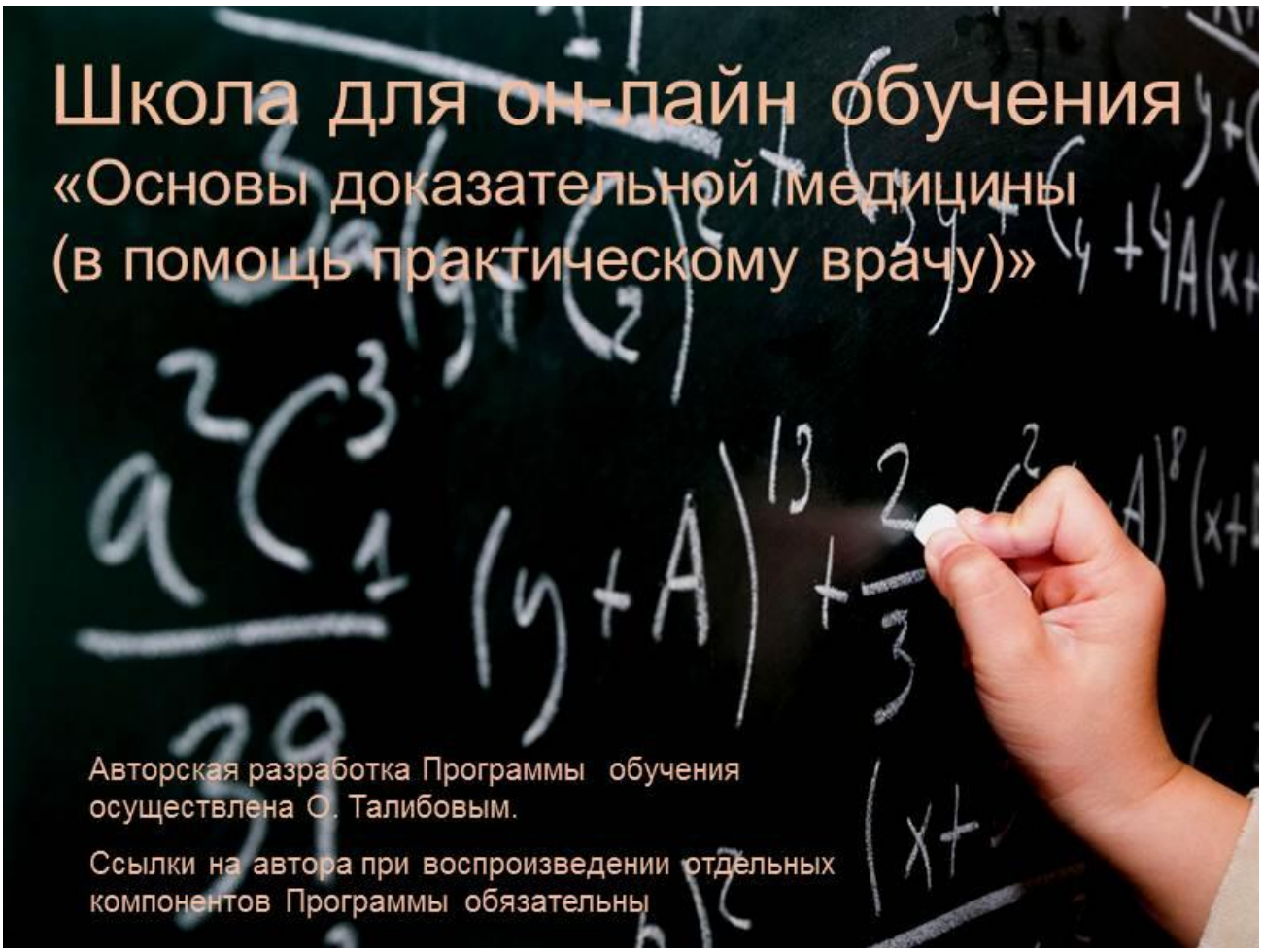
Введение. 1. История доказательной медицины.



Несколько слов об авторе…

- Кмн, доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ
- Директор по науке контрактной исследовательской организации 'Ligand Research'.
- В области клинических исследований лекарств работет с 1995 года.
- Участвовал в более чем 70 исследованиях 1-й, 2-й и 3- й фаз.
- Релевантные тренинги и учебные курсы:
  - Венская школа клинических исследований (VSCR)
  - Оксфордский центр доказательной медицины (Oxford CEBM)
  - Федеральное агенство по контролю за качеством лекарств, косметики и продуктов питания США (FDA)
- Автор более 150 научных публикаций, 6 книг и двух учебников (в авторском коллективе)

- И еще за пределами сферы медицинской деятельности…
  - настольный теннис - кмс,
  - карате-до - коричневой пояс (2-й кю),
  - шахматы - 1-й разряд,
  - легкая атлетика - 2-й разряд

- В условиях огромного потока медицинских сведений, совершенствования диагностических технологий, методов лечения и появления на рынке новых лекарственных препаратов, современные врачи остро нуждаются в умении ориентироваться в этом информационном потоке.

- **Целью** создания он-лайн школы является обучение практикующих врачей методологии доказательной медицины, умению ставить перед собой четкие вопросы, поиску лучших, обоснованных (доказательных) сведений для ответа на поставленный вопрос и принятию рациональных решений в ходе консультирования каждой конкретной пациентки, что будет способствовать совершенствованию качества медицинской помощи в целом.

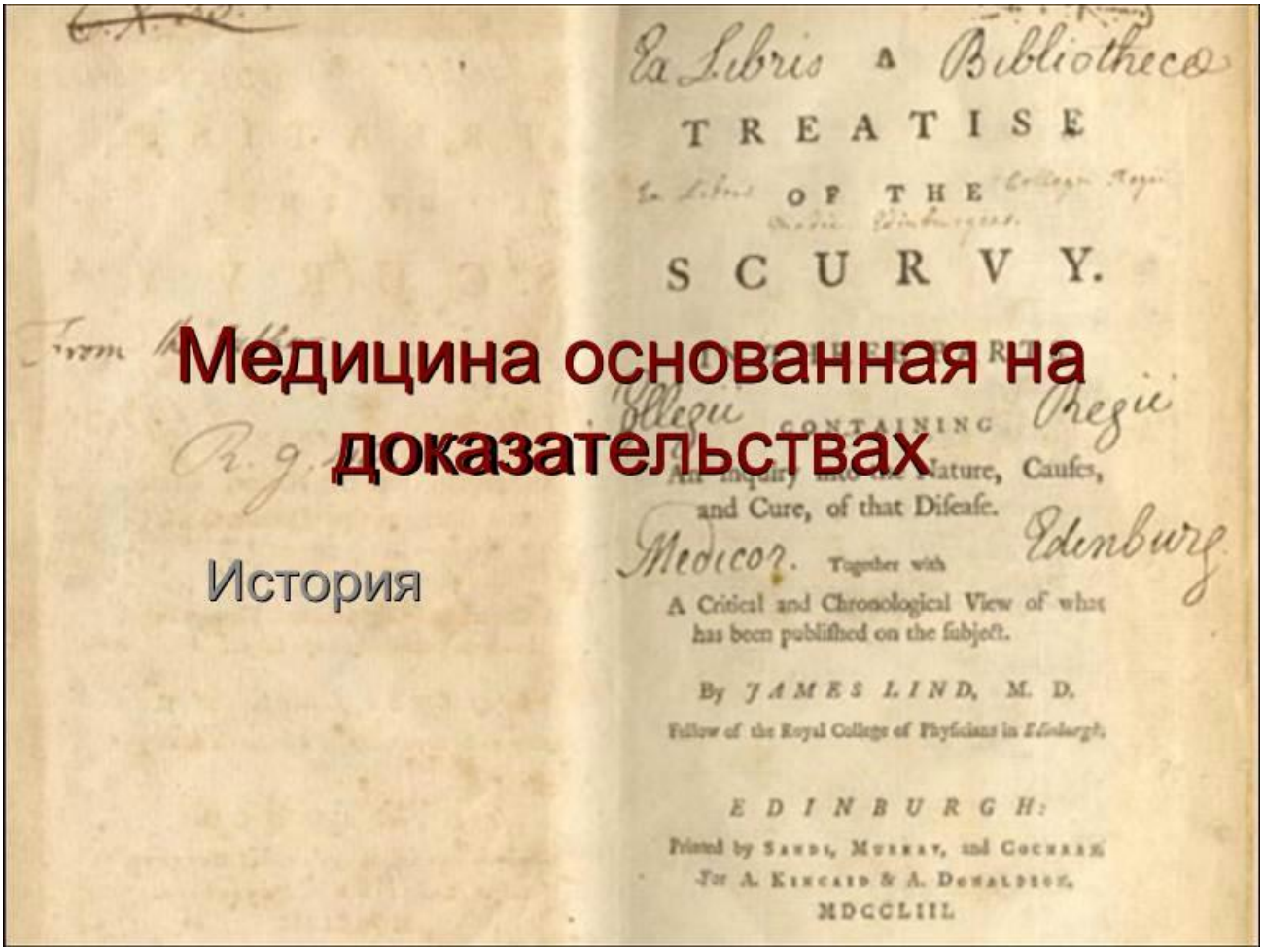
- В **задачи** «школы» входит:
  - приобретение врачами навыков поиска, критической оценки медицинской информации; знаний об основных методических приемах, используемых при проведении клинического эксперимента, и о качестве клинических исследований, согласно общепринятой градации («иерархии») доказательств.
  - получение представления о процессе разработки, изучения и тестирования лекарств; знакомство с основами клинической фармакологии, вопросами взаимозаменяемости лекарств и отличиями дженериков от оригинальных препаратов.
  - побуждение врачей к внедрению достижений доказательной медицины в клиническую практику; к принятию клинических решений на основании наилучших из имеющихся на данный момент сведений, а не только на врачебной интуиции, клиническом опыте или традициях отдельных медицинских школ; в конечном счете, это позволит снизить вероятность врачебных ошибок.

Программа Он-лайн школы «Основы доказательной медицины (в помощь практическому врачу)»

Введение	Цели и задачи создания школы История доказательной медицины
Урок 1	Разработка лекарств/Оригинальные препараты и дженерики
Урок 2	Основы клинической фармакологии: - Фармакокинетика - Фармакодинамика
Урок 3	Клинические исследования: виды и дизайн
Урок 4	Стандарты публикаций
Урок 5	Поиск медицинской информации/Градация доказательств
Приложение	Примеры внедрения доказательной медицины в практику Стоит ли бояться гормональной терапии (КОК, ЗГТ)?

Рассматриваемые вопросы	Полезность / клиническое применение полученных знаний
Урок 1 «Разработка лекарств / оригинальные препараты и дженерики»	
•Путь от молекулы до лекарства – что происходит за эти 10 лет? •Фазы исследований. Зачем нужно исследовать несколько тысяч пациентов? •Расходы на создание нового препарата и почему он стоит так дорого? •Чем отличаются дженерики и как подтверждается их эквивалентность оригинальным препаратам? •Каким дженерикам можно доверять?	•Получение представления о процессе разработки, изучения и тестирования лекарственного препарата. •Получение основных знаний о взаимозаменяемости лекарств, дженериках, принципах их изучения и использования.
Урок 2 «Основы клинической фармакологии»	
•Что происходит в организме с лекарством? •Что стоит за «фармакокинетическими параметрами», приводимыми в справочниках? •Как лекарства взаимодействуют друг с другом и с пищей? •Как лекарства влияют на организм? •Каковы общие принципы описания действия лекарств?	•Представления об основах фармакокинетики (всасывание-распределение-метаболизм-элиминация). •Понимание значения основных параметров, с помощью которых описывается кинетика лекарств. •Понимание путей метаболизма препарата в организме. •Выработка основ методологии оценки возможных взаимодействий лекарств. •Понимание основных механизмов взаимодействия препарата и организма. •Оценка предполагаемого соотношения «доза/сила ответа»

Рассматриваемые вопросы	Полезность / клиническое применение полученных знаний
Урок 3 «Клинические исследования: виды и дизайн»	
•Что такое научная система доказательств? •Какова градация уровней доказательств? •Основные виды клинических исследований: обсервационные и экпериментальные. •Как снизить влияние на окончательные результаты субъективизма исследователя? •Данным каких исследований можно доверять?	•Представление о классификации клинических исследований. •Понимание основных видов наблюдательных исследований (когортное, случай-контроль, поперечный срез). •Понимание основных методических приемов, используемых при проведении клинического эксперимента (ослепление, рандомизация, стратификация). •Понятие о вероятностях ошибок первого и второго рода. •Оценка качества публикаций.
Урок 4 «Стандарты публикаций (CONSORT)»	
•Как классифицируются медицинские публикации •Каковы требования к публикациям •Как можно критически оценить опубликованную работу	Знакомство со стандартом публикаций: • Структура статьи • Последовательность изложения материала • Методологические требования к описанию данных медицинского эксперимента • Представление таблиц, схем и рисунков • Правила оценки и интрепретации полученных результатов
Урок 5 «Поиск медицинской информации/Градация доказательств»	
•Как конвертировать информационную потребность в задачу для компьютера? •Как правильно сформулировать вопрос? •Какие сайты могут быть наиболее инфомативными?	•Знакомство с главными медицинскими информационными ресурсами Интернет •Выработка представления об алгоритме поиска информации
Приложение «Внедрение доказательной медицины в клиническую практику (Примеры)»	



Медицина основанная на доказательствах

История

Полдень. XXII век.

- Что, с точки зрения научного мышления, стало основным достижением медицины XX века?
  - Антибиотики?
  - Инсулин?
  - Пересадка органов?
  - Разработка вакцин?
  - Химиотерапия?
  - ……

Полдень XXII век.

- Вряд ли что-то из перечисленного останется актуальным через 200 лет.
- Кроме одного.
- Методологии научного поиска в медицинской науке, разработка которой привела к системе, получившей название «медицина основанная на доказательствах»

Джеймс Линд. XVIII век

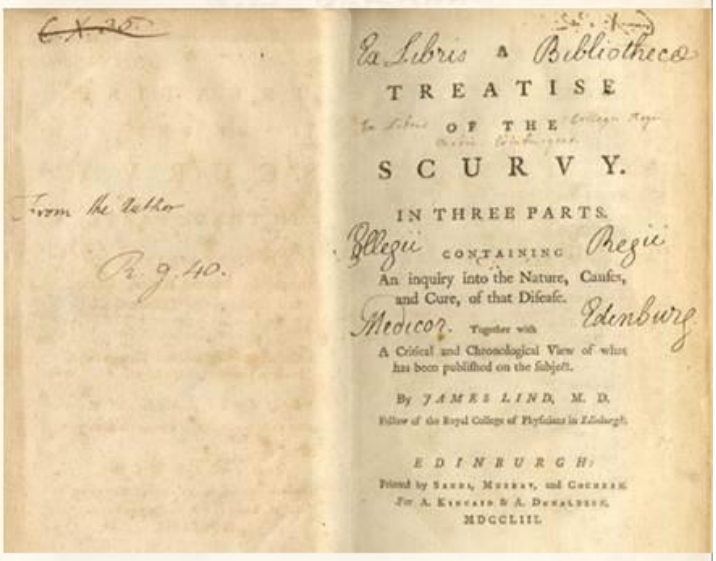
- Начало доказательной медицины – 1747 год
- Британское судно «Солсбери»
- Попытка найти средство против цинги

http://www.jameslindlibrary.org/

Эксперимент Джеймса Линда

- 6 пар матросов с первыми признаками цинги

- Лечение в парах
  1. Нашатырь
  2. Купорос
  3. Морская вода
  4. Сидр
  5. Ячменная вода
  6. 2 лимона и апельсин


TREATISE
OF THE
SCURVY.
IN THREE PARTS.
CONTAINING
An inquiry into the Nature, Causes, and Cure, of that Disease.
Together with
A Critical and Chronological View of what has been published on the Subject.
By JAMES LIND, M. D.
EDINBURGH:
MDCCLIII.

Первая основанная на контролируемом эксперименте рекомендация
Для профилактики цинги следует использовать лимонный сок.

Рональд Фишер – основатель биометрики

- Теория исследований в параллельных группах
- Случайное распределение наблюдаемых субъектов
- Математический аппарат

Витраж в Кэмбриджском колледже

Изображение греко-римских квадратов
– метода распределения субъектов
по группам вмешательства

A CLINICAL TRIAL OF SANOCRYSIN IN PULMONARY TUBERCULOSIS[1]

J. BURNS AMBERSON, JR., B. T. McMAHON AND MAX PINNER

Obviously, the matching could not be precise, but it was as close as possible, each patient having previously been studied independently by two of us. Then, by a flip of the coin, one group became identified as group I (sanocrysin-treated) and the other as group II (control). The members of the separate groups were known only to the nurse in charge of the ward and to two of us. The patients themselves were not aware of any distinction in the treatment administered.

- Первое рандомизированное исследование с ослеплением. 1932 г.
  - 24 пациента с туберкулезом распределены в две группы по 12 человек. Характеристики групп были максимально сходными.
  - Путем подбрасывания монеты решено, в какой группе назначить санокризин.
  - Кто чем лечится знали только исследователи и палатная медсестра

«Но осознание того, что шесть человек, все из которых были моими пациентами, а один лучшим другом, погибли вследствие приема лекарства, которое я же им и назначил; осознание того, что лекарство, которое я применял в течение многих лет вдруг стало смертельным ядом в своей новейшей и наиболее современной форме, как это было представлено крупной и уважаемой фирмой из Теннисси: да, это осознание принесло мне дни и ночи мучительных размышлений и душевных страданий, вынести которые не в человеческих силах. Только смерть может избавить меня от этой боли».

Письмо доктора А.Калоуна, 22 октября 1937 года

Смерть с земляничным вкусом

- 1937 год – компания «Месседжил» выводит на американский рынок «Эликсир сульфаниламида». В качестве растворителя используется диэтиленгликоль.
- Зафиксировано как минимум 107 фатальных отравлений среди принимавших новый препарат.
- На компанию накладывается формальный штраф – «эликсиром» согласно требованиям того времени может называться средство с этанолом в качестве растворителя.
- В 1938 году впервые появляется требование тестировать новые препараты на *очищенность и безопасность*.
  - *Отсутствует требование тестировать на эффективность. Странно, но для понимания этого понадобилась еще почти четверть столетия.*

Photo courtesy of FDA

А дальше была вторая мировая война.

В десятом блоке концлагеря Аушвиц (Освенцим), медицинском блоке, один из самых известных дипломированных злодеев фашистского режима доктор Йозеф Менгеле проводил свои эксперименты.

Он изучал феномен близнецовости – из более чем трех тысяч «поставленных» ему для опытов детей-близняшек выжило около трехсот. А еще его интересовало, можно ли изменить цвет «неарийских» карих глаз на голубой с помощью внутриглазных инъекций метиленовой сини.

Не только Менгеле, но и десятки других нацистских докторов, получив в свои руки неограниченный и дешевый человеческий материал для экспериментов, значительно продвинули вперед науку, не задумываясь о цене этого прогресса.

Возвращаясь к тем же близнецовым исследованиям, можно вспомнить еще об одной методике: один из детишек подвергался воздействию некоего патогенного агента (инфицировался, например). Второй оставался интактным и содержался в относительно приемлемых «лабораторных» условиях.

Пока первый болел, второго наблюдали. После смерти первого близнеца второго умерщвляли, проводилась параллельная аутопсия. Все отличия в организме больного ребенка оценивались как связанные с патогенным агентом – ведь изначально одноядцевые близнецы были абсолютно идентичны.

Какая безупречная методология…

Коллега Менгеле Зигмунд Рашер оставил после себя гораздо более серьезные в научном плане данные.

Он занимался вопросами влияния на организм переохлаждения и поисками оптимальной схемы согревания, а также изменениями функции в условиях разреженной атмосферы. Выживших после экспериментов Рашера, как правило, уничтожали, как «отработанный лабораторный материал».

А еще Рашер утверждал, что он нашел путь к продлению детородного срока – его жена, якобы родила трех детей после 48 лет. Фотография семьи Рашера использовалась с пропагандистскими целями до тех пор, пока его жена не была арестована во время четвертой «беременности» при попытке украсть ребенка. Суд решил, что три предыдущих ребенка были также украдены. Рашер был помещен в концлагерь Дахау (тот самый, где проводились его эксперименты).

Весной 1945 года его казнили, вменив в вину, в том числе, и фальсификацию научных данных.

Серия Нюрнбергских процессов, на котором судили нацистских исследователей, лишь приоткрыла завесу секретности над многими открытиями и способами их достижения в Третьем Рейхе.

Многое осталось неведомым – слишком шокирующими оказались подробности, да и многое показалось перспективным – пришлось засекретить «до лучших времен». Несколько десятков врачей было осуждено. Некоторые приговорены к смертной казни.

Однако символ преступной науки, Йозеф Менгеле, улизнул от правосудия. Он скрывался, впрочем, не очень уж тщательно, сперва в Парагвае, а потом в Бразилии, где и дожил до 1979 года. Менгеле утонул, купаясь – случился инсульт. Потом поговаривали, что его утопили агенты Моссад. Вряд ли это правда – скорее извечное желание приделать страшной истории справедливый конец.

В 2005 году вид Трафальгарской площади преобразила эта странная фигура.

Иные видели в ней образец абстракционизма.

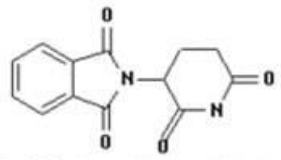
Кто-то считал, что это памятник жертвам лекарств — самой массовой в истории человечества трагедии, связанной с их применением.

«Элисон Лаппер беременная» – это памятник не только «силе и стойкости человеческого духа», но и напоминание об истории, которая, возможно, началась еще в годы второй мировой войны…

http://www.alisonlapper.com/

- Отто Амброс. Немецкий химик, активно сотрудничавший с нацистским режимом, занимавшийся изучением эффектов газа зарин и поиском антидотов, был в 1948 году приговорен к восьмилетнему заключению.
- В 1954 году он вышел на свободу и устроился на работу в немецкую компанию «Грюненталь». Вскоре после этого компания запатентовала новую молекулу, найденную, по словам научного директора Хенриха Мюктера (человека тоже, кстати, «засветившегося» в вирусологических лабораториях вермахта) "совершенно случайно".
- Молекуле этой было суждено стать причиной самой большой в истории фармакологии трагедии. Ее назвали талидомид.

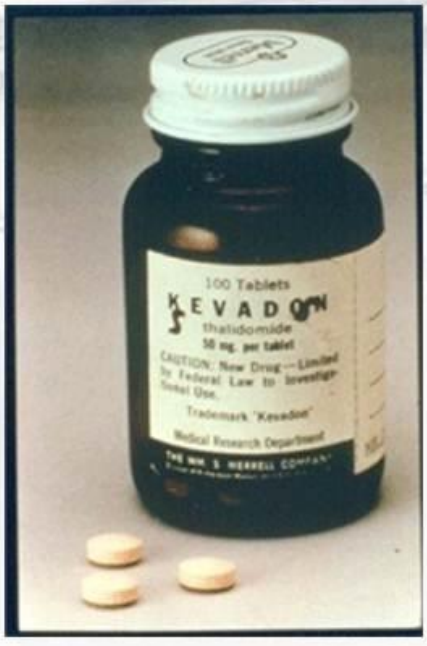
- Есть предположения, что Отто Амброс пришел на работу в «Грюненталь», уже имея готовый продукт, который был получен им в 1944 году в качестве антидота к зарину.
- Когда талидомид регистрировался утверждалось, что немалое за такой короткий срок количество испытаний на людях уже было проведено (где?). В дальнейшем под разными предлогами компания уклонялась от предоставления этих данных для изучения. Эти спекуляции позволили журналистам назвать талидомид «последним преступлением нацистской медицины».
- Возможно, это только предположения…



2-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)-
1H-isoindole-1,3(2H)-dione)
thalidomide

- Как бы то ни было, талидомид был зарегистрирован в качестве анксиолитического средства. Популярность его была связана еще и с тем, что он очень хорошо облегчал состояние беременных женщин с ранним токсикозом.
- Один из сотрудников лаборатории весной 1956 года дал препарат своей беременной жене. 25 декабря 1956 года она родила девочку без ушей – первую жертву талидомида.
- Однако, успех лекарства стремительно рос и препарат появился на рынках 46 стран.

VS



Френсис Кэлси – сотрудница FDA, которой США обязаны тем, что талидомид не проник на американский рынок.
Она затормозила процесс регистрации препарата в США почти что на полтора года.

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1·5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide (' Distaval ') during pregnancy, as an antiemetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales. W. G. MCBRIDE.

*** In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to " reports from two overseas sources possibly associating thalidomide (' Distaval ') with harmful effects on the fœtus in early pregnancy ". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—ED.L.

Роберт Кеннеди вручает Френсис Кэлси награду

В1961 году австралийский акушер Уильям МакБрайд опубликовал в «Ланцете» свои наблюдения, согласно которым вспыхнувшая эпидемия фокомелии (рождения детей с недоразвитыми конечностями) связана с употреблением талидомида в период беременности. МакБрайд получил большую денежную премию, стал очень известным и авторитетным человеком. Его слава неожиданно закатилась в 1993 году, когда он был обвинен в целой серии научных фальсификаций, а также (уж бить так бить) в ненадлежащем родовспоможении, которым ему как-то незадолго до этого пришлось случайно заниматься в самолете.

В 1962 году талидомид изымается из продажи. На это ушло от 6 до 9 месяцев. Но история не прекратилась. В 1964 году израильский доктор Якоб Шескин не знал, чем помочь пациенту с лепрой и узловатой эритемой, мучавшемуся от нестерпимых болей. Он дал ему две таблетки запрещенного препарата, баночка с которым случайно завалялась в ящике стола. Пациент удивительно быстро заснул, проспал чуть ли не целый день и состояние его улучшилось. Впоследствии выяснится, что талидомид является блокатором фактора некроза опухолей альфа. Это и послужило причиной того, что препарат продолжал применяться, сперва у больных лепрой, а затем еще и в онкологии, при синдроме множественной миеломы у ВИЧ-инфицированных.

Одним из последствий истории с талидомидом стало введение поправки Кефауэра-Харриса в США и директивы 65/65 в ЕЭС, согласно которым для того, чтобы начать продавать лекарство, необходимо представить не только данные о его безопасности, но и доказательства эффективности.

Странно, но факт, до 1962 года этого не требовалось

Другое последствие – страх назначения в период беременности любых лекарств.

