

Доказательная медицина и медицинская реклама

(продолжение)

С.В.Недогода, В.И.Петров
Кафедра терапии и семейной медицины ФУВ ВГМУ

В настоящее время данные научных медицинских исследований все больше влияют не только на разработку новых стандартов и протоколов ведения пациентов, но и на фармацевтический бизнес. В качестве такого примера можно привести резкое увеличение объема тиазидных диуретиков после опубликования результатов исследования ALLHAT, представивших их в очень выгодном свете. Результаты ALLHAT стали активно обсуждаться в медицинской и, увы, немедицинской литературе. В качестве примеров эволюции представлений о значимости исследования можно привести две цитаты. Более сдержанное высказывание доктора Curt Furberg (Wake Forest University Baptist Medical Center, chairman of the ALLHAT study's steering committee): «Важно, какое лекарство используется для контроля артериального давления (АД). Диуретики предпочтительны по трем причинам, «они обеспечивают лучший контроль АД; более существенно снижают риск осложнений артериальной гипертензии – особенно сердечной недостаточности; и в 10–20 раз дешевле, чем другие препараты». И совсем радикальную и провокационную цитату из British Medical Journal: «Нет ничего яснее. Диуретики – наиболее дешевый и наиболее эффективный класс препаратов “первой линии” для практически всех пациентов с артериальной гипертензией... У любого, кто продолжает назначать антагонисты кальция в качестве препаратов “первой линии” при неосложненной артериальной гипертензии должен быть проверен багажник машины на наличие в нем большого количества принадлежностей фармацевтической компании, а сам он должен ответить на вопрос о том, кто заплатил за его ужин прошлой ночью». (РОЕМ – ВМЖ 2003;327, 30 August).

Поэтому все более актуальной становится проблема анализа информации, которую публикуют различные медицинские издания, представители фармацевтических компаний и ведущие в своей области специалисты.

Врачу необходимо научиться самостоятельно оценивать достоверность информации и отличать ее от скрытой рекламы. Кроме этого, ему необходимо взвешенно подходить к мнению авторитетов и чужому опыту.

Прежде всего из источников, которые могут быть использованы врачом для поддержания своего профессионального уровня и решения клинических проблем, должны быть исключены научно-популярные статьи.

Очень критичным должно быть отношение врача к рекламной информации, предоставляемой фармацевтическими компаниями, так как их главная цель все же – получение прибыли, а не непрерывное образование врачей. В брошюрах, щедро раздаваемых медицинскими представителями фармацевтических компаний во время посещения врача, может содержаться достоверная информация, если речь идет о многоцентровых исследованиях. Факти-

чески стандартными стали методы продвижения новых лекарственных препаратов на медицинский рынок:

- поскольку большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ) выполнены с участием оригинального препарата, но они стоят дорого, то полученные в них данные вольно экстраполируются на воспроизведенные препараты (генерики);
- употребление общих, неподтверждаемых ссылками фраз типа «по данным ученых (неизвестно каких), или исследований, или крупных медицинских центров и т.д. препарат N...» далее следует перечисление его исключительно полезных свойств, и приводятся примеры высокой эффективности;
- по аналогичной схеме строятся и утверждения типа «клинические исследования (испытания) – КИ выявили... далее вновь следуют хвалебные оды препарату и при этом часто упоминается отсутствие у него побочных эффектов. При этом совершенно не ясно, кто, где, когда и какие клинические исследования проводил;
- приводятся данные обычных регистрационных исследований, в которых практически никогда нет сравнения с «эталонным» в настоящее время для лечения данной патологии препаратом;
- приводятся результаты инициированных фирмой-производителем, но не опубликованных исследований. Естественно, что в этом случае у многих исследователей есть искушение не обмануть ожидания спонсора;
- приводятся данные обзоров по интересующей тематике, в выгодном свете выставляющие препарат N, но при этом не приводятся данные первоисточников и литературные ссылки на них;

Рис. 1. Динамика роста генерических препаратов на фармацевтическом рынке и доля оригинальных препаратов на нем в разных странах.

