

Вопросы доказательности в медицине

Обоскалова Т.А.

**Кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО
УГМУ МЗ России**

2019г.

История вопроса

Доказательная медицина – «не сухой академический предмет, а больше образ мышления, который должен проникнуть в каждый аспект медицинской практики, должна использоваться на всё, что делает врач»

(Д.Саккет

И в то же время...

«Врачи не могут отвергать собственный клинический опыт, но наши решения должны основываться на коллективном опыте тысяч врачей, лечивших миллионы больных»

История вопроса

- Середина XIX века – Пьер Шарль Александр Луи – ввёл принципы статистического анализа в оценке медицинского лечения и показал, что кровопускание является бесполезным видом лечения
- 20-е годы XX века – Рональд Фишер ввёл принципы количественного экспериментального дизайна

Основные принципы доказательной медицины

1. Поставить вопросы - сформулировать задачу
2. Выявить лучшие обоснованные (доказательные) сведения для ответа на эти вопросы
3. Критически оценить доказательные сведения на предмет их достоверности (близости к истине) и полезности (клинической применимости)
4. Внедрить результаты этой оценки в клиническую практику
5. Оценить результаты проделанной работы

Что не является доказательной медициной

- «Анекдотичная» медицина - принятие решений, основанное на коротком рассказе –
- Медицина, основанная на ссылках на литературные источники - принятие решений путём цитирования отдельных статей и использование их в практике

Что не является доказательной медициной

- «Автритетная (авторитарная) медицина - медицина, основанная на знаменитостях - принятие решений определяется мнением эксперта
- «Мнение эксперта может состоять просто из плохих привычек, накопленных в течение жизни, и статей, собранных в личной папке стареющего врача».

Что не является доказательной медициной

- «Экономичная (экономная, бережливая) медицина - принятие решений, основанное на минимизации затрат.
- «Клинические решения, принимаемые только на основании выбора наиболее дешёвого варианта, безотносительно его эффективности, бессмысленны и жестоки».

Медицина будущего

- Алгоритм работы у постели больного, основанный на доказательствах, может перевернуть традиционную медицинскую иерархию
- Младший врач, представив современные, научно обоснованные сведения, может подвергнуть сомнению то, что говорит многоопытный консультант

О чём задумывается современный врач

- Откуда в XXI веке мы берем информацию для своей повседневной практики?
- Что такое доказательная медицина?
- Нужно ли учитывать данные научных публикаций?
- Свой опыт надёжней?

СЕГОДНЯШНИЕ ЗАДАЧИ



Изучить
роль исследований в
реальной практике
(наблюдательных)



Рассмотреть различные
МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ
ПОДХОДЫ



Изучить роль
исследований в
реальной практике в
процессе принятия
клинических решений

Доказательная медицина: уровни клинической доказательности



СУЩЕСТВУЮТ РАЗЛИЧНЫЕ ДИЗАЙНЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ



Рандомизированные клинические исследования (РКИ)



Строгие критерии
исключения и включения ¹ :
отбор пациенток из популяции

Наличие контрольной
группы ¹

Дизайн РКИ

Жесткий протокол ¹

Регламентированная схема и доза
препарата,

объем обследования ,
число визитов

Рандомизация ^{1.2}

способ случайного распределения объектов исследования в основную и контрольную группы с использованием специальных таблиц или счетчика случайных чисел.

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ могут сильно отличаться от РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ



Клинические исследования III фазы

эффективность



ограничения для экстраполяции полученных результатов на повседневную клиническую практику

Реальная клиническая практика

действенность



?

воспроизводимость РКИ в реальной клинической практике

≠

Пример проспективного рандомизированного исследования: рецепторы эндометрия при АМК (О,М) репродуктивного периода

Клинико-анамнестическая характеристика: паритет беременность-роды-аборты, ТВУЗИ, доплерометрия, общие клинические исследования, мазок на флору, мазок на о/ц, ПЦР на ИППП, УЗИ органов брюшной полости

N=70
(АМК)

N=70
(контроль)

ГС, ЛДВ, Ki-67, R-E2, R-PG
гормональная терапия 6 месяцев

N=35 (КОК)

N=35 (МПГ)

