

АО «Медицинский Университет Астана»
Кафедра клинической фармакологии

ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Подготовил: Байкеев Ж., 696 ВБ

Проверил: Иванов Д.А.

Астана 2017

ПЛАН

- Введение;
- Доказательная медицина;
- Иерархия доказательств, уровни доказательств;
- Правила проведения клинических испытаний;
- Задачи клинических испытаний;
- Фазы клинических испытаний;
- Виды клинических испытаний;
- Способы контроля погрешности;
- Параметры воздействия;
- Список литературы.

- В настоящее время в условиях реорганизации, реформирования медицинской помощи населению, в условиях нехватки средств остро встает проблема рационального, клинически и экономически обоснованного применения лекарственных препаратов. Количество лекарственных средств, имеющихся сейчас в распоряжении врачей, измеряется десятками и даже сотнями тысяч, общее количество имеющихся в разных странах препаратов и различных их комбинаций превышает 200 тысяч. Число лекарственных средств особенно быстро возросло за последние годы. Еще 20-30 лет тому назад 60-80 % применяющихся в настоящее время лекарств не были известны или не использовались

- В Международном кодексе медицинской этики (Лондон, 1949, Сидней, 1968, Венеция, 1983)
декларировано: **«Врач должен быть честным во взаимоотношениях с пациентами и коллегами и бороться с теми из своих коллег, которые проявляют некомпетентность или замечены в обмане»**

- Важнейшая роль в отборе наиболее эффективных лекарственных средств принадлежит доказательной медицине.
- *Доказательная медицина (ДМ) (evidence-based medicine)* – это раздел медицины, основанный на доказательствах, предполагающий поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение полученных доказательств для использования в интересах больных (Evidence Based Medicine Working Group, 1993). Термин «evidence-based medicine» впервые был предложен в 1990 г. группой канадских ученых из Университета Мак-Мастера в Торонто.
- Основная цель внедрения принципов доказательной медицины в практику здравоохранения – оптимизация качества оказания медицинской помощи с точки зрения безопасности, эффективности, стоимости и других значимых факторов.

- Пять этапов клинической практики, основанной на доказательствах, сформулированы в так называемом Сицилийском заявлении (Dawes M et al. BMC Med Educ 2005;5:1):
- Превращение неопределенности в четко сформулированные вопросы, ответ на которые возможен;
- Систематический поиск наилучших доказательств;
- Критическая оценка доказательств на предмет достоверности, клинической значимости и применимости;
- Применение результатов на практике;
- Оценка эффективности.

«ИЕРАРХИЯ» ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Пирамида доказательной медицины



СУЩЕСТВУЮТ РАЗНЫЕ СИСТЕМЫ РАНЖИРОВАНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ.

Уровень Доказательности (Степени)	Тип доказательности
I (A)	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II (B)	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III (C)	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV (D)	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно коррелляционные исследования и исследования клинических случаев.

ОСНОВНЫЕ ПРАВИЛА ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

- Клинические исследования (синоним — клинические испытания) — изучение эффективности и безопасности лекарственных препаратов на людях. Основные правила проведения клинических исследований формировались в течение многих лет. На сегодняшний день клинические исследования проводятся по стандарту Good Clinical Practice (GCP надлежущая клиническая практика).
- Все исследования проводятся в соответствии с **этическими принципами Хельсинкской декларации**. Пациенты включаются в исследование только после подписания добровольного информированного согласия. Протокол исследования и взаимосвязанные документы рассматриваются независимым этическим комитетом.

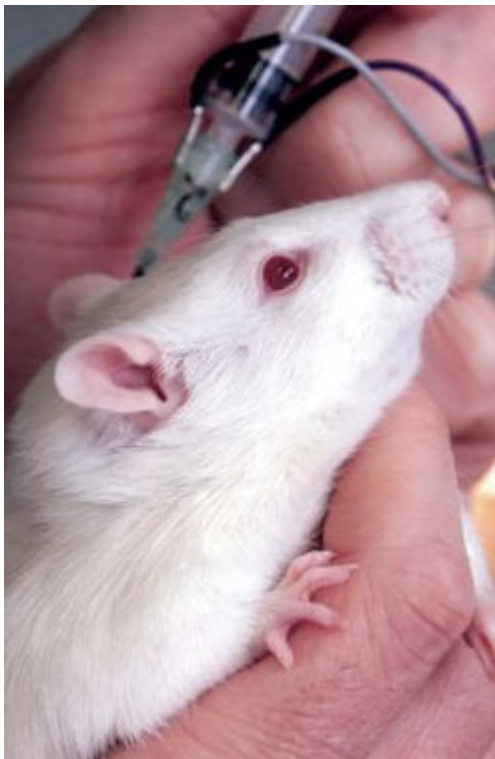
В клинических исследованиях могут изучаться:

- Эффективность и безопасность вновь созданного препарата при определенной патологии;
- Эффективность и безопасность различных доз и лекарственных форм одного и того же препарата;
- Эффективность и безопасность уже зарегистрированного препарата по новым показаниям;
- Сравнение эффективности и безопасности уже зарегистрированных препаратов между собой.

ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ НА ЛЮДЯХ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ РЕШАЕТ 3 ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ:

- 1) Установить, насколько фармакологические эффекты, выявленные в экспериментах на животных, соответствуют данным, которые могут быть получены при использовании ЛС у человека;
- 2) Показать, что применение ЛС оказывает значительное терапевтическое действие;
- 3) Доказать, что новое ЛС достаточно безопасно для применения у людей

ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



- Клинические исследования новых лекарственных препаратов обычно подразделяются на 4 фазы. Каждая фаза представляет собой самостоятельное исследование. Как правило, процесс внедрения препарата в клиническую практику занимает многие годы. Если проведены успешные клинические исследования I, II и III фазы, препарат одобряется для клинического применения регуляторными органами. Исследования IV фазы являются пострегистрационными.
- До начала клинических исследований проводятся многочисленные эксперименты *in vitro* и на животных.

- ◎ Фаза I. Первый опыт применения нового активного вещества у человека. Чаще всего исследования начинаются у добровольцев (взрослые здоровые мужчины). Главная цель исследований – решить, стоит ли продолжать работу над новым препаратом, и, если удастся, установить дозы, которые будут использоваться у пациентов во время II фазы клинических исследований. В ходе этой фазы исследователи получают предварительные данные о безопасности нового препарата и впервые описывают его фармакокинетику и фармакодинамику у человека. Иногда невозможно провести исследования I фазы у здоровых добровольцев из-за токсичности данного препарата (лечение онкологических заболеваний, СПИДа). В этом случае проводятся нетерапевтические исследования с участием пациентов с этой патологией в специализированных учреждениях.

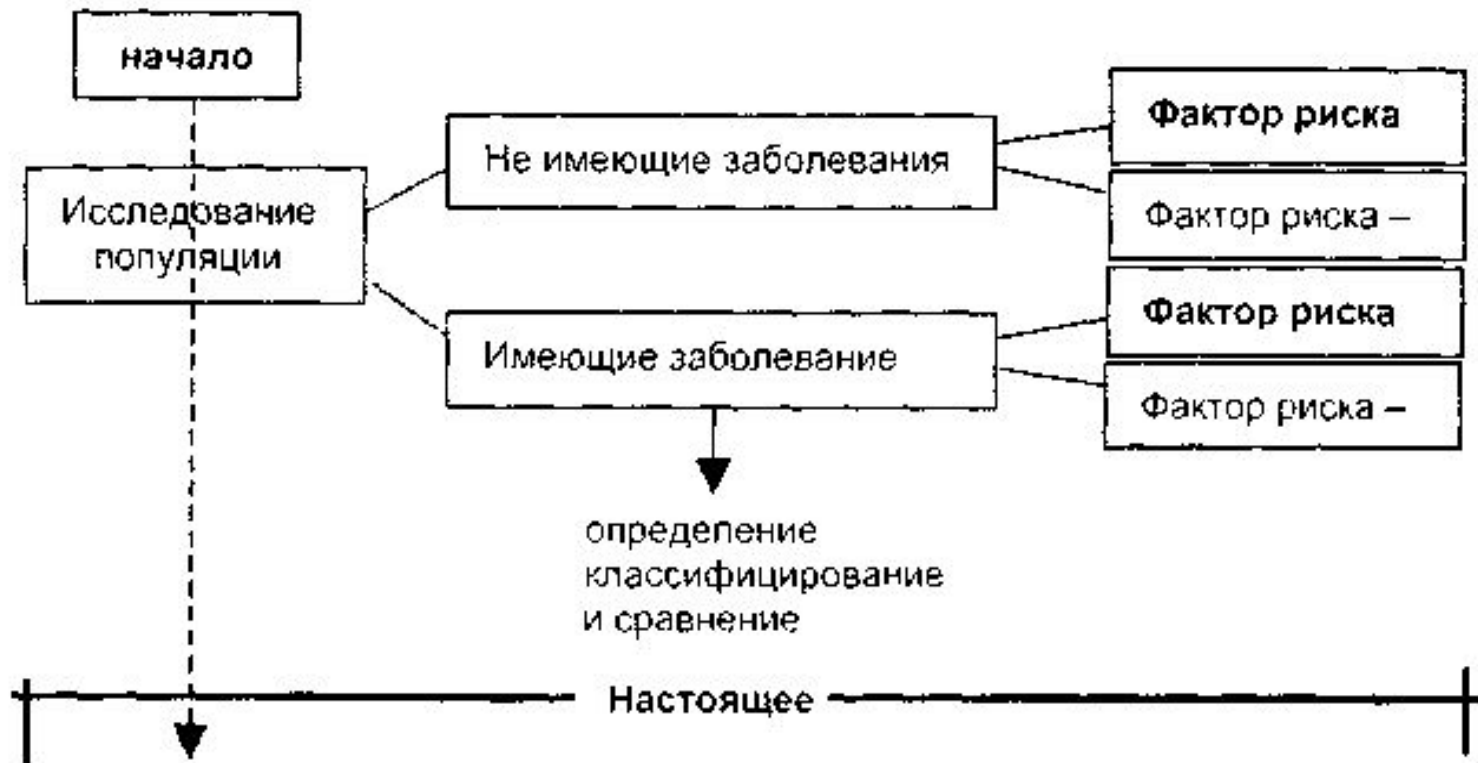
- Фаза II. Обычно это первый опыт применения у пациентов с заболеванием, для лечения которого предполагается использовать препарат. Вторая фаза делится на IIa и IIb.
- Фаза IIa – это терапевтические пилотные исследования (*pilot studies*), так как полученные в них результаты обеспечивают оптимальное планирование последующих исследований.
- Фаза IIb – это более обширные исследования у пациентов с заболеванием, которое является основным показанием к назначению нового лекарственного средства. Главная цель – доказать эффективность и безопасность препарата. Результаты этих исследований (*pivotal trial*) служат основой для планирования исследований III фазы.
- Часто на стадии фазы II выполняются фармакогенетические исследования.

