

# Klinické studie a klinická praxe

Medicína založená na důkazech

JIŘÍ VÍTOVEC  
JINDŘICH ŠPINAR

*Je mnohem snazší popsat onemocnění nežli jeho léčbu. Onemocnění je v rukou přírody a pečlivý pozorovatel se spolehlivým úsudkem nemůže selhat v jeho popisu. Léčba bude vždy podléhat vrtochům, nepřesnostem a lidským omylům.*

William Withering<sup>1</sup>

V posledních letech se staly klinické studie a jejich závěry nedílnou součástí klinické praxe, o kterou se lékař opírá při výběru vhodného léku či léčebného postupu. Jsou také podkladem pro medicínu postavenou na důkazech,<sup>2</sup> tedy pro kombinaci závěrů klinických studií a klinických zkušeností. Víme však, že individuální paměť je omylná a lékař nikdy nemůže léčit dost pacientů s toutéž nemocí, aby o terapeutickém problému získal dokonalý přehled. Bez klinických studií se neobejdeme téměř nikdy (pokud není lék tak účinný jako vitamin C u skorbutu nebo penicilin u streptokokových infekcí).

Plán, návrh a rozbor klinických studií má počátek ve studii Lékařské výzkumné rady z r. 1948, která se zabývala streptomycinem v léčbě plicní tuberkulózy. Později začaly být studie rozsáhlejší a jejich důkazy důvěryhodnější – dokonce i tehdy, když jsou účinky léčby malé, avšak statisticky významné.

## Kvalita a délka života

Hlavním cílem léčby je zmírnit příznaky onemocnění (bolest, dušnost) a snížit pravděpodobnost úmrtí. Zkušenost ukázala, že přinejmenším u kardiovaskulárních onemocnění prokazatelné zlepšení příznaků nestačí. Musíme mít jistotu, že lék, který zlepšuje příznaky, pacientovi nezkrátí život (lepší by samozřejmě bylo, kdyby jej prodloužil). Lze sice namítnout, že u nemocných s těžkými příznaky a špatnou prognózou by zkrácené přežití mohla být cena, kterou by stálo za to zaplatit za zmírnění příznaků. Kvalita života totiž není méně významný cíl než statisticky vyjádřená nižší úmrtnost. O naznačeném postoji lze sice diskutovat z etického hlediska, ale z praktického hlediska je značně problematický. Současná praxe farmaceutického průmyslu a příslušných vládních úřadů pro léky<sup>3</sup> je taková, že lék, který zkracuje dobu přežití, není právně ani obchodně použitelný. Řada léků byla již z těchto důvodů stažena z klinické praxe. Navíc zkušenost ukázala, že léky, které zlepšují jeden problém nemocného, mohou jiný zhoršovat. Tak třeba látky, jež zvyšují srdeční stažlivost a zmírňují příznaky srdečního selhání,<sup>4</sup> zároveň zvýši-

ly úmrtnost, a proto byly z léčby chronického srdečního selhání staženy. Antiarytmika, léky na poruchy srdečního rytmu,<sup>5</sup> snižovaly výskyt komorových poruch srdečního rytmu, ale u nemocných s ischemickou chorobou srdeční zvyšovaly výskyt náhlé smrti. Proto se dnes tato antiarytmika nemocným s porušenou funkcí levé komory dlouhodobě nepodávají. Ověřuje se působení všech léků. Dokonce i digoxin – základ léčby srdečního selhání po více než 200 let – vyžadoval studii na více pracovištích (multicentrickou) a s oboustranným utajením povahy výzkumu (dvojitě slepou), aby se prokázalo, že je jeho účinek na přežití neutrální, ale se zlepšením kvality života.

## Pravidla spojená se studií

Studie by měla mít správně sestavený protokol. Musí být randomizovaná (s náhodným výběrem účastníků) a dvojitě slepá, ať už proti placebo, nebo proti srovnávací látce. Musí mít dostatečný počet účastníků, aby byl výsledek statisticky průkazný. Soubor nemocných se musí co nejvíce podobat nemocným v běžné klinické praxi.

