



dr Piotr Kawczak

Adiunkt w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W trakcie studiów doktoranckich odbył staże naukowe: na Uniwersytecie Vrije w Brukseli oraz na Uniwersytecie Nauk Stosowanych Avans w Bredzie, gdzie zdobywał doświadczenie w analizie farmaceutycznej i chemometrii. Po uzyskaniu stopnia dr n. farm. w 2008 odbył dwuletni staż podoktorski na Uniwersytecie Stanowym Nowego Jorku w Buffalo, gdzie zdobywał doświadczenie w zakresie farmakokinetyki i farmakodynamiki doświadczalnej oraz modelowania w badaniach populacyjnych.



prof. dr hab. Tomasz Bączek

Jest kierownikiem Katedry i Zakładu Chemii Farmaceutycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Główne zainteresowania badawcze Profesora obejmują analizę farmaceutyczną i biomedyczną, proteomikę, chemometrię, chemię medyczną, a także molekularne mechanizmy procesów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych. Prof. Bączek jest autorem i współautorem oryginalnych artykułów naukowych opublikowanych w renomowanych czasopismach farmaceutycznych, analitycznych oraz proteomicznych.

Evidence-Based Medicine w farmacji

Wprowadzenie

Evidence Based Medicine (EBM), czyli praktyka medyczna oparta na faktach i dowodach – aktualnych i wiarygodnych doniesieniach naukowych oraz ewaluacja badań medycznych to najtrafniej oddające sens tego zagadnienia definicje [1]. EBM stanowi sposób praktykowania medycyny na podstawie wniosków płynących z aktualnych i wiarygodnych badań naukowych. To zbiór standardów, zasad i narzędzi statystycznych umożliwiających ocenę doniesień ze świata medycyny i farmacji oraz wykorzystanie ich w praktyce [2]. Określenia EBM użył jako pierwszy w 1991 roku Gordon Guyatt, profesor medycyny i epidemiologii klinicznej na McMaster University w Hamilton w Kanadzie [3]. W 2001 r. *New York Times* uznał EBM za jedną z najbardziej wpływowych idei roku, natomiast *British Medical Journal* określił ją mianem jednej z dziesięciu najważniejszych w medycynie od 160 lat [2].

EBM jest wykorzystywana na całym świecie do tworzenia wytycznych i zaleceń dla określonych problemów zdrowotnych. Dzięki temu lekarze mają stały dostęp do najnowszych informacji o skuteczności i bezpieczeństwie leków oraz metod terapeutycznych. EBM ma również ogromne znaczenie w procesie rejestracji produktów leczniczych. Producent chcący wprowadzić na rynek nowy lek, musi dowieść jego skuteczności i bezpieczeństwa w wieloetapowych badaniach klinicznych spełniających rygorystyczne zasady EBM. Obecnie procedura rejestracji leków praktycznie likwiduje ryzyko pojawienia się na rynku nieprzebadanych preparatów. Spełnienie zasad EBM jest warunkiem koniecznym do zaakcep-

towania przez władze rejestracyjnych wyników badań klinicznych, mających potwierdzać skuteczność i bezpieczeństwo produktu w proponowanych wskazaniach, a w rezultacie do dopuszczenia produktu do obrotu [2].

Kliniczne badania naukowe pod względem hierarchii wiarygodności z zachowaniem zasad EBM wyglądają następująco [1]:

1. metaanalizy jako wyniki analizy zbiorczej badań z randomizacją – pacjenci zakwalifikowani są losowo do grupy eksperymentalnej lub kontrolnej (*metaanalysis*);
2. badania z randomizacją (*randomised controlled trial* – RCT);
3. badania eksperymentalne z grupą kontrolną bez randomizacji (*non-randomised controlled study* – NRS);
4. badania kohortowe – badania obserwacyjne, w których ocenia się wystąpienie określonego punktu końcowego w grupach (kohortach) osób narażonych i nienarażonych na dany czynnik lub interwencję, u których tego punktu końcowego na początku obserwacji nie stwierdzono (*cohort study*);
5. badania kliniczno-kontrolne (*case-controlled study*);
6. badania przekrojowe (*cross sectional study*);
7. opis przypadku lub serii przypadków (*case report, case series*).

