, що припускає пошук, порівняння, узагальнення і широке розповсюдження одержаних доказів для використання на користь хворих (Evidence Based Medicine Working Group, 1993).

Доказова медицина — це новий підхід, напрям або технологія збору, аналізу, узагальнення і інтерпретації наукової інформації. Доказова медицина передбачає добросовісне, з'ясовне і засноване на здоровому глузді використання якнайкращих сучасних досягнень для лікування кожного пацієнта (Sackett D.L. et al., 1996). Основна мета впровадження принципів доказової медицини в практику охорони здоров'я — оптимізація якості надання медичної допомоги з погляду безпеки, ефективності, вартості і ін. значущих чинників.

Термін «**Evidence-based medicine**» вперше був запропонований в 1990 р. групою канадських вчених з Університету Мак Майстра в Торонто. Термін швидко прижився в англійській науковій літературі, проте тоді ще не існувало чіткого його визначення. Можна сказати, що і в даний час відсутнє єдине визначення доказової медицини — в літературі знаходимо близько 10 різних варіантів.

Жоден практичний лікар не володіє достатнім досвідом, що дозволяє вільно орієнтуватися у всьому різноманітті клінічних ситуацій. Можна покладатися на думки експертів, авторитетне керівництво і довідники, проте це не завжди надійно із-за так званого ефекту запізнювання впровадження в практику навих методів через значний час після отримання доказів їх ефективності. З іншого боку, інформація в підручниках, керівництві і довідниках часто застаріває ще до їх публікації, а вік провідного лікування досвідченого лікаря негативно корелює з ефективністю лікування. Ці висновки були одержані за допомогою основного статистичного інструменту доказової медицини — метааналіза.

## **Основні тенденції розвитку біомедичних наук визначають наступні чинники:**

- глобалізація інформаційних процесів;
- велика кількість біомедичних досліджень, що проводяться;
- широкий спектр лікарських засобів (ЛЗ) на фармацевтичних ринках;
- збільшення потоку медичної інформації (видається близько 40 000 біомедичних журналів, що публікують приблизно 2 млн. статей щорічно)
- гостро стоїть проблема раціонального витрачання засобів в системі охорони здоров'я.

## **Ці основні тенденції визначають наступні потреби практичної медицини:**

- необхідність критичної оцінки інформації, призначеної для практичних лікарів і керівників охорони здоров'я;
- вибір системних підходів для ухвалення рішень в медицині (лікувальних, діагностичних, управлінських і ін.).

Отже, існує необхідність узагальнення біомедичних знань і широкого інформування медичної громадськості про результати новітніх досліджень.

## **Галузь застосування**

Потенційні можливості застосування принципів доказової медицини в практику охорони здоров'я — значущі. В першу чергу, їх застосування дозволяє використовувати об'єктивні критерії до всіх аспектів фармакотерапії. Принципи доказової медицини дають можливість з урахуванням новітньої і достовірної інформації оптимізувати вплив на ухвалення рішення таких багато в чому суб'єктивних чинників, як інтуїція і кваліфікація лікаря, думки авторитетних експертів, рекомендації популярного керівництва і довідників. Таким чином, доказова медицина припускає об'єднання індивідуального клінічного досвіду лікаря з якнайкращими доступними незалежними клінічними доказами з систематизованих досліджень.

При цьому принципи доказової медицини дозволяють розробляти найбільш ефективні, безпечні і економічні сучасні терапевтичні стратегії, які можуть бути реалізовані на державному, регіональному, популяції, субпопуляції і індивідуальному рівнях, сприяючи вибору оптимального варіанту в кожному конкретному клінічному випадку.

Зупинимося на деяких аспектах практичного застосування принципів доказової медицини. Перш за все вони застосовні для підвищення якості надання медичної

допомоги: це розробка клінічних рекомендацій для практичних лікарів і впровадження систем стандартизації в охорону здоров'я.

**Клінічні рекомендації для практичних лікарів дозволяють удосконалити роботу лікаря відносно наступних аспектів:**

- визначення завдань, що стоять перед лікарем;
- опис захворювання (етіологія, поширеність, клінічна картина і т.д.);
- алгоритми діагностичних процедур (програма обстеження, покази і протипокази до призначення діагностичних маніпуляцій);
- лікування (тактика, опис конкретних ЛЗ і лікувальних заходів, критерії ефективності і припинення лікування);
- ускладнення, прогноз, покази до госпіталізації, диспансерне спостереження і ін.