- **Фаза III.** Многоцентровые испытания с участием больших (и по возможности, разнообразных) групп пациентов (в среднем 1000-3000 человек). Основная цель — получение дополнительных данных о безопасности и эффективности различных форм препарата, о характере наиболее частых нежелательных реакций и т.п. Чаще всего клинические исследования этой фазы — двойные слепые контролируемые, рандомизированные, а условия исследований максимально приближены к обычной реальной рутинной медицинской практике. Данные, полученные в клинических исследованиях III фазы, являются основой для создания инструкции по применению препарата и для решения о его регистрации Фармакологическим комитетом. Рекомендация к клиническому применению в медицинской практике считается обоснованной, если новый препарат:
 - — более эффективен, чем известные препараты аналогичного действия;
 - — обладает лучшей переносимостью, чем известные препараты (при одинаковой эффективности);
 - — эффективен в тех случаях, когда лечение известными препаратами безуспешно;
 - — более выгоден экономически, имеет более простую методику лечения или более удобную лекарственную форму;
 - — при комбинированной терапии повышает эффективность уже существующих лекарственных средств, не увеличивая их токсичности.

- Фаза IV. Исследования проводятся после начала продажи препарата с целью получить более подробную информацию о длительном применении в различных группах пациентов и при различных факторах риска и т.д. и таким образом более полно оценить стратегию применения лекарственного средства. В исследовании принимает участие большое количество пациентов, это позволяет выявить ранее неизвестные и редко встречающиеся нежелательные явления.

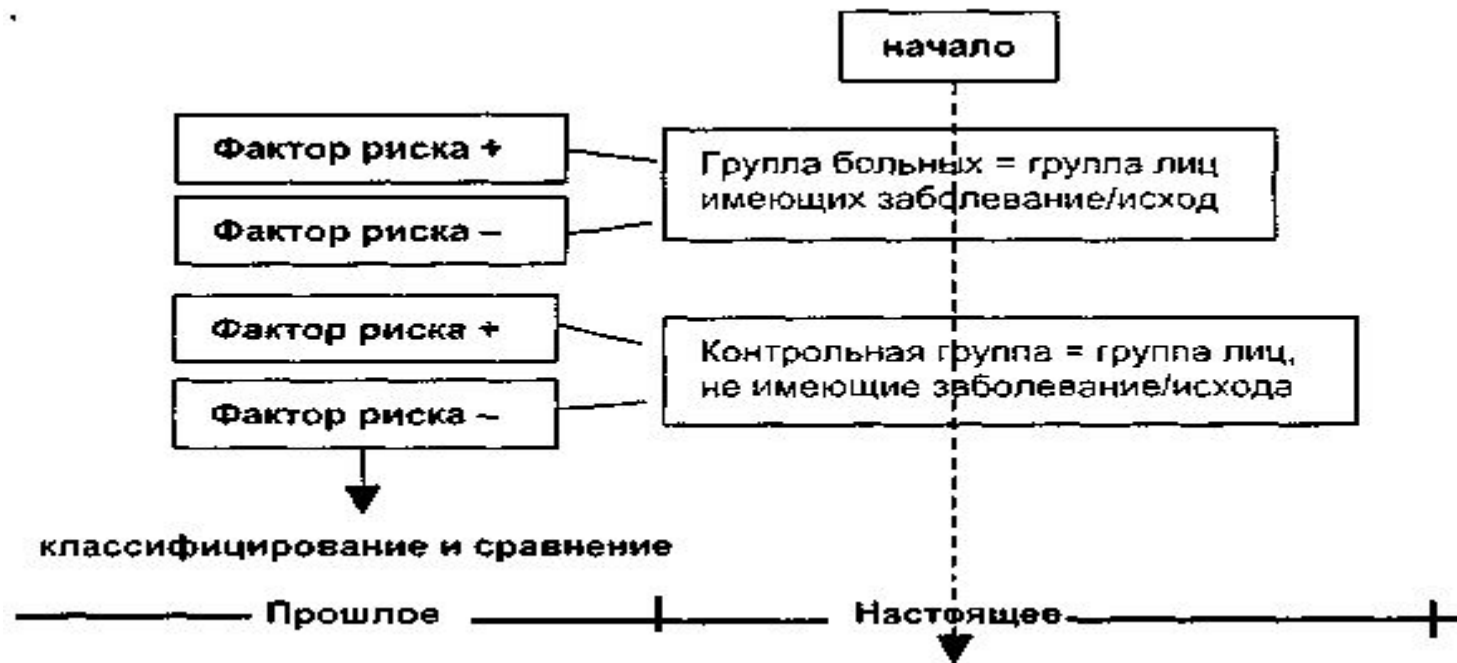
ВИДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- I. Обсервационные - исследования без преднамеренного вмешательства
- 1. Описательные - без контрольной группы сравнения - описание случаев
- - это описание одного или нескольких (менее 10) случаев из клинической практики, которые, по мнению исследователя, должны быть представлены вниманию коллег.
- - описание серий случаев - это описание нескольких (10 и более) случаев одной патологии, которые, в силу своей схожести, могут быть сгруппированы.
- - одномоментные (поперечные) исследования - это проведение оценки распространенности определенных исходов, показателей, факторов риска в определенный момент или в течение короткого промежутка времени.



