

# **Nápady pro čtenáře klinických studií**

**Doc. MUDr. Petr P E T R, PhD**

**Mgr. Hana K A L O V Á**

**ZSF JU , Katedra VSZ  
Staroměstská 16  
370 04 Č.Budějovice**

**Pracoviště klin.farmakologie  
Nemocnice Č.Budějovice  
B.Němcové 54  
370 87 Č.Budějovice**

## Nápady pro čtenáře klinických studií

Posledních zhruba 15 let nabývají na významu a síle snahy výrobců léků opřít svoji argumentaci o vědeckou a výzkumnou průkaznost jak účinnosti, tak bezpečnosti jejich léků. Lék (drug, medicinal product) je prezentován jednak jako zboží, jednak jako duševní statek, jehož využití obohatí předpisujícího lékaře i odborně, vědecky a konečně jako hmotná podstata léčebného efektu, na kterém má zájem jak pacient, tak poskytovatel i plátce zdravotní péče. Ve všech těchto ohledech je žádoucí průkaznost léčebného efektu (evidence-based therapy).

Preklinické zkoušení a klinické hodnocení léků je nezbytnou podmínkou pro jejich registraci. Výsledky tohoto zkoušení a hodnocení se navíc stávají i hlavním argumentem pro zdůvodnění, proč vynaložit zdroje, jednoznačněji řečeno, proč utratit peníze právě za tento a nikoliv jiný lék.

Určitý nimbus vytvořený kolem celého klinického hodnocení léků obecně, a kolem kontrolovaných klinických studií zvláště, je nepochybně pozitivním ohodnocením odbornosti a obrovské práce lékařů a dalších profesí činných ve výzkumu a vývoji ve všech resortech (farmaceutickém průmyslu, Státním ústavu pro kontrolu léčiv, na Ministerstvu zdravotnictví, na klinických i terénních pracovištích a zdravotnických zařízeních). Na druhé straně se nemůžeme ubránit dojmu, že někdy se celá tato otázka stává poněkud samoúčelným prostředkem sofistikované promoce produktů či přímo jejich marketingu.

Starší a střední generace lékařů, ke které se počítá i pisatel, stavěly své farmakoterapeutické habity na zkušenosti jak bezprostřední – vlastní klinická praxe, sady vlastních kasuistik, tak a to zejména na zkušenosti zprostředkované – pregraduální a postgraduální „škola“ ve které vyrostli, již byli formováni a jejíž se stali sami živoucí součástí. Dosud jsou živé pojmy – brněnská škola internistická, plzeňská škola patologickoanatomická, hradecká škola anatomická, atp..

Nyní nabývá na převaze tendence nesmírně zajímavá, ve které se sada dílčích verifikovatelných vědeckých pravd šířených formou publikací a nyní i elektronickými medií pokouší státi se jakýmsi kodexem. Cestou k ní je individuální četba, či internet. Jakoby nyní mohlo platit nikoliv, že „správné je léčit tak, jak tvá škola definuje postup lege artis“ nýbrž „správné je léčit tak, jak naposledy psal New England Journal of Medicine“.

Nikdy nebylo tak platné a tak aktuální staré známé pořekadlo: Kasuistice nevěří nikdo, kromě toho, kdo ji pozoroval, klinické studii věří všichni, kromě toho, kdo ji provedl. Je to nadsázka a krutý žert, obráží však přesně pochybnosti, které pisatel má, a o které se chce podělit s cílem nalézt zlatou střední cestu mezi osobní a zprostředkovanou zkušeností, k účelné, kritické a bezpečné interpretaci výsledků preklinických a klinických zkoušení a hodnocení léků pro každodenní klinickou praxi.

### Právní prostředí, ve kterém se pohybujeme

V našem státě existuje poměrně těsná právní reglementace jak zacházet s léky potažmo léčivy (lékem se léčivo či léčivý přípravek stává až při preskripci). Zákon 79/97 Sb. již ve svém § 3 definuje zacházení s léčivy, a shrnuje pod tento pojem jejich výzkum, výrobu, přípravu, distribuci, výdej a používání. Výzkumem se pak rozumí podle odstavce 2) předklinické zkoušení a klinické hodnocení léčiv s cílem prokázat jejich účinnost, bezpečnost a jakost. Toto zkoušení a hodnocení je až na výjimky nezbytné pro registraci.

Používat je u nás možno (opět až na výjimky) pouze léky registrované, a to pouze za dodržování souhrnu údajů o přípravu (§5 odst. 1 písmeno b).