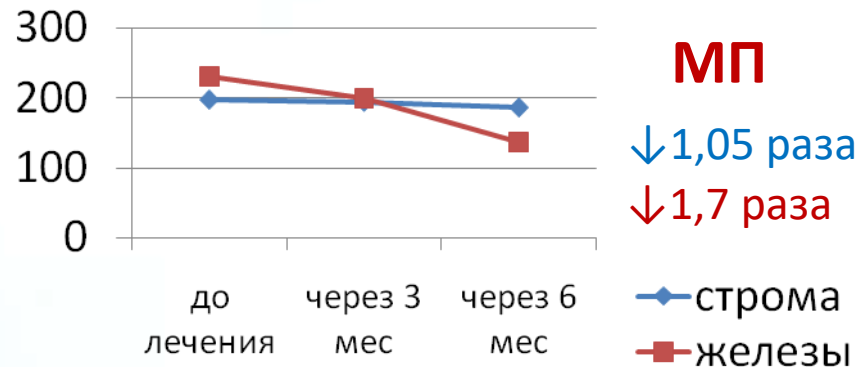
Пайпель-биопсия через 3 и 6 месяцев: морфология, Ki-67 (через 6 мес), R-E2, R-PG
ТВУЗИ, доплерометрия,

Пример проспективного рандомизированного исследования: рецепторы эндометрия при АМК (О,М) репродуктивного периода

- Отбор пациенток сделан из генеральной совокупности
- Распределение по группам случайным образом.
- 1 группа – пациентки, получавшие терапию 4-х фазным КОК с биоидентичным эстрогеном и диеногестом (КОК)
- 2 группа – пациентки, получавшие микронизированный прогестерон (МП) 200 мг в сутки с 16 по 26 день цикла
- Группы сопоставимы по возрасту, числу беременностей и родов, соматической и акушерско-гинекологической патологии
- Оценка изучаемых параметров проводилась через 3 и 6 мес. терапии

Динамика показателя R-E (Me, Mo, %)

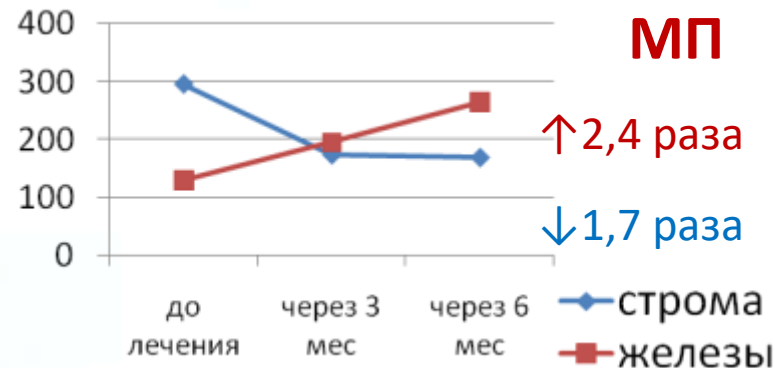
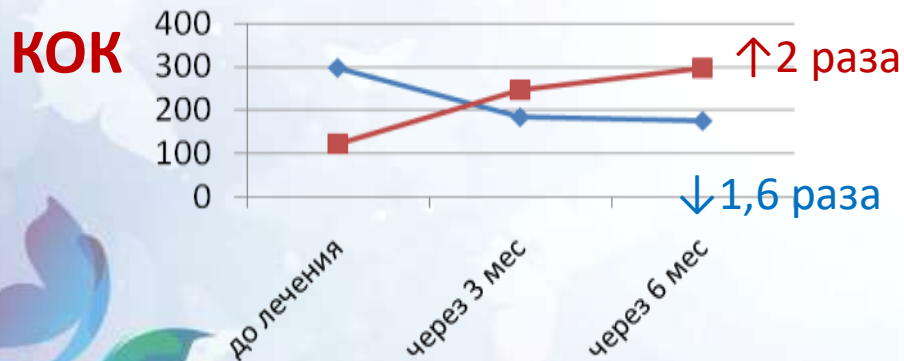
Период	До лечения		Через 3 мес		Через 6 мес	
	МП	КОК	МП	КОК	МП	КОК
Строма ¹	197,5 (200)	198 (200)	194 (201)	187 (165)	186 (172)	125 (123)
Железы ²	231,5 (235)	234 (241)	199 (228)	224 (231)	137 (143)	152 (148)