2. **Разработка лекарств. Оригинальные препараты и дженерики.**

Рассматриваемые вопросы

- Путь от молекулы до лекарства – что происходит за эти 10 лет?
- Фазы исследований. Зачем нужно исследовать несколько тысяч пациентов?
- Расходы на создание нового препарата и почему он стоит так дорого?
- Чем отличаются дженерики и как подтверждается их эквивалентность оригинальным препаратам?
- Каким дженерикам можно доверять?

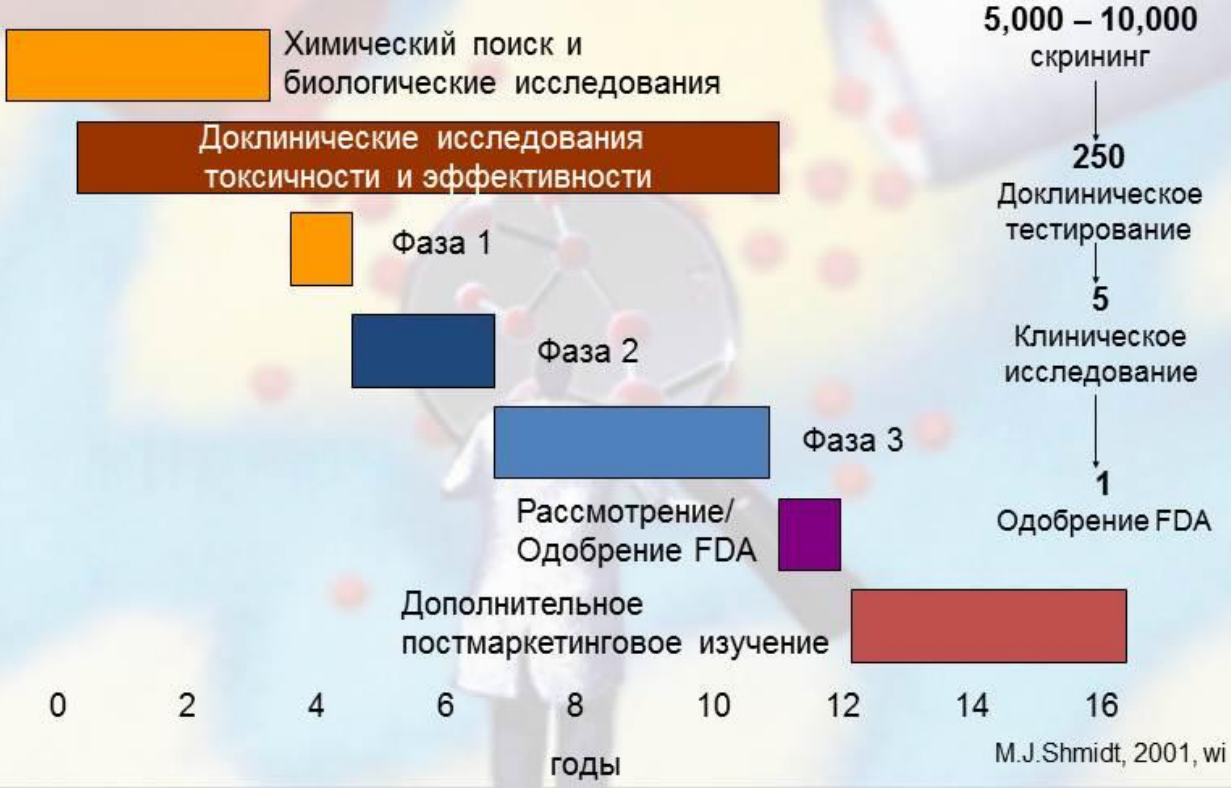
Итоги обучения

- Получение представления о процессе разработки, изучения и тестирования лекарственного препарата.
- Получение основных знаний о взаимозаменяемости лекарств, дженериках, принципах их изучения и использования.

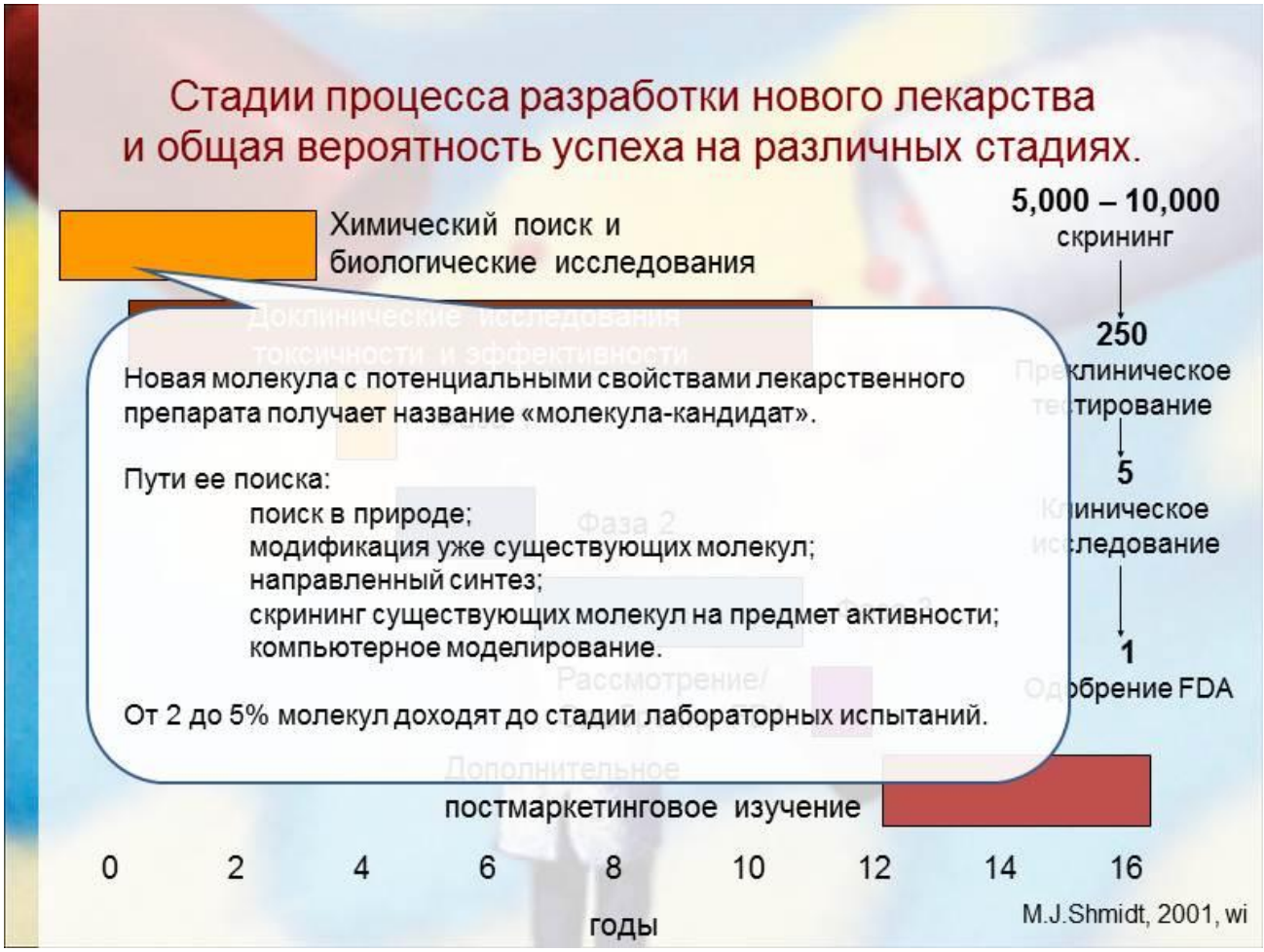
Для того, чтобы создать новое лекарство, требуется:

- 12 лет работы
- До полутора миллиардов долларов
- 600,000 страниц стандартной документации

Стадии процесса разработки нового лекарства и общая вероятность успеха на различных стадиях.



Стадии процесса разработки нового лекарства и общая вероятность успеха на различных стадиях.



Новая молекула с потенциальными свойствами лекарственного препарата получает название «молекула-кандидат».

Пути ее поиска:

- поиск в природе;
- модификация уже существующих молекул;
- направленный синтез;
- скрининг существующих молекул на предмет активности;
- компьютерное моделирование.

От 2 до 5% молекул доходят до стадии лабораторных испытаний.

Стадии процесса разработки нового лекарства и общая вероятность успеха на различных стадиях.

Начало процесса патентования молекулы.

Патенты на

- саму молекулу (если ее не существовало в природе);
- способ ее применения;
- способ ее синтеза.

В среднем патентная защита длится до 20 лет.

Стадии процесса разработки нового лекарства и общая вероятность успеха на различных стадиях.

5,000 – 10,000
скрининг

Химический поиск и биологические исследования

250
Доклиническое тестирование

Доклинические исследования токсичности и эффективности

Объект исследования	Модель	Время
Острая токсичность	Крысы, мыши, собаки	1-14 дней
Кратковременная токсичность	Крысы, мыши, собаки или обезьяны	30-90 дней
Длительная токсичность	Крысы, мыши, собаки или обезьяны	6-12 месяцев
Прижизненная канцерогенность	Крысы и мыши	24 месяца
Канцерогенность (механизм)	Клеточные культуры/моделирование in vitro	Дни
Тератогенность	Мыши, крысы, кролики	2 поколения
Фертильность	Сперматозоиды in vitro	Дни
Фертильность и репродуктивное поведение	Крысы и кролики	Дни-месяцы
Физиологический/фармакологический профиль	Крысы, мыши и собаки	Дни
Фармакокинетика (ADME)	Крысы, мыши, собаки или обезьяны	Дни-месяцы

0

Стадии процесса разработки нового лекарства и общая вероятность успеха на различных стадиях.

5,000 – 10,000
скрининг

Химический поиск и биологические исследования

250
Доклиническое тестирование

Доклинические исследования токсичности и эффективности

Фаза 1

Цель – изучение основных фармакокинетических и фармакодинамических свойств, безопасности.

Обследуемый контингент – здоровые добровольцы (за исключением случаев исследования цитостатиков и некоторых противовирусных препаратов, а также изучения фармакокинетики и безопасности у пациентов с патологией печени и почек).

Количество добровольцев/пациентов – 80-200.

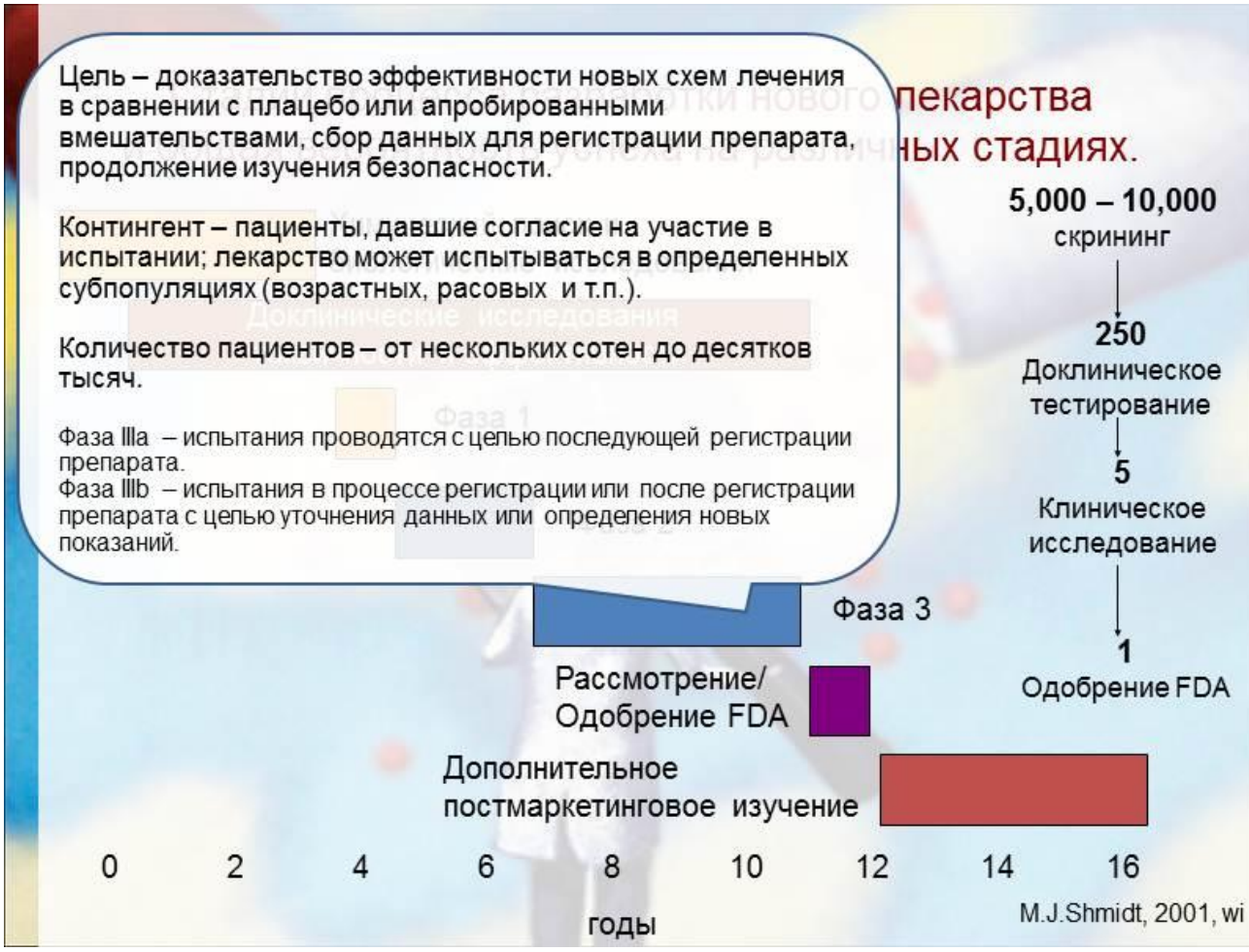
Иногда, до начала фазы I проводятся испытания микродоз (в 100 – 1000 раз ниже, чем планируется использовать в дальнейшем – фаза 0.

0 2

годы

M.J.Shmidt, 2001, wi

Стадии процесса разработки нового лекарства и общая вероятность успеха на различных стадиях.



Стадии процесса разработки нового лекарства и общая вероятность успеха на различных стадиях.

Перед регистрацией препарата или даже в ее процессе возможен возврат к исследованиям фазы 1.

Это вызвано необходимостью оценки фармакокинетики препарата в специальных популяциях (пациенты с особенностями кинетики препарата)

- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- ожирение;
- полиморфизм ферментов участвующих в метаболизме.

Кроме того, могут проводиться исследования, в которых изучаются особенности кинетики у представителей различных этносов

5,000 – 10,000
скрининг

250
Доклиническое тестирование

5
Клиническое исследование

1
Одобрение FDA

Одобрение FDA

Дополнительное постмаркетинговое изучение

0 2 4 6 8 10 12 14 16

годы

M.J.Shmidt, 2001, wi

Стадии процесса разработки нового лекарства и общая вероятность успеха на различных стадиях.

Фаза 4 – изучение зарегистрированного препарата при его применении зарегистрированным способом по зарегистрированным показаниям.

Цель – получение новых данных об уже зарегистрированном и продаваемом препарате, расширение информации о безопасности и эффективности препарата.

Контингент – пациенты, давшие согласие на участие в испытании.

Количество пациентов – зависит от дизайна исследования и его задач.

5,000 – 10,000
скрининг

250
Доклиническое тестирование

5
Клиническое исследование

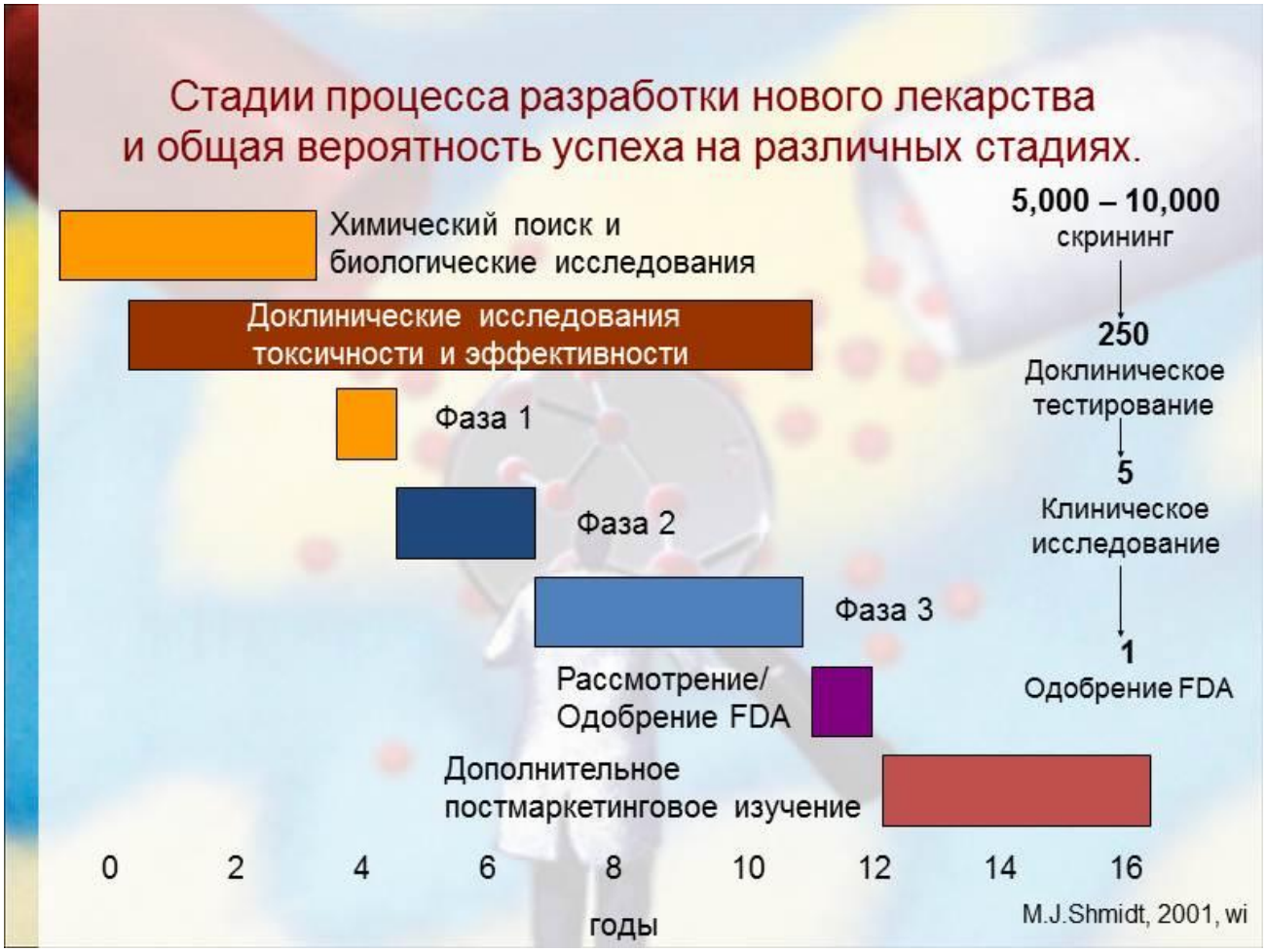
1
Одобрение FDA

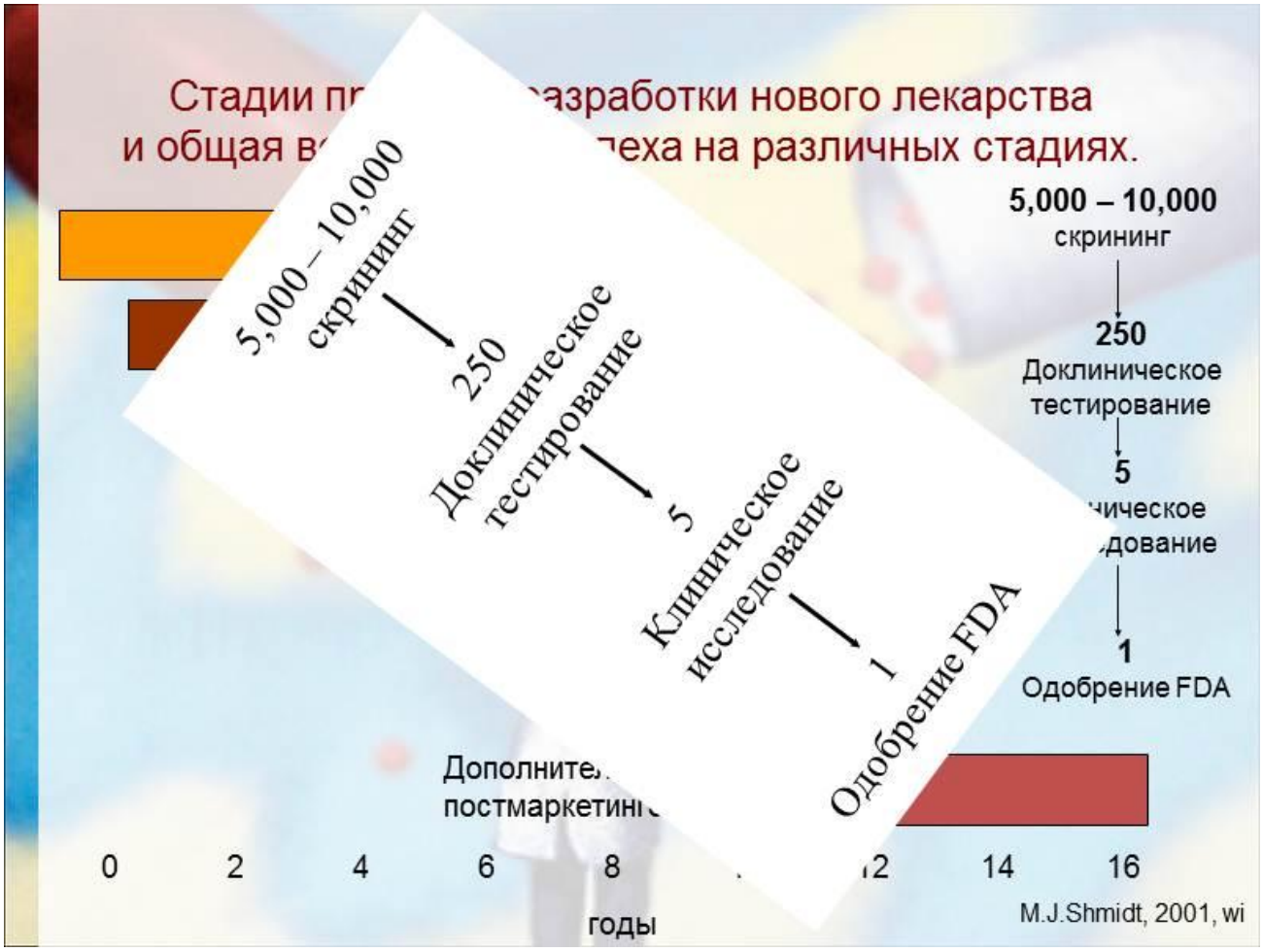
Дополнительное постмаркетинговое изучение

0 2 4 6 8 10 12 14 16

годы

M.J.Shmidt, 2001, wi


Стадии процесса разработки нового лекарства
и общая вероятность успеха на различных стадиях.
Химический поиск и
биологические исследования
Доклинические исследования
токсичности и эффективности
Фаза 1
Фаза 2
Фаза 3
Рассмотрение/
Одобрение FDA
Дополнительное
постмаркетинговое изучение
5,000 – 10,000
скрининг
250
Доклиническое
тестирование
5
Клиническое
исследование
1
Одобрение FDA
0
2
4
6
8
10
12
14
16
годы
M.J.Shmidt, 2001, wi


5,000 – 10,000
скрининг
250
Доклиническое
тестирование
5
Клиническое
исследование
1
Одобрение FDA
0
2
4
6
8
14
16
годы
M.J.Shmidt, 2001, wi

Для того, чтобы создать новое лекарство, требуется:

- 12 лет работы
- До полутора миллиардов долларов
- 600,000 страниц стандартной документации

…И только три лекарства из десяти оказываются коммерчески успешными.

Окончание срока патентной защиты означает возможность появления на рынке дженериковых препаратов.

Generic (генерик, дженерик)

- Препарат-дженерик — это лекарственный препарат, срок действия патентной защиты на который уже закончился, и он не является исключительной собственностью фармацевтической компании, которая его разработала или владела первой лицензией на его продажу.

- Копии - лекарственные препараты, которые представлены на рынках стран со слабой или отсутствующей патентной защитой химических молекул, а отсюда — активных ингредиентов лекарственных средств.

(Policy Relating to Generic Medicines in the OECD. Final report for the European Commission. NERA, S.J. Berwin & Co, YRCR Ltd., December, 1998).

Не путать…

- Контрадиктный препарат – препарат-дженерик, появившийся на рынке с нарушениями законодательства. Факт возможности продажи и использования такого препарата может быть оспорен в судебном порядке.

- Фальсификат – лекарственная форма, не содержащая заявленного вещества, либо приготовленная в ненадлежащих условиях с нарушениями существующих правил контроля производственного процесса.

Дженерик

- содержит то же активное лекарственное вещество (активную субстанцию), что и оригинальный (патентованный) препарат,
- отличается от него вспомогательными веществами (неактивными ингредиентами, наполнителями, консервантами, красителями и др.).
- различия наблюдаются и в самом технологическом процессе производства препаратов-дженериков.

Дженерик

- содержит то же активное лекарственное вещество (активную субстанцию), что и оригинальный (патентованный) препарат,
- но отличается от него вспомогательными веществами (неактивными ингредиентами, наполнителями, консервантами, красителями и др.).
- различия наблюдаются и в самом технологическом процессе производства препаратов-генериков.

Дженерик

- содержит то же активное лекарственное вещество (активную субстанцию), что и оригинальный (патентованный) препарат,
- но отличается от него вспомогательными веществами (неактивными ингредиентами, наполнителями, консервантами, красителями и др.).
- различия наблюдаются и в самом технологическом процессе производства препаратов-генериков.

Эквивалентность.

- Фармацевтическая
  - Одинаковый состав
  - Единый стандарт
- Биологическая
  - Одинаковая доступность
- Терапевтическая
  - Одинаковый эффект
  - Одинаковая безопасность

Лекарственные препараты фармацевтически эквивалентны, если они содержат одни и те же активные субстанции в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме, отвечающие требованиям одних и тех же или сходных стандартов.

