

Доказательная медицина как основа принятия клинических решений.

Зав.кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии, д.м.н. Н.В. Изможерова

Екатеринбург
9 октября 2015

Для кого создана медицина, основанная на доказательствах?

1. Экспертов
2. Научных сотрудников
3. Студентов
4. Практических врачей
5. Пациентов

Трудности принятия решения в медицине

- Лавинообразное увеличение количества медицинской информации
- Разработка наукоёмких медицинских технологий
- Изменение качества медицинской информации



Доказательная медицина -

- (англ. *Evidence-based medicine* — *медицина, основанная на доказательствах*) —

Это способ (разновидность) медицинской практики, когда врач применяет в ведении пациента только те методы полезность которых доказана в доброкачественных исследованиях

- Термин **Доказательная медицина** был предложен группой канадских ученых из [Университета Мак-Мастера](#) (1990).
- Крупнейшая мировая организация — **Международное Кохрановское (Кохрейновское) Сотрудничество** — некоммерческая организация, члены которой отыскивают и обобщают результаты всех КИ

Главные постулаты медицины, основанной на доказательствах

- Каждое клиническое или организационное решение врача должно основываться на научных фактах
- Каждое решение должно исходить из интересов пациента



Шкала оценки доказательств (уровни)

- А. Высокая достоверность:** Основана на заключениях систематических обзоров, проведения мета-анализа. Большое количество данных
- В: Умеренная достоверность:** Основана на результатах нескольких независимых рандомизированных контролируемых КИ.
Ограниченное количество данных
- С. Ограниченная достоверность:** Основана на результатах КИ, не удовлетворяющего критериям качества (например, без рандомизации)
- Д. Неопределенная достоверность:** Утверждение основано на мнении экспертов; КИ отсутствуют

Классы рекомендаций

Класс I Польза и эффективность диагностического или лечебного воздействия доказаны и/или общепризнанны


Класс II Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения.

Класс II a Имеющиеся данные свидетельствуют преимущественно о пользе/эффективности лечебного воздействия.

Класс II b Польза/эффективность менее убедительны

Класс III Имеющиеся данные или общее мнение экспертов свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным.

Уровень доказательности различных типов исследований

- 
- **Мета-анализ нескольких РКИ**
 - **Рандомизированное двойное слепое интервенционное клиническое**
 - **Проспективное когортное**
 - **Аналитическое одномоментное**
 - **«Случай-контроль»**
 - **Описание серии случаев**
 - **Описание случая**

Основные черты контролируемого клинического испытания

- **Рандомизация**
- **Наличие параллельной группы контроля**
- **Слепая оценка исходов, свободная от систематической ошибки**
- **Адекватный статистический анализ**

Основная цель клинических испытаний

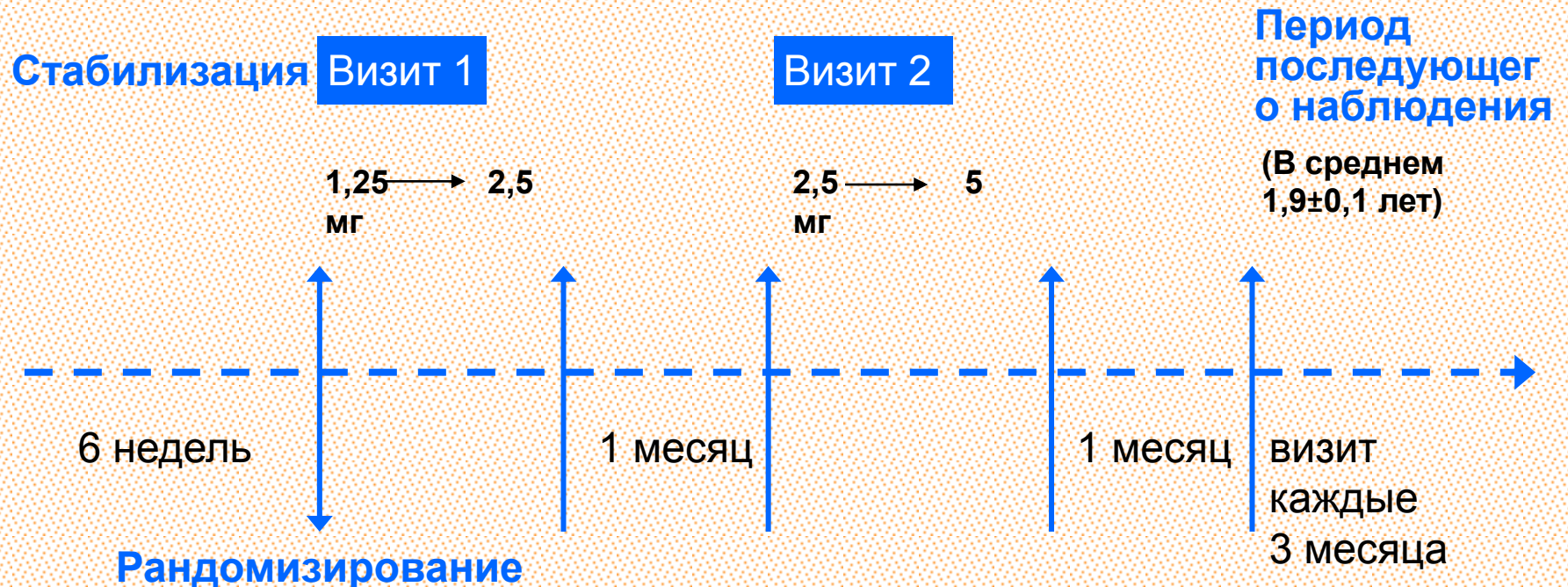
- **Получение максимально достоверной информации об эффективности, безопасности и экономической целесообразности нового метода лечения.**
- **РКИ необходимы для разработки официальных рекомендаций по диагностике и лечению**

Применение β -адреноблокаторов

CIBIS I: Исследование эффективности бисопролола при сердечной недостаточности

- CIBIS – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
- Двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное многоцентровое исследование
- Конечные точки:
 - Смертность
 - Переносимость терапии бисопрололом при сердечной недостаточности