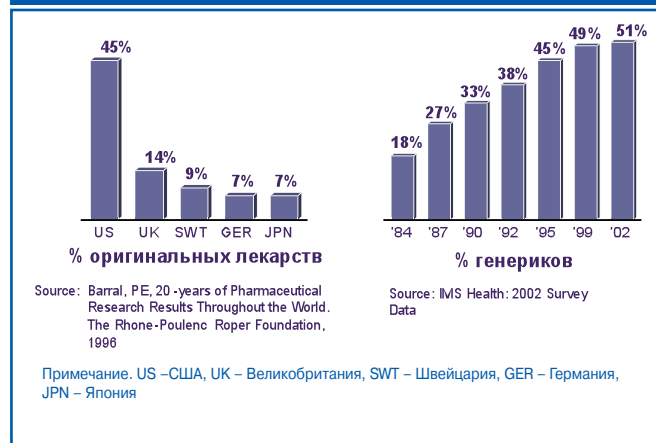


Рис. 2. Статьи расходов при разработке нового оригинального препарата.

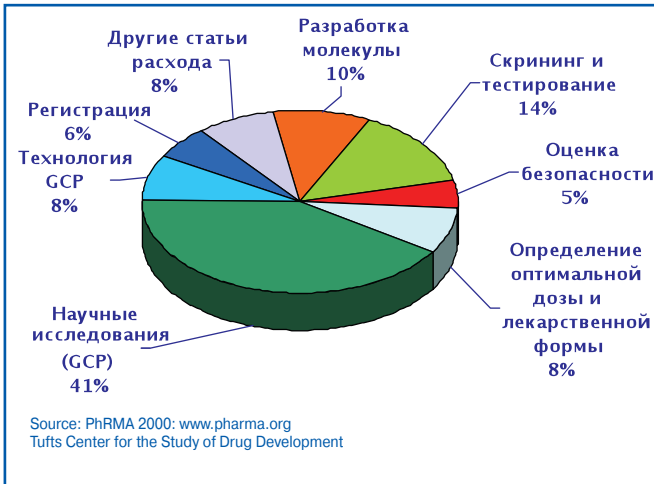


Рис. 3. Роль оригинальных и генерических препаратов в развитии медицинских знаний.

Оригинальные препараты против генериков

Оригинальные	Генерики
Новые открытия	Подтверждение старых стандартов
Оценка перспектив	Снижение стоимости лечения
Порождение надежды	Появление
Привлечение инвестиций	Появление дополнительных вариантов лечения
Улучшение жизни	

Рис. 4. Задачи генерических препаратов.

Задачи генериков

- Снизить стоимость лечения и профилактики осложнения
- Обеспечить безопасность, эффективность, экономичность, доступность и правовые нормы лечения
- Обеспечить удовлетворенность врача и пациента проводимым лечением
- Быть источником данных для последующего анализа

Рис. 5. Основные требования, предъявляемые к генерическим препаратам.

Генерические препараты

- Тот же активный ингредиент
- Тот же путь введения
- Та же дозировка
- Та же эффективность
- Те же показания и противопоказания
- Допустимы некоторые изменения – их безопасность и эффективность должна быть доказана

• просто апеллируют к титулам и регалиям ученого или учреждения, которые работали с препаратом N.

В принципе, чем наукообразнее преподнесение фактического материала, тем меньше он должен вызывать доверия.

Рис. 6. Пример тестирования оригинального и генерического препарата на биоэквивалентность.

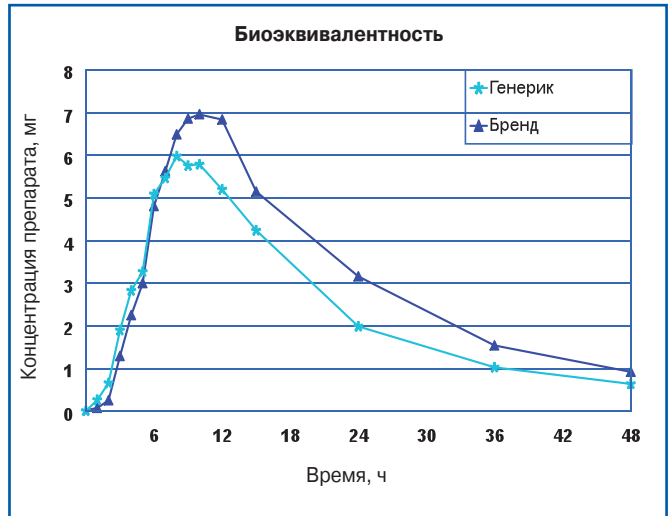
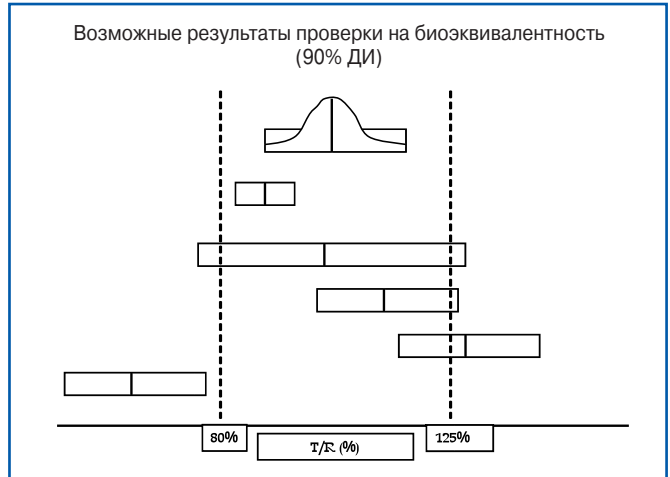