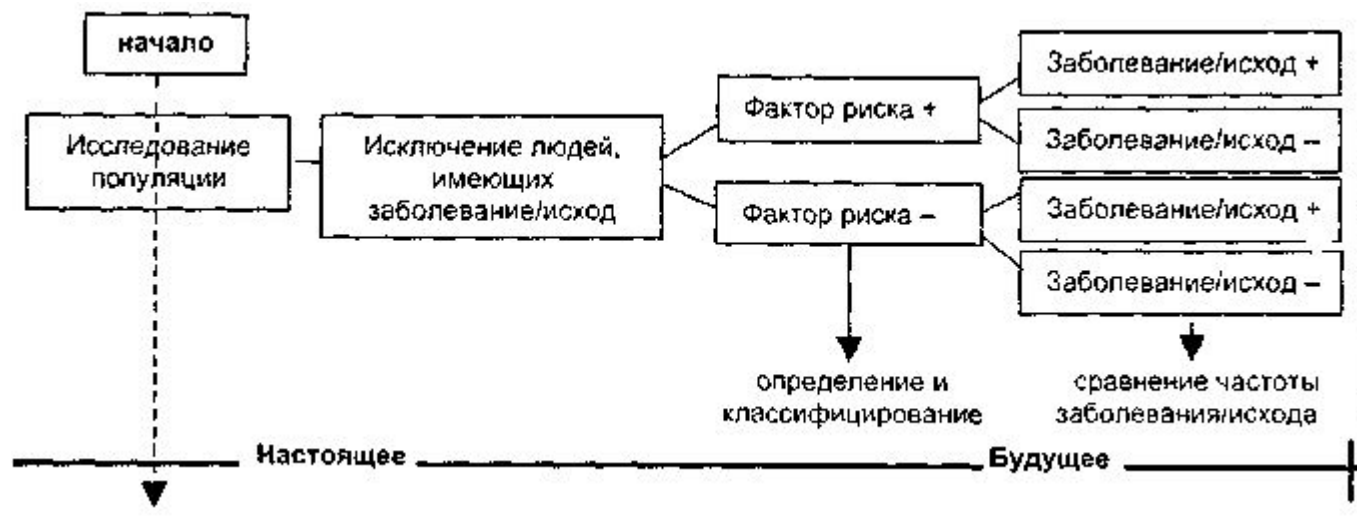
- Схема дизайна одномоментного (поперечного) исследования

- 2. Аналитические - с формированием контрольной группы - исследования случай-контроль - это исследование, структура которого предусматривает сравнение двух групп участников с развившимся и не развившимся клиническим исходом с целью выявления различий во влиянии определенных факторов (обычно факторов риска) на развитие этого исхода.