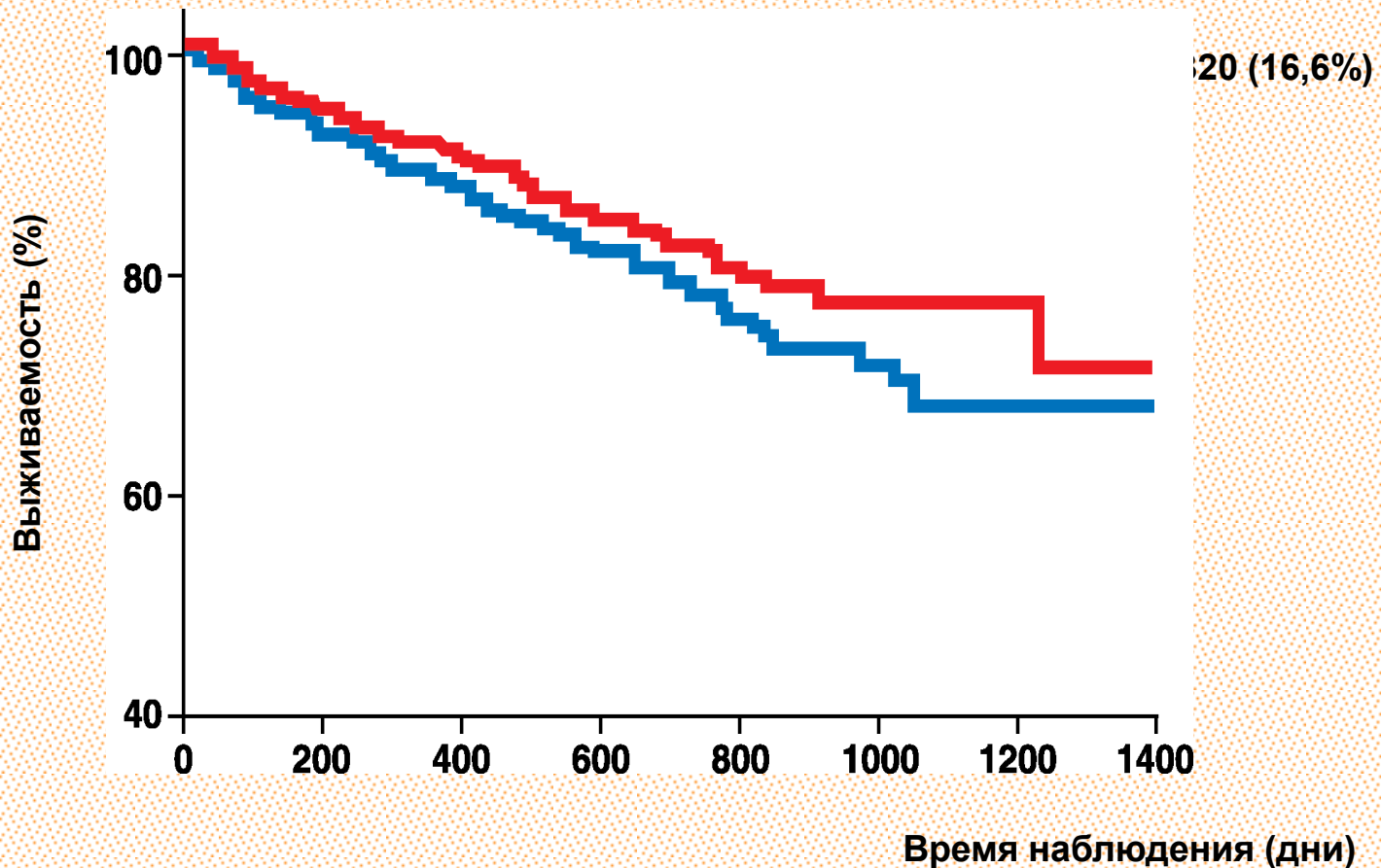
CIBIS I: схема исследования



CIBIS I: Основные критерии включения

- Хроническая сердечная недостаточность
- Функциональное состояние соответствует III или IV классу по классификации NYHA
- Амбулаторные пациенты
- Не стоят в листе ожидания трансплантации сердца
- Принимают, по крайней мере, 1 диуретик и один антигипертензивный препарат (рекомендованы ингибиторы АПФ)
- Фракция выброса левого желудочка составляет менее 40%

CIBIS I: Выживаемость



CIBIS I: Основные результаты

Снижение смертности при приеме Бисопролола у пациентов...

... в целом	- 20% p=0,22
... без инфаркта миокарда в анамнезе	- 47% p=0,01
... с дилатационной кардиомиопатией	- 53% p=0,01
... ЧСС больше 80 ударов в минуту	- 42% p<0,05

Улучшение функционального состояния на 1 класс по классификации NYHA у пациентов...

... принимающих Бисопролол	21% p=0,04
... принимающих плацебо	15%

Уменьшение случаев госпитализации вследствие декомпенсации сердечной недостаточности

- 32% p<0,01

CIBIS II: Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II

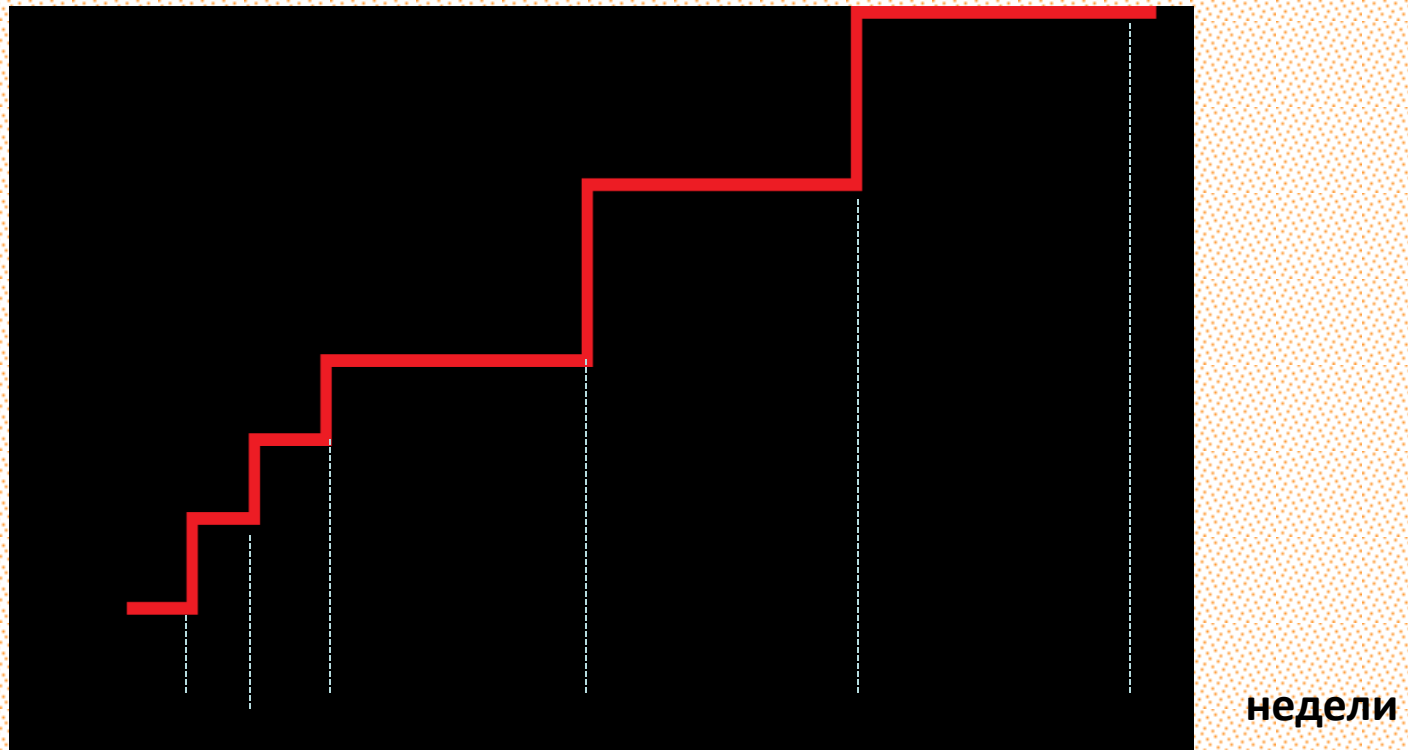
- Двойное-слепое, плацебо контролируемое, рандомизированное исследование
- Участвовало 2647 пациентов (функциональное состояние соответствовало III + IV классам по классификации NYHA)
- Бисопролол (Конкор) принимался совместно со стандартной терапией (мочегонные средства + ингибиторы АПФ)