EMEA, The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, v. 3C, 1998, pp. 231–244

Фармацевтически эквивалентные лекарственные препараты содержат одинаковые активные ингредиенты в одинаковой лекарственной форме, предназначены для одного способа введения и являются идентичными по силе действия или концентрации (активных веществ).

FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20th Edition, 2000

Лекарственные препараты фармацевтически эквивалентны, если они содержат одни и те же активные субстанции в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме, отвечающие требованиям одних и тех же или сходных стандартов.

EMEA, The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, v. 3C, 1998, pp. 231–244

Фармацевтически эквивалентные лекарственные препараты содержат одинаковые активные ингредиенты в одинаковой лекарственной форме, предназначены для одного способа введения и являются идентичными по силе действия или концентрации (активных веществ).

FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20th Edition, 2000

Два лекарственных препарата считаются биоэквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны, имеют одинаковую биодоступность и после назначения в одинаковой дозе являются сходными, обеспечивая должную эффективность и безопасность (WHO).

Два лекарственных препарата биоэквивалентны, если они фармацевтически эквивалентны или альтернативны и если их биодоступность (скорость и степень всасывания) после введения в одинаковой молярной дозе сходна в такой степени, что их эффективность и безопасность в основном одинаковы.

EMEA, The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, v. 3C, 1998, pp. 231–244

Биоэквивалентные лекарственные препараты — это фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые имеют сравнимую биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях.

FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20th Edition, 2000

Два лекарственных препарата биоэквивалентны, если они фармацевтически эквивалентны или альтернативны и если их биодоступность (скорость и степень всасывания) после введения в одинаковой молярной дозе сходна в такой степени, что их эффективность и безопасность в основном одинаковы.

EMEA, The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, v. 3C, 1998, pp. 231–244

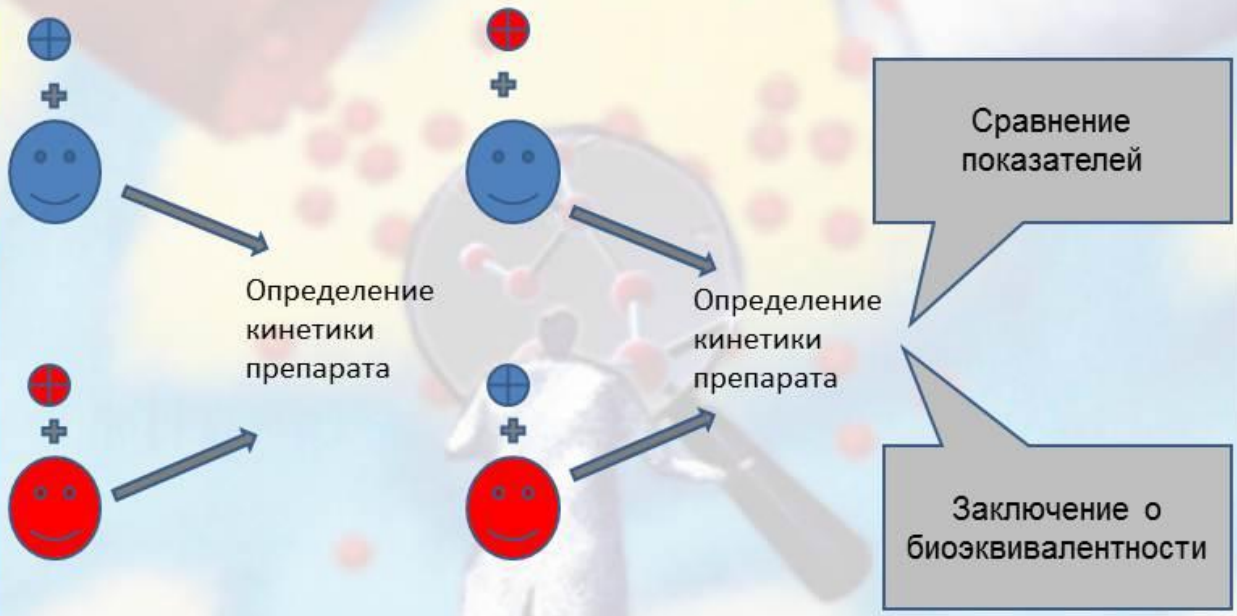
Биоэквивалентные лекарственные препараты — это фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые имеют сравнимую биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях.

FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20th Edition, 2000

Из правил регистрации дженериков

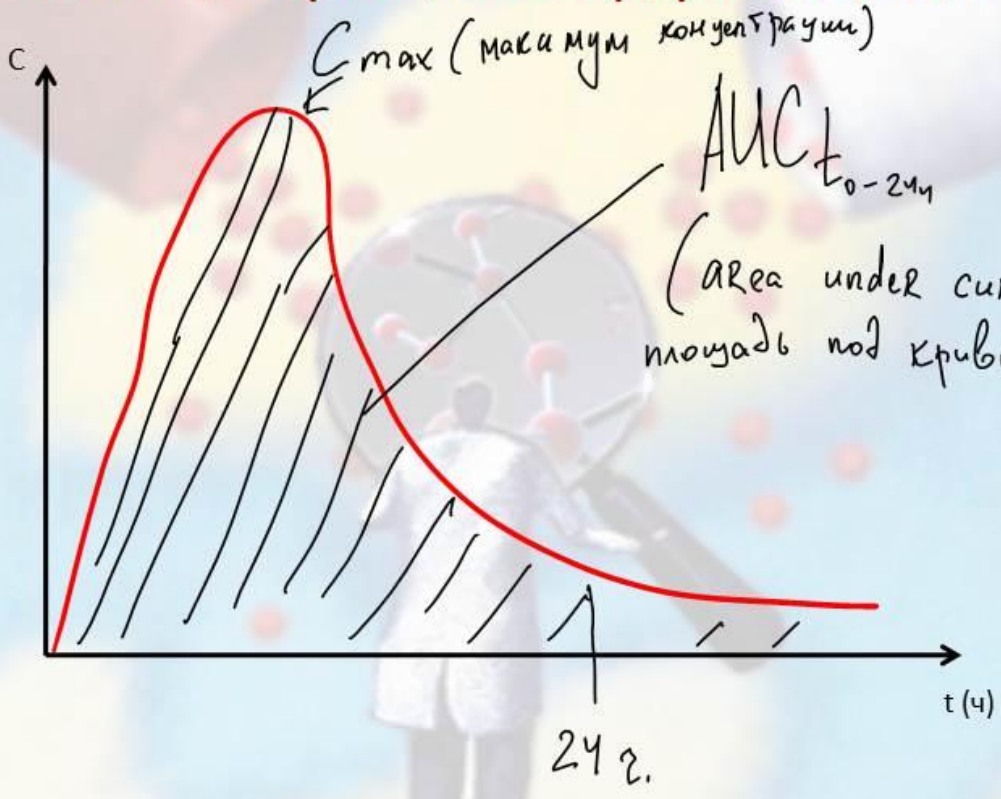
- Эквивалентность препаратов подтверждается их фармацевтической эквивалентностью (идентичность молекулы, биодоступность, концентрация в крови, период выведения)
- Препарат считается биоэквивалентным оригинальному, если 90% средней AUC (площади под фармакокинетической кривой) вещества входит в диапазон от 80% до 125% от средней AUC оригинального препарата
- Подтверждение терапевтической эквивалентности лекарственного препарата (эффективность и безопасность) для регистрации дженерика не обязательно

Исследования на биоэквивалентность («перекрестный дизайн», здоровые добровольцы)

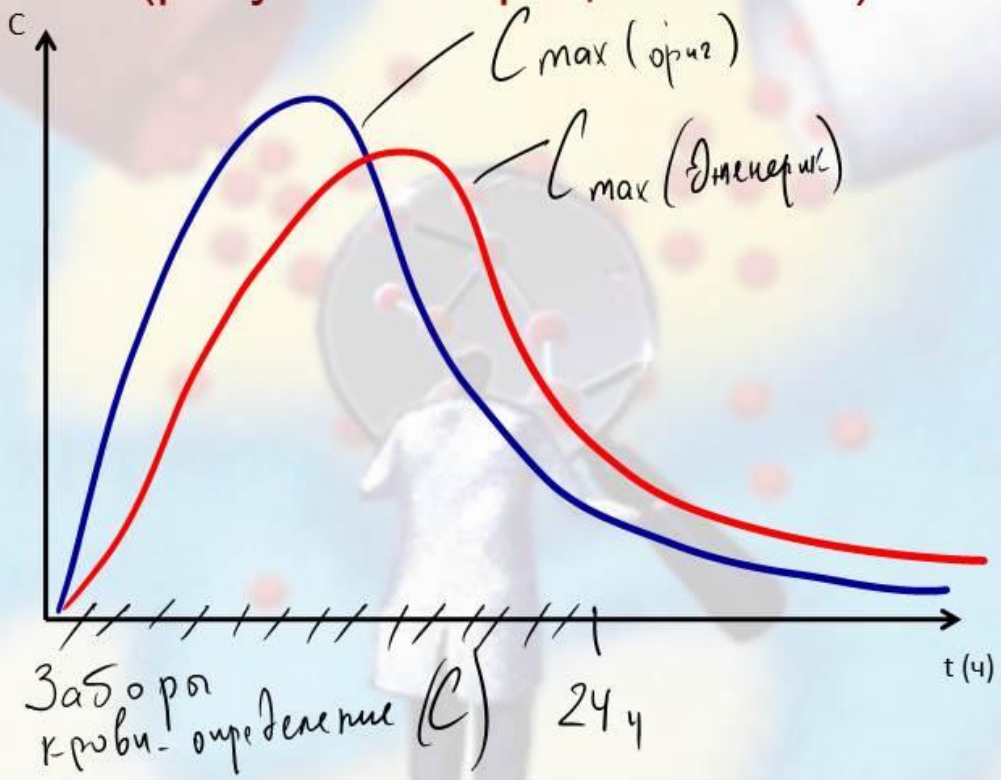


Две группы здоровых добровольцев (по 10-20 человек в каждой). Параллельное дозирование оригинальным препаратом и дженериком. После «периода отмывки» – перекрест.

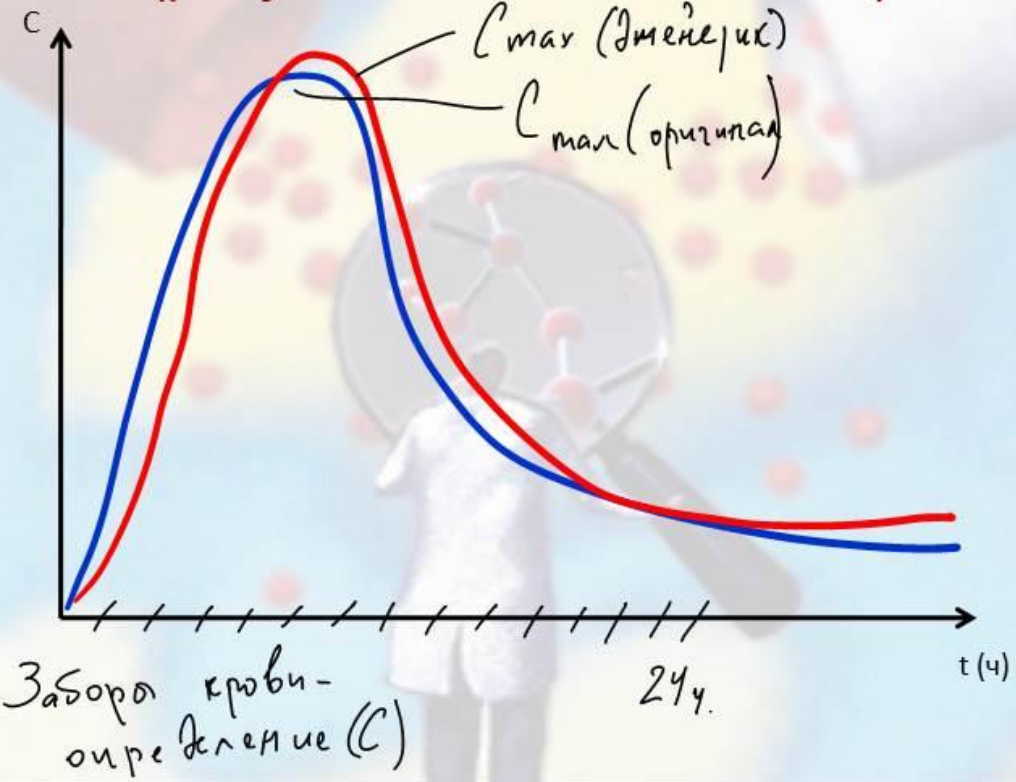
Основные переменные фармакокинетики



Исследование на биоэквивалентность (результат отрицательный).



Исследование на биоэквивалентность (результат положительный).



В качестве препарата сравнения следует использовать соответствующий оригинальный препарат, если он официально зарегистрирован в Российской Федерации, или его аналог, нашедший в Российской Федерации наиболее широкое медицинское применение.

Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. МЗ РФ, 2001.

Список А
300 стандартных лекарств-компараторов

Список В
Препараты, по которым не существует эталонных образцов, а также средства, в отношении которых специальных доказательств эквивалентности может не потребоваться.

Quality Assuranse of Pharmaceuticals: a Compendium of Guidelines and Related Materials, WHO, 1997, Vol.1, pp. 62-104.

В качестве препарата сравнения следует использовать соответствующий оригинальный препарат, если он официально зарегистрирован в Российской Федерации, или его аналог, нашедший в Российской Федерации наиболее широкое медицинское применение.

Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. МЗ РФ, 2001.

Список А
300 стандартных лекарств - компараторов

Список В
Препараты, по которым не существует эталонных образцов, а также средства, в отношении которых специальных доказательств эквивалентности может не потребоваться.

Quality Assuranse of Pharmaceuticals: a Compendium of Guidelines and Related Materials, WHO, 1997, Vol.1, pp. 62-104.

- В качестве препарата сравнения в идеале должен использоваться оригинальный препарат.

- При сравнении одного дженерика с другим возможно «накопление ошибок» – эффект «испорченного телефона».

Лекарственный препарат терапевтически эквивалентен другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию или лекарственное вещество и, по результатам клинических исследований, обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность уже установлены.

The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, v. 3C, 1998, pp. 231–244

Терапевтически эквивалентными лекарственные препараты могут считаться только в том случае, если они фармацевтически эквивалентны и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при введении пациентам в соответствии с указаниями на этикетке.

FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20th Edition, 2000

Лекарственный препарат терапевтически эквивалентен другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию или лекарственное вещество и, по результатам клинических исследований, обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность уже установлены.

The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, v. 3C, 1998, pp. 231–244

Терапевтически эквивалентными лекарственные препараты могут считаться только в том случае, если они фармацевтически эквивалентны и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при введении пациентам в соответствии с указаниями на этикетке.

FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20th Edition, 2000

Терапевтическая эквивалентность

- Модель не отличается от оригинала в том случае, если ее сложность соответствует сложности оригинала
  - Для того, чтобы воспроизвести результаты исследований, проведенных с оригинальным препаратом потребуется, как минимум, не меньшее количество пациентов (до десятка тысяч)
  - Доказательство «полной идентичности» препаратов требует бесконечного количества наблюдений
- Двойной слепой метод неэффективен при доказательстве гипотезы «не хуже»
  - При желании доказать гипотезу о том, что препараты равны не требуется знать идентичность каждого из ослепленных средств – достаточно просто поставить между ними знак равенства.

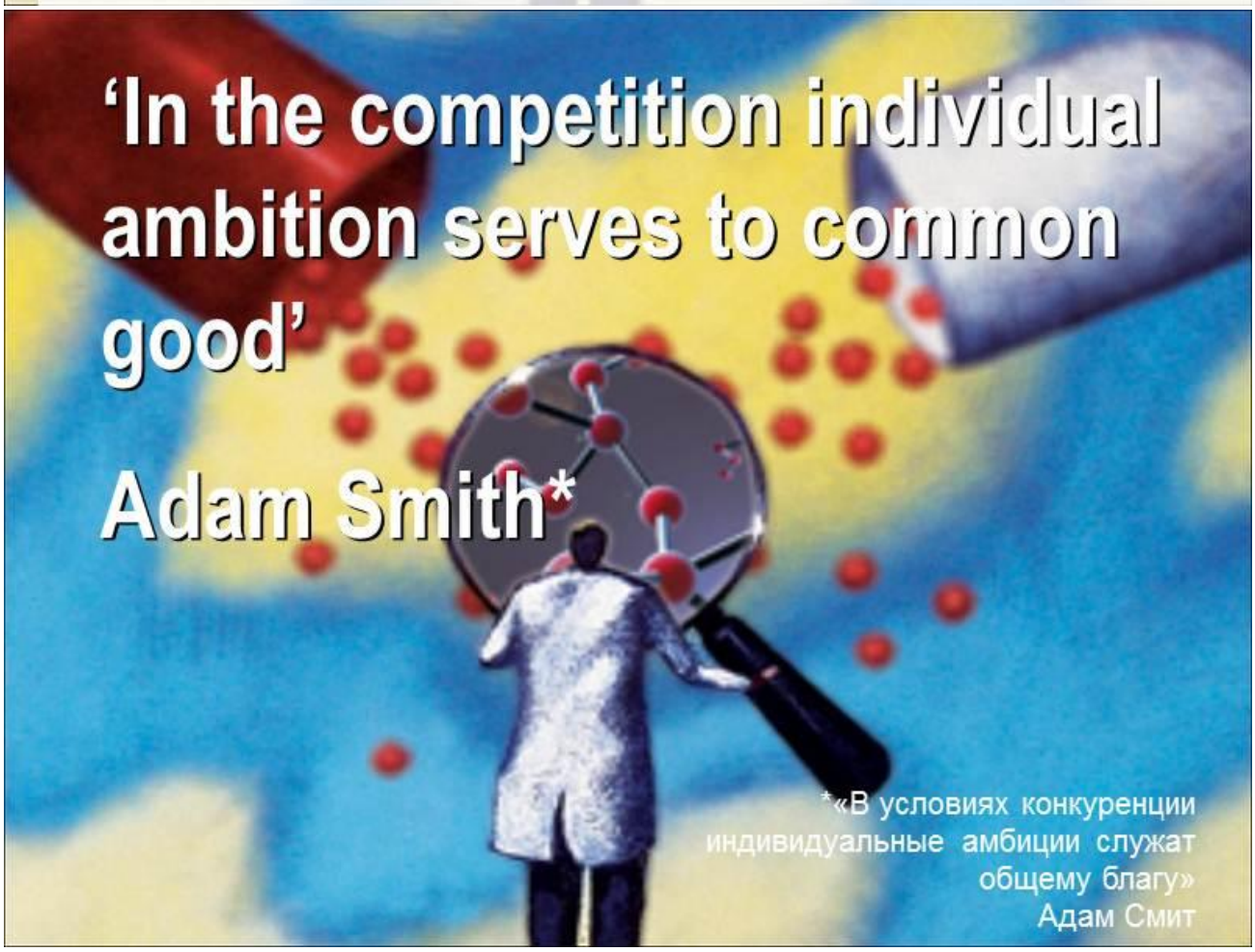
Дженерики (pros et contras)

Преимущества

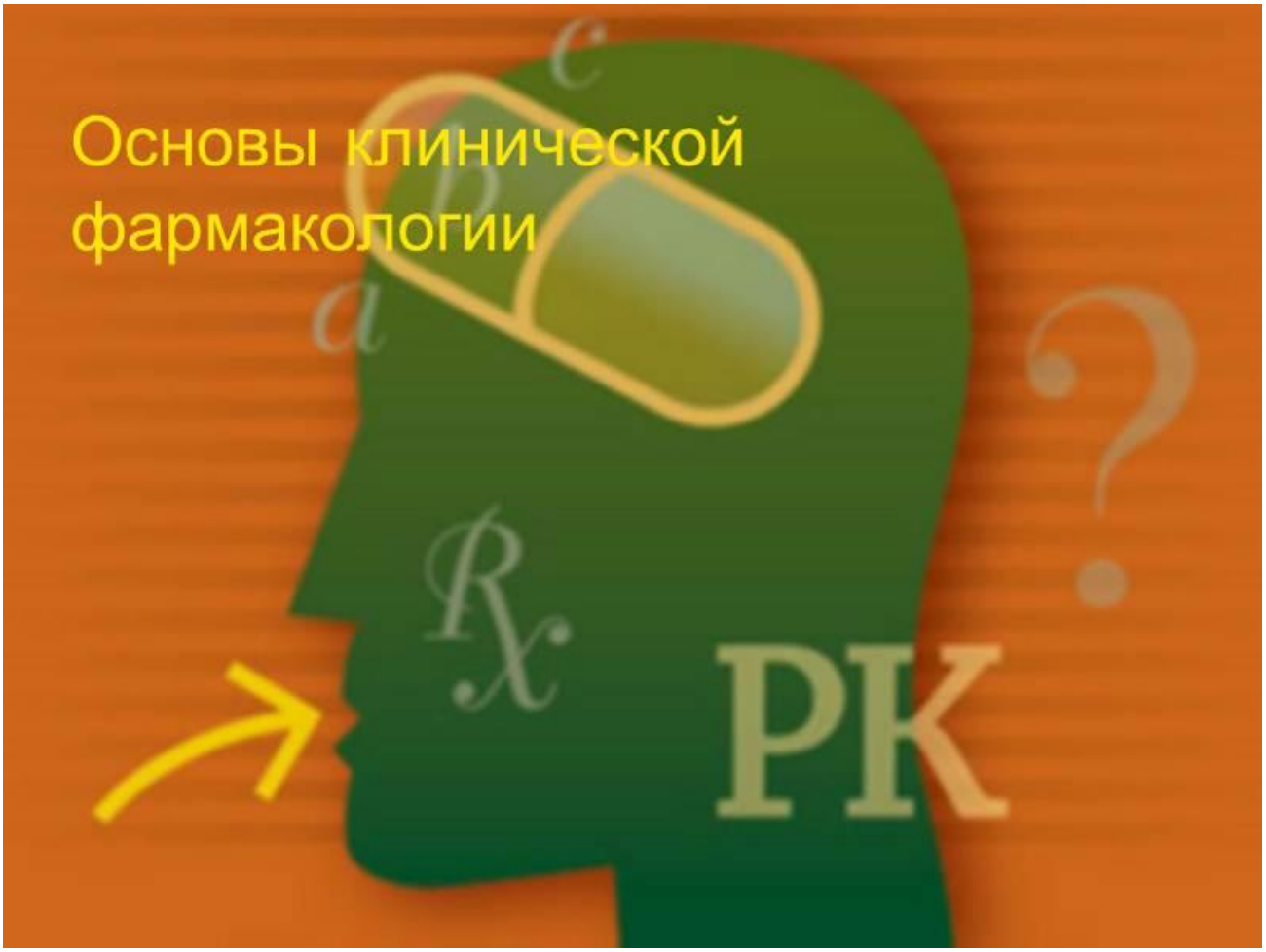
- Относительная дешевизна/большая доступность
- Вклад в развитие «национальных» систем здравоохранения - снижение зависимости от импорта
- Стимулирование разработчиков оригинальных препаратов к поиску новых лекарств

Проблемы

- Неуверенность в качестве
- Допустимый разброс концентраций
- Невозможность прямого переноса данных клинических исследований
- Эффект «испорченного телефона» при использовании в качестве компаратора другого дженерика



3. **Основы клинической фармакологии.**

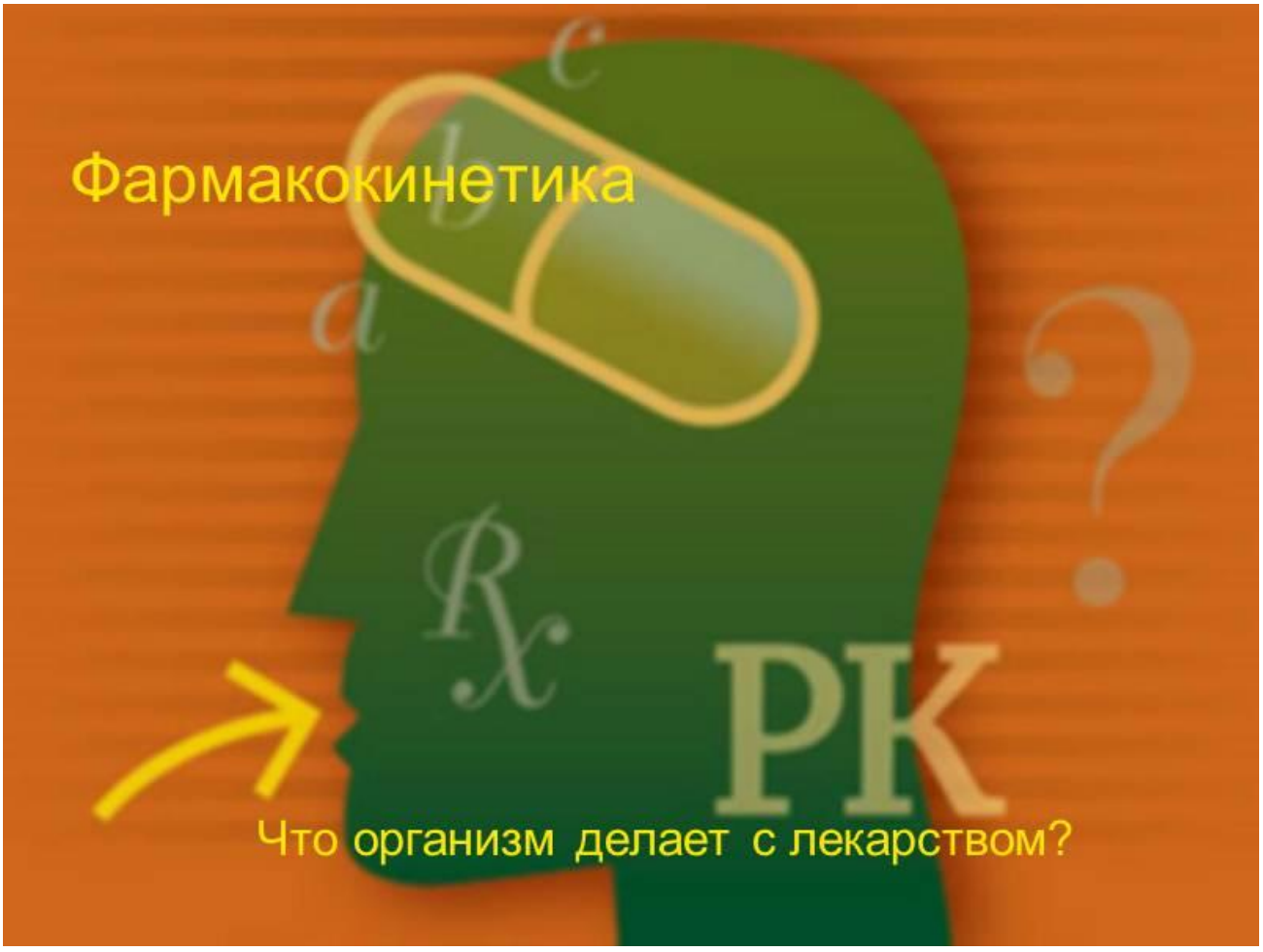


Рассматриваемые вопросы

- Что происходит в организме с лекарством?
- Что стоит за «фармакокинетическими параметрами», приводимыми в справочниках?
- Как лекарства взаимодействуют друг с другом и с пищей?
- Как лекарства влияют на организм?
- Каковы общие принципы описания действия лекарств?