**Впровадження систем стандартизації в охороні здоров'я:**

- сфера звернення ЛЗ;
- розробка і застосування медичної техніки;
- розробка формулярної системи (протоколи ведення і лікування хворих);
- розробка і використання протоколів в страховій медицині;
- визначення відносної цінності різних джерел інформації стосовно пошуку відповіді на клінічні питання.

Важливим аспектом доказової медицини є визначення міри достовірності інформації: результатів досліджень, які беруть за основу при складанні систематичних оглядів. Центр доказової медицини в Оксфорді розробив наступні визначення ступенів достовірності інформації, що представляється:

А. Висока достовірність — інформація ґрунтується на результатах декількох незалежних клінічних випробувань (КВ) із збігом результатів, узагальнених в систематичних оглядах.

В. Помірна достовірність — інформація ґрунтується на результатах щонайменше декількох незалежних, близьких по меті КВ.

С. Обмежена достовірність — інформація ґрунтується на результатах одного КВ.

D. Строгі наукові докази відсутні (КВ не проводилися) — якість твердження засновано на думці експертів.

Згідно думці Шведської ради по методології оцінки в охороні здоров'я, достовірність доказів з різних джерел не однакова і убуває в наступному порядку (Li Wan Po, 1998):

- 1) рандомізоване контрольоване КВ;
- 2) нерандомізоване КВ з одночасним контролем;
- 3) нерандомізоване КВ з історичним контролем;
- 4) когортне дослідження;
- 5) дослідження типу «випадок—контроль»;
- 6) перехресне КВ;
- 7) результати спостережень;
- 8) опис окремих випадків.

**Пілотне дослідження** призначено для отримання попередніх даних, важливих для планування подальших етапів дослідження (визначення можливості проведення дослідження у більшого числа випробовуваних, розміру вибірки в майбутньому дослідженні, необхідної потужності дослідження і т.д.).

**Рандомізоване клінічне дослідження**, в якому пацієнти розподіляються по групам лікування випадковим чином (процедура рандомізації) і мають однакову можливість одержати досліджуваний або контрольний препарат (препарат порівняння або плацебо). У нерандомізованому дослідженні процедура рандомізації не проводиться.

**Контрольоване (іноді використовується синонім «порівняльне») клінічне дослідження**, в якому досліджуваний лікарський засіб, ефективність і безпека якого до кінця ще не вивчені, порівнюють з препаратом, ефективність і безпека якого добре відомі (препарат порівняння). Це може бути плацебо, стандартна терапія або відсутність лікування взагалі. В неконтрольованому (**непорівняльному**) дослідженні група контролю / порівняння (група випробовуваних, що приймають препарат порівняння) не використовується. У ширшому сенсі під контрольованим дослідженням мається на увазі всяке дослідження, в якому контролюються (по можливості мінімізуються або виключаються) потенційні джерела систематичних помилок (тобто воно проводиться в строгій відповідності з протоколом).

При проведенні **паралельних досліджень** досліджувані в різних групах одержують або лікарський засіб, що тільки вивчається, або тільки препарат порівняння / плацебо. У **перехресних дослідженнях** кожен пацієнт одержує обидва порівнювані препарати, як правило, в випадковій послідовності.

**Дослідження може бути відкритим**, коли всі учасники дослідження знають, який препарат одержує пацієнт, і **сліпим (замаскованим)**, коли одна (просте сліпе дослідження) або декілька сторін, що беруть участь в дослідженні (подвійне сліпе, потрійне сліпе або повне сліпе дослідження) тримаються в невідомості щодо розподілу пацієнтів по групам лікування.

**Проспективне дослідження** проводиться з розподілом учасників на групи, які будуть або не одержуватимуть досліджуваний лікарський засіб, до того, як

наступили результати. На відміну від нього, в ретроспективному (**історичному**) дослідженні вивчаються результати проведених раніше клінічних досліджень, тобто результати відомі до того, як почато дослідження.

Залежно від кількості дослідницьких центрів, в яких проводиться дослідження відповідно до єдиного протоколу, дослідження бувають **одноцентровими і багатоцентровими**. Якщо дослідження проводиться в декількох країнах, його називають міжнародним.

