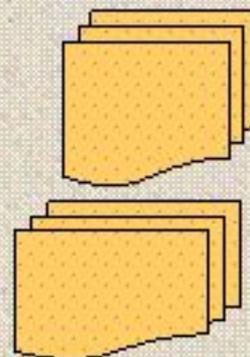


# Медицина, основанная на доказательствах

## Иерархия клинических доказательств



Ора Палтиел, 9 июля, 2004

# Что такое доказательство?

## Определение

То, что -

- 1.. Служит для доказательства или опровержения чего-либо; то, что используется для демонстрации истины или ошибочности чего-либо, поддержка, доказательство**
- 2. Служит в качестве основания для уверенного знания чего-либо или для убежденной веры во что-либо**
- 3. Должным образом представлены перед «судьями» как средства установления или опровержения чего-либо приписываемого или предполагаемого**

## **Формы очевидности. Зачем нас нужно убеждать?**

- **Является ли А причиной В?**
- **ПРОФИЛАКТИКА – какие профилактические меры имеют смысл?**
- **ТЕРАПИЯ**
- **Может ли лечение работать? (теоретическая эффективность)**
- **Срабатывает ли лечение? (эффективность)**
- **Подходит ли это моему пациенту?**

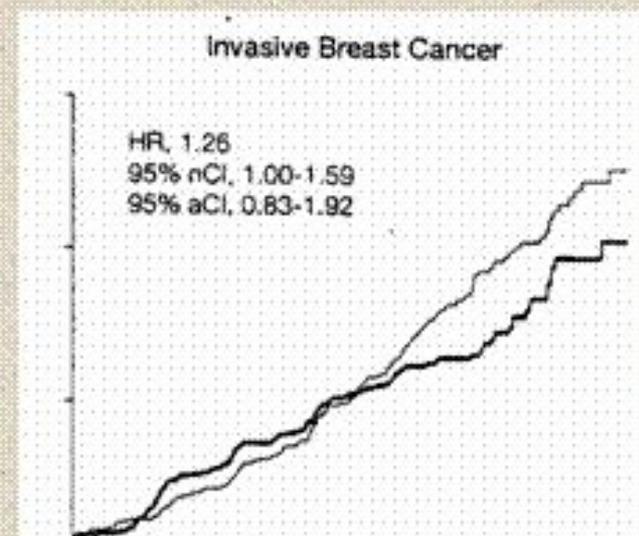
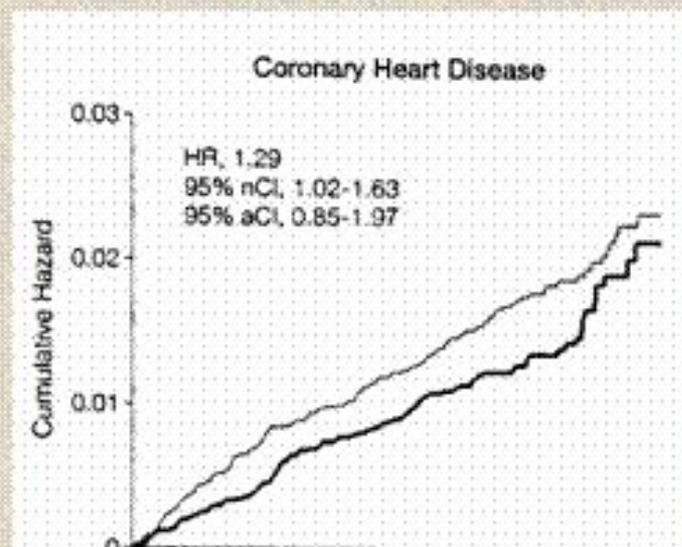
## **ПОЧЕМУ необходимы клинические испытания?**

- **“Учитывая сомнительные представления/знания о течении заболевания и, обычно, сильные различия в биологических измерениях, часто трудно сказать на основании неконтролируемого клинического наблюдения, повлияло ли новое вмешательство на результат и, если да, то насколько”**

# Идеальное клиническое испытание – рандомизированное и двойное слепое

Не проведение соответствующих клинических испытаний в надлежащее время грозит серьезными и дорогостоящими последствиями

- Промывание желудка ледяной водой
- Имплантанты эмбриональных клеток при Паркинсонизме
- Гормонально-заместительная терапия