Předklinické zkoušení a klinické hodnocení léků je tedy základním zdrojem podkladů jak pro registraci léku, tak pro závazné pokyny pro jeho používání a zacházení s ním.

V této souvislosti je naprosto nezbytné si uvědomit, že studie, byť publikovaná v renomovaném vědeckém časopise, jejíž výsledky se liší od údajů uvedených v souhrnu údajů o přípravku, nezakládá postup lege artis, pokud budeme následovat ji a nikoliv zmíněný souhrn údajů. To je nesmírně důležité zejména u vedlejších účinků a u nežádoucích účinků léku.

Vlastním klinickým hodnocením humánních léčiv se v zákoně 79/97 Sb. zabývá Hlava IV, díl první, §§ 33-38 včetně. Zabývá se převážně aspekty tzv. Správné klinické praxe ( Good Clinical Practice), v jednotlivostech týkajících se tzv. Etických komisí odkazuje na dosud neexistující Vyhlášku, a celou otázku preklinického zkoušení léků řeší odkazem na starší právní normu, konkrétně Zákon ČNR č. 246/1992 Sb., ve znění pozdějších předpisů. Přesto možno nám všem jen doporučit, abychom se se zněním těchto právních norem podrobně seznámili, zájemce o celou problematiku možno odkázat ještě na starší právní normu a sice Výnos ministerstva zdravotnictví a sociálních věcí ČR o předklinickém zkoušení a klinickém hodnocení léčiv, č. 8/1991 věstníku MZd, registrováno pod č. 539/1990 Sb., pro její instruktivnost a přehlednost.

### Jak probíhá předklinické zkoušení, a klinické hodnocení léků ?

Účelem předklinického zkoušení léků je prokázat a stanovit jejich farmakologické účinky, míru jejich toxicity, základní farmakokinetické údaje včetně biologické dostupnosti, jejich metabolismu (biotransformace) a detoxikace u pokusných zvířat. Toto předklinické zkoušení se zaměřuje na studium:

- a) farmakokinetiky
- b) farmakodynamiky
- c) toxicity
- d) zvláštní (speciální) toxicity a sice teratogenity, mutagenity, kancerogenity, ovlivnění imunity a případné další speciální zkoušky.

Pro podrobnější posouzení farmakokinetiky podle bodu a) se požaduje studie objasňující biotransformace hodnoceného léčiva, t. j. jeho absorpci, distribuci v organismu a jeho eliminaci z organismu.

Teprve poté, co byly řádně provedeny a autorizovaným orgánem schváleny výsledky tohoto předklinického zkoušení, a poté co byly dokumentovány výsledky farmaceutického hodnocení (t. j. že vzorky, s nimiž bude či je prováděno klinické hodnocení nevykazují rozdíly ve stupni čistoty, složení a ostatních předepsaných vlastnostech) může se přistoupit k vlastnímu klinickému hodnocení.

Farmaceutické hodnocení se provádí formou posudku, který je nutno předložit před každou etapou klinického hodnocení léku (viz dále).

Účelem a cílem klinického hodnocení léku je stanovení a upřesnění rozsahu jeho indikací, dávkování, kontraindikací, možných interakcí a nežádoucích účinků a tím potvrzení jejich terapeutické účinnosti a nezávadnosti (relativní bezpečnosti) u člověka.

Klinické hodnocení léku se provádí většinou ve čtyřech etapách (fázích)

Etapa I. – první podání léčiva člověku

Účelem je stanovit farmakodynamický rozsah účinného dávkování, snášenlivost v tomto rozsahu dávkování, a stanovení základních parametrů farmakokinetiky. Tím získáme základ pro návrh dávkování (dávkovacího schématu) pro další etapy klinického hodnocení.

Etapa II.- úvodní (pilotní) klinická studie

Jde o prvé ověření předpokládaného účinku u člověka, dále ověření vhodnosti uvažovaných indikací a výskytu případných nežádoucích účinků.

Označuje se někdy jako pilotní studie, protože na jejím základě se připravuje a koncipuje uspořádání a schéma další, t. j. III. etapy.

Etapa III. – rozšířená klinická studie.

Provádí se většinou v uspořádání tzv. kontrolovaného klinického pokusu (controlled clinical trial). Je to etapa v lékařské veřejnosti nejznámější, a podmínky na ni kladené jsou mnohdy mechanicky vyžadovány i pro etapy jiné, kde by to však bylo neúčelné. V této etapě je na výzkumnících, aby podali důkaz o terapeutické účinnosti léčiva a o jeho bezpečnosti, většinou ve srovnání s jinými, v té době za nejúčinnější považovanými, léčivy či léčebnými postupy.