Рис. 7. Возможные результаты проверки генерика на биоэквивалентность.



Для России особенно актуальна разработка алгоритма оценки возможности замены оригинального препарата на генерик при лечении пациентов.

Во всем мире наблюдается устойчивая тенденция к увеличению доли генерических препаратов на лекарственном рынке (рис. 1). В этой связи оценка их качества, терапевтической эквивалентности и эффективности становится ключевой для оптимизации фармакотерапии.

Высокая стоимость разработки оригинальных препаратов обусловлена целым рядом факторов (рис. 2) и в настоящее время может составлять около 1 млрд дол. США. Обращает на себя внимание тот факт, что только на научные и клинические (GCP) исследования тратится около 40% средств, хотя это и предопределяет в основном появление принципиально новых направлений в фармакотерапии, по которым потом и движутся генерики. Затраты на создание генериков как минимум на несколько порядков ниже, а часто и вообще отсутствуют. Поэтому более высокая цена оригинального препарата является фактической платой или своеобразным «налогом» за прогресс в медицинских знаниях.

Оригинальные препараты и генерики выполняют разные роли в улучшении качества оказания медицинской помощи (рис. 3).



Основные задачи генерических препаратов хорошо известны (рис. 4). Как видно, генерики должны обладать двумя важными функциями: обеспечивать приемлемую стоимость лечения и при этом соответствовать тем стандартам терапии, которые были разработаны на основании данных, полученных при использовании оригинальных препаратов.

Основные требования к генерическим препаратам четко сформулированы (рис. 5). Но если проанализировать такие популярные справочные издания по лекарственным средствам в России, как РЛС и Видаль, то становится ясно, что нередко у генериков появляются не только новые режимы дозирования, показания и противопоказания, но и новые механизмы действия по сравнению с оригинальными препаратами.

В настоящее время об эквивалентности оригинального и генерического препаратов судят по их биоэквивалентности (рис. 6, 7).

Как видно, уже при этом уровне контроля официально допускается 20% различие между оригинальным препаратом и генериком. Но, увы, потом подобная информация становится фактически недоступной для врачей. Хотя ясно, что у любого из них возникнет определенная настороженность в отношении того препарата, биоэквивалентность которого составляет 80% от оригинального.

Поэтому в повседневной практике приходится ориентироваться на научные публикации или попытаться разработать алгоритм оценки эффективности и безопасности генерического препарата (рис. 8).

Безусловно, предлагаемый алгоритм оценки («экспертизы») качества генерического препарата не является идеальным, но он позволяет в значительной мере объективизировать ее, используя балльную шкалу оценок.

1. Есть ли РКИ?

Для оригинального препарата такие исследования существуют всегда, а для генерического – нет. Никого не надо убеждать в том, что достоверность их результатов отвечает жестким требованиям доказательной медицины. Поэтому наличие подобных исследований у генерического препарата позволяет объективно оценить его клиническую эффективность и безопасность и, возможно, получить представление о влиянии на «суррогатные» точки. Кроме этого, необходимо учитывать и тот факт, что проведение РКИ свидетельствует о достаточно высоком научном и организационном потенциале фирмы-производителя. Учитывая высокую достоверность и значимость подобных исследований, за каждое из них можно присвоить препарату 10 баллов.

2. Есть многоцентровые КИ в России, выполненные по единому протоколу и включающие не менее 150 пациентов?