# Когда необходимы клинические испытания?

- Прежде, чем терапия станет стандартной
- После того, как будут затронуты 10, 100, 1000, или миллионы людей?
- Дигиталис 200 лет
- Эстрогены 50 лет

***“Область терапии изобилует примерами новых решений, которые были восприняты с энтузиазмом и показали свою никчемность только с результатами, после многолетних пустых трат и страданий”***

# Лечение

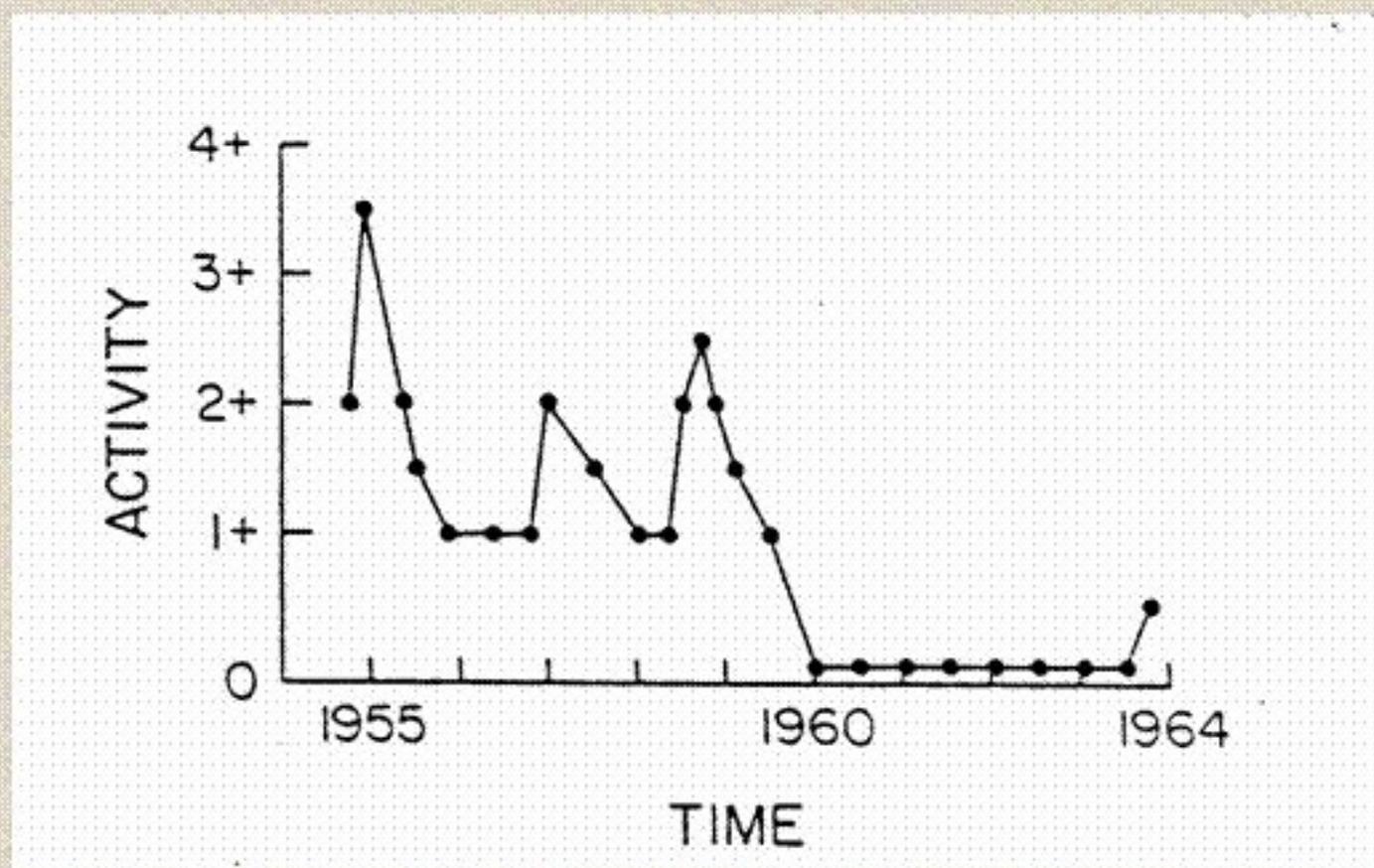
## Неконтролируемого испытание

Применить лечение к группе лиц и наблюдать результаты

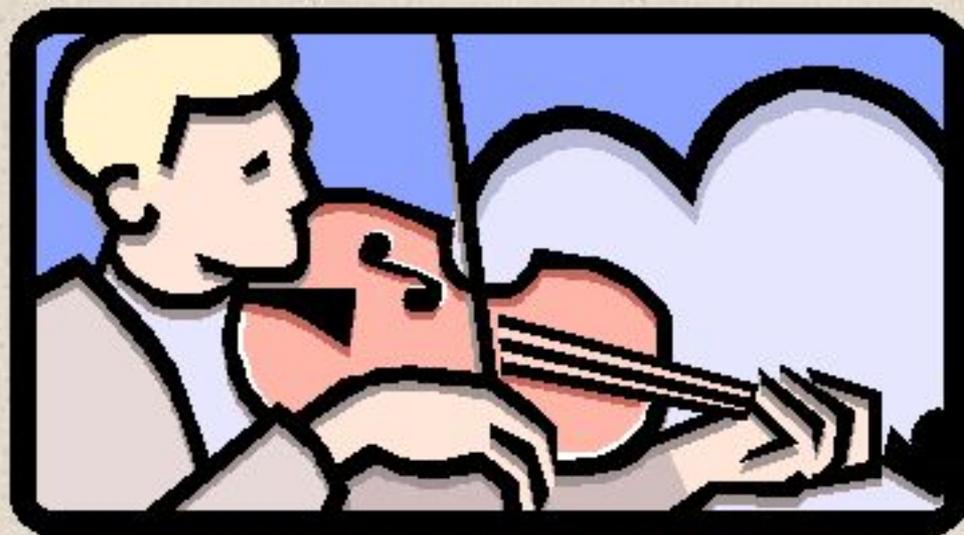
## Проблема

Выводы об эффективности лечения, основанные на этом подходе, не всегда являются точными

# Непредсказуемое развитие болезни: естественное течение красной волчанки у пациента до начала лечения иммуносупрессантами



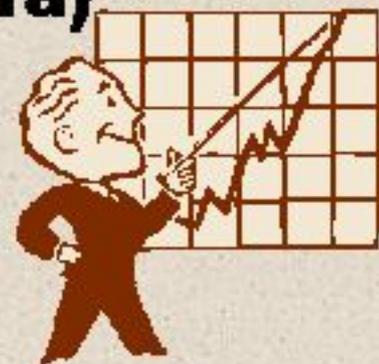
**Прослушивание классической музыки в течение 6-ти месяцев – может ли привести к снижению уровня холестерина?**



**Особенности диеты и  
обусловленные диетой  
показатели крови – часто  
меняются в течение года**



**Пример: уровень холестерина  
возрастает зимой в связи с  
особенностями зимней диеты и  
отпусками и понижается летом  
(климатические изменения, диета)**



**Можно сделать неверные выводы  
при начале исследования в  
январе после периода отпусков и  
окончании в июле при  
максимальном потреблении  
фруктов и овощей**

# Эффект Хаторна

## **Субъекты исследования**

- **Повышает их осведомленность об изучаемом предмете**
- **Выбирают модели поведения, которые они ранее не практиковали.**

## Сравнение групп

При описании лечения как эффективного необходимо задать себе вопрос: «А по сравнению с чем?»

**Плацебо-контролируемый эксперимент** – исследование включающее две группы – группу, получающих лечение, и контрольную группу