Závěry by se měly dělat pouze z předem stanovených konečných cílů: *Například studie ELITE měla jako primární cíl sledovat změny funkcí ledvin po losartanu nebo captoprilu.<sup>6</sup> Podle studie byl vliv na renální funkci v obou léku stejný, ale po losartanu byla nižší úmrtnost. Počet nemocných ve studii byl však příliš nízký (722 osob) a doba sledování nepřesáhla jeden rok. Přesto byl tento výsledek na mnohých kardiologických sjezdech vyzdvihován ve prospěch losartanu. Ve studii ELITE II, která již měla jako primární cíl určení úmrtnosti, dostatečný počet sledovaných nemocných (3152 osob) i dostatečně dlouhou dobu sledování, byla úmrtnost u obou zkoumaných léků stejná.*

Důležitým údajem získaným ze studie je dávka léku, kterou bychom měli v klinické

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., (\*1951) vystudoval Lékařskou fakultu v Brně. Je přednostou 1. interní kardiologické kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně.

Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., (\*1960) vystudoval Lékařskou fakultu v Brně. Je přednostou Interní kardiologické kliniky LF MU a FN Brno Bohunice.

Oba autoři se dlouhodobě zabývají farmakologickou léčbou kardiovaskulárních onemocnění, zvláště srdečního selhání a hypertenze. Napsali společně řadu knih s kardiovaskulární tematikou, např. *Ischemická choroba srdeční (2003)*, *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění (2. vyd. 2004)* aj.

1) William Withering (1741–1799), popsal účinky digitalisu.

2) Evidence based medicine (EBM).

3) Například v USA Food and Drug Administration.

4) Tak dopadly například milrinon (studie PROMISE), pimobendan (PICO), ibopamin (PRIME), vesnarinonem (VEST) a další.

5) Flecaïnid a encainid ve studii CAST.

6) Losartan a captopril – ACE inhibitory, léky na srdeční selhání a vysoký krevní tlak (ACE = angiotensin converting enzyme).

7) Např. ve studii RITA-1, srovnávající léčbu anginy pectoris pomocí koronární angioplastiky (PTCA) nebo kardiokirurgicky (aortokoronární bypass), byla zařazena jen 3% nemocných, kteří podstoupili koronarografi (kontrastní znázornění koronárních tepen), takže je obtížné mít jistotu, že výsledky studie jsou reprezentativní a použitelné pro všechny nemocné s anginou pectoris.

praxi používat, samozřejmě s ohledem na individuální reakci nemocného.

Jiným problémem je zkoušení nových léků v „zavedené třídě“, které patrně nebudou ve srovnání se svými předchůdci účinnější. Je nepravděpodobné, že další ACE inhibitor zlepší přežití u srdečního selhání více než již zavedené léky této skupiny. Obtíže spojené se srovnáváním nových a starých léků téže třídy lze nejlépe ilustrovat na léčích rozpouštějících krevní sraženinu v koronární tepně při srdečním infarktu. Při srovnávání jednotlivých trombolitik, mezi nimiž byl rozdíl poměrně malý, bylo zapotřebí rozsáhlých studií s více než 40 000 nemocnými, aby se ukázalo, že jeden lék (altepláza) snižuje úmrtnost o 1% více než druhý lék (streptokináza). Dnes ale víme, že nejúspěšnější léčba srdečního infarktu je provedení koronární angioplastiky s implantací stentu (viz P. Widimský, Vesmír 84, 478–481, 2005/8).

### Splněná a nesplněná očekávání

Organizační nesnáze a náklady spojené s velkými studii probíhajícími zároveň na více pracovištích vedly k hledání volitelných metod, jež by pomohly odhalit nepatrný rozdíl v účinnosti dvou léků. Studie s náhradními cíli mohou někdy být menší, rychleji proveditelné a levnější. Omezení takového přístupu jsou však jasná. Náhradní cíle mohou vést jak k opomenutí vedlejších účinků, tak k zavržení cenných léků.

Obtíže s velkými a nákladnými studii vedly k spojování malých studií pomocí *meta-analýzy*, která statisticky zhodnocuje výsledky získané z různých nezávislých studií. Bohužel klinická praxe nemůže být nikdy založena na výsledcích meta-analýz. Jednak mohou být výsledky z meta-analýzy nepřesné, jednak není snadné převést závěry na jednotlivé nemocné. Meta-analýzy kombinují studie různých typů, zahrnují nemocné v různých klinických situacích, používají léky, které mohou být spojeny s různými dávkovacími režimy. Léčba může být skutečně založena na důkazech, jen když nemocný splňuje kritéria zařazení do dané studie a dodržuje se příslušný režim. Jinými slovy by se lékařská praxe měla řídit dobrými jednotlivými studii, nikoli meta-analýzou.

