Тези лекціїї “Біоєтичні принципи клінічних досліджень»
 (продовження)

За рівнем виділяють індивідуальні та популяційні кінцеві точки. Останніми роками намітилася тенденція до використання кінцевих точок індивідуального рівня. Під кінцевими точками індивідуального рівня прийнято вважати визначеність (або прояви) кінцевого результату, що використовують в оцінюванні ефективності медичного втручання у конкретного хворого, а саме – якість життя, результат патологічного процесу (одужання, перехід у підгострий перебіг, хронізація), клас функціональних порушень, залучених у процес органів і систем, ускладнення, прогноз для одужання або життя та ін. Кінцеві точки індивідуального та популяційного рівня не протиставляються одна одній, а становлять єдину систему кінцевих точок.
Результати клінічних впливова основі кінцевих оцінюють за якісною шкалою: негативний і позитивний результати клінічного впливу. При цьому допускається деталізація кожного з результатів, наприклад, для негативного – ускладнення з їх градацією, смерть.
Золотим стандартом кінцевих точок прийнято вважати виживаність пацієнтів. Безумовно, ці висновки будуть достовірними лише при проведенні масштабних довгострокових досліджень. Загальне оцінювання стану здоров я хворого здійснюють за допомогою використання питальників за якістю життя.
Таким чином, для забезпечення адекватного оцінювання ефективності медичних втручань при клінічних дослідженнях необхідно формувати систему несурогатних і сурогатних показників, що дають можливість визначити якісну характеристику пацієнтів на різних рівнях.
Для узагальнення відомостей, отриманих з різних джерел, використовують систематизований аналіз результатів (матаналіз), що дає змогу науково обґрунтувати їх і поширити в доступній формі.
**ФАЗИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**Фаза I**. У дослідженні зазвичай беруть участь від 20 до 100 здорових добровольців. Мета: встановити переносимість, фармококінетичні та фармакодинамічні параметри, а іноді й дати попередню оцінку безпеки препарату.
Типи досліджень фази І:
- дослідження одноразових доз, що підвищують;
- Дослідження багаторазових доз, що підвищують.
Фаза ІІ. Удослідженні зазвичай беруть участь 100-500 осіб.
Мета: визначити рівень дозування та схему вживання препарату для досліджень фази ІІ.
Типи досліджень фази ІІ:
- пробні дослідження, сплановані для визначення рівня безпеки препарату на відібраних групах пацієнтів з конкретним захворюванням або синдромом;
- чітко регульоване дослідження, сплановане для визначення ефективності та безпеки впливу препарату на пацієнтів з конкретним захворюванням.
Фаза ІІІ – рандомізване контрольоване багато центрове дослідження за участю великої групи пацієнтів.
Мета: оцінювання безпеки й ефективності препарату для визначення показань пацієнтам із захворюваннями різного ступеня тяжності.
Підтвердивши ефективність і безпеку препарату під час досліджень фази ІІІ, кампанія формує так зване реєстраційне досьє, в якому описуються методологія та результати до клінічних і клінічних досліджень препарату, особливості виробництва його склад, термін придатності. Сукупність цієї інформації надається уповноваженому органу охорони здоров я, органам, що здійснюють реєстрацію препарату. Препарат, якій не пройшов клінічне випробування, не може бути зареєстрований і виведений на фармацевтичний ринок.
Фаза ІV – післяреєстраційне дослідження, необхідне для оптимізації застосування препарату.
Мета: збирання додаткової інформації із безпеки препарату протягом тривалого часу за участю групи досліджуваних – оцінювання термінів лікування, взаємодія з іншими препаратами або продуктами харчування, порівняльний аналіз стандартних курсів лікування, аналіз застосування у хворих різних вікових груп, економічні показники та віддалені результати лікування.

**Тема: «Концепція доказової медицини»**

Важливим надбанням сучасної медицини, насамперед клінічної фармакотерапії, слід вважати створення концепції доказової медицини у 80-х роках ХХ ст. Термін «доказова медицина» є перекладом англійського відповідника **Evidence based medicine.**
**Доказова медицина –** це винахід, що відображає новий і перспективний напрям медичної науки та клінічної практики. Цей прогрес ґрунтується на розвитку декількох розділів медицини:
1) насамперед, формування епідеміології як науки про закономірності розвитку та розповсюдження хвороб. Доповнена методами медичної статистики як невід ємної складової, епідеміологія дає чіткі відповіді на запитання, що виникають у медицині, у тому числі і під час проведення клінічних досліджень.
2) розвиток сучасних медичних інформаційних технологій.
Принцип післядипломної освіти лікарів, що склався у нашій системі охороні здоров я, безумовно, є прогресивним, однак удосконалення знань один раз на 5 років для лікаря відається недостатнім, необхідне безперервне навчання. Інформаційні технології, що існують нині певною мірою вирішили цю проблему. Водночас у професійній практиці лікаря складно самостійно знайти раціональне зерно у величезному потоці медичної інформації;
3) створення доктрини багато центрових рандомізованих контрольованих клінічних досліджень дали в руки лікарів надійний інструмент для вибору доказів на користь того чи іншого способу лікування.
Докази отримують із різних джерел. Виділяють:
а) малодоказові дослідження (опис випадку або серії випадків);
б) проміжні з доведення дослідження (випадок-контроль, мета аналіз);
в) високо доказові дослідження, що включають, як правило, понад 1000 хворих (багато центрові рандомізовані плацебо-контрольовані подвійні сліпі дослідження).
Достовірність і значущисть доказів не однакова. На думку Шведської ради з технології оцінювання в охороні здоров я, їх рівень знижується в такому порядку:
- рандомізоване контрольоване дослідження;
- нерандомізоване дослідження з паралельним контролем;
- когортне дослідження;
- дослідження «випадок-контроль»;
- перехресне дослідження;
- результати спостережень;
- опис окремих випадків.