Zgodnie z zasadami EBM za najbardziej poprawne i wiarygodne uznaje się randomizowane badania kliniczne z podwójnie lub potrójnie ślepą próbą. Oznacza to, że pacjenci, na których przeprowadza się takie testy, są dobierani całkowicie losowo (randomizacja). Dodatkowo podczas trwania testów ani badany, ani badacz nie wiedzą czy dana osoba otrzymuje placebo, czy lek (podwójnie ślepa próba) lub jednocześnie zapewniony jest brak takich informacji u statystyków i osób monitorujących (potrójnie ślepa próba). Takie zasady gwarantują wiarygodność i całkowity obiektywizm w ocenie nowego leku. Dopiero preparat, który pomyślnie przejdzie tak rygorystyczne badania, może się pojawić w leczeniu [2]. Historia wiarygodnych badań klinicznych obejmuje zaledwie pół wieku – pierwsze badanie z randomizacją opublikowano w 1948 roku [3].

Określenie zasad EBM i ujednoczenie w ten sposób metodologii badań klinicznych umożliwiło ich ocenianie i porównywanie. Było to niezbędne w obliczu lawinowo rosnącej liczby publikacji naukowych, które nie zawsze były wiarygodne. Odkąd finansowaniem badań klinicznych zajęły się firmy farmaceutyczne, których zysk zależał od ich wyników, konieczne stało się stworzenie narzędzi do ich obiektywnego oceniania. W tym kon-

tekście najważniejszym osiągnięciem EBM są metaanalizy i przeglądy systematyczne, tj. analizy badań. Pozwalają one na ocenę jakości poszczególnych badań klinicznych i wyodrębnienie wartościowych publikacji naukowych, ale również tworzenie szerszych opracowań porównujących, oceniających i analizujących dziesiątki, a niekiedy i setki publikacji dotyczących tego samego zagadnienia medycznego. Pozwala to na odkrywanie nowych, skutecznych terapii lub dowodzenie nieskuteczności innych. Tworzenie metaanaliz wymaga ogromnego nakładu pracy. Proces ten polega bowiem na ilościowej syntezie wyników wszystkich wiarygodnych badań dotyczących tego samego pytania klinicznego za pomocą odpowiednich metod statystycznych. Zajmują się tym różne ośrodki badawcze i organizacje międzynarodowe. Najślynniejsza z nich to Cochrane Collaboration, założona w 1993 roku [4] i nazwana na cześć Archibalda Cochrane'a, szkockiego lekarza, który w 1972 roku opublikował pracę [5], uznawaną za pierwszą z zakresu EBM. Wyniki metaanaliz są publikowane regularnie w prasie medycznej, natomiast najbogatszym źródłem publikacji naukowych i metaanaliz są internetowe bazy danych. Metaanalizy nie są pozbawione wad, czego przykładem jako efekt jest *publication bias*, zjawisko polegające na niepublikowaniu wyników badań nieistotnych statystycznie lub niezgodnych z oczekiwaniami ich twórców tudzież sponsorów w postaci firm farmaceutycznych. Brak takich publikacji prowadzi do tego, że nie mogą być uwzględnione one w metaanalizie, a tym samym może dochodzić do zafałszowania ostatecznych wniosków [2].

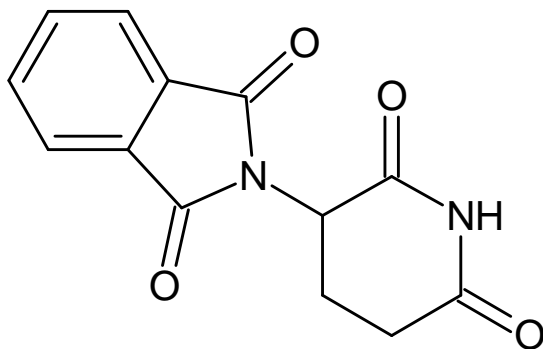
Przykłady EBM w farmacji

Znane są również przykłady, kiedy utajone lub nierzetelnie przeprowadzone przez producenta leku wyniki badań klinicznych zaważyły na jego skuteczności lub bezpieczeństwie stosowania (np. talidomid, rofekoksyb i sibutramina).