Итоги обучения

- Представления об основах фармакокинетики (всасывание-распределение-метаболизм-элиминация).
- Понимание значения основных параметров, с помощью которых описывается кинетика лекарств.
- Понимание путей метаболизма препарата в организме.
- Выработка основ методологии оценки возможных взаимодействий лекарств.
- Понимание основных механизмов взаимодействия препарата и организма.
- Оценка предполагаемого соотношения «доза/сила ответа»



Фармакокинетика

- (Высвобождение)
  - Отделение активного компонента лекарственного вещества от носителя
- Абсорбция
  - всасывание
- Дистрибуция
  - Распределение активного вещества в организме
- Метаболизм
  - Превращения активного вещества
- Элиминация
  - Выведение различными выделительными системами

Пути введения лекарств

- Энтеральный
  - оральный
  - в кишечник с помощью зондов или фистул
  - сублингвальный
  - ректальный
- Парентеральный
  - внутрисосудистый
  - подкожный
  - внутримышечный
  - аппликационный
  - ингаляционный

Абсорбция (влияние еды)

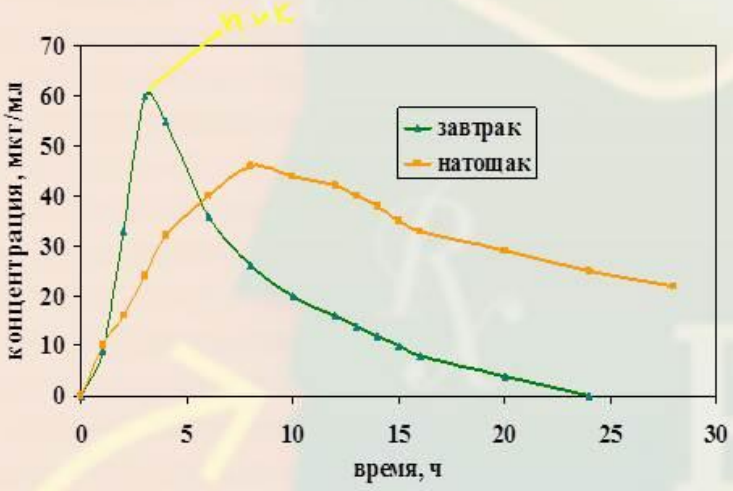
Ухудшает

- Связывание с пищевым комком
- Задержка в желудке
- Влияние кислой среды

Улучшает

- Повышенный кровоток в желудочно-кишечном тракте
- Растворение в жирах (для липофильных молекул)

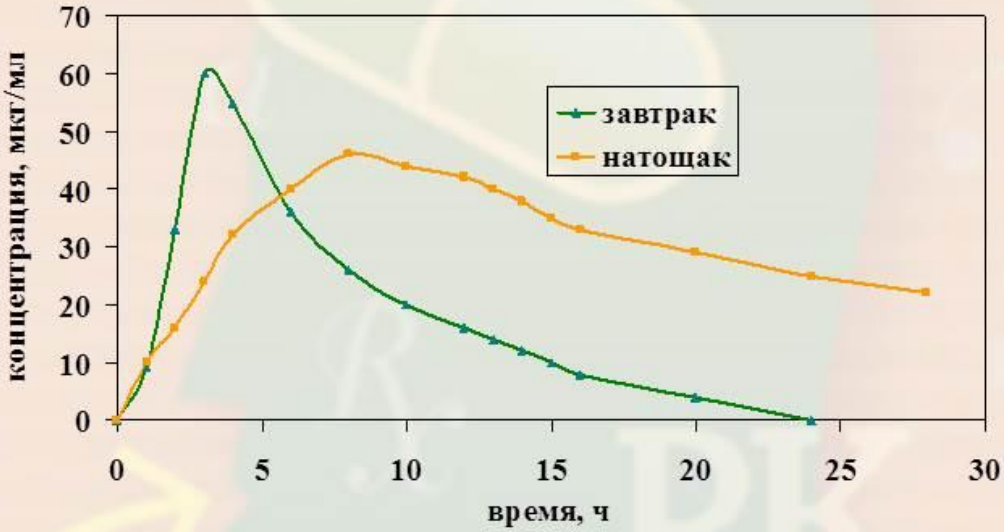
Изучение «эффекта еды» (изучение кинетики лекарства у одного и того же здорового добровольца при приеме натощак и после тестового завтрака)



Жирный завтрак:

- Яичница из 2 яиц
- 2 ломтика бекона
- 2 тоста с маслом
- 120 грамм картофельного пюре
- 250 мл молока
- 1000 кал, 50 % из жира

Изучение «эффекта еды»



Пиковая концентрация после жирного завтрака говорит о липофильности препарата (растворимости препарата в жирах).

Абсорбция (факторы воздействия)

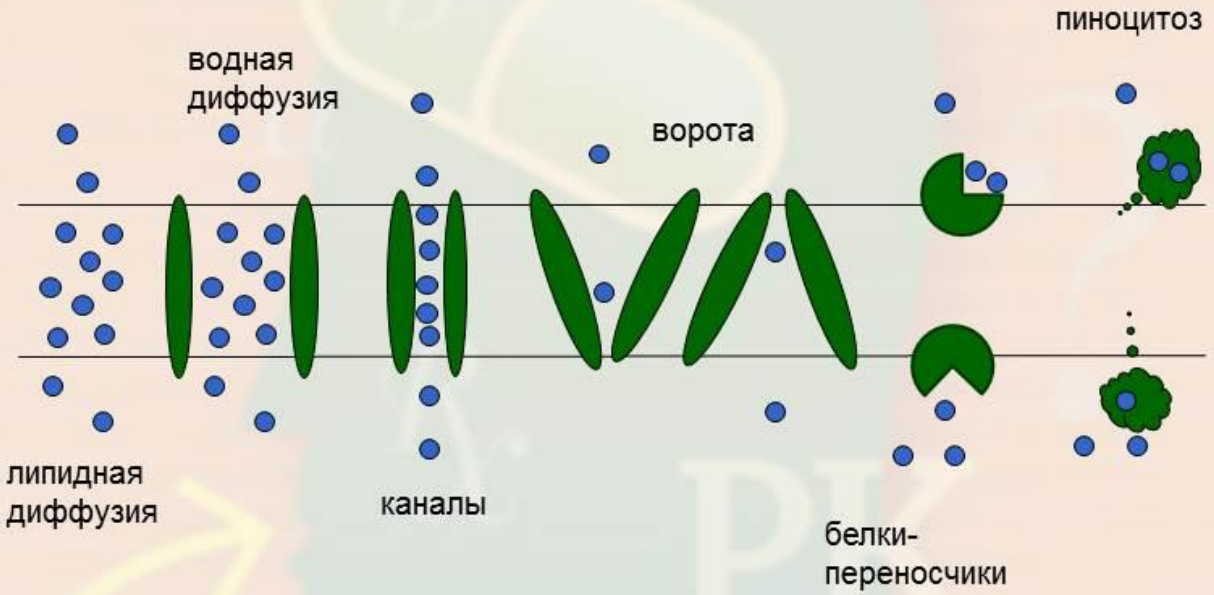
Лекарство

- **размер молекулы**
  - Меньше - лучше
- **Липо-/гидрофильность**
  - Липофильные молекулы лучше проходят через мембраны
- **Полярность**
  - Полярные молекулы гидрофильны, т.е. хуже проходят через мембраны
- **pH**
  - Кислоты лучше всасываются из кислой среды, основания – из основной

Организм

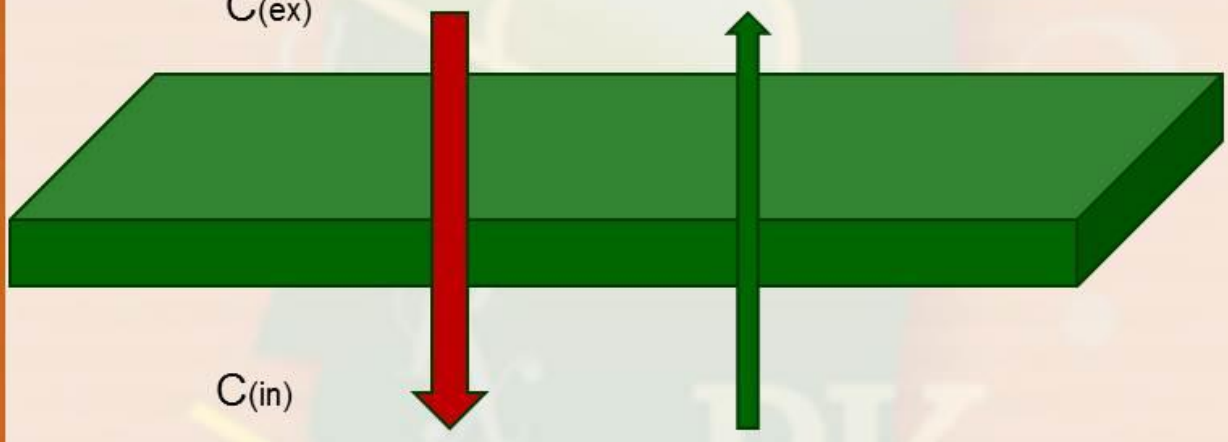
- **площадь всасывающей поверхности**
  - Больше площадь – быстрее всасывание
- **pH среды**
  - Основные среды накапливают кислотные лекарства и наоборот
- **степень гидратации**
  - Лучше гидратация – быстрее растворение и всасывание
- **состояние микроциркуляции**
  - Нарушения микроциркуляции замедляют всасывание

Абсорбция



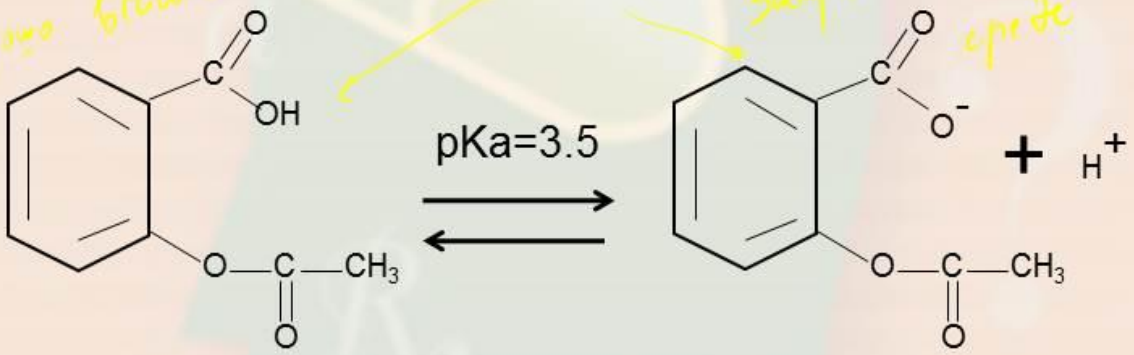
Диффузия молекул сквозь мембрану (закон Фика)

$$N = \Delta C S k / l$$



Количество молекул, проходящих через мембрану за единицу времени пропорционально градиенту концентрации, площади мембраны и обратно пропорционально толщине мембраны, а также зависит от коэффициента проницаемости, определяемого свойствами мембраны и свойствами молекулы.

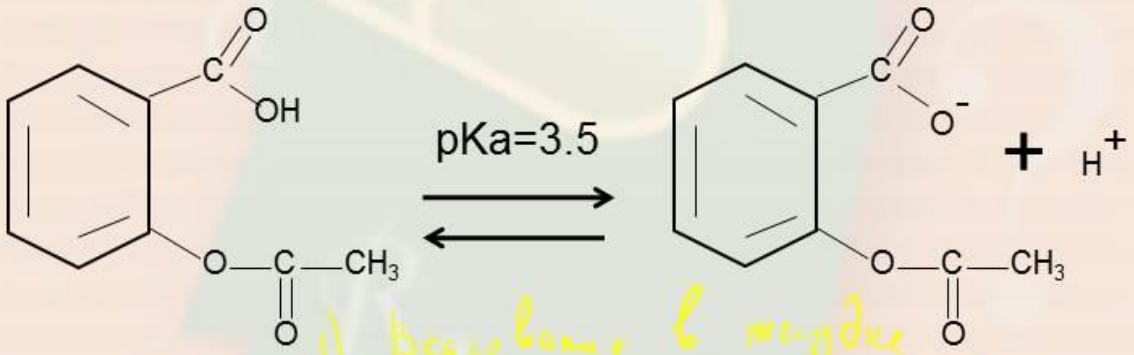
Ионизация
(влияние на всасывание и распределение)



$pKa - pH = \lg \frac{[RH]}{[R^-][H^+]}$ (уравнение Гендерссона-Гессельбаха)

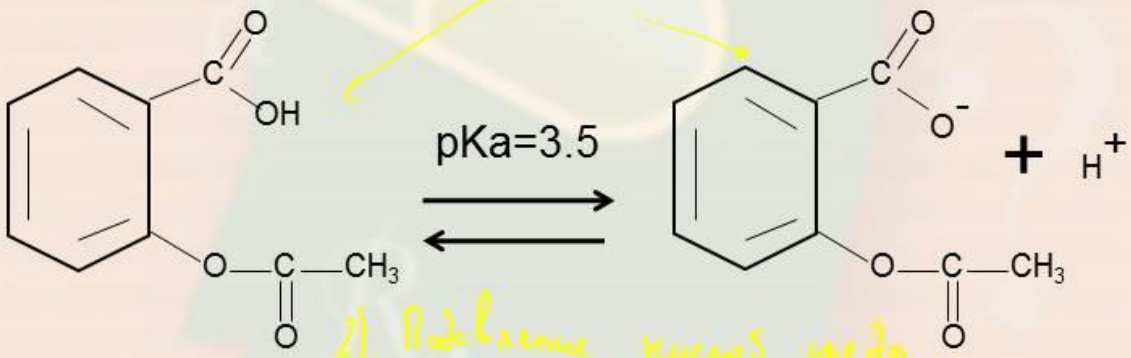
pKa=pH при $[RH] = [R^-][H^+]$ pKa – pH среды, при котором диссоциирует половина молекул.

Ионизация
(влияние на всасывание и распределение)



$pKa - pH = \lg \frac{[RH]}{[R^-][H^+]}$

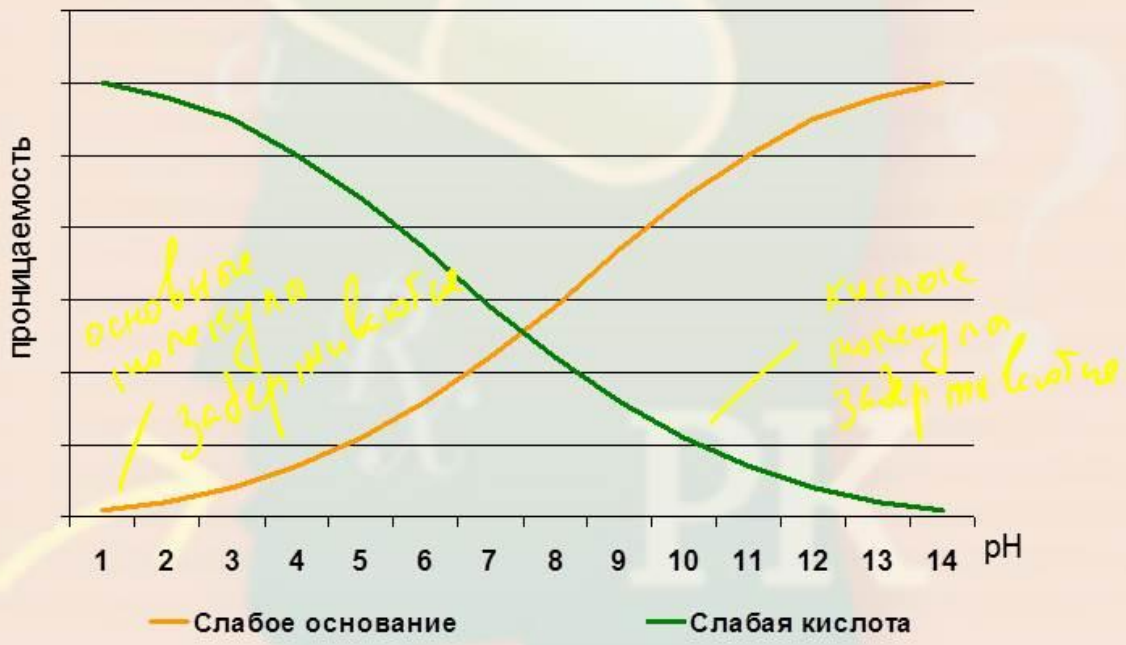
Ионизация
(влияние на всасывание и распределение)



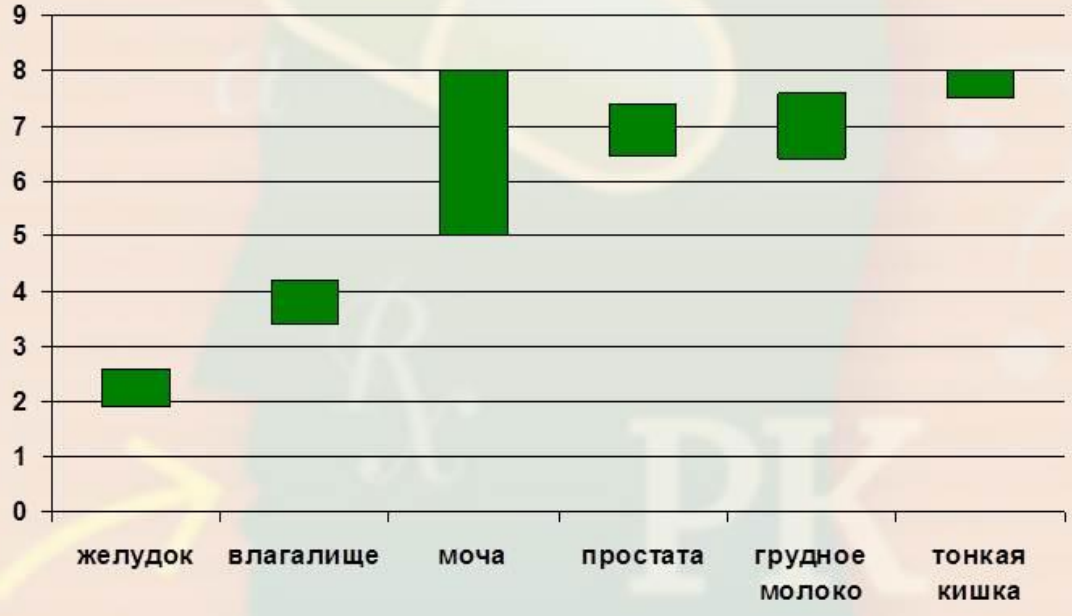
$$pKa-pH = \lg \frac{[RH]}{[R^-][H^+]}$$

pH среды и всасывание
(феномен буферной ловушки)

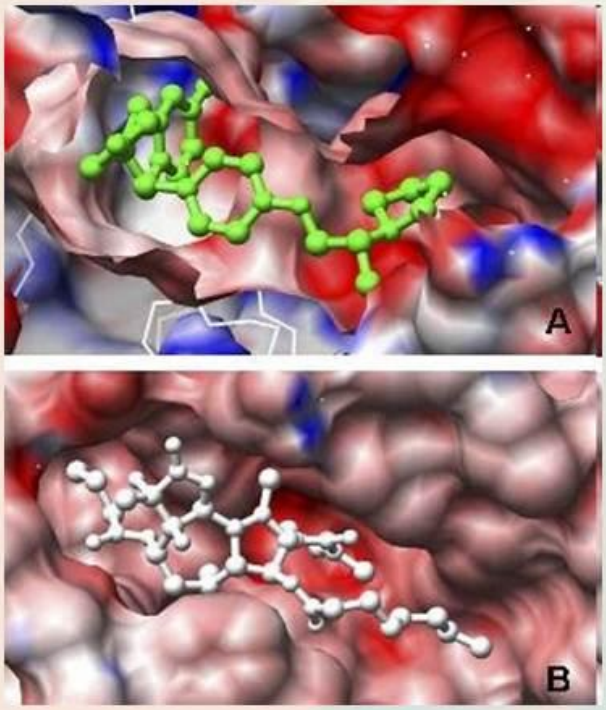
pH среды и всасывание (феномен буферной ловушки)



pH сред организма



Связывание с белками плазмы



- **Кислые и нейтральные**
  - альбумины
- **Слабые основания**
  - глобулины
  - липопротеиды
  - α1-кислый гликопротеид
  - форменные элементы крови
- *Связанное с белком лекарство неактивно так как не может связаться с мишенью или проникнуть внутрь клетки*

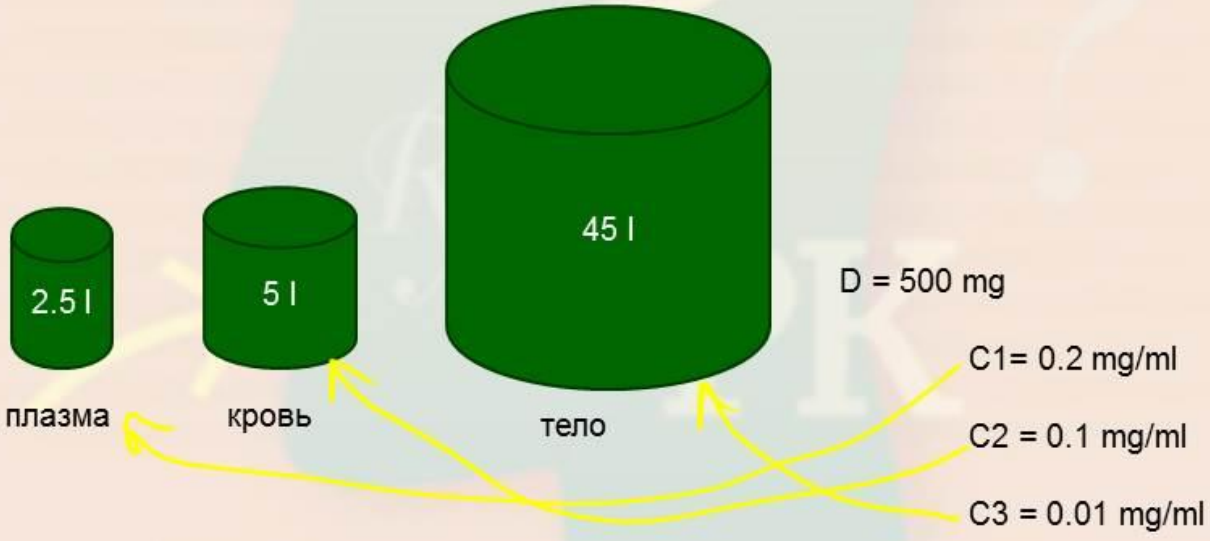
Объем псевдоразведения (Vd)