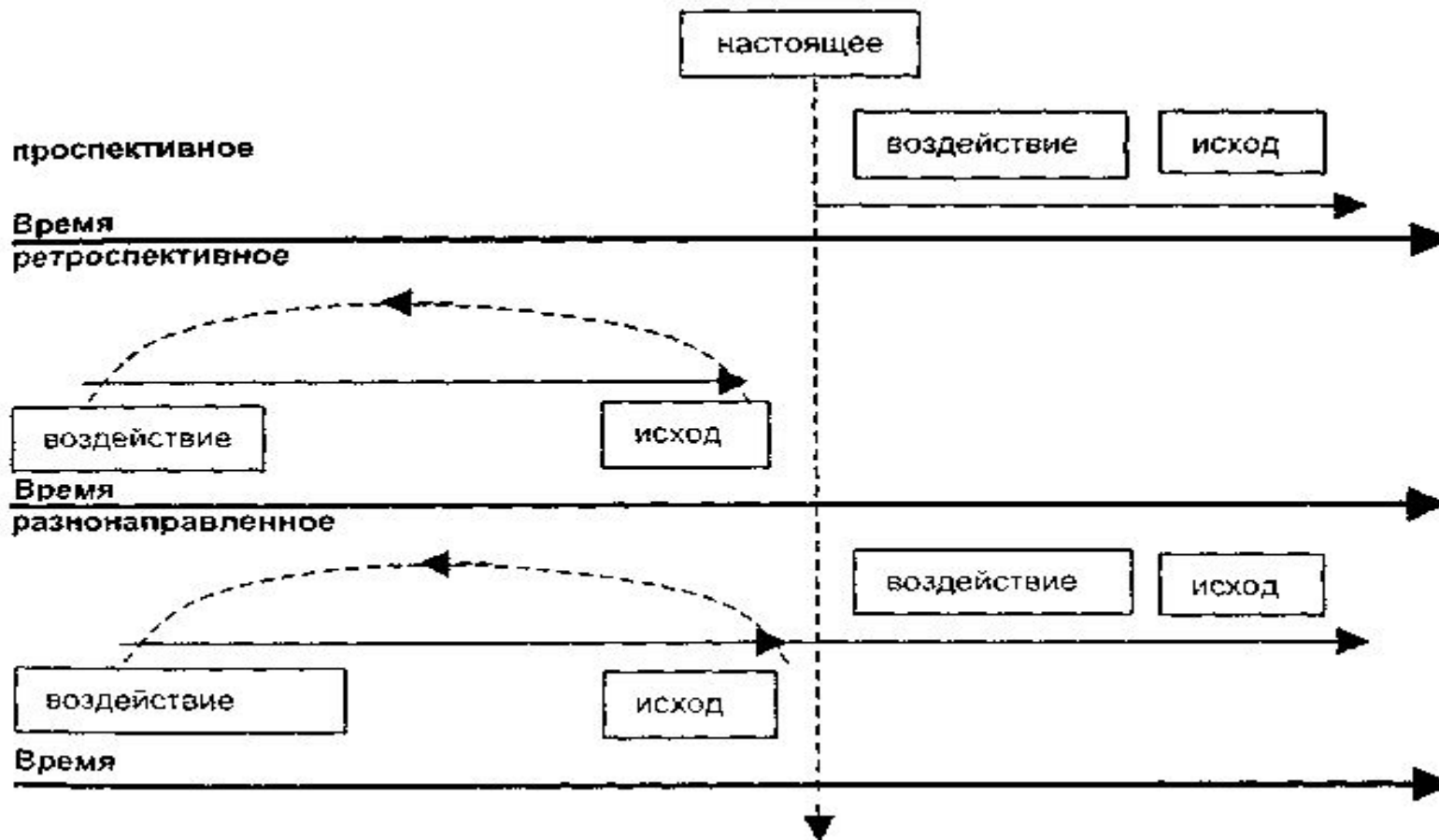
Схематическое изображение исследования случай-контроль

- - когортное исследование - это исследование, структура которого позволяет проследить за группой (когортой) участников и выявить различия в частоте развития у них определенных клинических исходов.



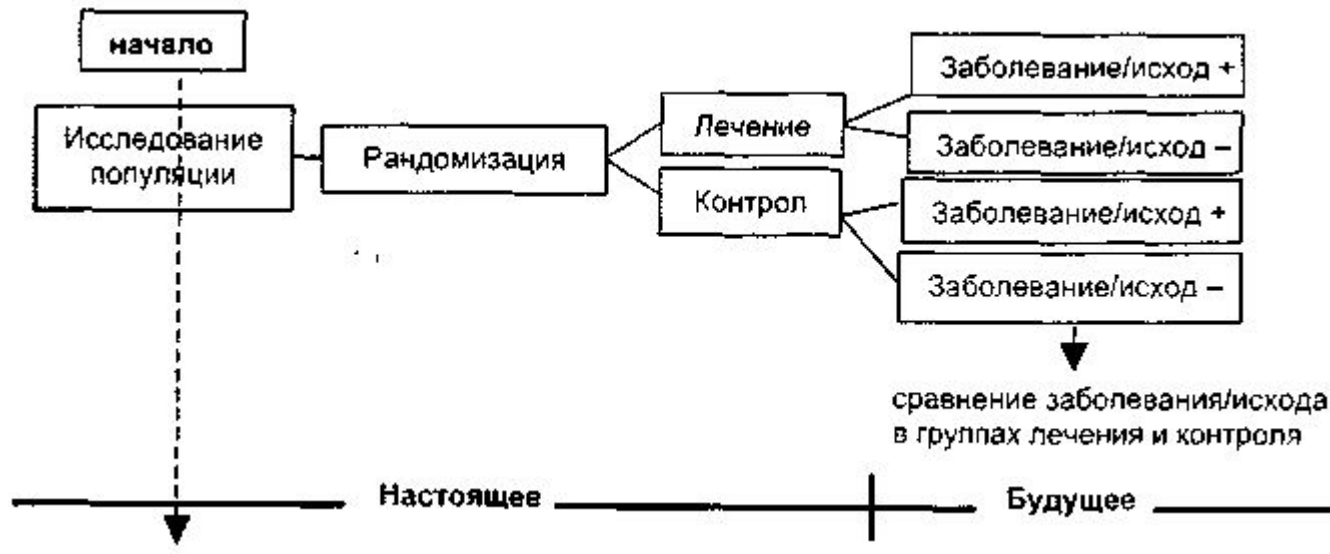
Схематическое изображение структуры когортного исследования (проспективного)