¹t=1,27; p=0,23 (табл); ²t= 5,389; 0,001<p<0,01(табл); хи-квадрат=3,94 (p=0,01)

Динамика показателя R-PG (Me, Mo, %)

Период	До лечения		Через 3 мес		Через 6 мес	
Терапия	МП	КОК	МП	КОК	МП	КОК
Строма ¹	286 (296)	286 (296)	177 (174)	183 (190)	169 (163)	174 (176)
Железы ²	125 (129)	123 (129)	195 (125)	241,5 (245)	265 (230)	296 (183)

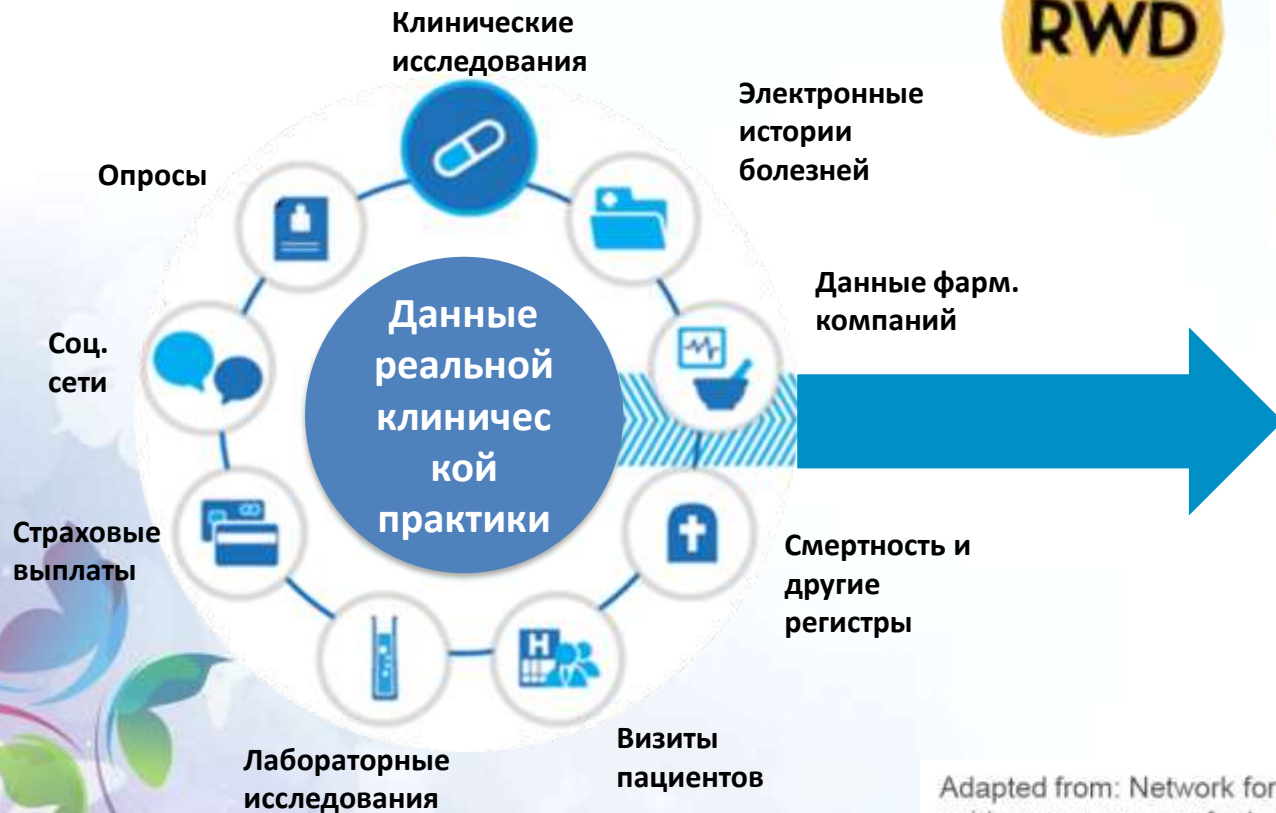


¹t=3,165; 0,01<p<0,05 (табл); ²t=5,832 ; 0,01<p<0,05(табл); хи-квадрат= 3,71(p=0,05)

Что такое данные реальной клинической практики?