Talidomid

Talidomid (ryc. 1) był sprzedawany w latach 1957-1961 bez recepty, jako lek usypiający ogólnego stosowania, a w większych dawkach – jako lek przeciwbólowy dla kobiet, których ciąża przebiegała z powikłaniami.

Preparat został zarejestrowany w ponad 50 krajach, pod różnymi nazwami handlowymi. Pod koniec 1960 roku udowodniono, że talidomid ma silne działanie teratogenne (tj. powoduje uszkodzenia płodów). Było



Ryc. 1. Wzór strukturalny cząsteczki chemicznej talidomidu

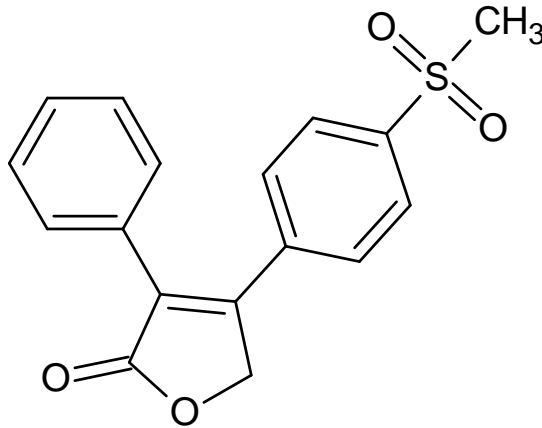
ono szczególnie duże podczas pierwszych 50 dni ciąży [6]. Zanim wykryto ten aspekt działania leku, jego ofiarami zostało około 15 tys. ludzkich płodów, z czego 12 tys. zostało donoszone i urodzone jako dzieci z głębokimi wadami rozwojowymi. Spośród owych 12 tys. dzieci około 4 tys. zmarło przed ukończeniem 1 roku życia.

Większość z ocalałych osób żyje do dnia dzisiejszego, chociaż prawie wszyscy mają ciężkie deformacje ciała, takie jak brak kończyn (fokomelia lub amelia) czy nienaturalne proporcje ciała [7]. Pierwotnie otrzymywano lek jako racemat, tzn. mieszaninę zawierającą w równych proporcjach oba enancjomery.

Nie wiadomo, że jeden z enancjomerów (o konfiguracji absolutnej R) ma działanie lecznicze, a drugi (S) jest silnym teratogenem. Po tych odkryciach talidomid usunięto z listy leków, a jego produkcję wstrzymano na wiele lat. Talidomid przeszedł rutynowe testy na toksyczność na zwierzętach, choć jak wykazały późniejsze procesy sądowe, nie były one przeprowadzone wystarczająco starannie, w zasadzie zgodnie z ówczesnie panującymi normami prawnymi w tym zakresie. Co więcej, testy te były powtarzane przez agencje rządowe wielu krajów, w których talidomid był rejestrowany jako lek i żaden z tych testów nie stwierdził toksyczności talidomidu. W żadnym z krajów, gdzie talidomid był rejestrowany, nie było wówczas jeszcze obowiązku wykonywania testów na teratogenność przeprowadzanych na ciężarnych samicach zwierząt. Historia z talidomidem spowodowała, że na całym świecie procedury rejestracji nowych leków zostały drastycznie zaostrzone.

Rofekoksyb

Rofekoksyb (ryc. 2) wprowadzono na rynek w 1999 roku jako przeciwbólowy i przeciwzapalny lek z grupy wybiórczych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2).