# Исторический контроль

## Преимущества:

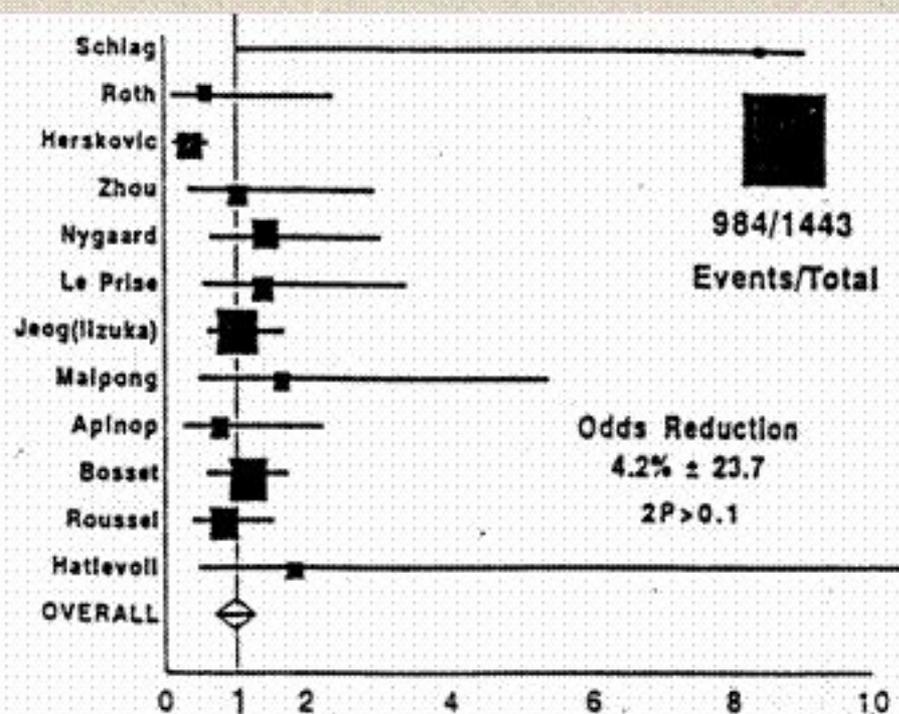
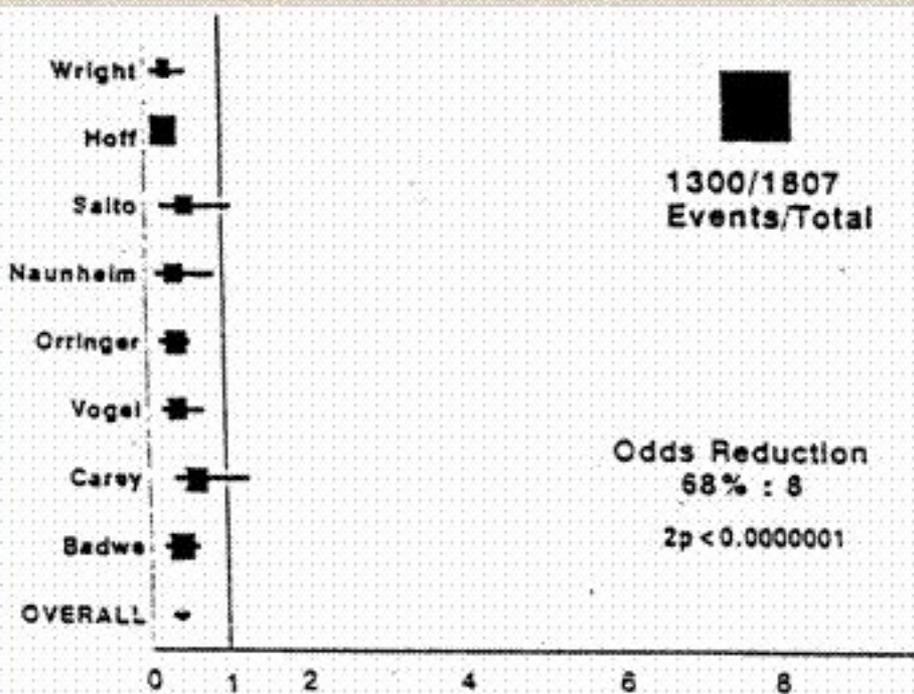
1. Дешевле
2. Быстрее
3. Нет необходимости отказываться от нового эффективного лечения (более этично)

## Источники:

1. Литература
2. Предшествующие больничные серии случаев
3. Предшествующие клинические испытания

**Мета-анализ исследований с историческим контролем, посвященных химиотерапии цисплатиной при раке пищевода**

**Мета-анализ рандомизированных клинических исследований посвященных химиотерапии цисплатиной при раке пищевода**



**Как насчет сравнения опытной группы с удобной выборкой – выборкой, отобранной не посредством формального отбора, а по принципу удобства?**