- Типы когортных исследований
- – **Проспективное** – группы пациентов сформированы в настоящее время и будут прослежены в будущем
- – **Ретроспективное** – группы пациентов формируются по данным статистики прошедших лет (в условиях неизвестности их исходов), прослеживается последующая судьба (также по данным статистики)
- – **Разнонаправленное** – формирование групп осуществляется по данным медицинской документации, наблюдение же больных происходит в настоящее время (обычно применяется при учете двух исходов)



- Схематическое изображение типов когортных исследований

- II Экспериментальные - исследования, в котором изучаются влияния определенного вмешательства
- 1. Рандомизированные - проводится технически правильная рандомизация. Рандомизированное контролируемое исследование – дизайн исследования, в котором участников в случайном порядке (рандомизированно) распределяют в, как минимум, две группы – одну основную (где применяется изучаемое вмешательство) и контрольную (где применяется плацебо или другое вмешательство).
- 2. Нерандомизированные - рандомизация не проводится или некачественно организована.



Схематическое изображение дизайна рандомизированного контролируемого исследования.

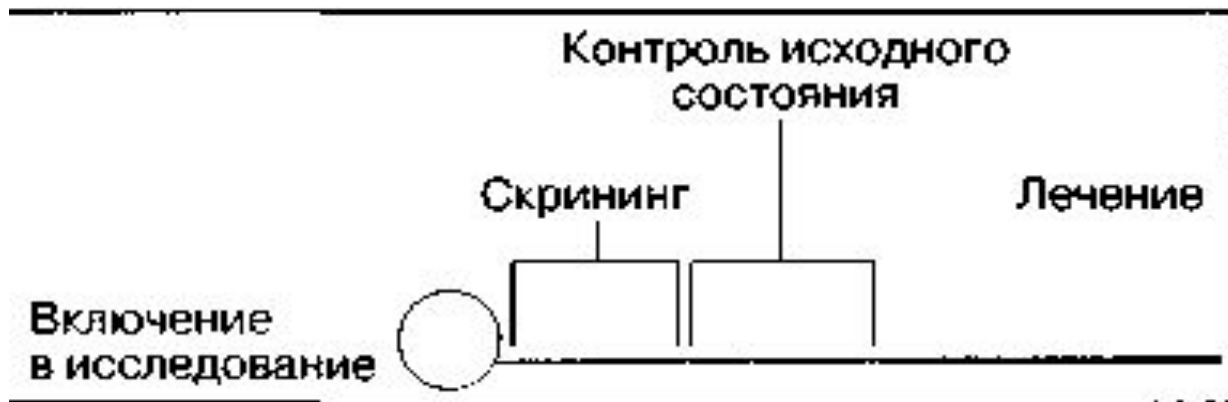
- **СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР (SYSTEMATIC REVIEW)** — применение стратегий, которые ограничивают систематическую ошибку при сборе, критической оценке и синтезе исследований по конкретной теме. Задача систематического обзора — критический обзор публикаций по конкретной проблеме, связанной со здоровьем; в нем используются точные, стандартизированные методы отбора и оценки статей. Систематический обзор может включать количественный синтез результатов отдельных однородных исследований с помощью мета-анализа.
- Мета-анализ - метод поиска, оценки и объединения результатов нескольких контролируемых исследований. В результате мета-анализа можно установить положительные и нежелательные эффекты лечения, которые не могут быть выявлены в отдельных клинических исследованиях.
- Для мета-анализов используют специально созданные компьютерные программы "RevMan". Такую программу Кокрановское Сотрудничество предоставляет бесплатно всем исследователям, составляющим мета-анализ, но для того чтобы воспользоваться этой программой, необходимо знание английского языка и методов математической статистики.

Типовые модели клинических исследований.