CIBIS II: пациенты

- Амбулаторные пациенты со стабильной ХСН любой этиологии
- Сердечная недостаточность (III или IV класс по классификации NYHA)
- Фракция выброса левого желудочка < 35%
- Возраст 18-80 лет

CIBIS II: титрование дозы

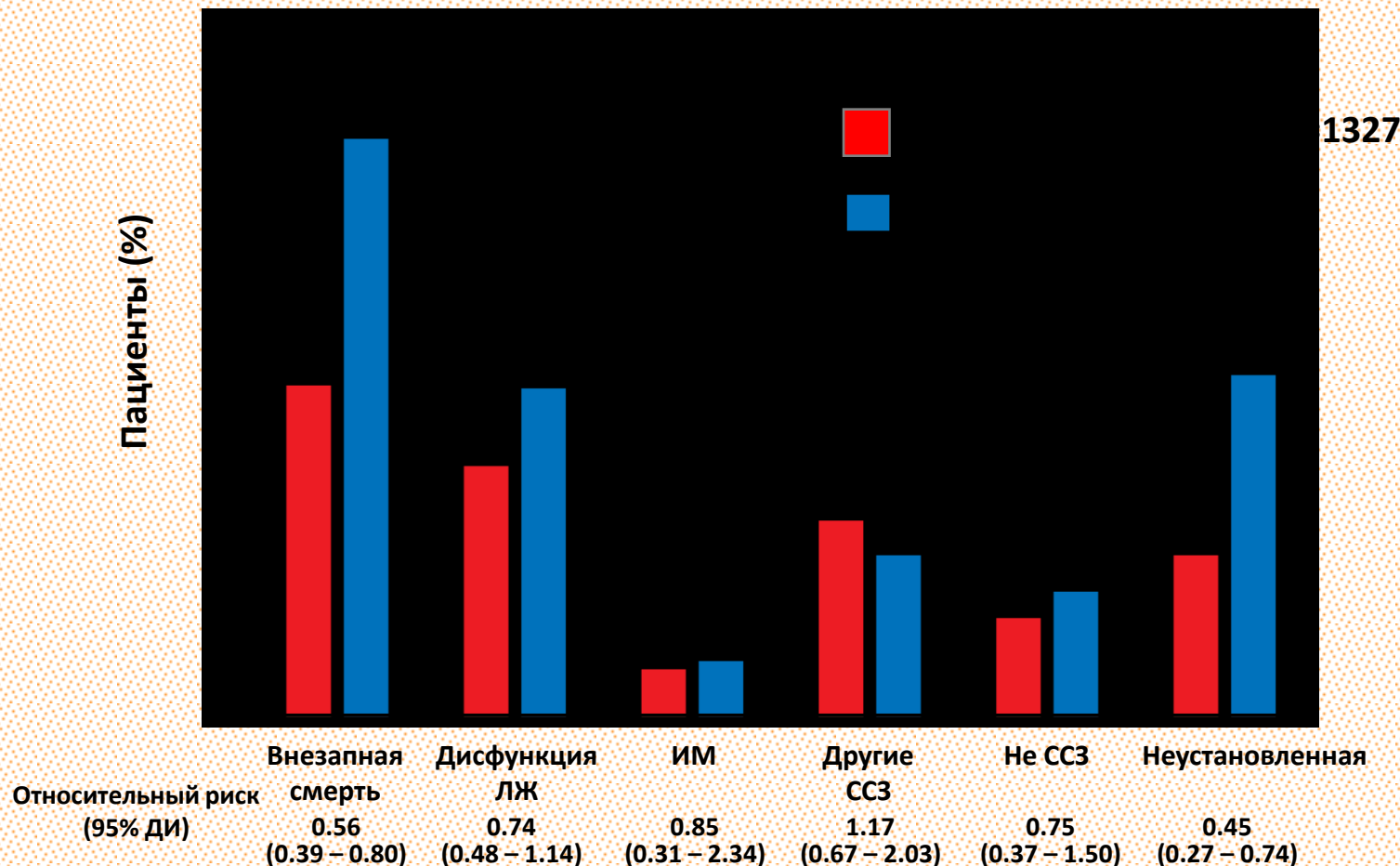
Дозировка бисопролола
(Конкора), мг



→ Повышение дозы в зависимости от переносимости

CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13

CIBIS II: смертность от различных причин



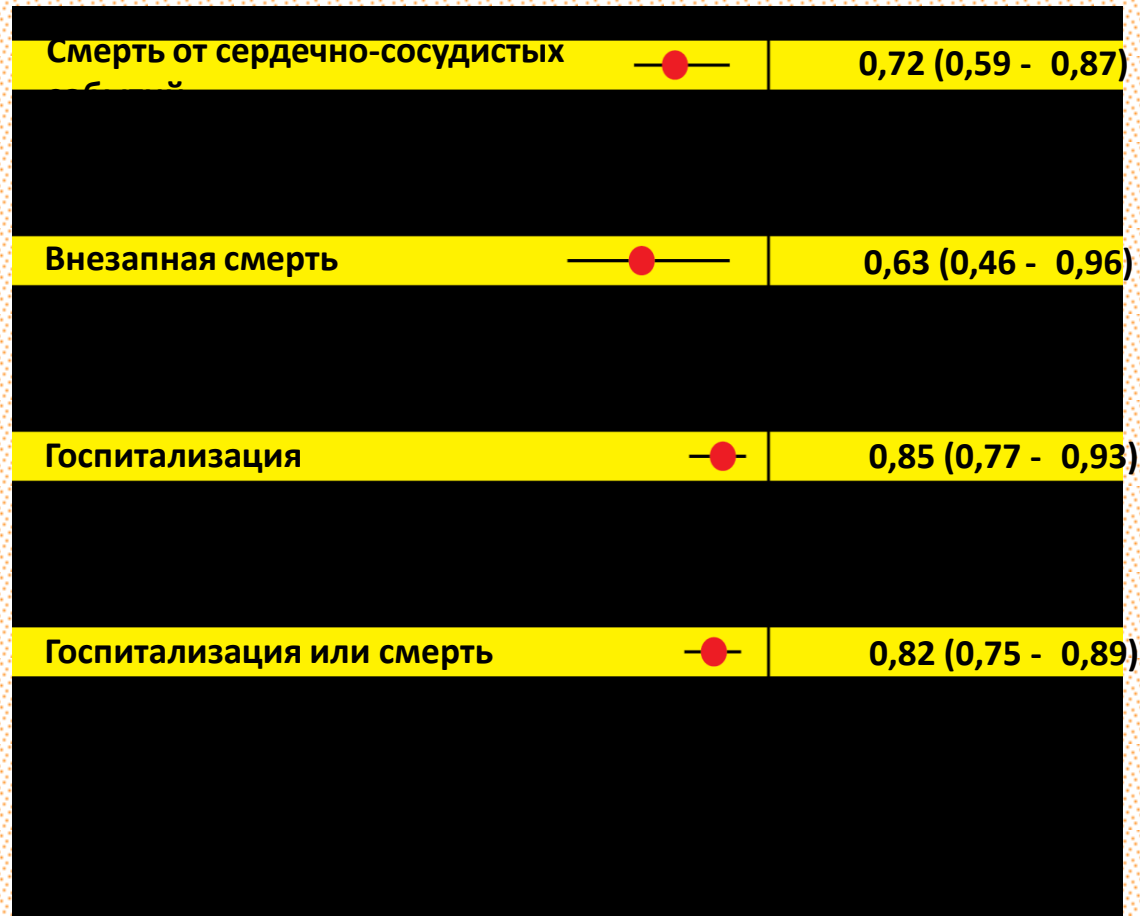
CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13