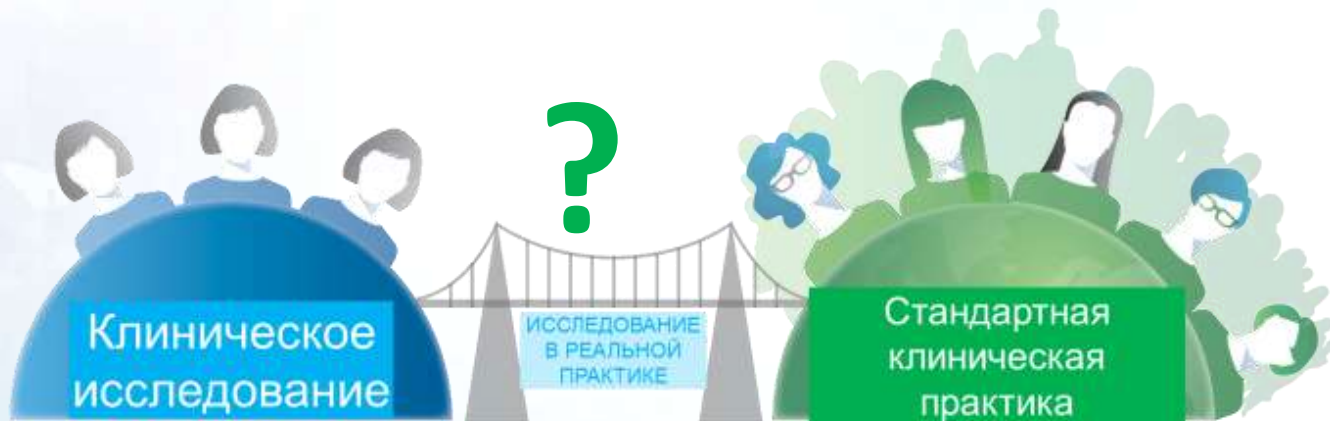
ИСТОЧНИКИ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ



обширная база данных для статистического анализа



Что предлагают данные реальной клинической практики в сравнении с данными клинических исследований



**Установить
безопасность
длительного
применения
препарата**

**Оценить эффект
препарата у
определенных
групп пациенток**

**Использовать
новые схемы и
показания к
применению**

RWD

**Выявить
неудовлетворенные
потребности
пациентов**



1. Dreyer NA. Epidemiology 2011;22:295–297.

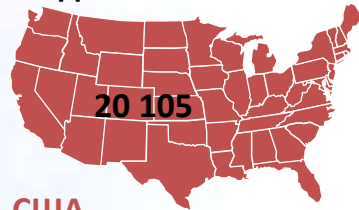
2. ABPI. The Vision for Real World Data – Harnessing the Opportunities in the UK. Demonstrating Value with Real World Data. White Paper 2011.

Пример исследования в реальной клинической практике:

Исследование INAS-SCORE: более 50 000 пациенток



Трансатлантическое, проспективное, наблюдательное когортное исследование



США

7 Европейских стран



Все пациенты получили новое назначение КОК

Максимальная продолжительность наблюдения за пациенткой: 2–5,5 года¹

Когорты



Европа

ЭЗВ/ДНГ
9 791

Другие КОК
20 307

КОК с ЛНГ
3 736

США

ЭЗВ/ДНГ
400

Другие КОК
19 705

КОК с ЛНГ
2 060

> 100 000 пациент-лет наблюдений

INAS-SCORE: риск развития ССЗ на фоне Э2В/ДНГ в сравнении с другими КОК



RWD

Ранее сердечно-сосудистый профиль безопасности КОК, с эстрогеном, идентичным натуральному, не исследовался

Первичная цель

Чтобы оценить **риск развития ССЗ** на фоне краткосрочного и долгосрочного приёма **Э2В/ДНГ** и **других КОК** в условиях реальной клинической практики

ВТЭ, например:

- ТГВ
- ТЭЛА



АТЭ:

- ОНМК
- ОИМ

INAS SCORE

Все
ОСТАЛЬНЫЕ
серьёзные
патологические
состояния
сердечно-
сосудистой
системы
также
подвергалис
ь анализу

INAS SCORE: сбор данных и контроль качества



Dinger J et al.
Contraception
2016;94:328–339.