V této etapě se provádějí též studie farmakokinetiky a farmakodynamiky, a její zdárný průběh a výsledek je teprve podkladem pro registraci léčiva.

Etapa IV.- tzv. širší klinické či postregistrační hodnocení léku.

Následuje po registraci léčiva. Výrobce musí zajistit sledování svého léčiva při používání v široké klinické praxi, a to z hlediska jeho účinku, druhu a četnosti nežádoucích účinků, kontraindikací, lékových interakcí atp., a to po dobu nejméně 5 let.

Tato etapa je mnohdy lékaři považována za jakousi Popelku v klinickém hodnocení léků, je však nesmírně důležitá a její řádné provádění mohlo předejít i tzv. lékovým katastrofám.

Jednotlivé etapy klinického hodnocení léků jsou prováděny na rozdílných subjektech a sice v I. etapě většinou a obvykle na tzv. zdravých dobrovolnících. Ve II. etapě na malém souboru nemocných, jen výjimečně na zdravých dobrovolnících, ve III. etapě jen na nemocných, jejichž počet ve zvažovaných indikacích má být co největší.

Ve IV. etapě jde o sledování pacientů léčených již v široké klinické praxi. I zde je žádoucí zahrnout do tohoto sledování co největší počet pacientů.

Výsledky klinického hodnocení léků jsou to hlavní, co by nás mělo na klinických studiích zajímat.

Kupodivu a poněkud překvapivě, se jak naši nynější zákonodárci /viz zákon 79/97 Sb.) tak naše lékařská veřejnost zajímá silně o tzv. Good Clinical Practice, o které někteří odborníci soudí, že je zcela nesprávně pojmenována, protože nezaručuje v žádném případě, že jsou výsledky studií dobré – rozuměj správné, není příliš klinická a už vůbec není praktická. Přesto se jí musíme krátce ale soustředěně zabývat, protože vskutku důležitá je.

K čemu je dobrá Dobrá Klinická Praxe (Good Clinical Practice) ?

Good Clinical Practice (Správná klinická praxe) je soubor mezinárodně akceptovaných zásad a postupů pro klinické hodnocení léků. Naposledy je normativně uspořádána ve formě tzv. ICH Harmonised Tripartite Guideline, kde zkratka ICH znamená International Conference on

Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Jde o harmonisaci předpisů mezi Evropskou Unií, Spojenými Státy a Japonskem.

Good Clinical Practice chrání

- 1) integritu člověka, který se stává jako subjekt objektem klinického hodnocení léku, a
- 2) veřejnost před podvodem, v evropské angličtině přímo označovaném jako podvod-fraud, v americké opatrnější právnické řeči (vede se tam neskonale více procesů v této věci) se užívá překrásný výraz „scientific misconduct“.

Nic více, ale ani nic méně nelze od Good Clinical Practice očekávat. V uspořádání, splňujícím i ty nejprísnější požadavky GCP není zajištěno, že výsledky studií budou vědecky pravdivé, je však vždy a téměř stoprocentně zajištěno, že nebudou generovány na neeticky nashromážděných datech, a že nebudou vědomě nepravdivé či podvědomě předpojaté.

Zájemce odkazujeme na přehlednou publikaci kapesního formátu Good Clinical Practice in Europe, Investigator's Handbook. ICH Edition, 1997, nám dostupné laskavostí fy Astra, Astra Czech Republic, Astra Pharmaceuticals s. r. o., IBC Building, Pobřežní 3, 186 00 Praha 8.

#### Klinické studie a jejich uspořádání

Zda výsledky klinických studií budou reprodukovatelné, a vědecky pravdivé, to zajišťuje správné uspořádání a provedení klinických studií, jejich tzv. design, a jejich protokol.

Význam řádného laboratorního protokolu všichni chápeme již od 2. ročníku lékařské fakulty, není experimentu bez protokolu.