$Vd = D/Cs$

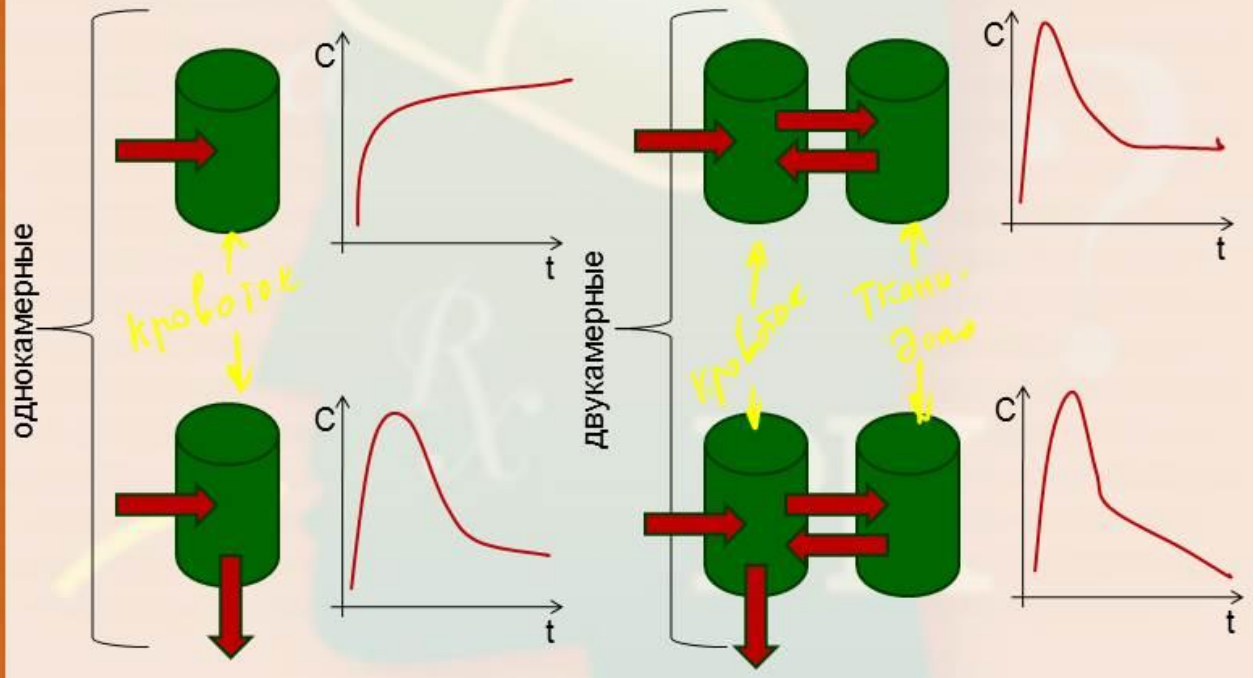
D – доза
Cs - концентрация

«Кажущийся объем» - расчетная величина

Отношение введенной дозы к определенной концентрации



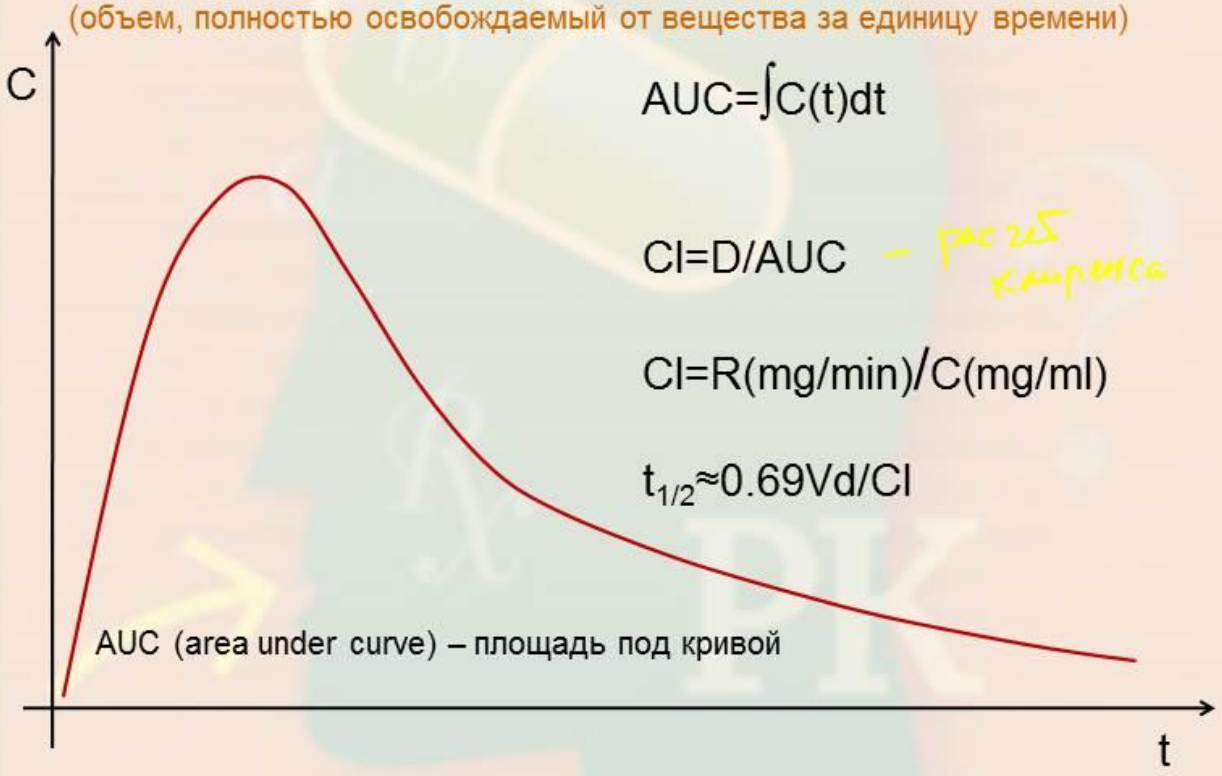
Модели распределения



Кинетика лекарства

Клиренс (Cl)

(объем, полностью освобождаемый от вещества за единицу времени)



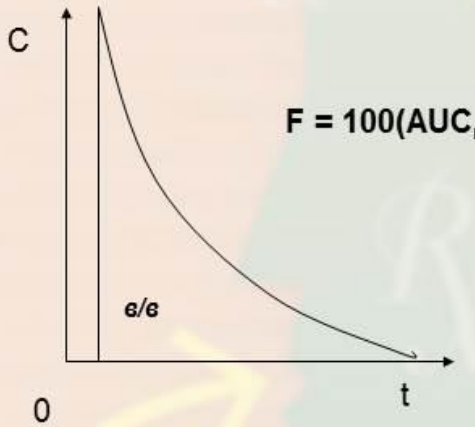
$AUC=\int C(t)dt$

$Cl=D/AUC$

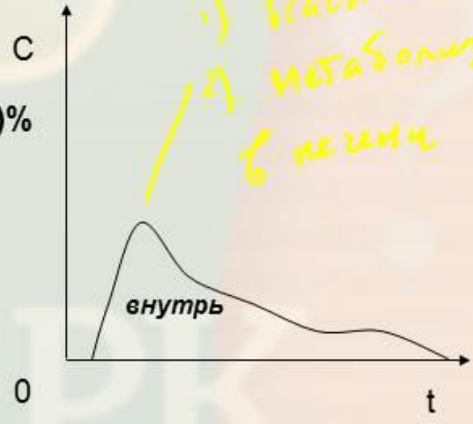
$Cl=R(mg/min)/C(mg/ml)$

$t_{1/2}\approx 0.69Vd/Cl$

Системная биодоступность и эффект первого прохождения



$F = 100(AUC_{внутрь}/AUC_{в/в})\%$



Подбор индивидуальной дозы

1. Выбрать препарат
2. Узнать клиренс и объем псевдоразведения (из справочника)
3. Дать нагрузочную дозу (D=CxVd)
4. Оценить равновесную концентрацию (Css)
5. Пересчитать Vd и Cl (Vd=D/Css)
6. Повторить шаги 3-5.

Биотрансформация

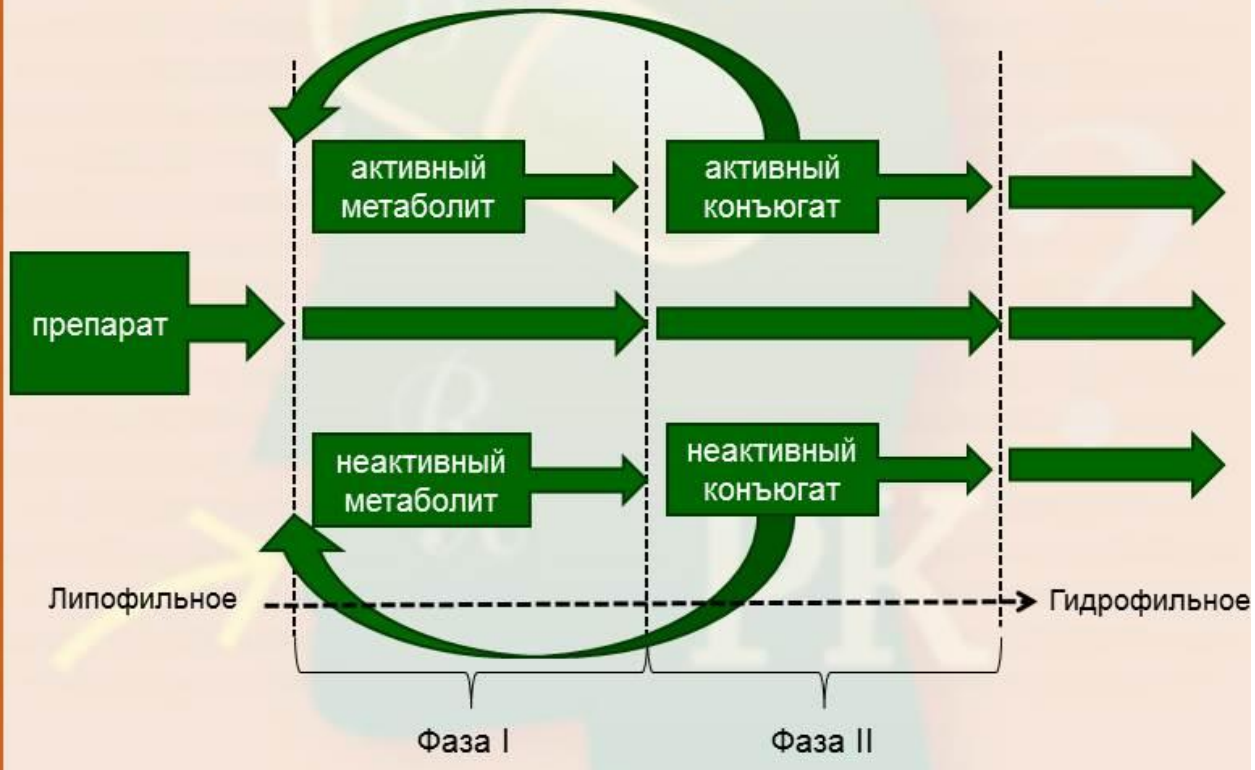
1 фаза

- Химическое превращение веществ
  - Окисление
  - Дезаминирование
  - Ацетилирование
  - ….
- Влияние ферментов
  - Цитохромы CYP450

2 фаза

- Конъюгация
  - Сульфат
  - Глюкуронат
  - …
- Повышение растворимости вещества и его инактивация

Биотрансформация (метаболизм)



Влияние продуктов питания на CYP450/субстраты CYP450

- 1A2 (активация)
  - шашлык
  - курение (смолы, а не никотин)
  - цветная капуста
- 2C9 (ингибирование)
  - Клюква
- 2E1 (активация)
  - Алкоголь
- 3A4
  - Грейпфрут (ингибирование)
  - Зверобой (активация)

- 1A2
  - Кофеин
  - Тамоксифен
  - Парацетамол
  - Варфарин
  - Аспирин
- 2C9
  - Целекоксиб
  - Ибупрофен
  - Лозартан
  - S-варфарин
- 2E1
  - Парацетамол
- 3A4
  - Парацетамол
  - Амиодарон
  - Диазепам
  - Верапамил
  - Силденафил

Элиминация

- Почки
  - Водорастворимые препараты, их метаболиты и конъюгаты
- Печеночная
  - Препараты, растворимые в желчных кислотах
- Легкие
  - Летучие вещества, небольшие молекулы

Взаимодействие лекарства и организма

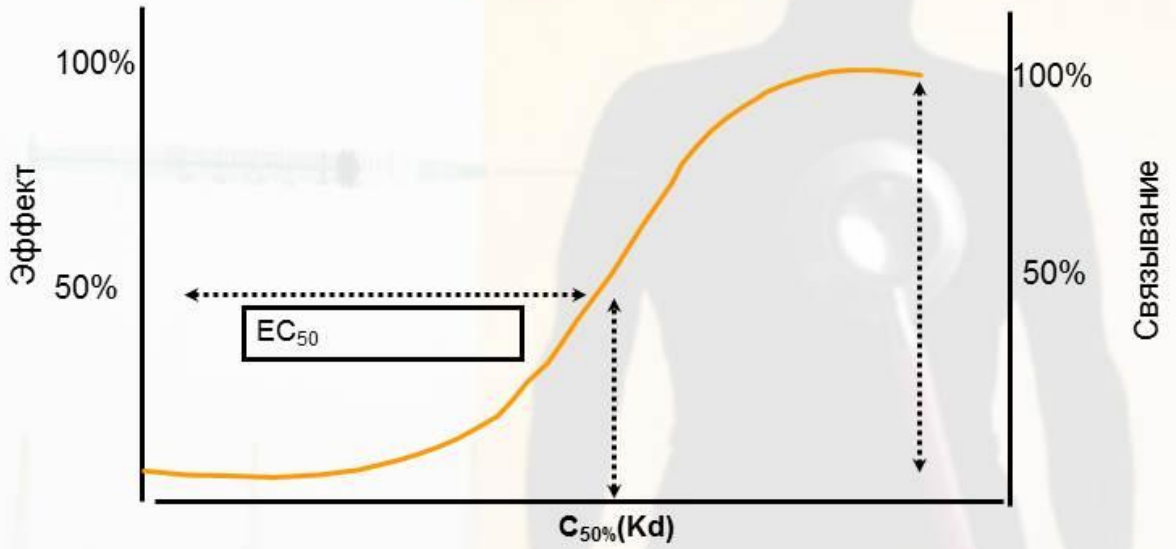
- Биофизическое
  - Модулирование мембранного потенциала
- Биохимическое
  - Изменение конформации макромолекул
- Биологическое
  - Моноклональные антитела
- Нанотехнологическое
  - Искусственные каналы
- Неопределенное
  - Эффект плацебо, эффект гомеопатии

Механизмы действия лекарственных препаратов

- Влияние на рецепторы
- Влияние на активность ферментов
- Влияние на различные компоненты клеточных мембран
- Прямое взаимодействие с химическими соединениями и включение в крупные молекулы
- Нарушение метаболизма в клетках

- Связи
  - Ковалентные
  - Электростатические
  - Гидрофобные

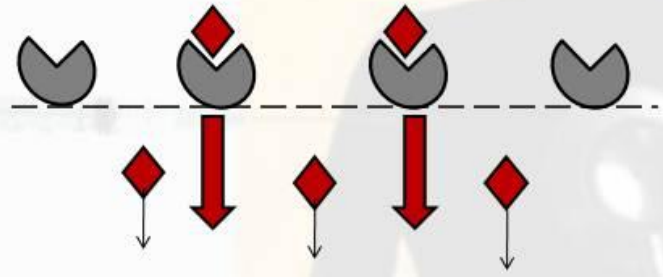
Эффект и связывание с рецепторами

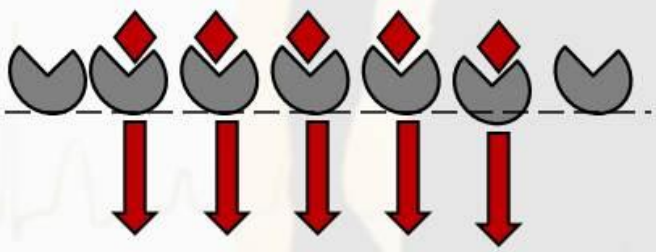


$E_{(C)}=E_{(max)}C/C+C_{50}$ $B_{(C)}=B_{(max)}C/C+k_d$ $B_{(C)}/B_{(max)}=C/C+k_d$

Плотность рецепторов

(эффект может быть разным при одной дозе)





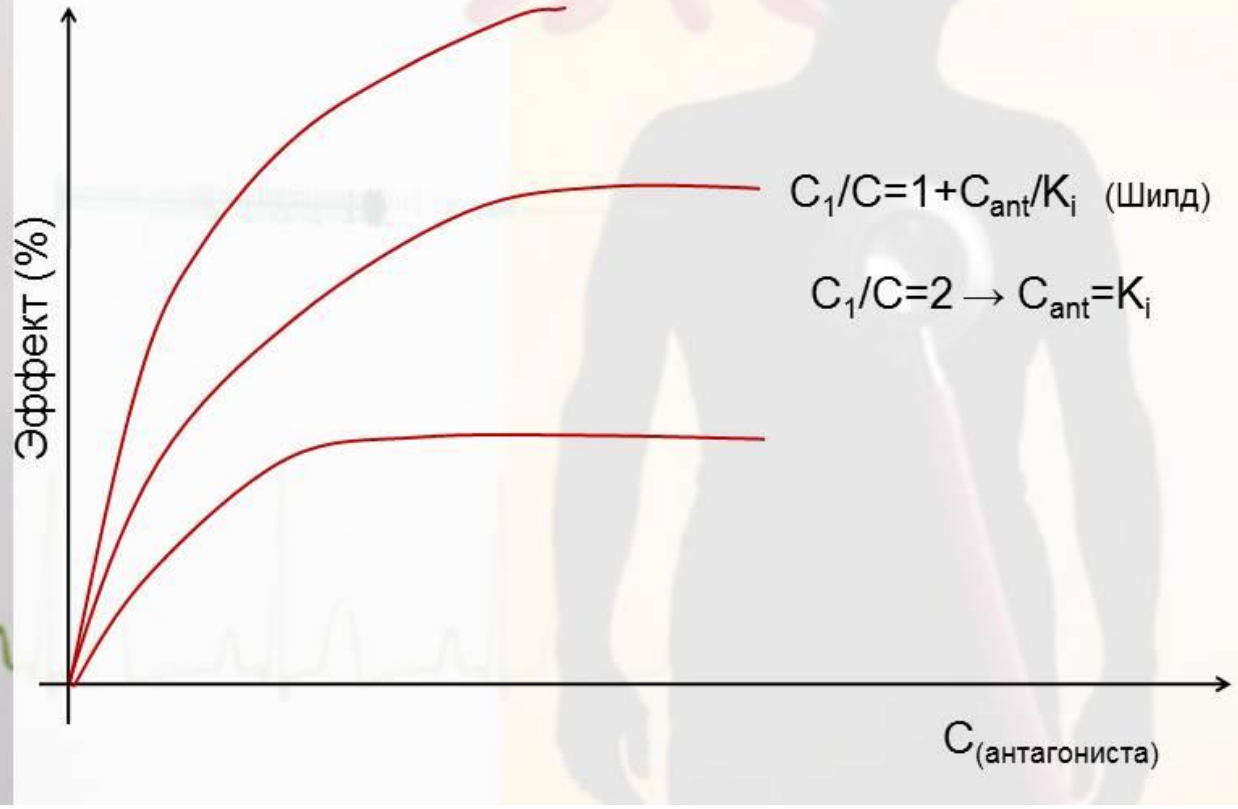
Антагонизм

- Конкурентный
- Неконкурентный
  - Образование связей с рецептором
  - Аллостерическое модулирование

- Частичный
- Полный

- Химический
- Физиологический

Антагонизм



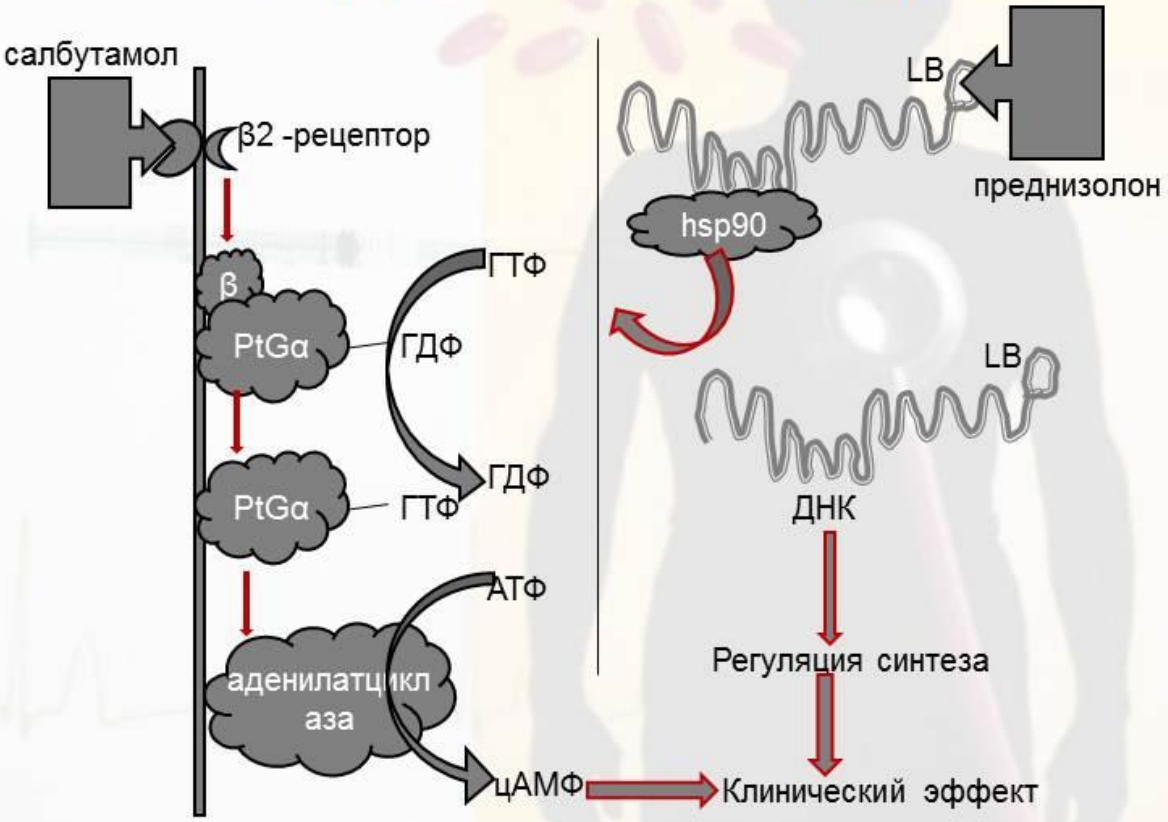
Сигнальные молекулы

- Проходящие сквозь мембрану и связывающиеся с внутриклеточным рецептором
- Связывающиеся с экстрацеллюлярным доменом и активирующие интрацеллюлярный домен
- Тирокиназа-зависимые
- Лиганд ворот ионного канала
- G-протеин зависимые

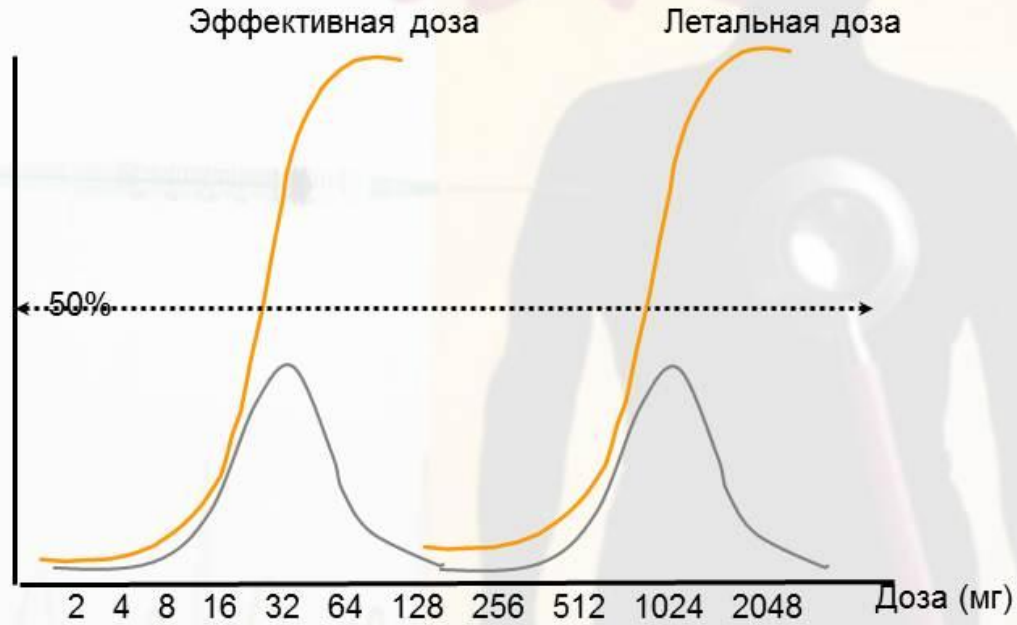
Вторичные мессенджеры

- цАМФ
- цГМФ
- Кальций
- Фосфоинозитины

Вне- и внутриклеточные рецепторы



Лог-нормальное распределение эффекта



Неблагоприятные эффекты терапии

- Побочный эффект
- Ошибка
- Неудача
- Эффект отмены
- Передозировка
- Онкогенез/мутагенез/тератогенез

Побочные эффекты

- Действие на один и тот же рецептор/эффектор
  - Снижение дозы
  - Снижение риска в субпопуляции
  - Два (несколько) препаратов в минимальных эффективных дозах
- Один и тот же рецептор, но в разных тканях/разные пути реализации эффекта
  - Снижение дозы
  - Вспомогательные лекарства
  - Различные пути доставки
- Различные типы рецепторов
  - Разработка новых лекарств
  - Различные пути доставки

Нежелательные эффекты

Тип А

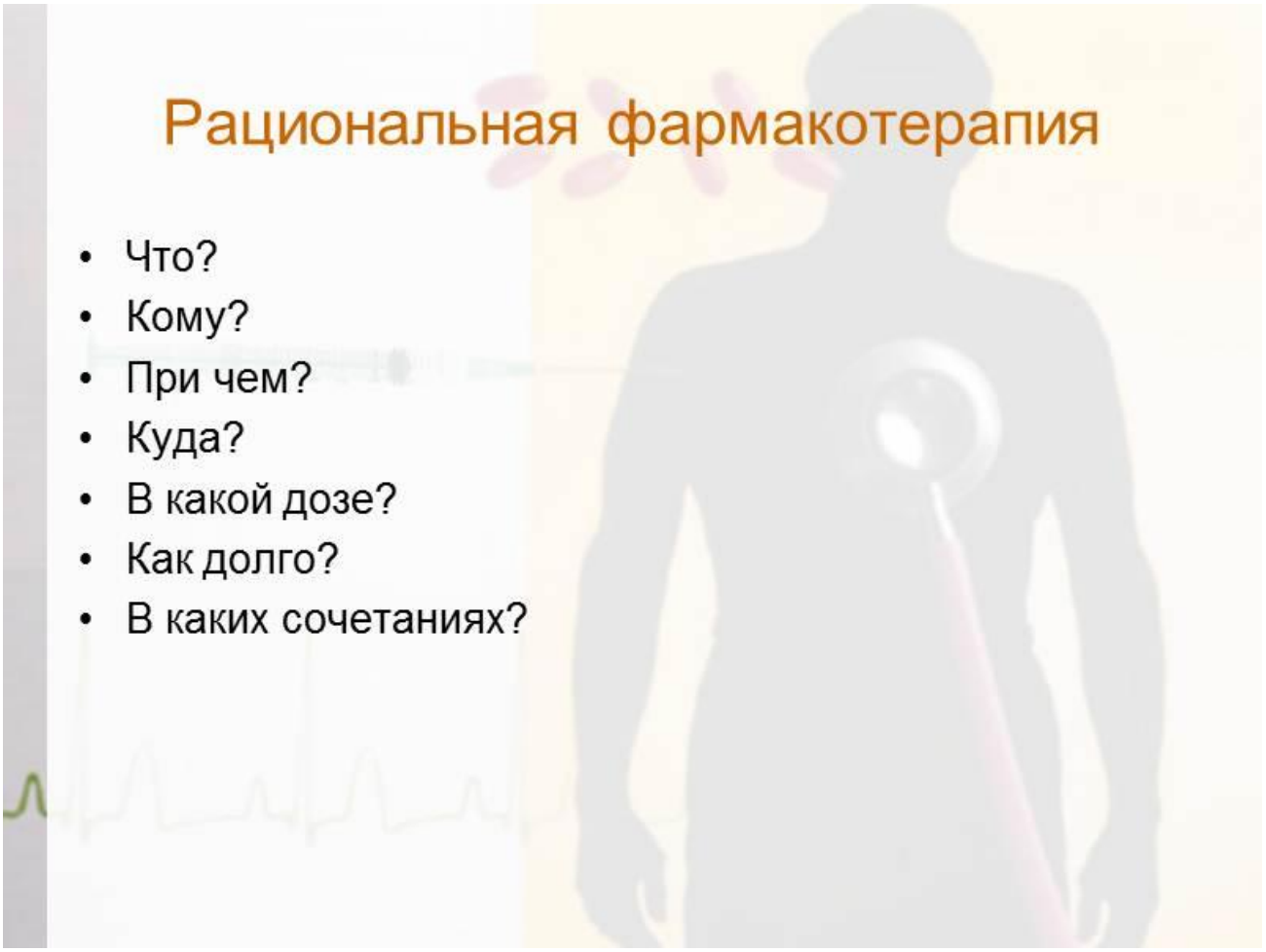
- Фармакологическое действие
- Дозозависимость
- Предсказуемость
- Частота
- Выявляемость в ходе испытаний
- Низкая летальность