Ryc. 2. Wzór strukturalny cząsteczki chemicznej rofekoksybu

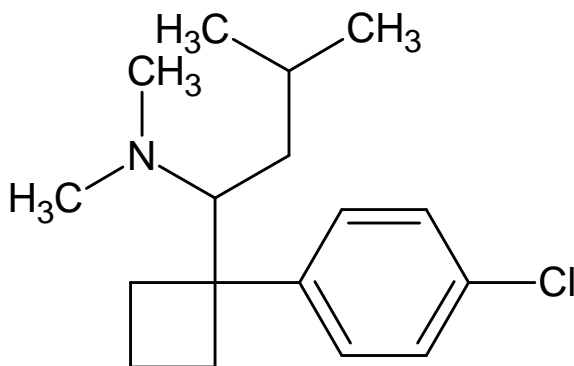
Lek ten wywiera selektywnie działanie na prostaglandyny COX-2, nie wpływając jednocześnie na COX-1. Dzięki temu, przynajmniej teoretycznie, wyeliminowano ryzyko uszkodzeń żołądka powodowanych przez inne leki o podobnym zastosowaniu, np. naproksen. Jak się okazało w trakcie późniejszych badań, jego długotrwałe przyjmowanie zwiększało ryzyko chorób układu krążenia, w tym zawału serca lub udaru mózgu.

Ostatecznie preparat został wycofany z rynku 30 września 2004 r. po opublikowaniu wyników trzyletniego badania APPROVE [8], w którym obserwowano 2600 osób zażywających placebo lub rofekoksyb w dawce 25 mg dla zapobiegania nawrotom polipów jelita grubego u osób, które miały je już poprzednio. Już po 18 miesiącach stosowania leku zauważono, że pojawiła się istotna statystycznie różnica w występowaniu incydentów zakrzepowo-zatorowych (zawały serca, udary mózgowie) u osób przyjmujących rofekoksyb (w sumie 45 przypadków), gdy wśród osób przyjmujących placebo było to tylko 25 przypadków. Według danych, lek przyjmowało w tym okresie około 80 mln osób na świecie, natomiast szacunki FDA mówią o około 60 tys. osób w Stanach Zjednoczonych i

10 tys. w Wielkiej Brytanii, które poniosły śmierć w wyniku zażywania preparatu.

Sibutramina

Sibutramina (ryc. 3) – lek stosowany jako hamujący łaknienie w leczeniu otyłości, został wprowadzony do lecznictwa w 1997 roku, wypierając powoli starsze leki, które wykazywały wiele działań niepożądanych (fentermina).



Ryc. 3. Wzór strukturalny cząsteczki chemicznej sibutraminy

21 stycznia 2010 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych u Ludzi działający w ramach Europejskiej Agencji Leków (EMA) zalecił zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na rynkach Unii Europejskiej wszystkich preparatów zawierających sibutraminę. Było to związane z wynikami badania SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular OUTcomes*), które wykazało wzrost z 10,0% do 11,4% ryzyka wystąpienia zawału mięśnia serca nieskutkującego zgonem, udaru mózgu nieskutkującego zgonem, zatrzymania czynności serca z pozytywnie zakończoną resuscytacją lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, u pacjentów powyżej 54 roku życia obciążonych chorobą układu krążenia lub cukrzycą typu 2 przyjmujących sibutraminę w porównaniu z placebo [9].

Podsumowanie

EBM zakłada postawienie precyzyjnego pytania klinicznego, tj. według zasad EBM pojęcie *lek* oznacza równocześnie określenie jego:

- dawki;
- drogi podania;
- czasu trwania terapii.

Natomiast skuteczność terapii lekiem powinna zawierać informację o:

- poprawie jakości życia;
 - zmniejszeniu ryzyka zgonu w określonym czasie;
 - zmniejszeniu ryzyka nawrotu choroby;
 - zmniejszeniu ryzyka powikłań;
 - zmniejszeniu nasilenia, skróceniu czasu utrzymywania się lub zwiększeniu prawdopodobieństwa ustąpienia objawów choroby.
1. Dodatkowo powinny pojawić się informacje o skuteczności leku – skuteczny u wszystkich chorych bez względu na wiek i stopień zaawansowania choroby oraz informacje o porównaniu skuteczności (z placebo, z zaakceptowaną standardową metodą leczenia lub z brakiem stosowania jakiegokolwiek leku) [1].
 2. Lekarz, farmaceuta, pielęgniarka są dla pacjenta doradcą, który powinien zawsze dysponować wiarygodną i aktualną wiedzą, dlatego w tym zawodzie tak ważna jest umiejętność jej weryfikowania. Wiarygodność i obiektywizm to jedne z najważniejszych cech w zawodach medycznych. Pacjent przychodzący po pomoc musi mieć pewność, że nie tylko pozyska potrzebne leki, ale również uzyska obiektywną i fachową poradę [2].
 3. Szacuje się, że co tydzień ukazuje się na świecie około 7300 doniesień naukowych z dziedzin medycyny i farmacji. Nie wszystkie z nich są jednak wiarygodne i zgodne z obowiązującymi kanonami. Dlatego tak istotna jest znajomość zasad EBM, które ułatwiają poruszanie się w olbrzymim zakresie docierających do nas informacji [2].
 4. Zasady EBM odnoszą się nie tylko do indywidualnej praktyki lekarskiej, lecz także do instytucji i całego systemu opieki zdrowotnej. Powinni je zatem dobrze znać i właściwie rozumieć wszyscy podejmujący decyzje dotyczące organizacji, funkcjonowania i finansowania systemu [3].
 5. Ocena wiarygodności i wartości publikacji naukowych oraz badań klinicznych dotyczy zarówno lekarzy, jak i farmaceutów, którzy

spotykają się w swojej pracy z pytaniami o skuteczność i bezpieczeństwo danego leku lub procedury terapeutycznej. Znalezienie odpowiedzi na takie pytania z pewnością nie jest trudne dla specjalistów, jednak ich weryfikacja wymaga już znajomości podstaw EBM. Znajomość zasad *Evidence Based Medicine* pozwala na łatwą weryfikację wiarygodności doniesień naukowych, a w połączeniu z doświadczeniem, wiedzą i zdrowym rozsądkiem może być ogromnym atutem w codziennej pracy z pacjentami [2].

Bibliografia

1. Niewiński P. *EBM w farmakoterapii. Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej AM we Wrocławiu*; [dokument elektroniczny] http://www.umed.wroc.pl/sites/default/files/struktura/farmacja/farmakologia/VILekarski_EBM_w_farmakoterapii%20mat.pdf (dostęp grudzień 2013).
2. Waligórski, Ł. *EBM w aptece. Farmacja i Ja*; [dokument elektroniczny] <http://www.farmacjajia.pl/download/archiwum/2013/farmacja-i-ja-2013-09.pdf> (dostęp grudzień 2013).
3. Polski Instytut *Evidence Based Medicine*; [dokument elektroniczny] http://ebm.org.pl/show.php?aid=15267&_tc=1B01995110FD8B639F829263741EEF34 (dostęp grudzień 2013).
4. Glasziou, P. P.; Del Mar, C.; Salisbury, J. *Evidence-based Medicine Workbook. Finding and applying the best evidence to improve patient care*; BMJ Publishing Group, Londyn (2003).
5. Cochrane, A. L. *Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services*, Nuffield Provincial Hospital Trust; CRC Press, Londyn (1972).
6. Ito T., Ando H., Suzuki T., Ogura T., Hotta K., Imamura Y., Yamaguchi Y.; Handa H., *Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity*; *Science*. 327, 1345-1350, (2010).
7. Rajangam, S. *Birth defects – a review*. *Perinatology*. 8, 291-300, (2006).

8. Bresalier, R. S.; Sandler, R.S.; Quan, H.; Bolognese, J. A.; Oxenius, B.; Horgan, K.; Lines, C.; Riddell, R.; Morton, D.; Lanas, A.; Konstam, M.A.; Baron, J. A.; *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. New England Journal of Medicine.* 352, 1092-102, (2005).
9. Torp-Pedersen, C.; Caterson, I.; Coutinho, W.; Finer, N.; Van Gaal, L.; Maggioni, A.; Sharma, A.; Brisco, W.; Deaton, R.; Shepherd, G.; James, P.; *SCOUT Investigators. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. European Heart Journal.* 28, 2915-23 (2007).