Число пациентов обусловлено тем, что это нижняя граница при проведении III фазы КИ. И хотя в данном случае речь, как правило, идет о пострегистрационных исследованиях, данное количество пациентов позволяет более объективно оценить все ту же клиническую эффективность и безопасность. За каждое подобное исследование можно присвоить 5 баллов.

Рис. 8. Алгоритм экспертной оценки эффективности и безопасности генерического препарата.



Рис. 9. «Жизненный цикл» лекарственных препаратов.



Рис. 10. Результаты анализа медицинских публикаций.

Почему некоторые страны дают только положительные результаты при КИ?
Curt D. Furberg, American Heart Association Scientific Section, 2000, Plenary session VI

Страна публикации	Количество публикаций	Процент работ, в которых тестируемое лечение лучше
Китай	109	99
Россия	29	97
Тайвань	40	95
Англия	107	75

Viclers et al. Controlled Clinical Trials 1998; 19: 156–66.

ев, которые позволяют объективизировать оценку и этой позиции:

- наличие зарегистрированных препаратов в США и странах Евросоюза помимо собственной страны – 15 баллов;
- стаж работы на российском рынке более 10 лет – 5 баллов, 5–9 лет – 3 балла, менее 5 лет – 1 балл.

Проблема эффективного и безопасного использования генерических препаратов в России имеет особую актуальность по нескольким причинам. Во-первых, в «жизненном» цикле развития большинства современных сердечно-сосудистых средств наступает фаза конкуренции генерика с генериком (рис. 9). Во-вторых, налицо стремление государственных структур оптимизировать потребление лекарств в стационарах и льготными категориями пациентов, причем в обоих случаях часто решающим фактором выбора конкретного препарата является его цена.

Таким образом, предложенная схема сравнения позволяет более объективно подойти к оценке качества генерического препарата даже при отсутствии прямых сравнительных исследований с оригинальным препаратом.

При чтении специальной медицинской литературы необходимо дифференцировать научные и псевдонаучные публикации. Отличительной чертой этих публикаций является наличие прямой или скрытой рекламы нового вмешательства и очевидное смещение эффективности в сторону предлагаемого метода. Очень показательны результаты анализа медицинских публикаций, представленные на рис. 10.

Очевидно, что такой высокий процент положительного эффекта вмешательств далек от истины. Поэтому врачу не-

3. *Есть ли публикации по препарату в зарубежной медицинской прессе?*

Учитывая достаточно высокие требования, которые предъявляются к материалам, публикуемым в зарубежных журналах и материалах медицинских конгрессов, за каждую публикацию можно дать 3 балла.

4. *Есть ли публикации в медицинских журналах в России?*
За каждую такую публикацию предлагается начислять 1 балл.

5. *Есть доказательства влияния препарата на соответствующие нозологии «суррогатные» точки?*

Могут быть использованы как зарубежные, так и российские данные. За каждую публикацию – 1 балл.

6. *Совпадают ли официальные рекомендации по применению оригинального препарата и генерика?*

При наличии различий из суммы баллов вычитается 5 баллов.

7. *Имеются ли более чем двукратные различия в стоимости за 1 мг препарата?*

При наличии различий из суммы баллов вычитается 5 баллов. Допустимость двукратного различия в стоимости может быть обусловлена объективными причинами: затратами фирмы-производителя на разработку молекулы и проведение КИ, а также разницей в стоимости затрат на производство и стоимости рабочей силы.

8. *Имидж фирмы-производителя генерического препарата оценить достаточно сложно. Но есть ряд критери-*

обходимо обращать внимание на издание, в котором опубликованы данные. Так, например, авторитет журнала «Lancet» в медицинском сообществе очень высок, и он не будет публиковать заведомо слабые и псевдонаучные работы.

В России еще очень важен стоимостной аспект применения лекарственного или современного диагностического вмешательства. Эти аспекты обычно анализируются в публикациях по фармакоэкономике. Если не вдаваться в детали, то можно констатировать, что имеется острый дефицит подобных исследований. В этой связи фармакоэкономические исследования должны не только получить широкое распространение, но и отвечать требованиям доказательной медицины.

Для того чтобы этого добиться, надо ясно представлять имеющиеся в настоящее время возможности.