**Например, воскресенье, вторник, четверг, понедельник, среда, пятница**

**Осторожно: исследовательское смещение**

# **Объекты исследования как собственные контрольные объекты**

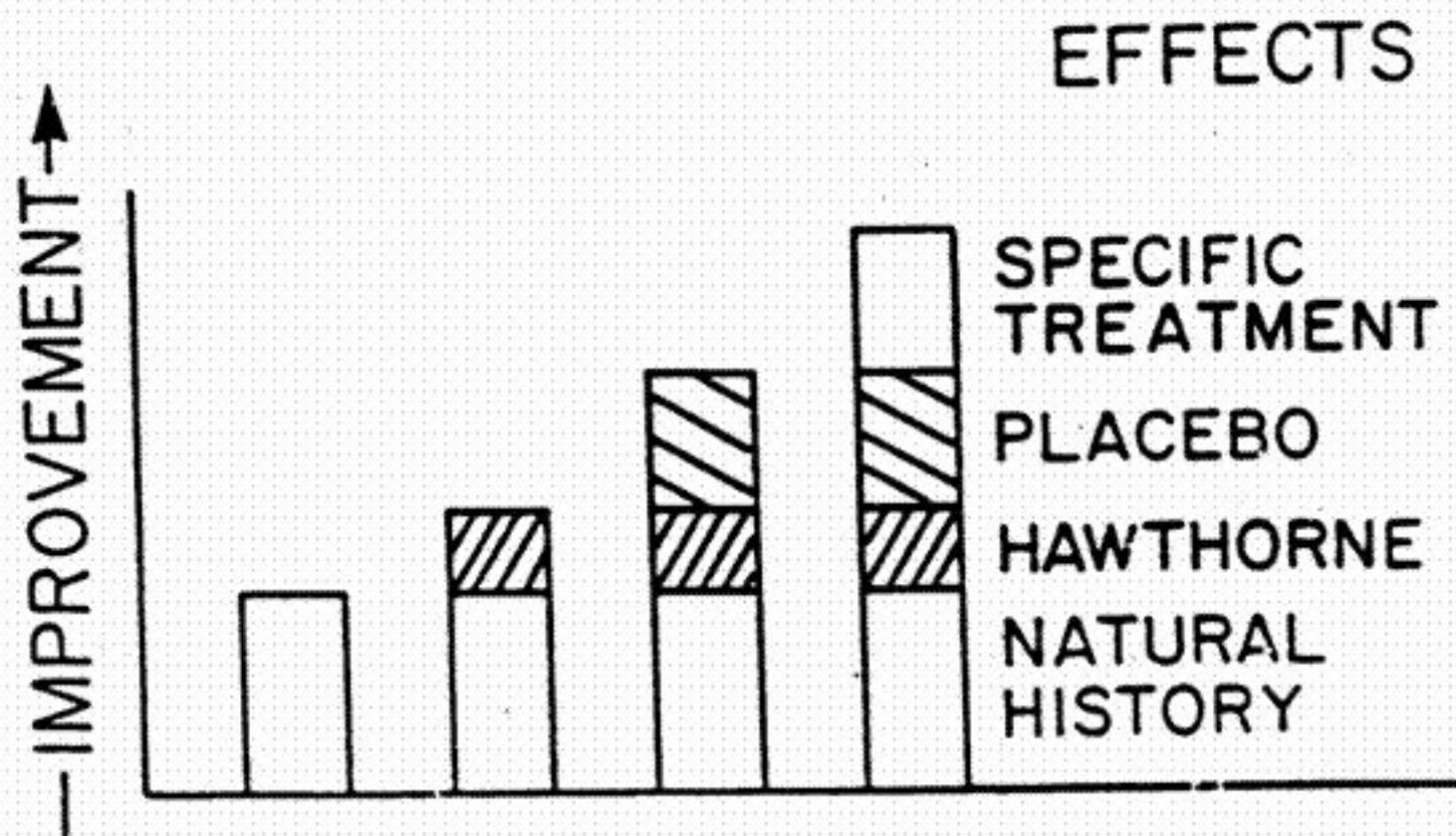
**Не редко можно увидеть, как объектов из контрольной группы исключают из исследования для удобства.**

**Фраза, которая должна вызывать настороженность: “объекты исследования использовались в качестве контрольных объектов самого себя”.**