CIBIS II: снижение риска смерти

В группе бисопролола (Конкора) было отмечено снижение показателей:	
• Смертности по любой причине (независимо от этиологии) на...	34% (p<0,0001)
• Внезапной смерти на...	44% (p<0,0011)
• Госпитализации по любой причине на...	20% (p<0,0006)
• Госпитализации вследствие декомпенсации сердечной недостаточности на...	36% (p<0,0001)

Метаанализ исследований CIBIS и CIBIS II – влияние Бисопролола на клинические исходы

ОР (доверительный интервал 95%)



Дозозависимый эффект Бисопролола

- **Обоснование исследования:**
 - У многих пациентов не удаётся достичь целевых дозировок бета-блокаторов, несмотря на медленную титрацию
 - У некоторых пациентов нежелательные эффекты приводят к отмене препаратов
- **Цель:**
 - Изучить зависимость эффективности бисопролола (Конкора) от дозировки
 - Изучить последствия отмены бисопролола

Субанализ CIBIS II

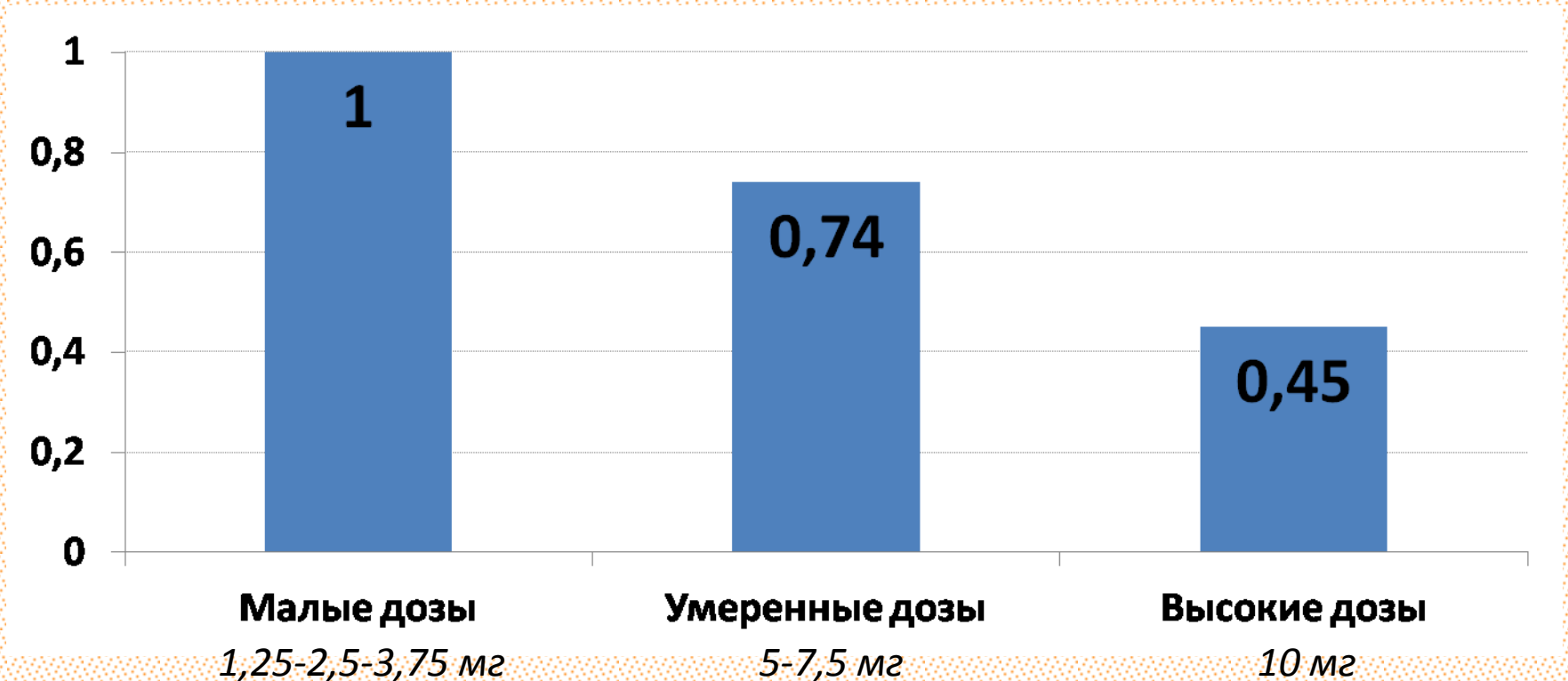
- Три группы пациентов в зависимости от дозировки бисопролола (Конкора)

	Дозировка	Количество пациентов	
Малые дозы	1,25 мг в день 2,5 мг в день 3,75 мг в день	n=434	33%
Умеренные дозы	5 мг в день 7,5 мг в день	n=328	24%
Высокие дозы	10 мг в день	n=565	43%

Simona T., Mary-Krauseb M., Funck-Brentanoa C. et al on behalf of CIBIS II investigators. Bisoprolol dose–response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *European Heart Journal* 2003; 24: 552–559.

Риск ВСС в зависимости от дозы Бисопролола

Относительный риск ВСС (риск в группе малых доз принят за 1)



Simona T., Mary-Krauseb M., Funck-Brentanoa C. et al on behalf of CIBIS II investigators. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *European Heart Journal* 2003; 24: 552-559.