### Klinická studie, pacient a lékař

Přísně vzato se výsledky klinické studie týkají pouze nemocných zahrnutých do studie. Statistický základ studie a analýza jejích výsledků umožňují odhad pravděpodobnosti podobných výsledků, kdyby byla provedena jiná studie podle téhož protokolu. Nic ale neusnadní aplikaci výsledků studie na individuálního nemocného, který přesně nespĺňuje kritéria studie.

Celistvost klinické studie závisí na přesném dodržování kritérií zařazení (a tedy i vyřazení toho, co kritéria nespĺňuje), ale to se může také stát její kritickou slabinou, jestliže většina našich nemocných zvoleným kritériím neodpovídá. Studie se obvykle snaží zahrnout jen nemocné s jedinou nemocí. Ve

skutečnosti mívají nemocní mnohočetné choroby a berou souběžně řadu léků. Poměr věku a pohlaví může být v praxi jiný než u klinických studií. Jedinci v klinických studiích bývají – vzhledem k pečlivému výběru – méně riziková než běžní pacienti. Je to zřejmé, když někde registrují všechny nemocné, kteří by mohli být zařazeni. Ti, kteří byli zařazeni, pak představují jen malý zlomek.<sup>7</sup> Jsou-li dostupné registry s úplnými údaji o sledování, lze si často všimnout, že vyřazení nemocní mají mnohem vyšší úmrtnost než ti, kteří byli zařazení do studie.

V dnešní vysoce informačně přehlcené době musí každý lékař spojit odborné znalosti – neustále doplňované četbou časopisů, knih, internetu, postgraduálním vzděláváním, účastí na odborných sjezdech, kritickým rozbohem farmakologických studií – s osobní klinickou zkušeností. Ta vychází jak z medicíny založené na důkazech, tak z individuální pečlivé rozvahy u každého nemocného. Vždy musíme mít při volbě léčebných prostředků a jejich užití na paměti: *Primum non nocere* (především neuškodit).

### K DALŠÍMU ČTENÍ

- Jerie P.: Úskalí klinického zkoušení nových léků, Čas. Lék. čes. 138, 632–636, 1999
- Opie L. H. et al.: Drugs for the Heart. 6<sup>th</sup> Edition, W. B. Saunders Comp. 2005, s. 437
- Vítovec J., Špinar J. a kol.: Kardiiovaskulární farmakoterapie, 2. vyd., Grada, Praha 2004, s. 248

Práce byla vypracována v rámci Výzkumného záměru MŠMT – MSM0021622402.

## Student GIS Projekt IV

Firma ARCDATA PRAHA, s.r.o.,  
vyhlašuje 4. ročník

veřejné studentské soutěže **Student GIS Projekt**.

Student GIS Projekt je soutěž studentských prací z oblasti geografických informačních systémů (GIS) s využitím software firem ESRI a Leica Geosystems. Soutěž je určena všem studentům vysokých škol v České republice, kteří byli alespoň v jednom semestru akademických roků 2005–2007 studenty bakalářského, magisterského (inženýrského) nebo postgraduálního studia v interní, externí či kombinované formě a kteří pro zpracování svých studentských prací využili geografické informační systémy společností ESRI nebo Leica Geosystems.

Finále soutěže je veřejné a proběhne **15. 10. 2007** v rámci 4. studentské konference, kde studenti představí výsledky svých projektů formou přednášky a posteru. Odborná porota a účastníci konference zhodnotí jednotlivé projekty a vyberou z nich ty nejlepší, které budou oceněny. Nejúspěšnější projekty budou prezentovány rovněž na 16. konferenci GIS ESRI a Leica Geosystems v ČR, která se koná 7.–8. 11. 2007 v Kongresovém centru Praha.

### Závazné termíny:

- Odevzdání přihlášky do soutěže: **13. 4. 2007**
- Odevzdání závěrečné zprávy z projektu a závazné přihlášky na konferenci: **15. 9. 2007**

Podmínky účasti, přihlášku do soutěže a další informace najdete na [www.arcdata.cz](http://www.arcdata.cz). Informace o soutěži vám podá Jan Novotný, tel.: 224 190 534, e-mail: [studentkonf@arcdata.cz](mailto:studentkonf@arcdata.cz).

Student  
GIS  
Projekt