# Эффект плацебо

- **Изменение исхода, поскольку что-то принималось больным (вера в эффективность какого угодно средства)**
- **Эта проблема обсуждалась в недавнем мета-анализе (NEJM 2001;344:1954)**
- **Доказательства существования клинических исследований боли и хронических симптомов**

**Общий эффект лечения является совокупностью эффектов от спонтанного улучшения, неспецифических реакций и эффектов специфической терапии**



## **Г-жа ХХ, 56 лет, юрист**

- **Инфаркт миокарда нижней стенки – год назад**
- **С тех пор прекратила курить**
- **В настоящий момент – приливы жара, ощущение сухости**
- **В семейном анамнезе – нет истории рака молочной железы**
- **Плотность кости – ниже нормы для возраста больной**
- **Принимает аспирин и В-блокатор**
- **Спрашивает о целесообразности назначения гормонозаместительной терапии**

## **Гормонозаместительная терапия и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний** **доказательства до 1998-наблюдательные исследования**

- 1 Bush 1987. Участвовало 2270 женщин. Отношение рисков- 0.34 по смерти от ССЗ на фоне ГЗТ, исключались женщины с ССЗ в анамнезе**
- 2 Sullivan 1990. Участвовали 2268 женщин с коронарной патологией (из них 1178 принимали ГЗТ). ГЗТ увеличивает выживаемость среди женщин с ССЗ**

# **Гормонозаместительная терапия и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:**

**доказательства до 1998- наблюдательные исследования**

- 3 Henderson 1991. 8881 женщин пенсионного возраста. На 20% снижение смертности среди принимающих эстроген**
- 4 O'Brien 1996. 204 женщин после операций ангиопластики и атерэктомии. Прием эстрогенов был связан со уменьшением снижения диаметра просвета сосудов, снижением частоты повторных стенозов после выполнения атерэктомии, но не ангиопластики**

# Гормонозаместительная терапия и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:

доказательства до 1998- наблюдательные исследования

- 5 Newton 1997. 726 женщин наблюдались в ретроспективной когорте после первого ИМ. Период наблюдения составил 2-13 лет. **ОР повторного ИМ – 0,64 (95% CI 0,3-1,3).**
- 6 Sullivan 1997. 1098 женщин после АКШ. Прогнозируемая выживаемость на фоне приема эстрогенов **ОР = 0,38**
- 7 O'Keefe 1997. Элективной операции  
Ретроспективное исследование 1982-94 г.г. 337 женщин после элективной ЧТКА - **ОР 0,38 (0.19-0.79)** для развития эстроген смерти, нефатального инсульта на фоне ИМ среди женщин, принимающих

# Ложные надежды

EDITORIAL

## Postmenopausal Hormone Replacement Therapy: How Could We Have Been So Wrong?



*Christine Laine, MD, MPH*  
Senior Deputy Editor

**Requests for Single Reprints:** Customer Service, American College of Physicians–American Society of Internal Medicine, 190 N. Independence Mall West, Philadelphia, PA 19106.

*Ann Intern Med.* 2002;137:290.