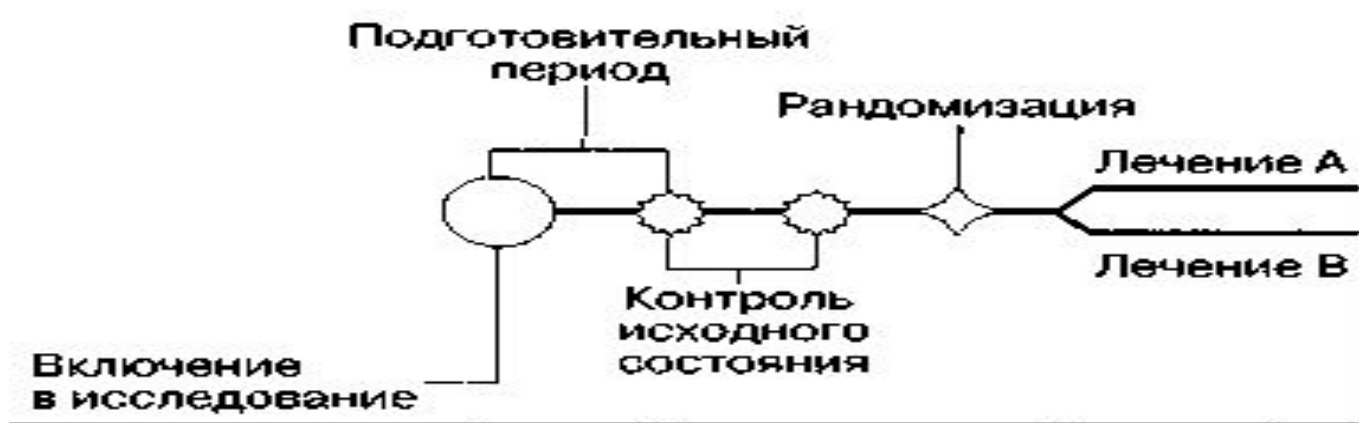
Выделяют следующие типовые модели клинических исследований:

- исследования в одной группе (single group study);
- исследования в параллельных группах (parallel group study);
- исследования в группах "перекрестной" модели (crossover group study).

- Модель исследования в одной группе При проведении исследования в одной группе все испытуемые получают одно и то же экспериментальное лечение. Вместо сравнения результатов в пределах одной группы с результатами контрольной группы эта модель исследования направлена на то, чтобы сравнить результаты лечения по каждому испытуемому с его исходным состоянием до лечения или, по возможности, с результатами контроля по архивной статистике. Таким образом, испытуемых не рандомизируют по группам лечения, и отсутствует необходимость "маскировки" ЛС. Модель одной группы может быть использована в фазе I клинических исследований, в которой принимают участие здоровые добровольцы, но обычно не используются в фазе III испытаний. Тем не менее такие модели полезны при проведении некоторых экспериментальных курсов лечения.



- Модель исследования в параллельных группах При проведении исследований в параллельных группах испытуемые двух или более групп получают различные курсы лечения или различные дозы ЛС. Для достижения статистической достоверности испытуемые распределяются по группам методом случайной выборки. Модели исследований в параллельных группах считаются оптимальными для определения эффектов лечения и формулирования выводов на основе полученных результатов. В большинстве случаев клинические исследования проводятся в параллельных группах Контролирующие органы чаще всего отдают предпочтение этой модели исследования ЛС, которая в основном применяется в фазе III испытаний.



- В определенных ситуациях клинического тестирования в параллельных группах могут быть использованы два варианта простых исследований:
- • факториальные модели;
- • неоднородные модели.
- Модели реализуются в параллельных группах, и полученные данные обосновываются специфическими приемами сравнения

- Факториальная модель - это модель исследований, в которых принимают участие несколько параллельных групп. Исследования на этой модели полезны, когда предстоит изучить действие комбинации различных препаратов и разработать схемы лечения.