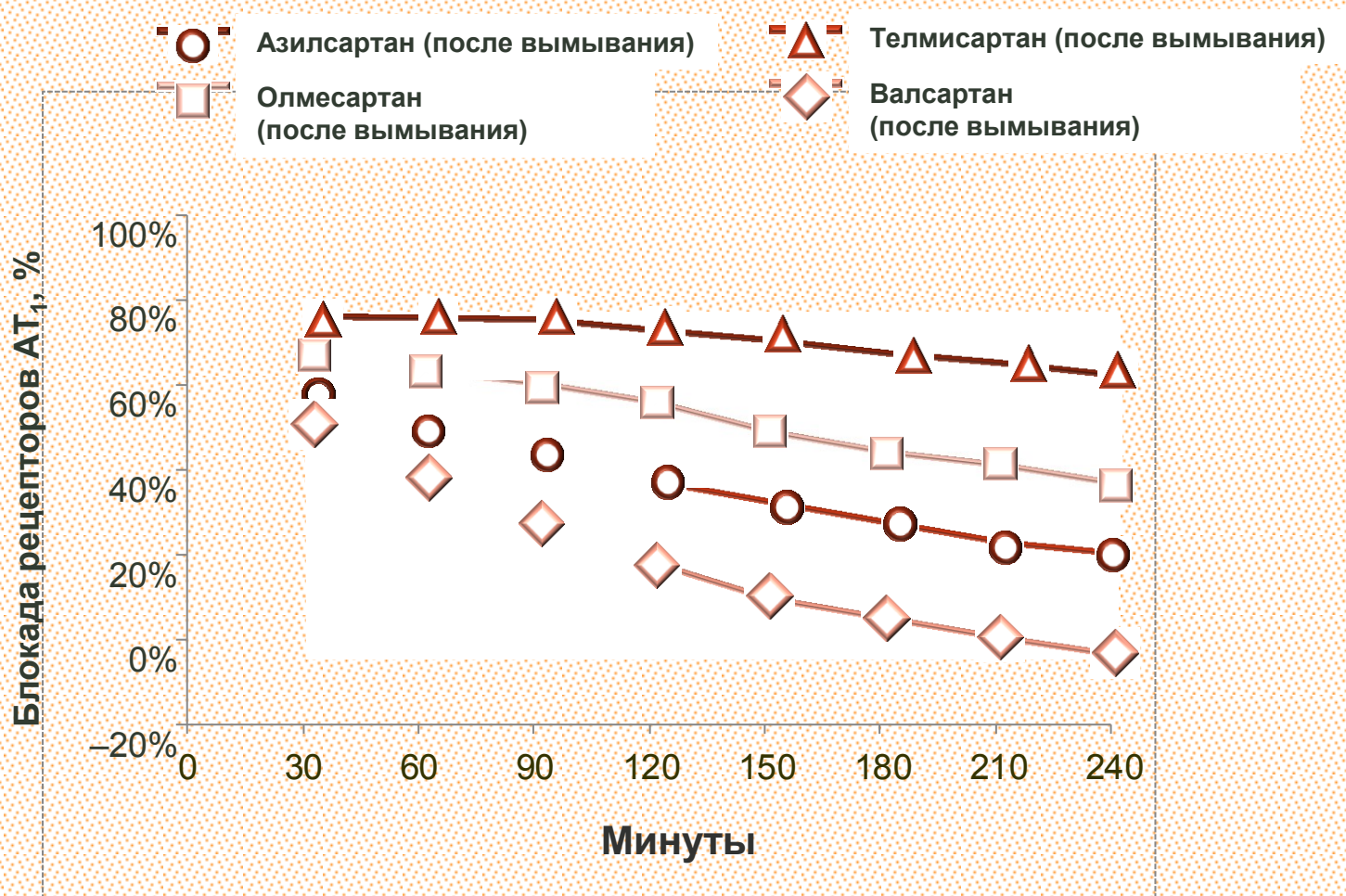
Риск ВСС при отмене бета-блокаторов

- Отмена бисопролола (Конкора) в любой дозировке приводила к **повышению риска смерти в 2,13 раза** ($p=0,0002$)
- **Выводы:**
 - Приём бисопролола (Конкора) должен осуществляться в максимальной переносимой дозировке
 - Предпочтительнее принимать бисопролол в минимальной дозировке, чем полностью отменить препарат

Simona T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C. et al on behalf of CIBIS II investigators. Bisoprolol dose–response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *European Heart Journal* 2003; 24: 552–559.

Современные тенденции в лечении артериальной гипертензии

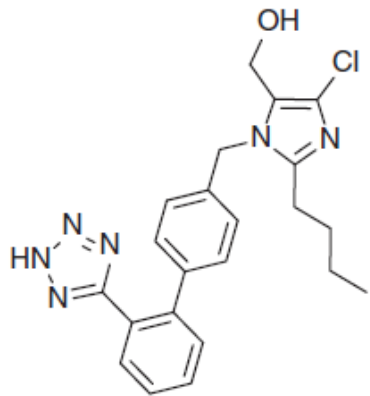
Эдарби прочнее других сартанов связывается с рецепторами ангиотензина



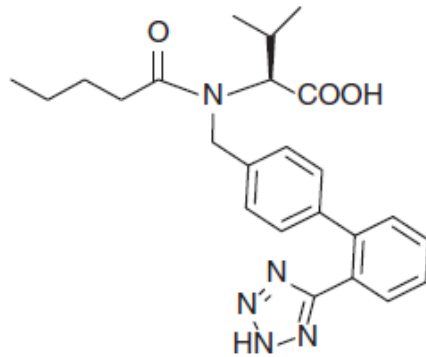
АРА=антагонисты рецепторов ангиотензина; АТ1=рецептор ангиотензина II типа 1

Ojima M, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;336:801-808.

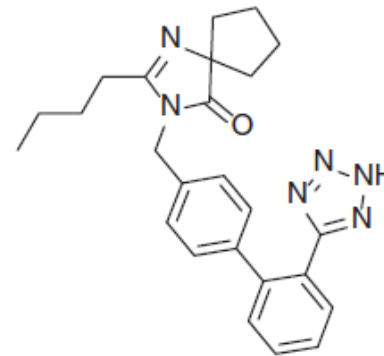
Эдарби: «усовершенствованный кандесартан»