Podle uspořádání (design) můžeme studie charakterizovat například

-co do přítomnosti/nepřítomnosti kontroly	Jednoduché nekontrolované/kontrolované
-co do způsobu kontroly	referenční léčbou/placebem
-co do zajištění rovnosti šance	randomisované/nerandomisované
být zařazen do aktivní či kontrolní větve	(zkoušený lék)/ (kontrolní léčba)
-co do znalosti příslušnosti k větví/skupině	otevřené/slepé + jednoduše-dvojitě
-co do zajištění identity adjustace	nezajištěno/zajištěno-dummy*+jednoduše-dvojitě
-co do časové sekvence pokus/kontrola	paralelní/konsekutivní=historická kontrola
-co do překřížení větví/skupin	nepřekříženo/překříženo-cross over
pokus/kontrola	jednoduše-dvojitě

\*dummy – identickou adjustací – vzhledem tablet či kapslí atp. znemožníme pacientovi, lékaři či oběma, byť jen tušit rozdílnost

+ jednoduše znamená lékař ví, pacient neví

+ dvojitě znamená lékař neví, pacient neví

## Jak číst klinické studie

Při uvažování o té které klinické studii, kterou hodlám číst, nebo s níž jsem seznamován, se velmi osvědčuje jednoduchý strukturovaný přístup, užitý kupř. ve velmi prospěšné a téměř nepostradatelné publikaci *What is What, a guide to acronyms for cardiovascular trials*, 3<sup>rd</sup> ed., published by Astra Hassle AB, S-431 83 Molndal, Sweden.

Přehledně si ve zkrácené formě uspořádáme naše znalosti o těchto faktech:

1. Autor / autoři
2. Název práce
3. Kde publikováno?
4. Jakou nemocí (nosologickou jednotkou) se studie zabývá
5. Jaký je účel této studie? Jaké jsou její primární cíle (primary endpoints) a sekundární cíle (secondary endpoints)
6. Uspořádání studie, její design a etapa / fáze klinického hodnocení léku.
7. Pacienti a jejich charakteristiky
8. Délka trvání studie a délka sledování jednotlivého pacienta/probanda
9. Léčebný režim/režimy, dávkování, cirkadiální rozložení dávkování
10. Výsledky a interpretace

Teprve poté si studii v klidu přečteme, či si necháme tuto studii prezentovat, a přitom nebo poté si položíme a zodpovíme následující desatero otázek. Při těchto otázkách čtenáře klinických studií můžeme někdy narazit na hříchy autorů klinických studií, které jsou jak poučné, tak zajímavé

### Desatero otázek čtenáře klinických studií.

1. Je dotčený lék již v České republice registrován? Pakli ano, proč je studie prováděna? jde o rozšíření/změnu registrace? Pakli ne, pozor. Může jít o hřích „**Mnoho povyku pro nic**“. O klinické studii se zajímavěji píše a mluví nežli o zboží na pultě.
2. Jde vůbec o klinické hodnocení léků? Nebo publikace/práce splňuje formální požadavky kladené na klinické hodnocení/studii a to nikoliv nezbytně? Hřích jako sub 1.
3. Jaké je uspořádání/design studie a o jakou jde etapu? Je uspořádání/design adekvátní k etapě? „Podezřelé“ je jak užívání vyššího složitějšího typu designu pro nižší etapu, tak nižšího jednoduššího designu pro vyšší etapu. Zejména pro III etapu s nedostatečnou kontrolou, t. j. s jednoduchým nekontrolovatelným uspořádáním platí, že je skoro lepší takové studie nečíst. Zajímavější jsou kupř. studie patřící do etapy IV, t. j. postregistrační, mající však náležitosti a vybavení „klasických trojek“ t. j. kontrolovaného klinického pokusu. Zde může jít o hřích „**Overkill**“, kdy jde o to „umlátit“ čtenáře vědeckostí a tyto studie je naopak radno číst, nikoliv pro jejich vědeckou hodnotu, ale pro porozumění obchodním trendům současnosti.
4. Neprezentují autoři studie/klinického hodnocení kromě experimentálních výsledků své studie též výsledky preklinických zkoušení, či dokonce neprezentují farmakokinetické a farmakodynamické hypotézy o chování hodnoceného léku, které pocházejí přímo ze základního výzkumu? Toto je dosti vtipný způsob jak posílit „dobrý klinický dojem“ využitím poznatků „základního výzkumu“. Jde o hřích proti **zásadě „necht' není v publikaci co nebylo v protokolu“**.