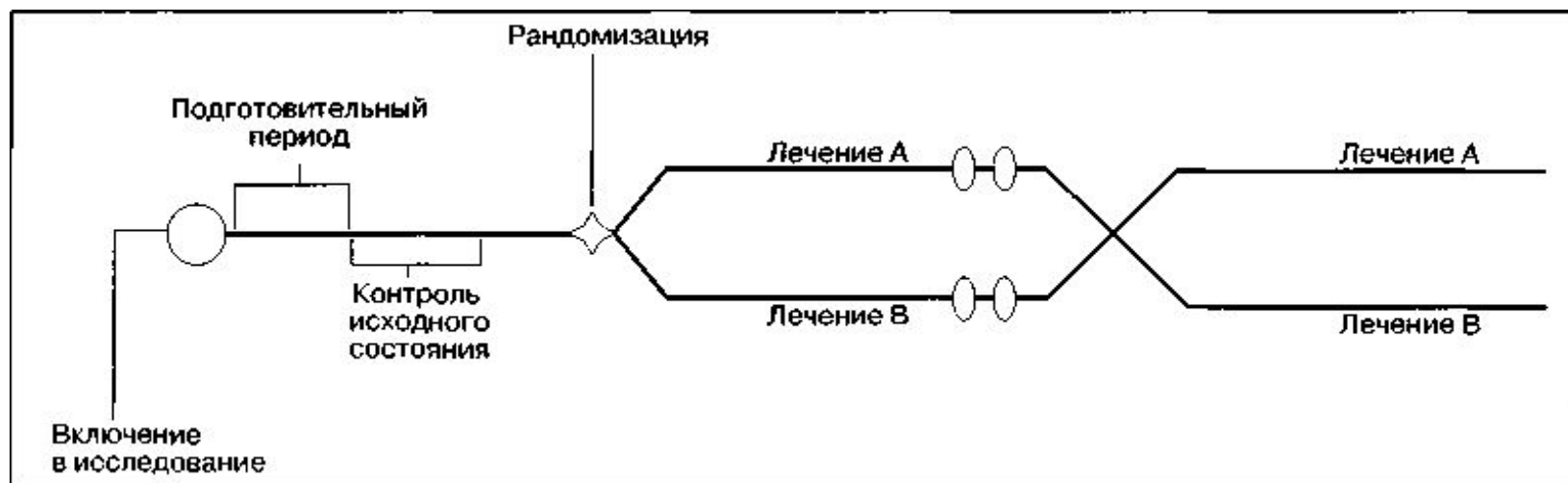
- Неоднородная (прерываемая) модель "прекращения терапии" [withdrawal (discontinuation) design] - это вариант исследований в параллельных группах, где все испытуемые вначале получают изучаемое лечение; затем для продолжения изучаемого лечения пациенты с соответствующими реакциями рандомизируются в группы с применением метода слепого исследования с двойным контролем или использованием плацебо. Данная модель обычно используется для оценки эффективности экспериментального лечения путем прекращения приема препарата сразу после появления реакции и регистрации рецидива или ремиссии.



- Перекрестная модель

В отличие от исследований в параллельных группах, перекрестные модели позволяют оценить эффекты как изучаемых ЛС, так и сравнительных курсов лечения на одних и тех же испытуемых.

- Перекрестные модели обычно используют для изучения фармакокинетики и фармакодинамики, когда надо рассматривать изменчивость эффекта внутри популяции испытуемых. Кроме того, справедливо допущение, что эффекты первого курса не оказывают влияние на второй в фармакокинетических и фармакодинамических исследованиях, имеющих достаточный ликвидационный период.



СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ ПОГРЕШНОСТИ.

- Погрешность – это воздействие любого фактора, который систематически приводит к неправильным заключениям в отношении эффектов применяемого лечения. Наиболее распространенным источником погрешностей являются ожидания исследователей и испытуемых. Погрешность в результате неоправданных ожиданий пациента или исследователя, а также погрешность по другим причинам уменьшается при использовании стандартных способов контроля. Методики контроля включают использование:
 - • контрольных групп;
 - • метода слепого исследования;
 - • рандомизации (со стратификацией или без нее).

ПАРАМЕТРЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ

- Могут использоваться различные критерии оценки эффективности вмешательства:
- 1. Окончательные, «жесткие» критерии:
- а) изменение показателей здоровья в группе, на которую направлено действие лекарственного средства или нелекарственной медицинской технологии (смертность, выживаемость, продолжительность жизни, инвалидизация, число сохраненных лет без инвалидности и т.п.);
- б) изменение качества жизни, обусловленного здоровьем (например, число сохраненных лет качественной жизни (QALY)).

ПАРАМЕТРЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ

- 2. Промежуточные, «суррогатные» критерии:
- а) прямые клинические эффекты (например, сдвиг физиологических и биохимических параметров, на изменение которых направлено действие лекарственного средства или нелекарственного метода лечения - снижение артериального давления, прирост гемоглобина, изменение симптомов заболевания; потеря или восстановление функций);
- б) опосредованные клинические эффекты (снижение частоты осложнений, сокращение числа повторных госпитализаций и т.п.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

○ 1.

http://www.rusmedserv.com/medgazeta/2005g/96/article_3484.html

- «Доказательная медицина в клинической фармакологии» - авторы статьи- Владислав КОСАРЕВ, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии, проректор по научной работе, профессор. Вячеслав ЛОТКОВ, профессор кафедры. Сергей БАБАНОВ, докторант кафедры, кандидат медицинских наук. Самарский государственный медицинский университет.

- 2. «Клиническая фармакология» под редакцией акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса, 2009 год стр. 249
- 3. «МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ» МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АСПИРАНТОВ И СОИСКАТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ. ФИЛИППЕНКО Н.Г., ПОВЕТКИН С.В. КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, 2010 год.
- 4. http://www.hc-sc.gc.ca/hppb/healthcare/pdf/clinical_preventive/ovr3e.pdf. The Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care.