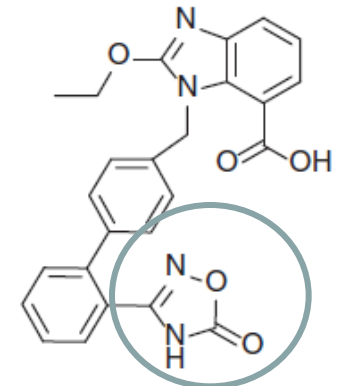
**Лозарта
н**



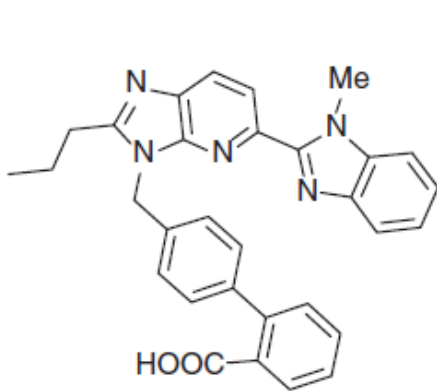
**Валсарта
н**



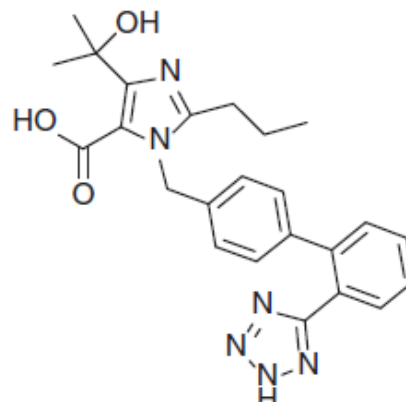
Ирбесартан



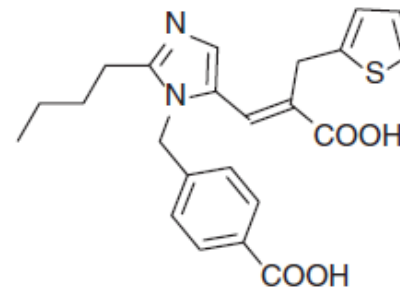
Азилсартан



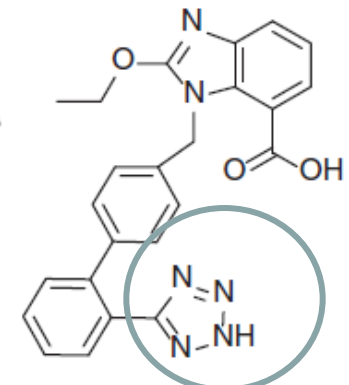
Телмисартан



Олмесартан



Эпросартан

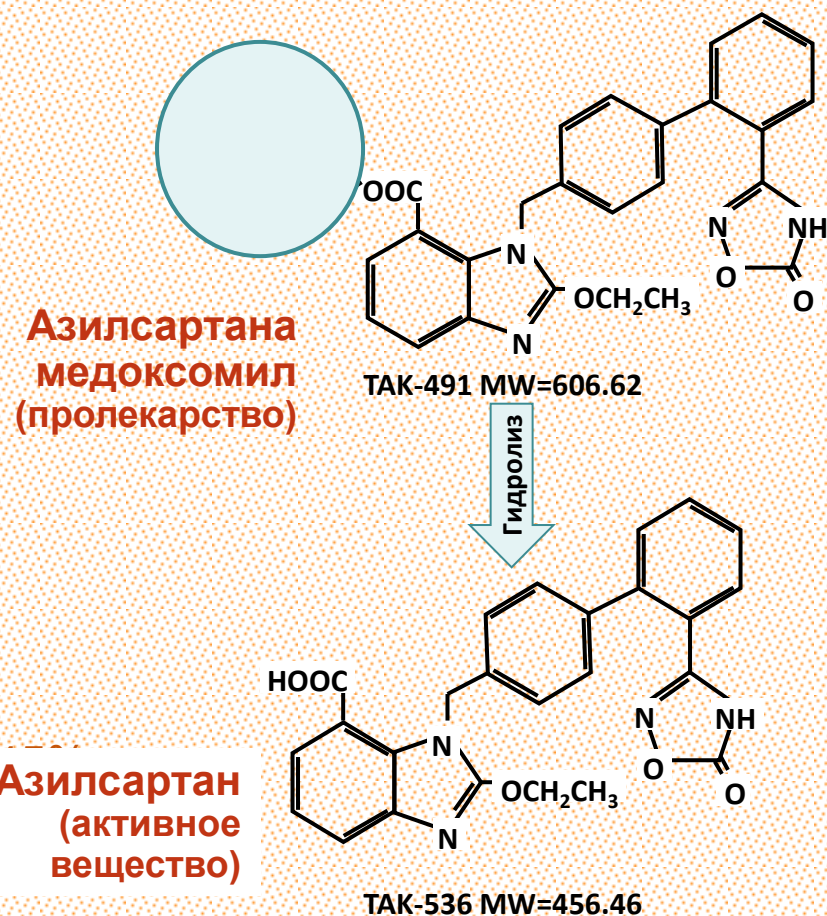


Кандесартан

Эдарби: основные свойства

- **Эдарби (азилсартана медоксомил):**

- Пролекарство, в организме быстро гидролизуется до азилсартана, высокоселективного АРА
- Приём 1 раз в сутки
- Биодоступность – 60%
- Период полувыведения – 11 часов
- Пути выведения: 55% через печень - через почки



Эдарби:
прямые сравнительные
исследования с другими
антигипертензивными
препаратами

Сравнение с рамиприлом

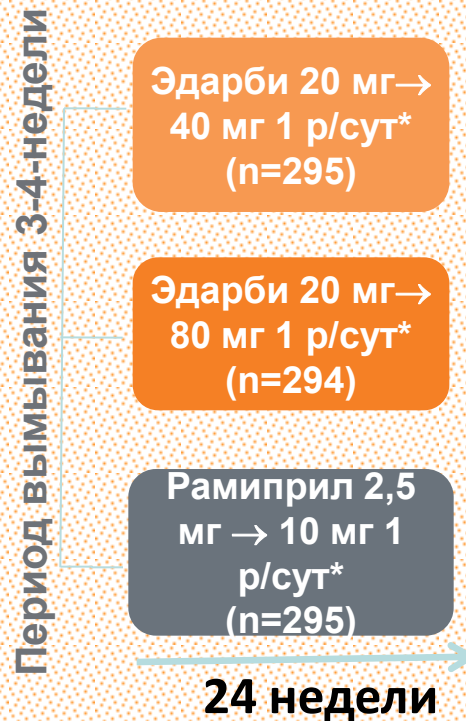
Дизайн исследования

Пациенты (N=884)

Двойное слепое, рандомизированное

Критерии включения:

- Возраст ≥ 18 лет
- Эссенциальная артериальная гипертензия (клиническое САД 150–180 мм рт.ст.)
- Не получавшие лечения/желающие прекратить прием антигипертензивных препаратов
- Контроль АД не достигнут



САД = систолическое артериальное давление; ДАД = диастолическое артериальное давление