Сучасні досягнення у сфері медичної епідеміології та статистики, регламентація проведення клінічних досліджень, розроблення критеріїв достовірності ефективності лікування, широке залучення можливостей інформаційних технологій стали основою створення доказової медицини. Цей розділ медицини ґрунтується на доказах, що припускає пошук, порівняння, узагальнення та поширення отриманих доказів для використання в інтересах хворих.
Практика доказової медицини об’єднує індивідуальний практичний досвід з най достовірнішими незалежними клінічними доказами, отриманими в результаті систематизованих досліджень. Доказова медицина передбачає добросовісне використання найкращих сучасних даних стосовно лікування кожного пацієнта.
Доказова медицина на перше місце ставить клінічно важливі наслідки медичних втручань і проголошує, що до кожного пацієнта мають застосовуватися лише ті втручання, ефективність яких доведено в доброякісних дослідженнях на основі суворих наукових
принципів.
Таким чином, доказова медицина є практичним застосуванням методів медичної епідеміології.
Принципи доказової медицини можуть бути застосовані в будь-яких медичних галузях, але найтісніше вони пов’язані з *клінічною* *фармакологією* .
Повсюдне дотримування стандартів доказової медицини дае можливість ефективно й професійно навчати лікарські кадри та вчасно підвищувати їхню кваліфікацію; запобігати разючим відмінностям між дипломами та сертифікатами, отриманим в різних медичних установах і, відповідно, у кваліфікації лікарів. Доказова медицина дає змогу лікувати хворих згідно з єдиними стандартами, найефективнішими підходами, при цьому самі лікарі краще розуміють один одного. Поняття «стандарт» прийнято трактувати як наявний приклад чогось, порівняно з яким оцінюються інші. Одними з основоположних понять доказової медицини є формуляри та протоколи лікування, тобто лікать, приходячи до хворого, повинен мати чітко складений, науково обґрунтований і доведений алгоритм встановлення діагнозу та призначення схеми терапії.
Разом з безперечними перевагами існують певні обмеження доказової медицини:
-відсутність всебічноного охоплення медичних проблем;
-застосування селекції у групі досліджуваних хворих (обмеженість охоплення хворих);
-відсутність індивідуального остаточного вибору стратегії лікування;
-відсутність тотожності між фармакоекономікою та доказовою медициною (фармакоекономіка – це нова наука, яка вивчає у порівняльному плані співвідношення між витратами та ефективністю, безпекою, якістю життя при альтернативних схемах лікування (профілактики) захворювання).
-проблема інтерпретації відомостей у разі наявності результатів, різко відрізняються.
Для підвищення ефективності лікувальних заходів у всьому світі й усунення можливих ризиків для хворого міжнародне співтовариство дослідників поставило за мету відшукувати й узагальнювати результати всіх колись проведених рандомізованих клінічних досліджень і лікувальних втручань. Для цього було створено асоціацію, названу на честь знаменитого англійського епідеміолога Арчі Кокрана, який уперше закликав оцінювати ефективність всіх лікувальних втручань шляхом узагальнення (систематичного огляду) результатів усіх клінічних випробувань.
Доказова медицина є сучасним етапом розвитку медицини та її методології й удосконалюватиметься у міру поглиблення наших знань про людину, її взаємозв’язки з природою та суспільством.
У жовтні 1993р. на першому Кокранівському колоквіумі 73 представники з 9 країн виступили співзасновниками Кокранівського співробітництва. Основне досягнення цієї організації – створення Кокранівсської електронної бібліотеки, що має чотири бази даних: а) систематичних оглядів; б) рефератів ефективності лікувальних втручань; в) реєстр контрольованих клінічних досліджень; г) базу робіт з методології оглядів.
Систематичні огляди (головний результат діяльності Кокранівського співробітництва) регулярно публікують в електроному вигляді под. назвою – Кокранівська база даних систематичних оглядів.
У Кокранівську електронну бібліотеку також включено навчальний посібник з метотодології систематичних оглядів, словник специфічних термінів, прийнятих в організації, адреси проблемних груп та інших підрозділв Кокранівського співробітництва.

 Контрольні питання:
1. Опишіть фази клінічних досліджень.
2. Які існують джерела доказовості клінічних досліджень?
3. Яке основне досягнення Кокранівського співробітництва?