Тип В

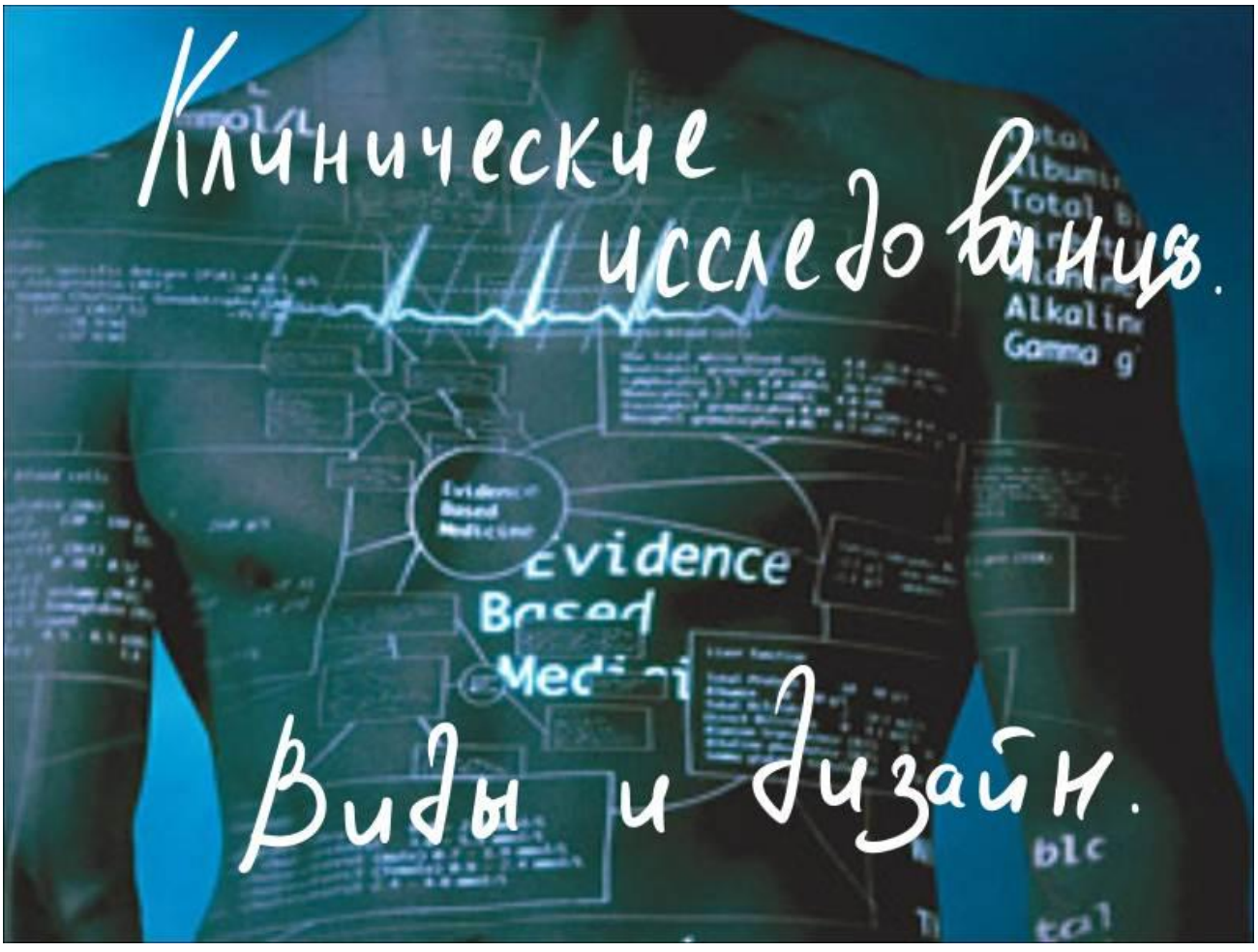
- Аллергия или идиосинкразия
- Отсутствие дозозависимости
- Непредсказуемость
- Редкость
- Иногда выявление только в пострегистрационный период
- Серьезность
- Высокая летальность

ТИПЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ (в зависимости от их механизмов):

- *Фармацевтическое взаимодействие* (химические или физико-химические реакции вне организма);
- *Фармакокинетическое взаимодействие* (изменение концентрации лекарственного вещества);
- *Фармакодинамическое взаимодействие* (на уровне механизма действия);
- *Фармакологическое или физиологическое взаимодействие* (неожиданные эффекты лекарственного средства вследствие изменений каких-либо физиологических функций).



4. **Клинические исследования.**



Рассматриваемые вопросы

- Что такое научная система доказательств?
- Какова градация уровней доказательств?
- Основные виды клинических исследований: обсервационные и экспериментальные.
- Как снизить влияние на окончательные результаты субъективизма исследователя?
- Данным каких исследований можно доверять?

Итоги обучения

- Представление о классификации клинических исследований.
- Понимание основных видов наблюдательных исследований (когортное, случай-контроль, поперечный срез).
- Понимание основных методических приемов, используемых при проведении клинического эксперимента (ослепление, рандомизация, стратификация).
- Понятие о вероятностях ошибок первого и второго рода.
- Оценка качества публикаций.

Система доказательств – общепризнанная альтернатива субъективному мнению авторитетов.

Что мы помним со студенческой скамьи?

- Традиционная система образования предусматривала формальный курс статистики в первом семестре (в рамках преподавания физики).
- Социальная гигиена давала минимум информации, большинство из которой не имело отношения к клинике.
- Эпидемиология воспринималась исключительно как подраздел инфекционных болезней.
- В 50-е – 60-е годы в СССР существовало три «псевдонауки»
  - Генетика
  - Кибернетика
  - Биометрика

«Советские статистические методы являются самыми передовыми, ибо базируются на гениальных трудах Ленина и Сталина. Весь курс статистики должен быть проникнут партийностью, должен быть идейно направленным. Надо дать развернутую критику метафизических реакционных представлений о соотношении необходимого и случайного, критику буржуазной статистики и особенно апологетов капитализма Пирсона, Фишера и других».

Т.Д.Лысенко

Классификация исследований

Наблюдательные (обсервационные, эпидемиологические)

- Метод поперечного среза
- Случай-контроль
- Когортное

Экспериментальные (клинические испытания)

- Эксперимент без группы контроля
- Контролируемый эксперимент
- Проспективный эксперимент

Поперечный срез («cross-sectional study»)

- Оценка того, что происходит в настоящий момент времени
- Позволяет оценить распространенность каких-либо признаков
- Может рассматривать как всю популяцию (сплошное исследование), так и субпопуляцию (выборка)

Описание толпы

Результаты анализа толпы

- Мужчины – 60%
  - Курит – 70%
  - Выпивает
    - Умеренно – 30%
    - Много – 50%
    - Очень много – 15%
    - Не пьет – 5%
      - Закодировано – 2%
      - Язвенники – 2%
      - Спортсмены – 1%
- Женщины – 40%
  - Курит – 45%
  - Выпивает
    - Умеренно – 70%
    - Много – 10%
    - Очень много – 5%
    - Не пьет – 15%
      - Закодировано – 1%
      - Спортсменки – 1%
      - Язвенницы – 1%
      - Беременны – 7%
      - Лактация – 5%

Обсервационные исследования без группы сравнения позволяют ответить на вопросы:

- Кто?
- Что?
- Почему (но только гипотеза)?
- Когда?
- Где?

Но ..... что с того? Поперечные исследования не всегда позволяют сделать выводы.

Выборка

- Чаще всего популяция столь велика, что ее невозможно охватить целиком
- Выборка – часть популяции, которая описана
- Если выборка отражает характер популяции, она называется репрезентативной

Где ошибка?

- Из клетки со 100 крысами выловлены 10.
- Проведено эпидемиологическое исследование с опросом в Интернет.
- Рапространенность приема контрацептивов была определена в клубах «Planeta Finness» и «WorldClass».

Где ошибка?

- Из клетки со 100 крысами выловлены 10
  - Это могли быть самые больные крысы, которые не смогли убежать
  - Это могли быть самые дружелюбные крысы
  - Это могли быть самые любопытные крысы
- Проведено эпидемиологическое исследование с опросом в Интернет
  - Наличие доступа в Интернет отражает
    - Социальный статус
    - Образовательный статус
    - Отвечать на вопросы может не тот человек, за которого он себя выдает
- Распространенность приема контрацептивов была определена в клубах «Planeta Finness» и «WorldClass»
  - Заранее определены
    - Уровень дохода (клубы «премиум-класса»)
    - Стиль жизни
    - Жители крупных городов

Виды выборок

- Рандомизированная выборка
  - Выбор осуществляется случайно
- Стратифицированная выборка
  - Страта – слой; выборка расслоена по каким-либо заранее определенным признакам
- Пропорциональная выборка
  - Представителям тех или иных групп выделяется заранее запланированная доля представительства
- «Удобная» выборка
  - Респонденты, которые легко доступны для контакта в рамках исследования

Виды выборок

- Рандомизированная выборка
  - Случайно выбранные женщины из числа посетивших несколько случайно выбранных консультаций
- Стратифицированная выборка
  - Методы контрацепции
    - Гормональная контрацепция
    - Барьерный метод
    - Внутриматочная спираль
- Пропорциональная выборка
  - Гормональная контрацепция
    - 50% - 18 – 35 лет
    - 50% - 36 – 50 лет
- «Удобная» выборка
  - Женщины, посетившие женскую консультацию ХХ в 2010 году

Обсервационные исследования с группой сравнения

- Одновременно (поперечный срез в нескольких группах)
- В прошлом (случай-контроль)
- В будущем (когортные)

Поперечный срез

- Распространенность (превалентность, *англ.* prevalence)
  - отношение числа лиц, у которых наблюдается изучаемое состояние/воздействует изучаемый фактор к общему числу обследованных
  - доля лиц в популяции (%)

    - *В Оксфорде учится 20000 студенток, 14000 (70%) из них блондинки*
    - *В Кэмбридже учится 10000 студенток, 5000 из которых (50%) блондинки*

    - *Можно сделать вывод: на настоящий (!) момент блондинки предпочитают Оксфорд*

Исследование «случай-контроль»

- Выделяется группа субъектов с определенным признаком (например, заболеванием) – группа «случаев»
- Формируется группа субъектов без этого признака (группа «контроля»)
- По-возможности в остальном группы должны быть сходными
- Ретроспективно проводится анализ отличий, которые могли повлиять на выявленные различия в группе «случаев»

Сопоставимая пара

- Если удается комплектовать группы на основе сопоставимых пар, количество субъектов может быть небольшим
  - Сопоставимая пара – это два субъекта, сходных по нескольким важным с точки зрения исследователя признакам, но расходящиеся по наличию/отсутствию заболевания, вмешательства, воздействия или изучаемого признака

Исследование случай/контроль

Влияние пола при рождении на способность родить ребенка (пример исследования «случай-контроль»)

Пол при рождении
Женский – 20
Мужской- 0

Есть ребенок
(n=20)

Пол при рождении
Женский – 4
Мужской – 16
В дальнейшем 1 сменил пол на женский

Нет ребенка
(n=20)

Влияние пола при рождении на способность родить ребенка (пример исследования «случай-контроль»)

Пол при рождении
Женский – 20
Мужской- 0

Есть ребенок
(n=20)

Результаты наблюдения неопровержимо свидетельствуют: пол при рождении может быть предиктором возможности иметь собственного ребенка.

Пол при рождении
Женский – 4
Мужской – 16
В дальнейшем 1 сменил пол на женский

Нет ребенка
(n=20)

Исследование случай-контроль

- Ретроспективный анализ
  - События, имевшие место в прошлом происходили не на глазах исследователя – приходится доверять другим
- Распространены «ошибки памяти»
  - Оценка безопасности приема лекарств при беременности
    - Матери, у которых родились дети с врожденной патологией склонны вновь и вновь анализировать события, сопровождавшие их беременность, пытаясь выявить причину несчастья
    - Матери, у которых ребенок здоров считают, что все протекало нормально, поэтому склонны забывать многие факты, имевшие место во время беременности
- Трудно подобрать контрольную группу
  - Группа, набранная среди сотрудников
    - Работающие люди априорно более здоровые, чем те, кто обратился к врачу
    - Случайный выбор – трудно склонить людей к сотрудничеству

Проспективные исследования

- Субъектов начинают наблюдать в настоящий момент и прослеживают в течение определенного периода в будущем
  - Исследования без группы сравнения
  - Когортные исследования

Проспективное исследование без группы сравнения

- Заболеваемость (инцидентность, *англ.* incidence)
  - отношение числа лиц, у которых изучаемое состояние/воздействие фактора возникает вновь к общему числу обследованных
  - число или доля лиц в популяции (%)/период наблюдения

    - Данные трех лет наблюдения
    - В Оксфорде учится 20000 студенток, 14000 (70%) из них блондинки, из числа неблондинок в блондинку перекрашивается 2000 (10%) в год
    - В Кэмбридже учится 10000 студенток, 5000 из которых (50%) блондинки, из числа неблондинок в блондинку перекрашивается 500 (5%) в год

    - Можно сделать вывод: в течение трех лет инцидентность перекраски в блондинку в Оксфорде составляла 10% в год, а в Кэмбридже - 5% в год

    - Можно сделать прогноз: брюнеток в Оксфорде скоро не останется

    - Можно дать рекомендации: спрос на краску для волос в Оксфорде будет устойчиво выше; джентльменам, предпочитающим брюнеток лучше учиться в Кэмбридже.

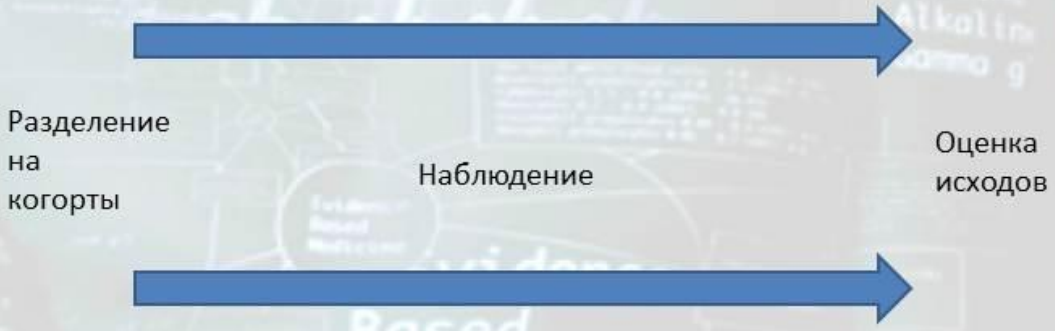
- Когорта (*англ.* cohort) - группа лиц, изначально объединенных каким-либо общим признаком и наблюдаемых в течение определенного периода времени, чтобы проследить, что с ними произойдет в дальнейшем.

- Когортное популяционное исследование (*англ.* cohort study) - исследования, в которых определенная когорта пациентов целенаправленно прослеживается в течение некоторого периода времени

Когортное исследование

- Проспективное
- Меньше риск «ошибки памяти»
- Позволяет подсчитать заболеваемость/подверженность воздействию/частоту наступления события в каждой из когорт

Когортное исследование



Влияние пола при рождении на способность родить ребенка (пример когортного исследования)

Есть ребенок (n=10)

Нет ребенка (n=10)

3 года тщательного наблюдения

Нет ребенка (n=20)

Эксперимент

- Изучение влияния фактора выбранного исследователем на субъект исследования
  - Проводится в контролируемых условиях
  - Предусматривает контроль над силой воздействия
  - Субъекты исследования подвергаются селекции

Общая схема эксперимента по изучению терапевтической активности вмешательства

Экспериментальные исследования (1)

- Контролируемые
  - Группа вмешательства vs группа сравнения
    - Плацебо-контроль
    - Активный контроль
    - Ретроспективный контроль
- Неконтролируемые
  - Описание результатов вмешательства без сравнения

Экспериментальные исследования (2)

- Рандомизированные
  - Случайное решение о помещении пациента в ту или иную группу (жребий)
- Нерандомизированные
  - Отсутствие процедуры жребия

Экспериментальные исследования (3)

- Открытые
  - Идентичность препарата известна
- Ослепленные
  - Простые слепые – в неведении пациент
  - Двойные слепые – в неведении и пациент, и врач
  - Тройные слепые – в неведении пациент, врач и статистик

А и Б сидели на трубе
Что лучше А или Б?

Рассмотрим варианты:

1) А лучше Б.
2) Б лучше А
3) А и Б равны

В тот момент, когда удается понять,
что такое А, а что такое Б,
а также ТО, что мы планируем получить
в результате их сравнения,
появляется на свет

исходная гипотеза

ДППД vs ДДПП

- Давай подумаем, потом делай!
- Давай-делай, потом подумаем.

Протокол эксперимента – документ, который разрабатывается до начала работы, содержащий в себе научные предпосылки; описание хода эксперимента; описание планирующихся методик анализа.

Структура исследования

- Цель
  - На какие вопросы должно исследование ответить.
- Значимость
  - А надо ли на них отвечать.
  - А может ответы уже есть.
- План
  - Дизайн
  - Сроки
  - Как все будет происходить?
  - Сколько это продлится?
- Субъекты исследования
  - Критерии включения/исключения
  - План отбора пациентов
  - Кого обследовать?
  - Где их взять?

Вопрос

- Основной (главная гипотеза, которая проверяется в эксперименте)
  - Должен быть сформулирован максимально конкретно
  - Основная задача эксперимента
- Дополнительный (вспомогательный)
  - Может быть несколько

Пример формулировки основного вопроса

Лучше ли вмешательство А (в дозе Б), чем вмешательство В (в дозе Г) при лечении состояния Д в течение времени Е в популяции Ж?

Компоненты вопроса

- Характеристика включаемых больных.
  - » (кто)
- Предмет изучения.
  - » (что)
- Вид контроля.
  - » (как)
- Клинические исходы.
  - » (чем завершилось)

Компоненты вопроса

- Характеристика включаемых больных.
  91 женщина в возрасте от 25 до 45 лет с СПКЯ
- Предмет изучения.
  Влияние Ярины
- Вид контроля.
  Влияние Диане-35
- Клинические исходы.
  Изменение индекса гирсутизма

«Если долго пытать ваши данные, они скажут то, что вы хотите услышать».

- Гипотеза должна быть сформулирована до начала исследования
- Критерии включения/исключения должны быть определены до начала сбора данных
- Определение переменных интереса должно быть произведено заранее
- При множественных сравнениях должны учитываться статистические последствия таких сравнений

Критерии эффективности вмешательства

Истинные

- Летальность
- Частота наступления какого-либо четко диагностируемого события
- Качество жизни

Суррогатные

- Результаты лабораторных исследований
- Физиологические показатели

и др…

Пример оценки суррогатного критерия или почему критерий назван суррогатным…

- 1000 женщин, принимающих контрацептивный препарат 21 + 7 с плацебо и 1000 женщин, принимающий контрацептив 21 + 7 с микродозами железа.
- Сравнение уровня гемоглобина исходно и через 1 год.
- Уровень логической обоснованности достаточный.
- Уровень маркетингового значения результата высокий.
- Уровень клинической значимости неясен.

Пример оценки суррогатного критерия или почему критерий назван суррогатным…

	Уровень гемоглобина (г/л)	
	Исходно	1 год
Плацебо	128	124
Железо	127	128

Пример оценки суррогатного критерия или почему критерий назван суррогатным…

	Уровень гемоглобина (г/л)	
	Исходно	1 год
Плацебо	128	124
Железо	127	128

+4 г/л

$p < 0.05$

Но какой в этом клинический смысл?

Суррогатные критерии – можно ли делать выводы

- Изменения суррогатных критериев во многих случаев не имеют тесной корреляции с клинической эффективностью.
- Лекарственное средство может иметь множественные механизмы действия с различными соотношениями доза/эффект.
- Кратковременные испытания, разработанные для оценки лекарственного воздействия на суррогатные критерии не позволяют делать выводы об уровне безопасности.

Исходы заболевания («5D»)

- Death – смерть
- Disease – болезнь (отклонение от нормы)
- Discomfort – симптомы (боль и т.п.)
- Disability – инвалидизация
- Dissatisfaction – эмоциональная реакция на болезнь (тревога, тоска, депрессия)

Контроль

Одновременный
Исторический

Активный контроль
Плацебо-контроль

Плацебо

(в переводе – «удовлетворение»).

Можно

- При отсутствии стандартной терапии
- При неэффективности стандартной терапии
- При известном плацебо-эффекте
- При допустимой отмене активной терапии (легкое течение заболевания)
- Как дополнение к терапии

Нельзя

- В качестве монотерапии при инфекциях, злокачественных опухолях, эпилепсии
- При использовании в качестве контроля вмешательства с доказанной эффективностью

Хельсинкская декларация

32. Польза, риски, неудобства и эффективность нового вмешательства должны оцениваться в сравнении с лучшими из имеющихся вмешательств, за исключением следующих случаев:

- использование в исследованиях плацебо или отсутствие лечения является приемлемым, если не существует доказанного метода вмешательства или
- когда существуют убедительные научно обоснованные методологические причины использования плацебо для оценки эффективности либо безопасности исследуемого вмешательства, и пациенты, получающие плацебо или не получающие никакого лечения, не будут подвергаться риску причинения серьезного или необратимого ущерба здоровью. Должны быть предприняты особые меры для того, чтобы избежать злоупотребления этой возможностью.

Рандомизация

- Случайное ассигнование пациента к группе вмешательства или контроля
  - Подбрасывание монетки
  - Лототрон
  - Генераторы случайных чисел

Стратификация

- Распределение пациентов по определенным группам по критериям, которые могут влиять на результат исследования
  - Например мужчины-женщины
  - Например старше 35 лет и от 18 до 35 лет
- Внутри каждой группы проводится рандомизация.

Ослепление

- Простое слепое исследование – идентичность препарата неизвестна только пациенту.
- Двойное слепое исследование – идентичность препарата неизвестна ни пациенту ни врачу.
- Тройное слепое исследование – идентичность препарата неизвестна никому из участвующих в исследовании сторон (фармацевт/статистик).

Ошибки

		«Вселенская истина» (что на самом деле)	
		Эффект есть	Эффекта нет
Результаты исследования	Эффект есть	Истина	Альфа-ошибка
	Эффекта нет	Бета-ошибка	Истина

Понятие об ошибках

Альфа-ошибка (ошибка I рода)

- Вероятность найти разницу там, где ее на самом деле нет
- Вероятность того, что неэффективное лекарство случайным образом в эксперименте оказалось лучше препарата сравнения

- Риск потребителя
- Риск посадить невиновного

- В исследованиях лекарств чаще принято ориентироваться на риск <0.05

Бета-ошибка (ошибка II рода)

- Вероятность не найти разницу там, где она на самом деле есть
- Вероятность того, что эффективное лекарство случайным образом в эксперименте не продемонстрировало эффекта

- Риск производителя
- Риск оправдать виноватого

- Условно допустимо 0.1-0.2
- Мощность = 1-β достаточно ~ 80-90%

- Под мощностью исследования понимают вероятность найти различия там, где они есть.

Оценка экспериментальных исследований (шкала Jadad)

- Было ли исследование рандомизированным?
  - Да - +1 балл
- Было ли исследование двойным слепым?
  - Да - +1 балл
- Описано ли выбывание пациентов из исследования?
  - Да - +1 балл

- Описание и приемлемость метода рандомизации.
  - Да - +1 балл / Нет - -1 балл
- Описание и приемлемость метода ослепления.
  - Да - +1 балл / Нет - -1 балл

Доверия заслуживают результаты исследования, набравшего не менее 3 баллов

5. **Стандарты публикаций.**

Рассматриваемые вопросы

- Как классифицируются медицинские публикации
- Каковы требования к публикациям
- Как можно критически оценить опубликованную работу

Итоги обучения

- Знакомство со стандартом публикаций CONSORT
  - Структура статьи
  - Последовательность изложения материала
  - Методологические требования к описанию данных медицинского эксперимента
  - Представление таблиц, схем и рисунков
  - Правила оценки и интрепретации полученных результатов

1a Название

- В названии должно быть указано, что исследование рандомизированное

1b Резюме (структура)

Авторы	Контактные детали автора для переписки
Дизайн	Описание дизайна (напр. параллельное, кластерное…)
Участники	Критерии включения участников/групп участников
Вмешательство	Вмешательство, предназначенное для каждой группы
Цель	Цель или гипотеза
Исходы	Определение первичной переменной интереса (для отчета)
Рандомизация	Описание распределения пациентов по группам
Ослепление	Были ли ослеплены пациенты/врачи/аналитики
Число рандомизированных	Количество рандомизированных в каждую группы
Статус	Состояние исследования (продолжается/завершено)
Число проанализированных	Число пациентов, вошедших в окончательный анализ
Исходы	Для первичного исхода количество случаев
Вред	Важные неблагоприятные/побочные явления
Выводы	Общая интерпретация результатов
Регистрация	Регистрационный номер и название регистра исследований
Оплата	Источники финансирования

2 Введение

- 2a – научная подоплека испытания
- 2b – цели исследования или проверяемая в исследовании гипотеза

3 Дизайн испытания

- 3a – описание дизайна (параллельный контроль, факториальный и т.д.) с указанием соотношения количества наблюдений в группах
  - Например «исследование в параллельных группах с соотношением 1:1»
- 3b – изменения в дизайне исследования после его начала с объяснением причины изменений
  - Например изменение критериев включения

4 Участники

- 4a – описание критериев включения в исследование
- 4b – описание популяций, из которых производилась выборка, местоположения и т.д.
  - Например «пациенты клинических больниц уездных городов N и M”

5 Вмешательство

- Описание вариантов вмешательства с указанием деталей
  - Доза
  - Путь введения лекарства
  - Кратность
  - Условия
  - и т.д.