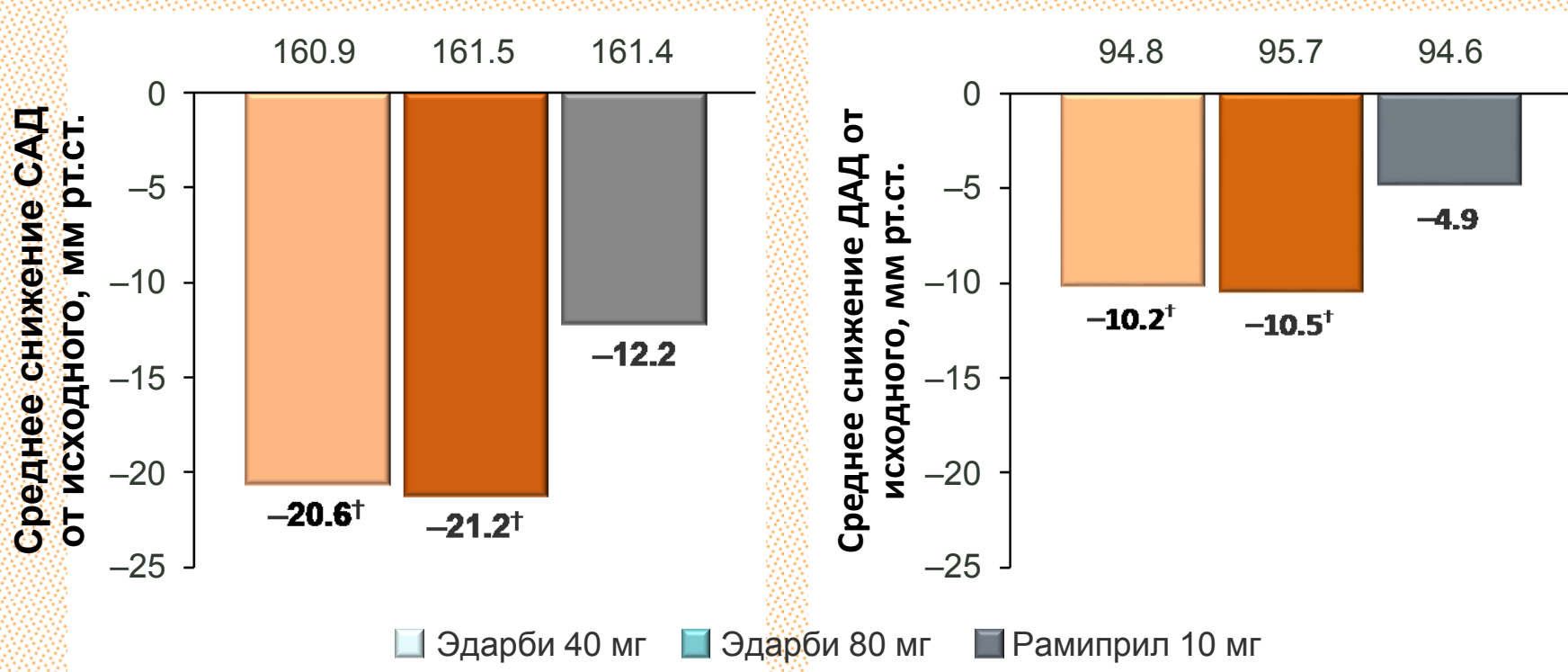
*Дозы титровали через 2 недели

Эдарби даже в стартовой дозе 40 мг снижает АД лучше рамиприла в максимальной дозе

Снижение клинического АД через 24 недели

САД

ДАД



[†]p<0,001 для сравнения с рамиприлом

АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Bonner G, et al. J Hum Hypertens. 2013;27:479-486.

Сравнение с валсартаном

Дизайн исследования

Пациенты (N=984)

Двойное слепое, рандомизированное

Критерии включения:

- Возраст ≥ 18 лет
- Первичная артериальная гипертензия (клиническое САД 150–180 мм рт.ст. или среднее 24-часовое САД 130–170 мм рт.ст.)



* Дозы титровали через 2 недели;

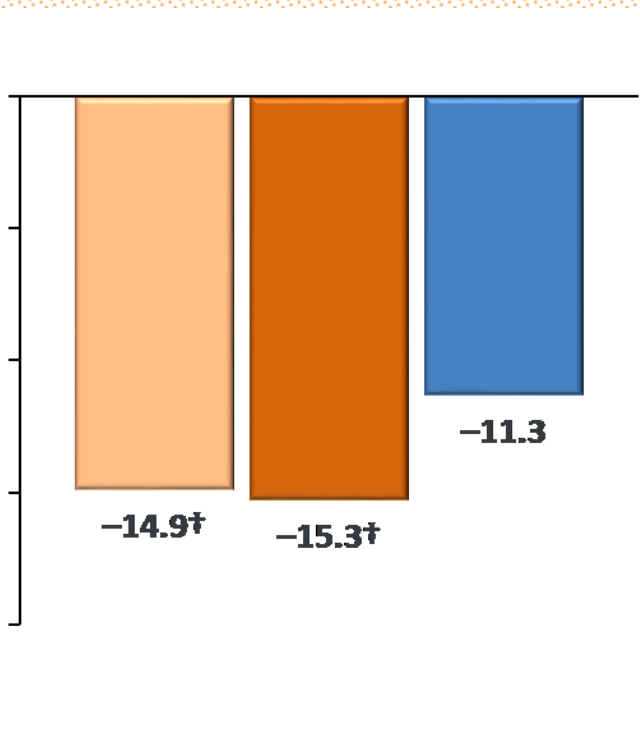
Эдарби в стартовой дозе 40 мг снижает АД лучше валсартана в максимальной дозе 320 мг

Снижение среднесуточного АД через 24 недели

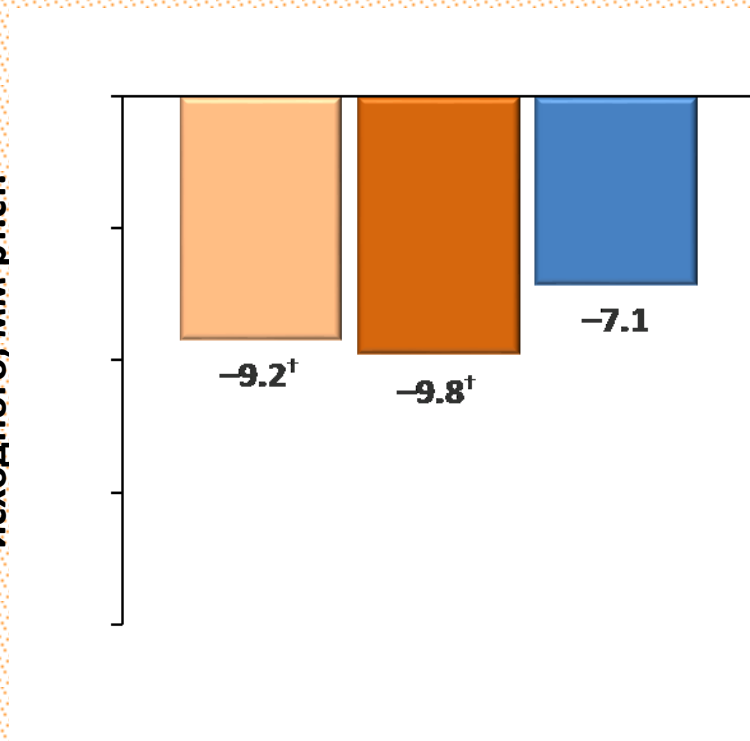
САД

ДАД

Среднее снижение САД от исходного, мм рт.ст.



Среднее снижение ДАД от исходного, мм рт.ст.