Во-первых, для получения объективной информации возможно использование результатов уже проведенных многоцентровых РКИ. Несомненным достоинством такого подхода являются высокая степень надежности полученных данных, низкие финансовые затраты на обработку уже имеющихся данных. Единственной сложностью является адаптация полученных данных к условиям России. Причем проблема заключается не в стоимостной разнице препаратов, а в отсутствии общепринятой оценки стоимости конечных точек (например, острого инфаркта миокарда, госпитализации в связи с хронической сердечной недостаточностью или инсульта).

Во-вторых, правильно спланированное фармакоэпидемиологическое исследование в условиях реальной практики позволяет оценить экономические затраты, связанные с лекарственной терапией, по исходу любого заболевания, а также с временной утратой нетрудоспособности или инвалидизацией пациентов.

В-третьих, необходимо, как об этом уже неоднократно писали в медицинской литературе, создать систему хорошо спланированных многоцентровых фармакоэкономических исследований.

В-четвертых, в настоящее время накопилась достаточная «критическая» масса российских исследований по фармакоэкономике различных групп лекарственных препаратов, главным недостатком которых является малочисленность групп пациентов. Однако самих исследований вполне достаточно для проведения их метаанализа.

Три из указанных выше подхода не требуют больших финансовых затрат, но позволяют, при наличии желания и воли, более объективно подойти к разработке стандартов и протоколов лечения, а также «ограничительных» списков.

Еще одна проблема, актуальная для России, – это использование биологически активных добавок (БАД) в качестве лекарств. Их применение для лечения заболеваний и для их профилактики фактически не имеет никакой доказательной базы. В нашей стране единственным требованием при их регистрации является их безопасность, проверяемая в эксперименте на животных, а в крупных исследованиях на людях она также не доказана.

Их агрессивная реклама в средствах массовой информации с участием известных в России людей подталкивает людей к самолечению и отвлекает большие финансовые средства от действительно необходимых лекарственных препаратов. Практически все публикации по БАД могут служить классическим примером «недоказательной» медицины.

Интересные данные приводит журнал «Newsweek» (9/1/89), который почти 20 лет назад оценил объем рынка

БАД для похудения в 33–50 млрд дол. США в год. Было констатировано, что «...для американского бизнеса диеты и продукты для похудения являются самым перспективным направлением, так как есть возможность продавать то же самое тем же самым людям снова и снова».

В свою очередь журнал «Obesity and Health Journal» присудил приз за самую возмутительную рекламу средств для похудения, которая гласила: «Озабочены прибавкой в весе после праздников? Synchronol поможет вам: "уникальный гель для душа из морских водорослей, который проникает через открытые поры кожи и атакует целлюлитные отложения"». На втором месте были рекомендации специалиста по нетрадиционным методам лечения: «Вешайте эти магниты на 15 мин на ушные раковины несколько раз в течение дня и ждите, когда у вас начнут исчезать лишние килограммы. Но помните, что если вы слишком сильно похудеете, то немедленно прекратите лечение акупунктурой».

В одной из работ приведены следующие рекомендации для практического врача по анализу медицинских публикаций:

1. Требуйте обоснованных сведений, используя сокращение STEP:

- Безопасность (S, от англ. safety), т.е. вероятность отдаленных или серьезных побочных эффектов, вызванных лекарственным препаратом (помните, что редкие, но серьезные побочные реакции на новые препараты могут быть плохо документированы).

- Переносимость (T, от англ. tolerability), лучше всего измеряется путем сравнения частоты прекращений приема данного лекарственного препарата и его наиболее популярного конкурента.

- Эффективность (E, от англ. efficacy), наиболее значимый аспект этого показателя состоит в сравнении препарата с тем, который вы в настоящий момент предпочитаете больше всего.

- Стоимость (P, от англ. price), должна учитывать прямые и непрямые затраты.

2. Требуйте предоставления независимых сведений, опубликованных в известных рецензируемых журналах.

3. Не читайте рекламных брошюр, которые часто содержат неопубликованные материалы, обманчивые схемы и выборочные цитаты.

4. Игнорируйте такие «доказательства», как, например, использование данного препарата известным уважаемым специалистом.

5. Строго оценивайте научные сведения, обращая особое внимание на размер выборки, методологическое качество клинических испытаний и использование «суррогатных» конечных точек. Не принимайте теоретических доводов в пользу того или иного метода лечения.

Итак, анализ медицинских публикаций не так прост, как кажется. Поэтому современный врач должен быть в известной степени критически настроенным скептиком при оценке предлагаемых ему новых методов лечения.