У паралельному дослідженні порівнюються дві або більш за групу випробовуваних, одна або більш з яких одержують досліджуваний препарат, а одна група є контрольною. У деяких паралельних дослідженнях порівнюють різні види лікування, без включення контрольної групи. (Такий дизайн називають дизайном незалежних груп).

**Когортне дослідження** це дослідження обсервації, в якому виділену групу людей (когорту) спостерігають протягом деякого часу. Результати у випробовуваних в різних підгрупах даної когорти, тих хто піддавався або не піддавався (або піддавався різною мірою) лікуванню досліджуваним препаратом порівнюються. У проспективному когортному дослідженні когорти складають в сьогодні і спостерігають їх в майбутньому. У ретроспективному (або історичному) когортному дослідженні когорту підбирають по архівним записам і простежують їх результати з тієї миті по теперішній час.

У дослідженні **випадок-контроль** (синонім: дослідження схожих випадків) порівнюють людей з певним захворюванням або результатами («випадок») з людьми з цієї ж популяції, не страждаючими даним захворюванням, або у яких не спостерігався даний результат («контроль»), з метою виявлення зв'язку між результатом і попередньої дії певних факторів ризику. У дослідженні серії випадків спостерігають декілька індивідуумів, звичайно одержуючих однакове лікування, без використання контрольної групи. В описі випадку (синоніми: випадок з практики, історія захворювання, опис поодинокого випадку) ведеться дослідження лікування і результату у однієї людини.

В даний час перевага надається такому дизайну клінічного дослідження лікарських засобів, при якому забезпечується отримання найбільш достовірних даних, наприклад, при проведенні проспективних контрольованих порівняльних рандомізованих і, бажано, подвійних сліпих досліджень.

## **5. КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:**

1. Визначення доказової медицини
2. Мета доказової медицини
3. Аспекти практичного застосування доказової медицини
4. основні ступені достовірності
5. Основні види клінічних досліджень
  - 1) рандомізоване контрольоване клінічне дослідження;
  - 2) нерандомізоване клінічне дослідження з одночасним контролем;
  - 3) нерандомізоване клінічне дослідження з історичним контролем;

- 4) когортное дослідження;
  - 5) дослідження типу «випадок—контроль»;
  - 6) перехресне клінічне дослідження;
  - 7) результати спостережень;
  - 8) опис окремих випадків.
6. Залежність виду клінічного дослідження від ступеню достовірності

## **6 ЛІТЕРАТУРА:**

### *А: Основна:*

1. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусова В.Н., Коваленко В.Н. Клинические испытания лекарственных средств. – Морион, 2004., – 352с.

### *Б: Додаткова література:*

1. Закон України “Про лікарські засоби”
2. Броникова О.Б. Качество и безопасность лекарственных средств на рынке Украины // Провізор. – 2005. - №9. – С.3-6
3. Мелихов О.Г., Прудников Д.Н. История и основные положения правил проведения клинических испытаний // Клинич. фармакол. и терапия. – 1997.- №1. – С. 54-57.
4. Мельник А.И. Бренды, генерики и брендированные генерики. Как разобраться в этих терминах. // Провізор. – 2005. - №9. – С.12-15.
5. Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. – К.:Морион Лтд, 1999. – 95с.
6. Мальцев В.И., Викторов А.П. Коваленко В.Н. и др. Изучение биоэквивалентности лекарственных средств как одного из видов клинических испытаний // Укр. мед. часопис. – 1999. - №1(9). – I/II. – С.77-80.
7. Організація системи фармакологічного нагляду в Україні /О.В.Стефанов, О.П.Вікторов, В.І.Мальцев та ін. – К.: Авіцена, 2002. – 68с.
8. Попов С.Б., Зупанец И.А., Викторов А.П. Два источника и две составляющие качества генерических препаратов // Фармацевтична Україна- 2004 – С.16-18.
9. Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств. Под редакцией: член-корр. АМН Украины Стефанова А.В., д. м.н.Мальцева В.И., к.м.н. Ефимцевой Т.К.- К.: Авицена, 2001г., - 426с.
- 10.Юридичні аспекти фармації. Збірник нормативно-правових актів станом на 15 квітня 2004р., Т. II. – Харків: Мегаполіс, 2004р., 576с.

**Методичні вказівки склали**

**доц. кафедри Турубарова-Леунова Н.А.**

**Рецензія позитивна**