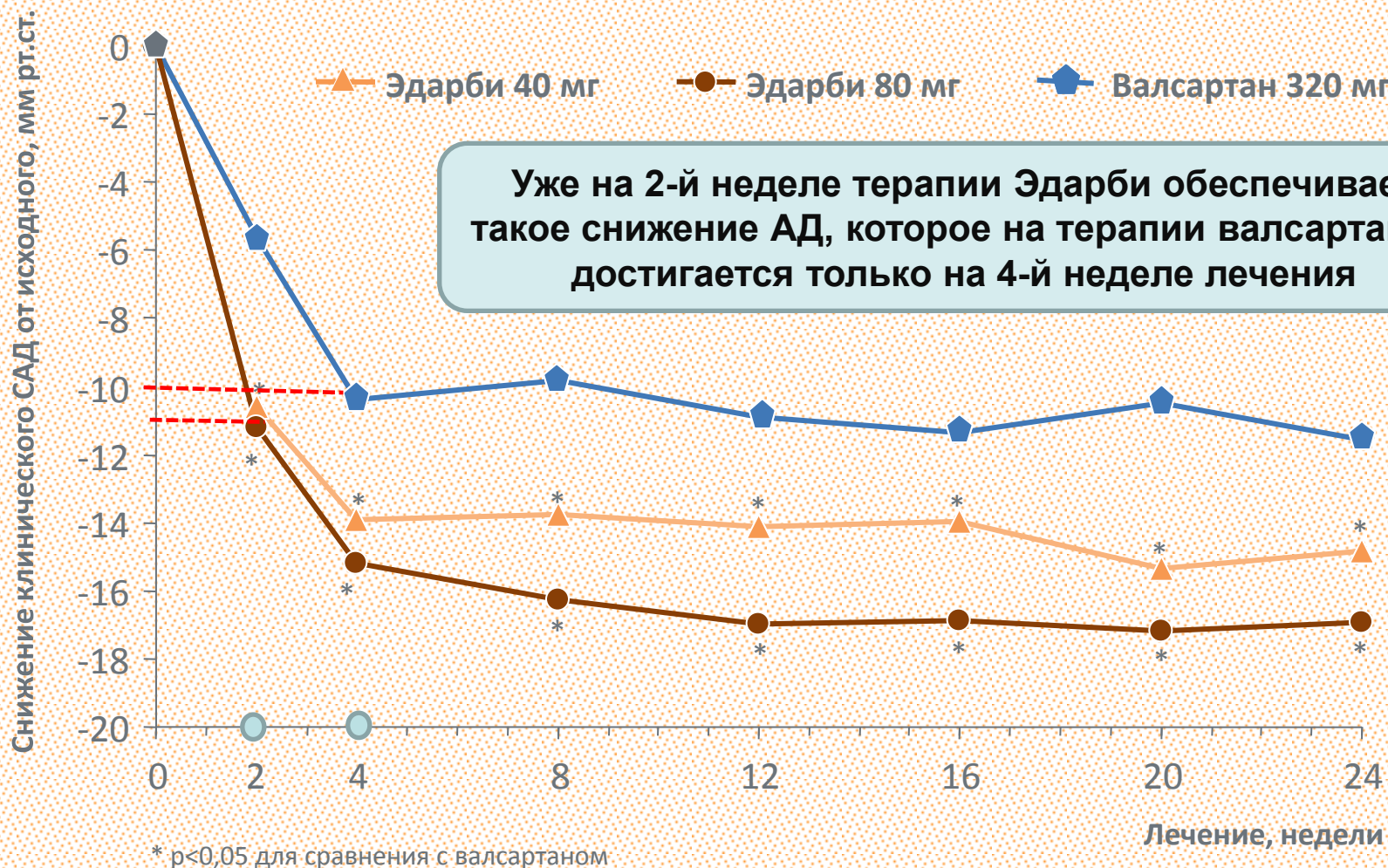


■ Эдарби 40 мг ■ Эдарби 80 мг ■ Валсартан 320 мг

†p<0,001 для сравнения с валсартаном

АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление
Sica D, et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13:467-472.

Эдарби снижает АД быстрее валсартана



Сравнение с кандесартаном

Дизайн исследования

Пациенты (N=636)

Двойное слепое, рандомизированное

Критерии включения:

- Возраст ≥ 20 лет
- Первичная артериальная гипертензия (клиническое САД ≥ 150 и < 180 мм рт.ст. или клиническое ДАД ≥ 95 и < 110 мм рт.ст.)

Период вымывания 4 недели

Эдарби 20 → 40 мг 1
р/сут*
(n=319)

Кандесартан 8 → 12 мг
1 р/сут*
(n=317)

16 недель

* Дозы титровали через 8 недель

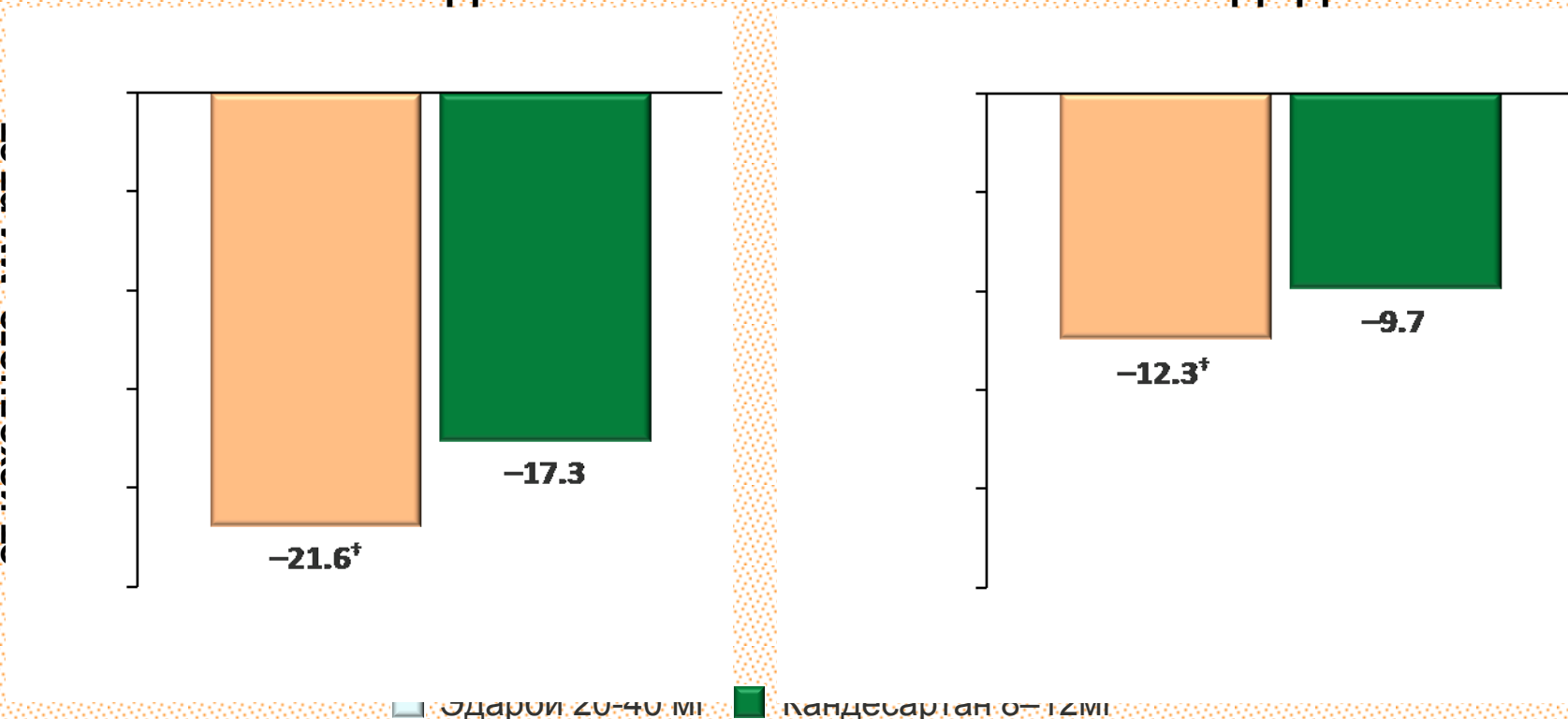
Эдарби снижает АД лучше кандесартана

Снижение клинического АД через 16 недель

САД

ДАД

Среднее снижение САД



[†]p<0,05 для сравнения с кандесартаном

АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Rakugi H, et al. Hypertens Res. 2012;35:552-558

Преимущества Эдарби в антигипертензивном эффекте

- Преимущества Эдарби перед другими препаратами в снижении САД по данным клинического измерения:

Препарат, дозировка	Преимущество Эдарби, мм рт.ст.	
	40 мг	80 мг
Рамиприл, 10 мг	8,4	9,0
Кандесартан, 12 мг	4,3	Не сравнивался
Валсартан, 320 мг	5,1	5,4
Олмесартан, 40 мг	3,2	3,5

Успех не окончателен
Неудачи не фатальны:
значение имеет лишь
мужество продолжать

Уинстон Черчилль

Спасибо за
внимание!