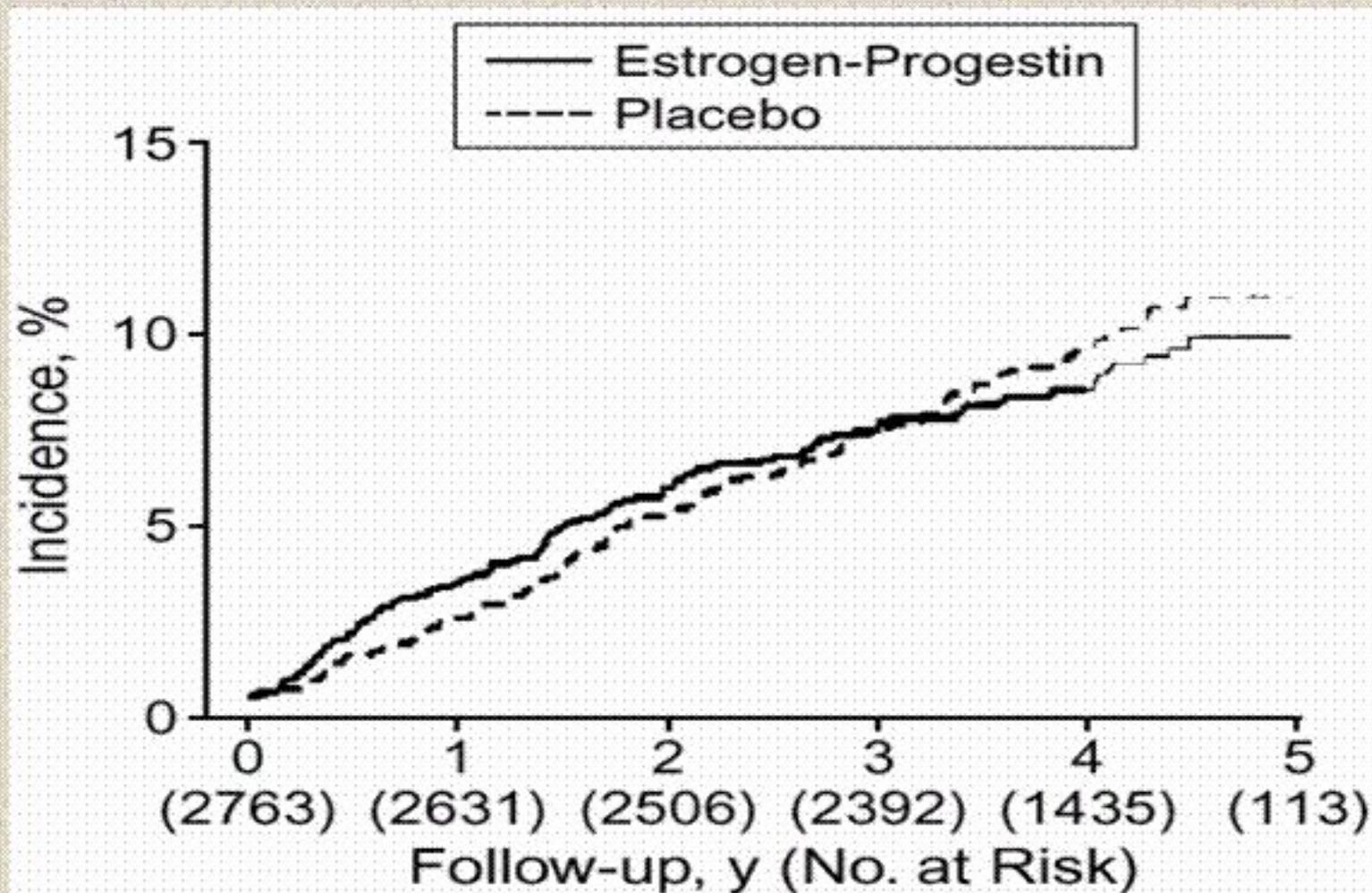
## Исследование HERS:

**Рандомизированное исследование по использованию эстрогена+прогестерон для вторичной профилактики атеросклероза коронарных артерий у женщин в постменопаузе**

*Hulley et al JAMA 1998;280:605*

- **Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование**
- **2763 женщин с ССЗ (ИМ, АКШ в анамнезе, ангиопластика, стеноз коронарных сосудов >50%) в 20 клиниках**
- **Основные результаты: в среднем период наблюдения 4,1 лет, нет различий в исходах ССЗ **OR - 0.99 (95% CI 0.8-1.2)****

**Рандомизированное исследование по  
использованию эстрогена+прогестерон для  
вторичной профилактики атеросклероза  
коронарных артерий у женщин в постменопаузе  
JAMA. 1998;280:605**