6 Исходы

- 6a – четко определенные первичные и вторичные переменные интереса (исходы) с указанием времени их оценки
- 6b – в случае изменений в подходах к оценке исходов – описание этих изменений с указанием причин изменений
  - Например, после того как в промежуточном анализе выявлен низкий уровень смертности от кардиоваскулярных событий, решено было анализировать в качестве первичного исхода смерти от любых причин

7 Размер выборки

- 7a – принципы расчета размера выборки/исследуемых групп
- 7b – описание промежуточного анализа, а также правил его проведения и условий прекращения исследования

8 Рандомизация

- 8a – метод рандомизации
- 8b – дополнительные условия рандомизации
  - Например, блочная рандомизация

9 Рандомизация

- Механизмы, которые использовались с целью поддержания секретности разработанного рандомизационного плана/списка
  - Т.е. каким образом сохранялась уверенность, что при наличии разработанного плана аллокация каждого последующего пациента в ту или иную группу оставалась неизвестной до момента его рандомизации

10 Процесс рандомизации

- Описание того, кто и как
  - Составлял рандомизационный список
  - Включал пациентов в исследование
  - Назначал исследуемые препараты/вмешательства

11 Ослепление

- 11a – кто был ослеплен/не знал идентичности вмешательства
  - Пациент
  - Исследователь
  - Аналитик
- 11b – как достигалось сходство сравниваемых вмешательств

12 Статистический анализ

- 12a – использованные методики анализа первичных и вторичных переменных интереса/исходов
- 12b – использованные методики для проведения дополнительного анализа
  - Например анализ в подгруппах

13 Диаграмма потока пациентов

- 13a – поток включенных/рандомизированных/ проанализированных пациентов
- 13b – потоки пациентов, не вошедших в исследование/окончательный анализ

Обобщающая схема клинического испытания

14 Набор

- 14a – временные рамки набора пациентов в исследование и наблюдения за пациентами
- 14b – причины и время остановки исследования (завершение/приостановка и т.д.)

15 Характеристика групп

- Таблица, характеризующая включенных в исследование пациентов
  - Демографические характеристики
  - Релевантные целям исследования медицинские показатели на момент включения

16 Количество пациентов

- Указание количества пациентов в каждой группе, которые были подвергнуты окончательному анализу, а также принципа
  - По намерению лечить (ITT, *англ.* intention-to-treat) – в анализ включаются все алоцированные в группы исследования пациенты (вне зависимости от фактического вмешательства)
  - Согласно протоколу (PP, *англ.* per-protocol) – в окончательный анализ включаются пациенты, фактически получившие предназначавшееся им вмешательство согласно требованиям протокола

17 Описание исходов

- 17a – для каждой первичной и вторичной переменной интереса необходимо указать оценку ее изменения (размера эффекта) и привести меру разброса (лучше 95% доверительные интервалы)
- 17b – для дихотомических (бинарных) исходов – привести величину изменения как абсолютного, так и относительного эффектов

18 Дополнительный анализ

- Результаты анализа в подгруппах, выборочного анализа
- Любой анализ, осуществляемый post-hoc должен быть четко отделен от запланированного анализа

19 Вред

- Описание структуры и количества любых нежелательных/непредусмотренных событий в исследуемых группах

20 Обсуждение (недостатки)

- Описание изъянов исследования
  - Возможное смещение данных
  - Неточности
  - Эффект множественных анализов

21 Обсуждение (обобщение)

- Возможность переноса данных на популяцию
  - Наружная валидность
  - Применимость данных

22 Обсуждение (интерпретация)

- Результаты
- Соотношение риска и пользы
- Соотношение с другими результатами

23 Регистрация

- Указание название регистра
  - Напр. ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov)
- Указание регистрационного номера исследования

24 Протокол

- Указание, может ли читатель получить доступ к полному тексту протокола исследования и если да, то где

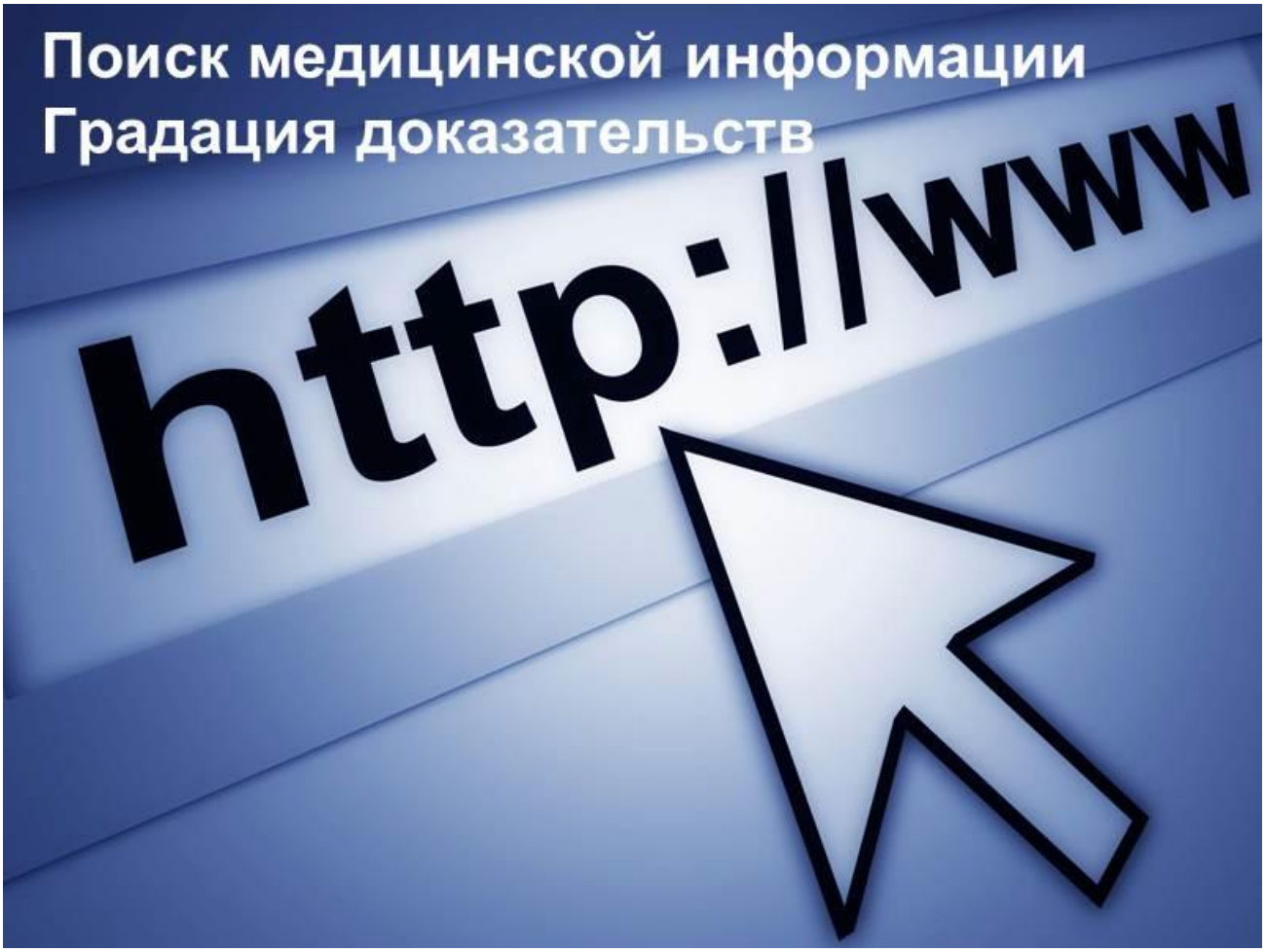
25 Источники поддержки

- Указание источников поддержки исследования
  - Финансовые вливания
  - Поставки лекарств
  - Гранты

Библиографический перечень

- Правила предоставления регулируются редакциями журналов
- Общие принципы
  - Нумерация согласно последовательности упоминания
  - Стиль ссылок в формате Index Medicus
  - Необходимость «проверки» релевантности ссылок

6. **Поиск медицинской информации. Градация доказательств.**



Рассматриваемые вопросы

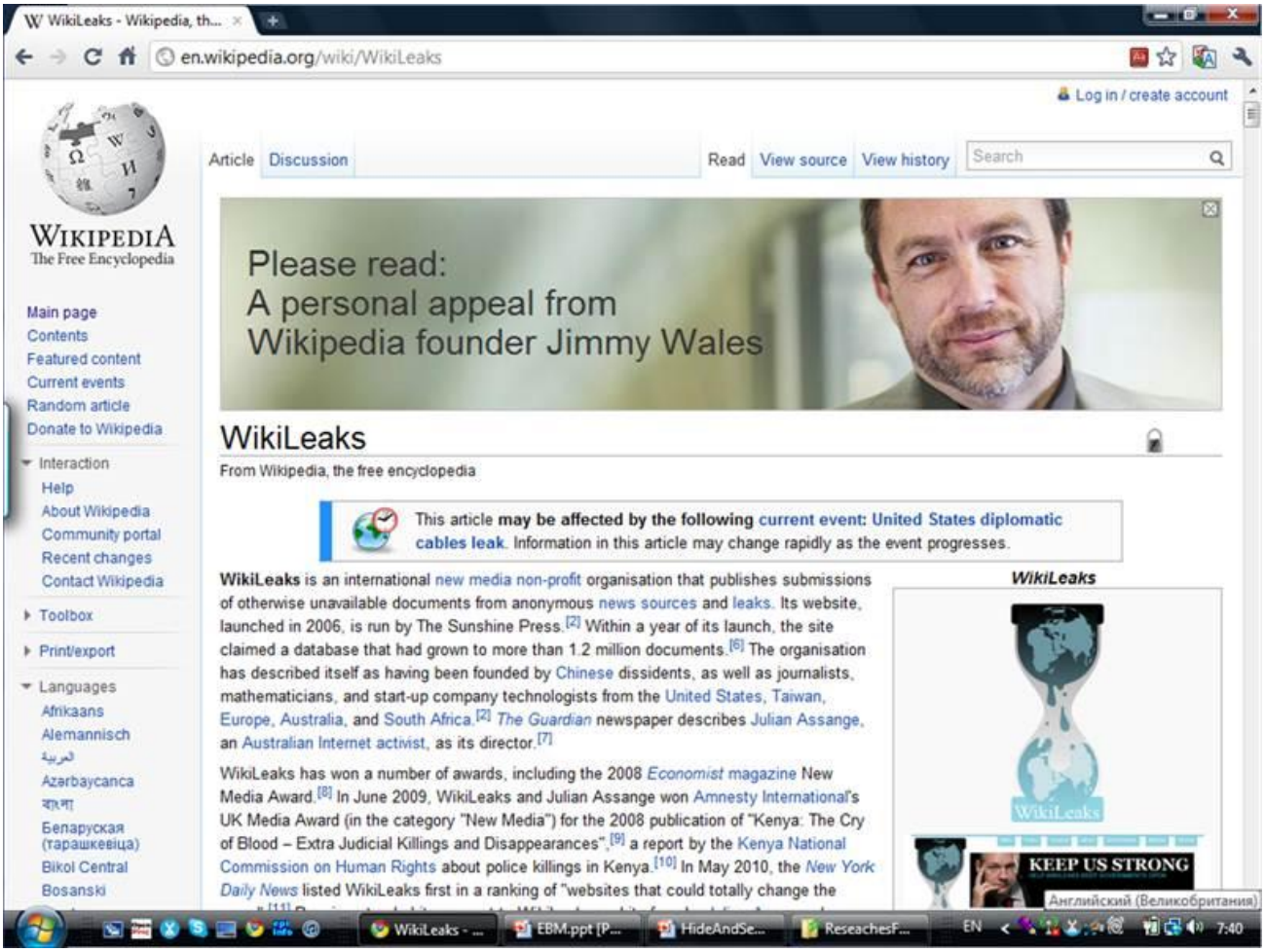
- Как конвертировать информационную потребность в задачу для компьютера?
- Как правильно сформулировать вопрос?
- Какие сайты могут быть наиболее инфоативными?

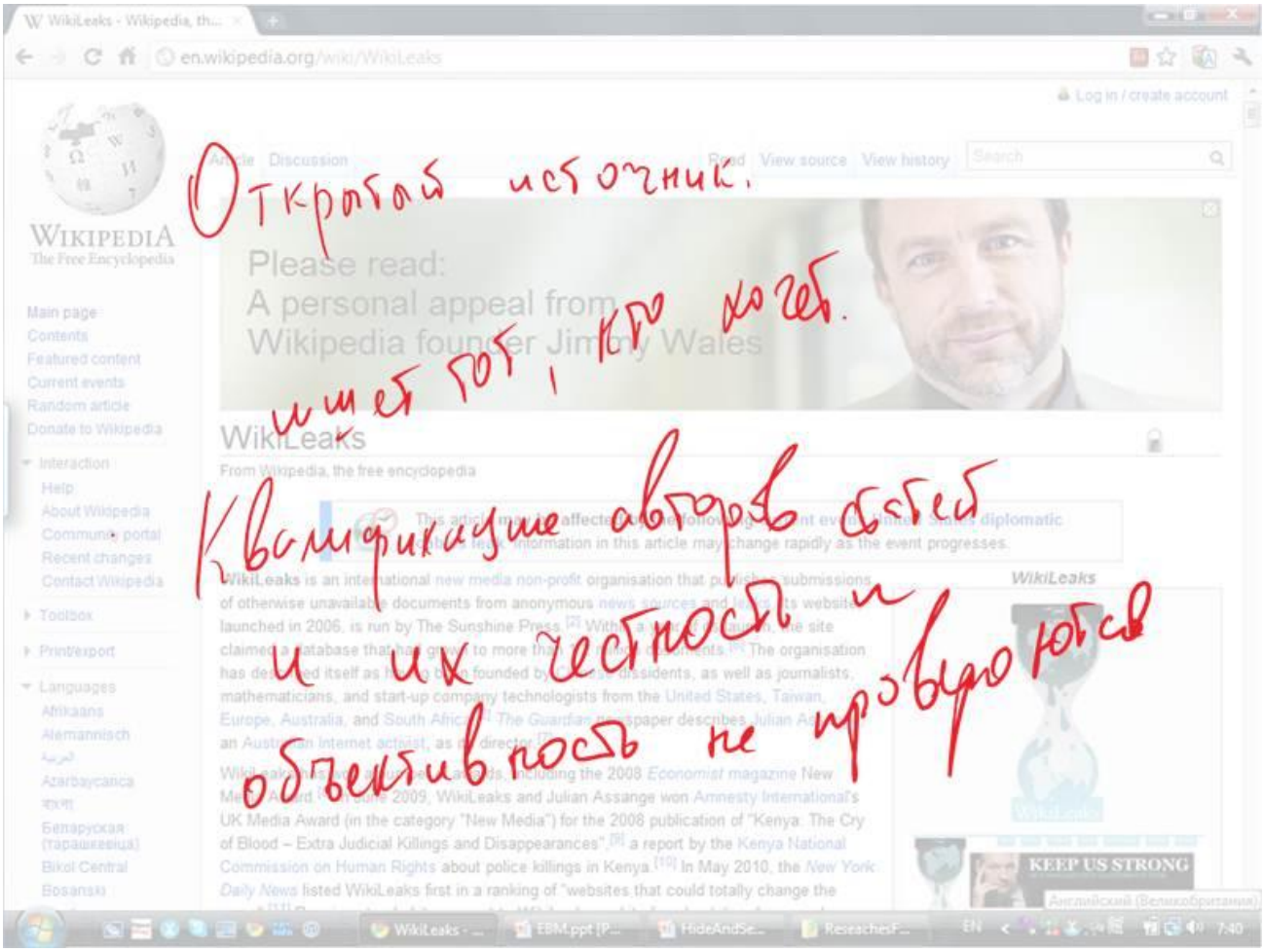
Итоги обучения

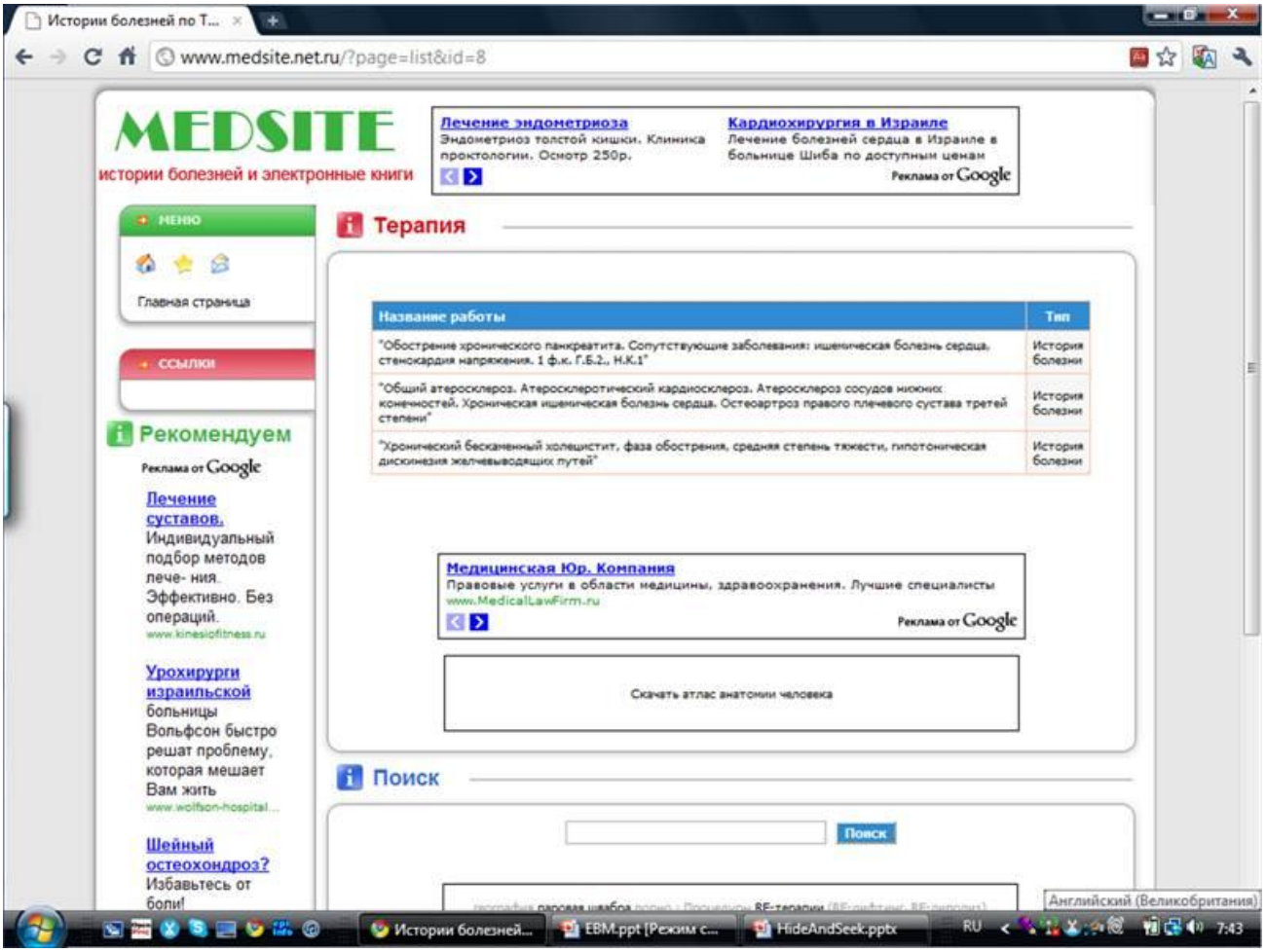
- Знакомство с главными медицинскими информационными ресурсами Интернет
- Выработка представления об алгоритме поиска информации

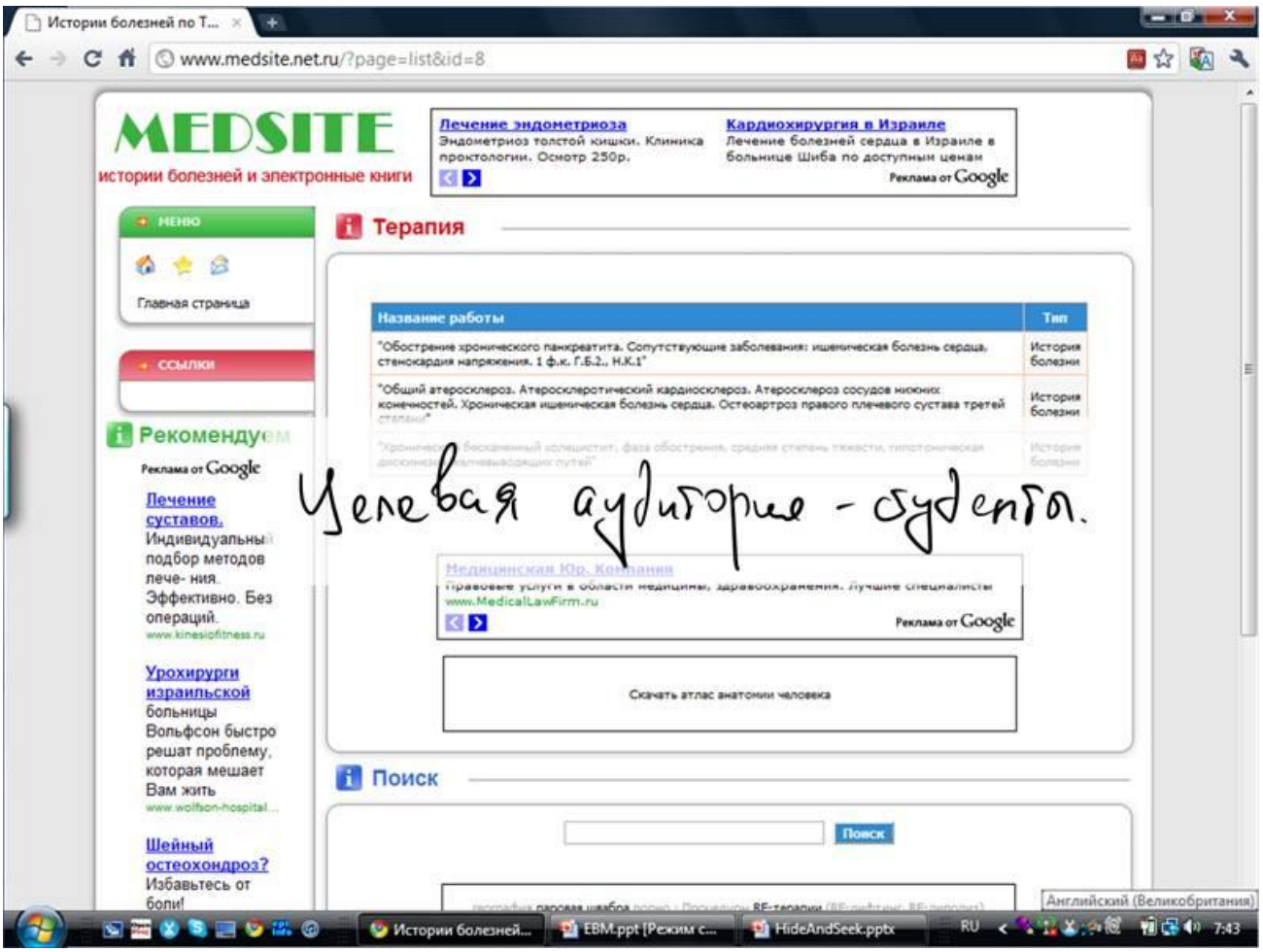
Распространенные способы поиска

- Wikipedia
- «Профессиональные» сайты рунета
- Поисковые машины (Google, Yahoo, Yandex)


WikiLeaks - Wikipedia, th...
en.wikipedia.org/wiki/WikiLeaks
Log in / create account
Article
Discussion
Read
View source
View history
Search
WIKIPEDIA
The Free Encyclopedia
Please read:
A personal appeal from
Wikipedia founder Jimmy Wales
Main page
Contents
Featured content
Current events
Random article
Donate to Wikipedia
Interaction
Help
About Wikipedia
Community portal
Recent changes
Contact Wikipedia
Toolbox
Print/export
Languages
Afrikaans
Alemannisch
Azərbaycanca
Беларуская (тарашкевіца)
Bikol Central
Bosanski
WikiLeaks
From Wikipedia, the free encyclopedia
This article may be affected by the following current event: United States diplomatic cables leak. Information in this article may change rapidly as the event progresses.
WikiLeaks is an international new media non-profit organisation that publishes submissions of otherwise unavailable documents from anonymous news sources and leaks. Its website, launched in 2006, is run by The Sunshine Press.[2] Within a year of its launch, the site claimed a database that had grown to more than 1.2 million documents.[6] The organisation has described itself as having been founded by Chinese dissidents, as well as journalists, mathematicians, and start-up company technologists from the United States, Taiwan, Europe, Australia, and South Africa.[2] The Guardian newspaper describes Julian Assange, an Australian Internet activist, as its director.[7]
WikiLeaks has won a number of awards, including the 2008 Economist magazine New Media Award.[8] In June 2009, WikiLeaks and Julian Assange won Amnesty International's UK Media Award (in the category "New Media") for the 2008 publication of "Kenya: The Cry of Blood – Extra Judicial Killings and Disappearances",[9] a report by the Kenya National Commission on Human Rights about police killings in Kenya.[10] In May 2010, the New York Daily News listed WikiLeaks first in a ranking of "websites that could totally change the
WikiLeaks
KEEP US STRONG
Английский (Великобритания)
EN
7:40


Открытый источник.
имеет тот, кто хочет.
Квалификация авторов сайта
и их честность и
объективность не проверяются





Целевая аудитория - студенты.

Яндекс

Нашлось 703 тыс. ответов

гормональная контрацепция

Найти

в найденном в Москве

расширенный поиск

Мои находки Помощь

Настройка

Регион: Москва

РЕКЛАМА

"Ева-Тест Д" со скидкой 50%!

Скажи "Нет" **контрацепции**! Желанное зачатие - просто! Женский клуб скидок!

www.kupibonus.ru

Лучшая **контрацепция**!

Узнай, как ты можешь обезопасить себя от нежелательной беременности!

www.surprizovnet.ru Есть противопоказания. Посоветуйтесь с врачом.