Исходные данные были получены с помощью анкет о состоянии здоровья, которые заполняли участницы самостоятельно



Анкеты были проанализированы локальной исследовательской группой на полноту, правдоподобность и единообразие



Исходные анкеты были проверены врачами в лечебном учреждении



Утраченная или противоречивая информация уточнялась по телефону непосредственно с участницей



Последующее наблюдение и оценка производились **каждые 6 месяцев** в течение первых двух лет, а за тем - ежегодно



Центральная исследовательская группа провела **электронную и ручную проверку достоверности**



RWD

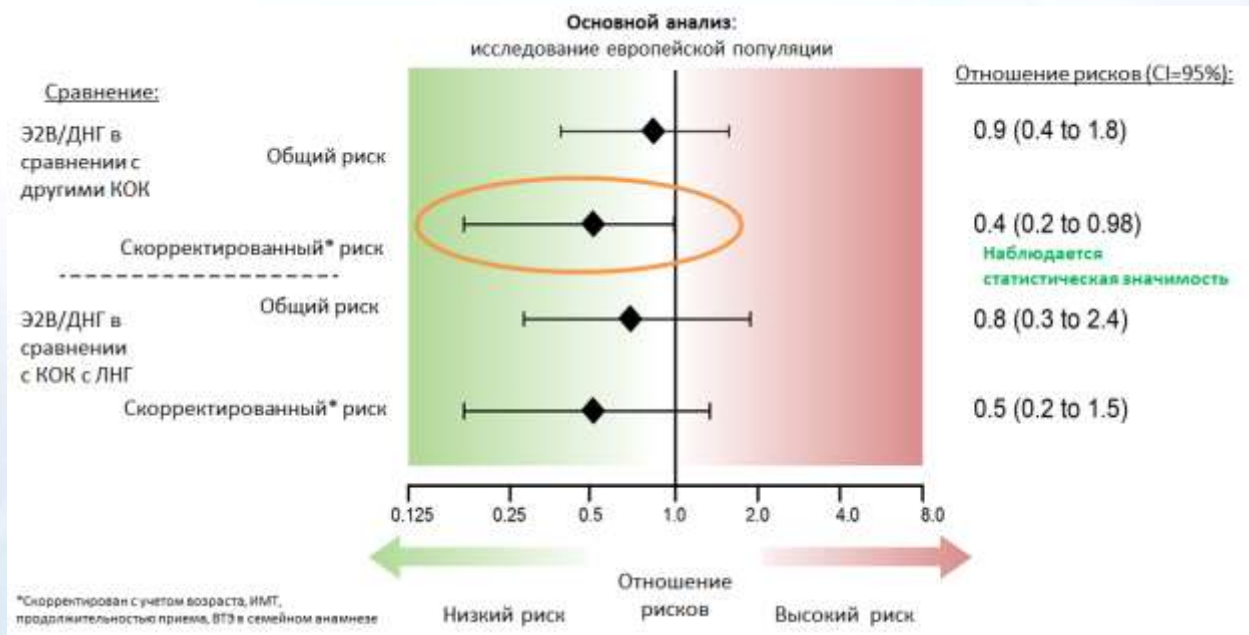
INAS SCORE: исследование с контролем качества на нескольких уровнях



RWD



При приеме Э2В/ДНГ риск* возникновения ВТЭ был в 2 раза ниже по сравнению с другими КОК



1-2 мг 17βЕ2 эквивалентно 5-10 мкг ЕЕ



Таким образом: на основе исследования в реальной клинической практике получены первые данные о риске ВТЭ на фоне КОК с Э2В

RWD



RWD помогают преодолевать ограничения РКИ

РКИ	RWD
Дорого	Дешевле
Временные ограничения	Меньше временных ограничений (важно при оценке безопасности, при необходимости регуляторных воздействий)
Строгие критерии включения/исключения, участники исследования могут отличаться от целевой популяции	Репрезентативная целевая популяция
Оценка эффективности лечения при строгом мониторинге сопутствующей терапии	Эффективность лечения в условиях рутинной клинической практики
Риск неэтичности (тератогенный эффект)	Исключены этические проблемы
Сложности набора достаточной выборки для достижения статистической значимости	Большая выборка для достижения статистической значимости, отражающая целевую популяцию