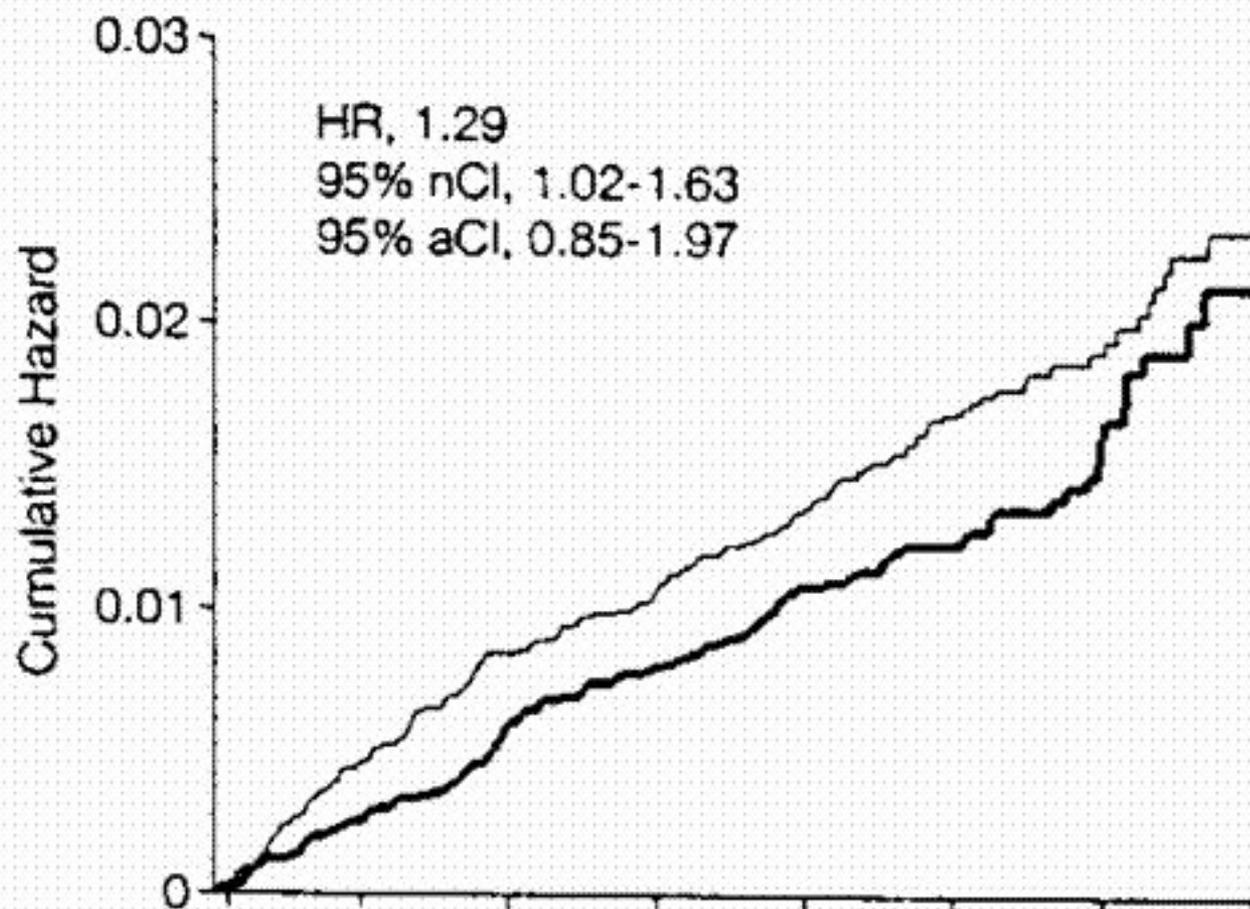
# Несоответствие

**Г-жа ХХ в растерянности, а вы?**

**Только ли ошибка в  
смещении выборки является  
причиной этого?**

# А что же в отношении первичной профилактики?

Coronary Heart Disease



# Эстрогены и деменция

- «Здоровье женщин Америки» Inc Issue 65, 2001

Health Flash

- Эстроген положительно воздействует на клетки мозга женщин в постменопаузе – неожиданно низкая заболеваемость болезнью Альцгеймера
- У женщин с б-знью Альцгеймера, принимающих эстрогены, менее выражены симптомы и медленнее развивается умственная деградация

## **Эстроген и деменция: новости по РКИ (*Shumaker, JAMA 2003;289:2651*)**

- **4532 женщин, не страдающих деменцией, участвовали в исследовании WHIMS**
- **У 61-ой развилась возможная деменция**
- **40 (66%) находились в группе, принимающей эстроген и 21 (34%) – в группе плацебо**
- **ОР - 2.05 (1.21-3.48)**
- **У 6.7% наблюдалось существенное снижение когнитивных функций по сравнению с группой плацебо (4.8%)**

# Два вопроса

- **Могу ли я верить фактам?**  
(можно ли верить наблюдателям)



- **Могу ли я применять результатам исследований в моей клинической практике?**