5. Obsahuje protokol naopak dostatečné sledování všech parametrů, které jsou nebo mohou být klinicky relevantní? Zejména co do nežádoucích účinků léku? Nedbání této zásady vede k hříchu č. 5. „**I smrt pomáhá léčit**“. Tragicky se tento „hřích“ uplatnil při nechtěném objevu-totíž hypoglykemisujících účinků derivátů sulfonylurey, které byly původně testovány jako antimikrobiální chemotherapeutika, a až smrtelné hypoglykaemie vedly pozornost výzkumníků nadějnějším směrem. Zde musí platit – necht' je v protokolu vše, co by mohlo být pro publikaci důležité.
6. Je práce původní? Neopírá se o výsledky získané s jinými, genericky shodnými produkty jiného, dokonce snad konkurenčního výrobce? Tento vcelku úspěšný postup je hříchem typu „**kukaččí mládě**“, a byl již použit u různých strukturně-chemických obměn úspěšných inovativních léků. Končívá často mimosoudním vyrovnáním pod pohružkou soudního procesu pro zcizení duševního vlastnictví.
7. Odpovídá publikace, a to zejména ve své části Závěry, či Diskuse na otázky, které si kladla především? Vycházejí ty hlavní závěry z hodnocení primárního cíle/cílů (primary endpoints?) Zde se často vyskytuje hřích „**Nesem Vám noviny...**“ že vedlejší produkt naší studie je zajímavější než hlavní produkt. Ku příkladu ve studii koncipované jako III. etapa klinického hodnocení hypolipidemika, kde primárním end-point je hladina cholesterolu, je trvání intervence 3 nebo 6 měsíců, a obsáhle se diskutuje, že mortalita je v intervenované skupině významně nižší nežli u kontrolní skupiny. Emoční náboj je značný, spolehlivost malá, neb design nebyl koncipován pro mortalitní studii, ani trváním ani rozsahem....
8. Není interpolován výsledek nižší etapy klinického hodnocení do logiky vyšší etapy klinického hodnocení provedeného někým jiným, nejlépe naším konkurentem, na genericky příbuzné původní inovativní látce? Kupř.: Lék našeho ctěného konkurenta se skvěle osvědčuje, jak prokazuje jeho zodpovědně koncipované klinické hodnocení provedené formou kontrolovaného klinického pokusu, v uspořádání placebo controlled, double blind, double dummy, randomised, s paralelními skupinami. Naše substance je, jak patrně ze základní dokumentace, více lipofilní. Tedy se lépe vstřebává a tedy..... Je to hřích dosti častý, s pracovním názvem „**Pars pro toto**“, který je vlastně kombinací bodu 4. a 6..
9. Je zadavatel/sponsor studie zaměřen na výzkum a vývoj? Jde o společnost, která má vlastní Výzkum a Vývoj (Research and Development)? Má takováto zařízení či organizační složky v Evropě? V USA? V naší republice? Je v daném základním oboru medicíny již „zaveden“? Kladné odpovědi na tuto otázku /tyto otázky zvyšují spolehlivost prováděných klinických hodnocení, ale „**i mistr tesař se někdy utne**“ (Wellcome s Lanoxinem, kdy biologická dostupnost kardiotonika byla nepředvídatelná ) a na druhé straně záporná či neurčitá odpověď nesmí znamenat apriorní diskvalifikaci (viz skvostný úspěch firmy Pliva s Azitromycinem - zakladatelem nové řady antibiotik azalidů, což od Plivy jen málokdo čekal).
10. Mám jako lékař na základě svých dosavadních zkušeností a své dosavadní praxe jednoznačný dojem, že lék o kterém se dozvídám z této studie já a moji pacienti nutně potřebujeme? Zdá-li se čtenáři klinické studie odpověď naprosto jednoznačná, a to ať už kladná nebo záporná, pozor! Může zde jít o hřích nikoliv autorů, ale čtenářů klinických studií, a to o hřích „**Čteš málo klinických studií**“.

Bez předklinického zkoušení a klinického hodnocení léků nemůže existovat medicína založená na vědecké průkaznosti (evidence – based). Vzhledem k neuvěřitelným tlakům, kterým je ekonomika a medicína jako věda, umění i praxe vystavena, je však nezbytné přistupovat ke klinickým studiím s určitou a to dosti vysokou znalostí celé problematiky, být jejich poučeným a kritickým čtenářem a inspirovaným uživatelem všeho, co pro naši léčebnou praxi přináší. Je-li to možné, neodmítejme účast na klinickém hodnocení léků, zejména na IV. fázi, která je doménou praktiků v terénu stejně jako lékařů na klinikách. Účastněme se hlášení nežádoucích účinků léků. Nenechejme se zcela vstřebat ekonomickým praktikismem dneška, jinak se dočkáme medicínsky krušného zítřka. Přeji nám všem hodně prospěchu z pilné četby a sledování klinických studií.