Устранение расхождений между клиническими исследованиями и стандартной клинической практикой создаёт предпосылки для повышения комплаенса использования препарата пациенткой и усиливает юридическую защиту врача





Выводы

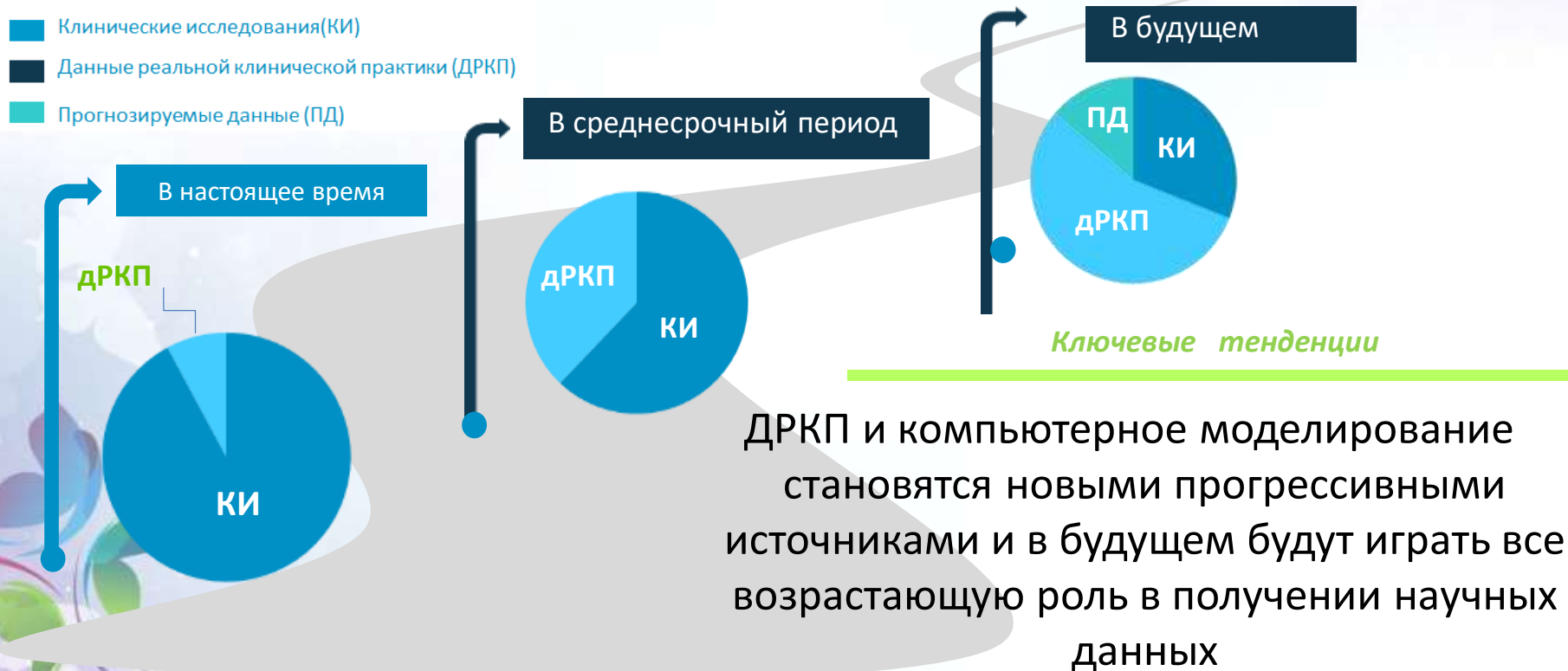
Данные реальной клинической практики :

- 1. Позволяют устранить расхождение между клиническими исследованиями и стандартной клинической практикой**
- 2. Отражают разнообразие пациентов и клинических сценариев, наблюдаемых в рутинной работе врача**
- 3. Создают предпосылки для повышения комплаенса использования препарата пациенткой и усиливают юридическую защиту врача**
- 4. Все чаще требуются регуляторными органами для принятия решения об эффективности и безопасности препарата**

Будущее доказательной медицины



Текущая модель сбора достоверных научных данных в фармацевтической отрасли в будущем может быть изменена



Спасибо за внимание!