Гормональная контрацепция. — Естеств. науки

Гормональная контрацепция - метод **контрацепции**, заключающийся в **гормональном** подавлении овуляции. Различают оральную **контрацепцию** и пролонгированную **контрацепцию** (имплантаты и инъекции).

slovari.yandex.ru

1 **Гормональные** контрацептивы

Современные методы **контрацепции** - барьерные методы, химические средства, биологический метод, внутриматочные спирали, **гормональная контрацепция**, хирургическая стерилизация.

medicinform.net › contr/cont_met5.htm копия ещё

2 W **Гормональная контрацепция** — Википедия

Гормональная контрацепция — метод **контрацепции**, заключающийся в **гормональном** подавлении овуляции, основанной на использовании синтетических аналогов женских половых **гормонов**.

ru.wikipedia.org › wiki/**Гормональная_контрацепция** копия ещё

3 Здоровье Женщины - **Гормональные** таблетки

Презервативы или средства химической **контрацепции** вполне подойдут. После полугодового перерыва можно возобновить прием **гормональных** таблеток.

sikirina.tsi.ru › **Гормональные** таблетки копия ещё

4 **Гормональная контрацепция**: показания и противопоказания

Анализы при подборе **гормональной контрацепции**. На приеме у гинеколога. ... **Гормональная контрацепция**. Антибиотики. Витамины.

Яндекс Директ

Контрацепция для секса!

Контрацептивы - предохранение от беременности. Обзор новых методов на superstyle.ru

Гормональная контрацепция

Гормональные методы и препараты **контрацепции**. Статьи, советы экспертов.

секс.рф

Разместить объявление по запросу «гормональная ...»

«гормональная ...» в картинках

Все картинки

Видео «гормональная ...»

Гормональная контрацепция

Яндекс

Нашлось 703 тыс. ответов

гормональная контрацепция

Найти

в найденном в Москве

расширенный поиск

Мои находки Помощь

Настройка

Регион: Москва

РЕКЛАМА

"Ева-Тест Д" со скидкой 50%!

Скажи "Нет" **контрацепции**! Желанное зачатие - просто! Женский клуб скидок!

www.kupibonus.ru

Лучшая **контрацепция**!

Узнай, как ты можешь обезопасить себя от нежелательной беременности!

www.surprizovnet.ru Есть противопоказания. Посоветуйтесь с врачом.

Гормональная контрацепция. — Естеств. науки

Гормональная контрацепция - метод контрацепции, заключающийся в гормональном подавлении овуляции. Различают оральную контрацепцию и пролонгированную контрацепцию (имплантаты и инъекции).

slovari.yandex.ru

1 **Гормональные** контрацептивы

Современные методы контрацепции - барьерные методы, химические средства, биологический метод, внутриматочные спирали, гормональная контрацепция, хирургическая стерилизация.

medicinform.net › contr/cont_met5.htm копия ещё

2 W **Гормональная ко**нтрацепция — Википедия

Гормональная контрацепция — метод **контрацепции**, заключающийся в **гормональном** подавлении овуляции, основанной на использовании синтетических аналогов женских половых **гормонов**.

ru.wikipedia.org › wiki/**Гормональная_контрацепция** копия ещё

3 Здоровье Женщины - **Гормональные** таблетки

Презервативы или средства химической **контрацепции** вполне подойдут. После полугодового перерыва можно возобновить прием **гормональных** таблеток.

sikirina.tsi.ru › **Гормональные** таблетки копия ещё

4 **Гормональная контрацепция**: показания и противопоказания

Анализы при подборе **гормональной контрацепции**. На приеме у гинеколога. ... **Гормональная контрацепция**. Антибиотики. Витамины.

Яндекс Директ

Контрацепция для секса!

Контрацептивы - предохранение от беременности. Обзор новых методов на superstyle.ru

Гормональная контрацепция

Гормональные методы и препараты **контрацепции**. Статьи, советы экспертов.

секс.рф

Разместить объявление по запросу «гормональная ...»

«гормональная ...» в картинках

Все картинки

Видео «гормональная ...»

Гормональная контрацепция

Индексируется непрофессиональное источник

Принцип Парето

Экстраполяции принципа Парето

- 80% статей написаны 20% ученых
- 80% информации размещено в 20% журналов
- 80% работы делают 20% сотрудников

1. Конвертация информационной потребности в вопрос, на который можно получить ответ.
2. Поиск лучшего доказательства, подтверждающего ответ.
3. Критическая оценка доказательства на валидность.
4. Интерпретация ответа.

Компоненты вопроса (алгоритм PICO)

- Характеристика включаемых больных.
  - » (кто) Population/Problem
- Предмет изучения.
  - » (что) Intervention/Indicator
- Вид контроля.
  - » (как) Comparator
- Клинические исходы.
  - » (чем завершилось) Outcome

Источники данных

- Электронные базы данных
- Журналы
- Материалы конференций
- Книги
- Библиографические ссылки
- Регистры исследований
- Материалы от производителей
- Личные контакты

http://www

Источники данных

- Электронные базы данных — нужно платить
- Журналы — есть „журналы" и „Journals"
- Материалы конференций — зависит от много
- Книги — устаревают
- Библиографические ссылки — нужно читать
- Регистры исследований — регионально
- ~~Материалы от производителей~~ — рекламировано
- ~~Личные контакты~~ — Не проверено

http://www

Клинические руководства для врачей (Guidelines)

- Содержат четкие рекомендации.
- Содержат ссылки на источники доказательств.
- Могут являться основой для принятия решений.

Разработка клинического руководства

Источники доказательств

- Систематические обзоры
- Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ)
- При необходимости когортные исследования

- Клинические рекомендации – это методические указания по принятию клинических решений, нацеленные на помощь врачам при решении конкретных клинических проблем.

- Задача руководств – моделирование типичных клинических ситуаций, предложение вариантов их решения.
- Клинические рекомендации должны учитывать национальную специфику.

Инициирование разработки клинических рекомендаций

- Профессиональные организации врачей
- Государственные регуляторные органы

Группа разработчиков клинических рекомендаций

- Врачи-эксперты
- Аналитики

- Юристы
- Экономисты

http://www

Группа разработчиков клинических рекомендаций

- Врачи-эксперты
- Аналитики

} Медицинские последствия

- Юристы
- Экономисты

} Правовые и экономические последствия

http://www

Градации доказательств

- Имеются и используются различные классификации
- Общие принципы:
  - Систематический обзор РКИ
    - РКИ (Рандомизированные клинические исследования)
      - Когортные исследования
        - » Исследования случай контроль
          - Мнение экпертов

Уровни доказательств (Оксфорд, CEBM)

1a – систематический обзор без гетерогенности*

1b – отдельные РКИ (узкие доверительные интервалы (ДИ)

1c – «все или никто»

2a – систематический обзор без гетерогенности крупных когортных исследований

2b – отдельные когортные исследования/РКИ с низким качеством

2c – исследования исходов

3a – систематический обзор без гетерогенности исследований «случай—контроль»

3b – отдельные исследования «случай-контроль»

4 – серии случаев/обсервационные исследования с низким качеством

5 – мнения экспертов, основанные на патогенетической оценке

* - под гетерогенностью понимается значительный разброс результатов (например в обзор включены исследования, в 2/3 из которых вмешательство демонстрировало эффективность, а в 1/3 было неэффективным и даже наносило вред.

Уровни доказательности

A Высокая достоверность: два или более высококачественных исследования с гомогенными результатами.

B Умеренная достоверность: по меньшей мере одно высококачественное или несколько адекватных исследований.

C Низкая достоверность:по меньшей мере одно адекватное исследование

D Отсутствие научной достоверности. Консенсусное мнение группы экспертов.

Оценка доказательств

A – данные получены в нескольких РКИ или при метаанализе

B – данные получены в единственном РКИ или в нерандомизированных исследованиях

C- согласованное мнение экспертов и/или данные небольших или ретроспективных исследований, данные регистров

I – согласованное мнение о том, что вмешательство (лечение или тест) эффективно и полезно.

II – наличие расхождения мнений

IIa – количество аргументов «за» превышает количество аргументов «против»

IIb – целесообразность вмешательства недостаточно обоснована

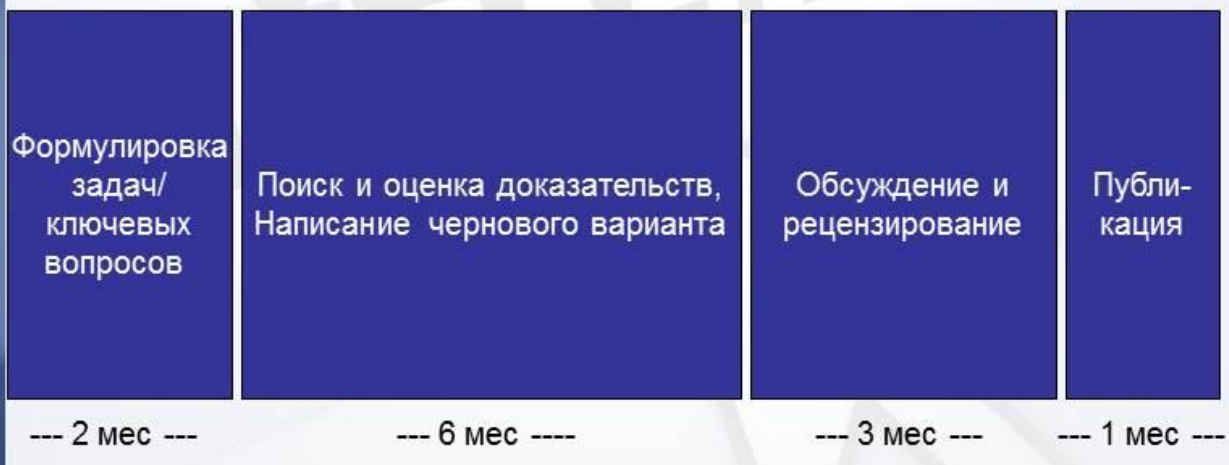
III – согласованное мнение о том, что вмешательство бесполезно и неэффективно, а в ряде случаев может быть вредным.

Проблема недостатка достоверных сведений

- Рекомендации не могут содержать "белых пятен" в тех областях, где нет доказательств
  - Рекомендации пишутся для врачей, которым нужно принимать решение
- Всегда будут фрагменты, основанные на мнении (и если возможно консенсусе) экспертов

Адаптация или разработка?

Разработка КР в Японии – до 500 тыс. USD
Адаптация КР в Восточной Европе – 5-10 тыс. USD

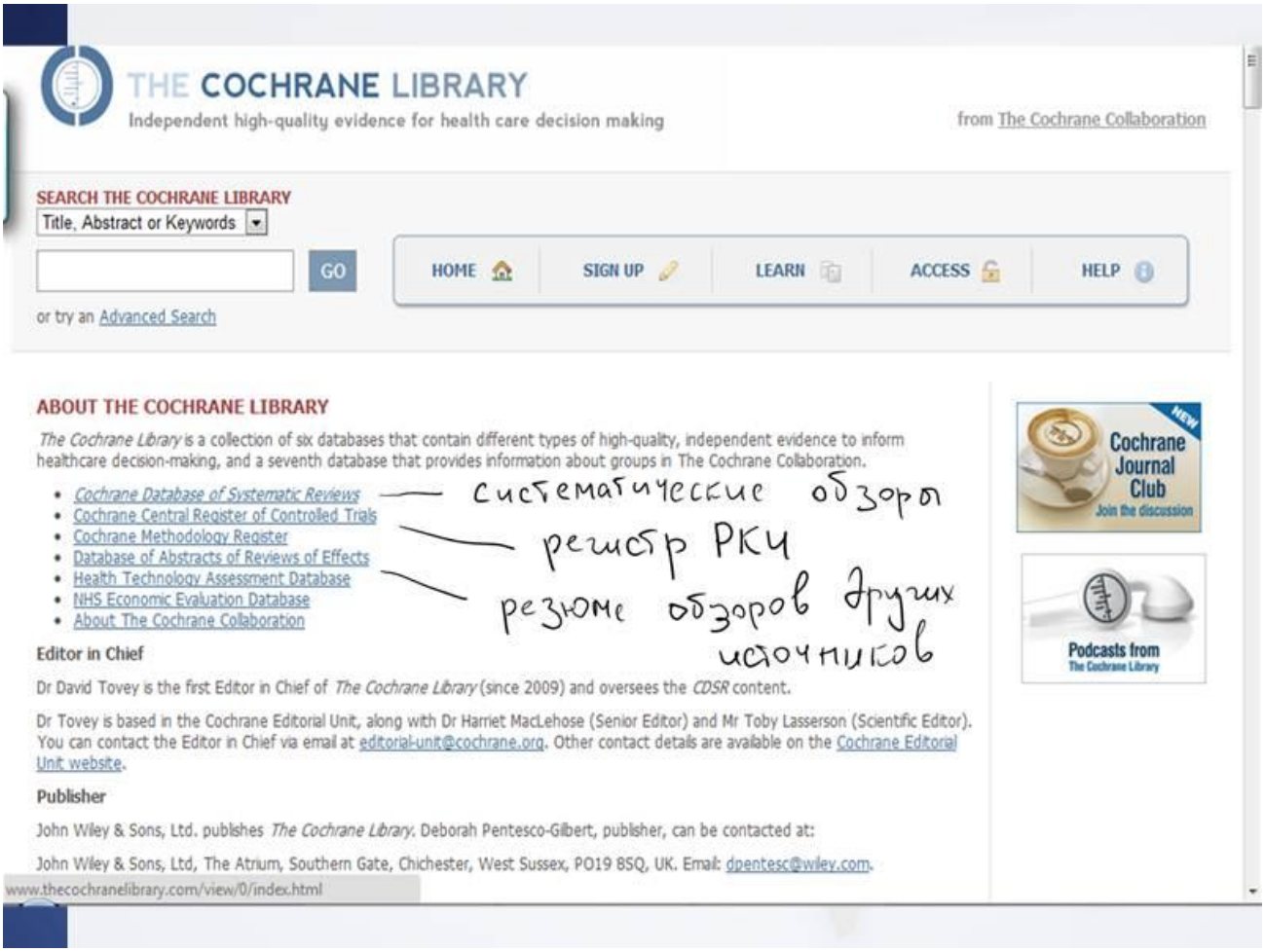


С.Е. Бащинский, 2004

Систематический обзор

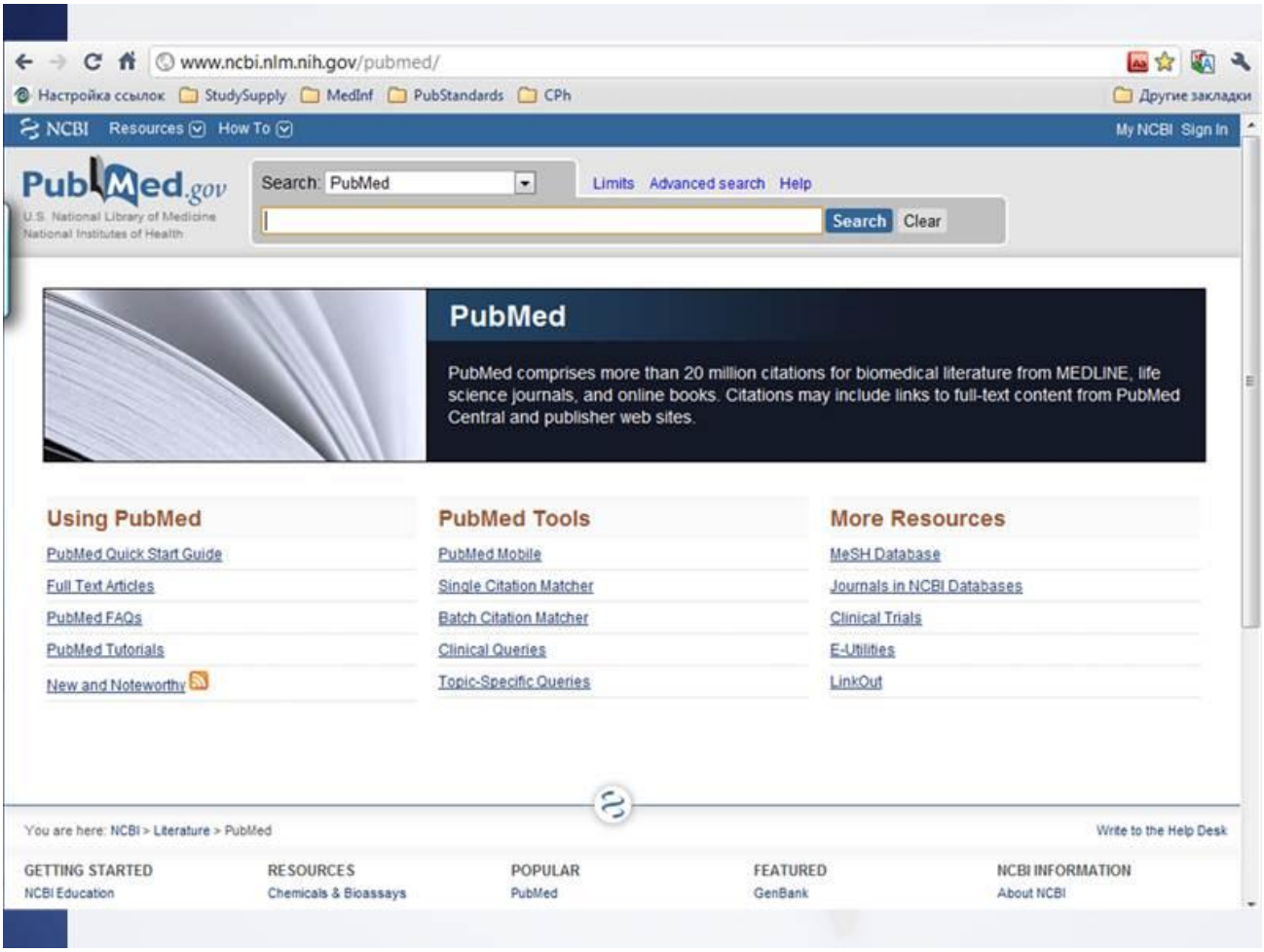
- Научное исследование, в котором объектом изучения являются результаты оригинальных исследований (экспериментов)

- Описание результатов (качественное) – обзор
- Описание результатов (количественное) – мета-анализ



The Cochrane Library
www.thecochranelibrary.com

- Может уже содержать в себе четко сформулированный ответ на четко сформулированный вопрос.
- Может содержать в себе только вопрос.
- Может не содержать в себе ничего из интересующего…



Medline

- Система библиографического поиска медико-биологической информации (библиографический рубрификатор)
- Разработан Национальной Медицинской Библиотекой США (www.nlm.nih.gov).
- Поиск библиографических данных о статьях, которые включают в себя:
  - сведения об авторах (фамилии, учреждение, адрес и пр.)
  - название статьи
  - год и место издания
  - язык на котором написана статья
  - краткое описание статьи – абстракт (реферат).
- В системе Medline есть сведения о статьях, опубликованных в более чем 4000 различных медико-биологических журналов, издаваемых во всем мире.

Преимущества Medline

- Подбор библиографических данных о статьях на заданную тему с 1966-го года
- Охват порядка 70-80% всех журнальных публикаций по данной теме
- Наличие резюме (abstracts)
- Возможность связаться с авторами

Недостатки Medline

- Отсутствие резюме некоторых работ.
- Формальные резюме.
- 20% публикаций ускользают из поля зрения.
- Отсутствие данных о публикациях до 1966 года.

Поля в Medline

TI *Заголовок или его перевод на английский язык*

TO *Оригинальный заголовок (если T1 содержит перевод на английский язык).*

CM *Это поле, содержит слово comment, если запись относится не к самой статье, а к комментарию к ней*

AU *Список авторов* AD *Адрес авторов*

SO *Выходные данные*

ISSN *Номер ISSN* PY *Год публикации*

LA *Язык публикации.* CP *Страна публикации*

AB *Реферат (абстракт)*

MESH, MJME, MIME *списки ключевых слов, характеризующих данную публикацию*

TG *Дополнительные признаки статьи, например, Case Report - описание случая*

GS *Названия упоминаемых генов*

PT *Тип публикации, например, JOURNAL- ARTICLE*

PS *Имя собственное в качестве названия*

CN *Номер контракта или гранта*

RN *Регистрационный номер CAS или EC*

AN *Номер записи в системе MEDLINE. Если он известен, то это самый быстрый способ найти ссылку.*

UD *Код обновления (в первых двух цифрах год включения в базу данных)*

SI *Вторичный источник данных – ссылка на одну или несколько международных баз данных, например, HDB - Hybridoma Data Bank*

SB *Подмножество журналов (aim, nursing, dental или пустая строка)*

AI *Признак наличия реферата (содержит строку ab, если в записи есть реферат)*

Сказки о…

- “Полнотекстовой” Medline

В Medline не предусмотрено наличие полного текста статьи как такового, потому что, это система библиографического поиска, а не база полных текстов статей. Однако, многие серверы предлагают дополнительно искать в их базе полные тексты статей по библиографическим данным, найденным в Medline.

- “Русскоязычный” Medline

Не знаю, не видел. Проще заставить выучить английский язык всех поголовно…

Формулировка задания не всегда бывает связана с истинной целью поиска, а нужна для облегчения нахождения данных

- Например если вы сформулируете вопрос: эффективность Ярины по сравнению с Диане (effectiveness Yasmin vs Diane) количество результатов поиска будет значимо больше, что затруднит анализ

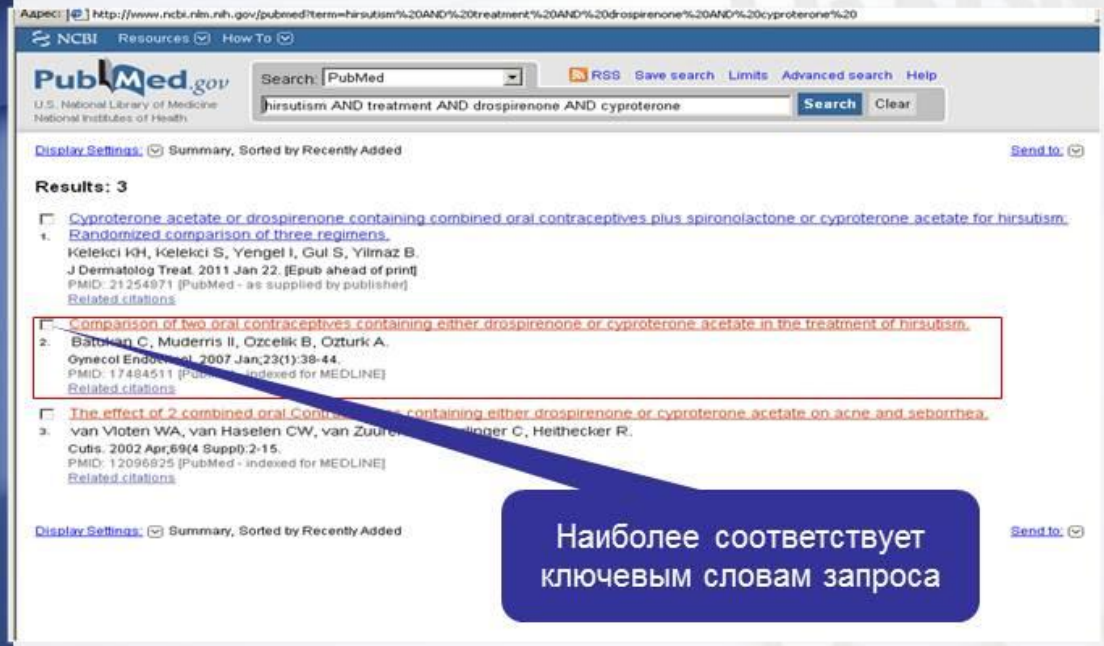
Правильная формулировка:

- Сколько пациенток приняли участие в исследовании лечения гирсутизма препаратами, содержащими ЭЭ 30 мкг/Дроспиренон 3 мг в сравнении с ЭЭ 35 мкг/ Ципротерона ацетат 2 мг?

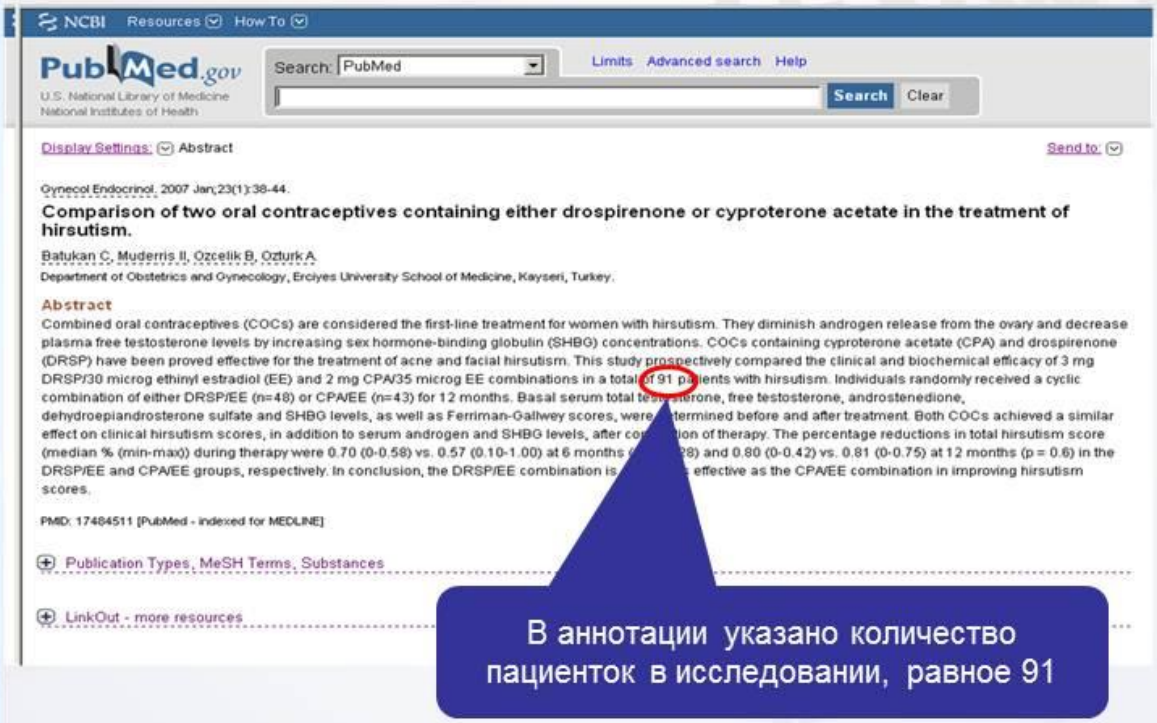
- Формируем запрос в PubMed
- Выделяем ключевые слова, которые будут соответствовать условиям поиска:

“Hirsutism AND treatment AND drospirenone AND cyproterone”

Найдено 3 статьи по запросу «*Гирсутизм И лечение И дроспиренон И ципротерон*»



Открываем статью по ссылке

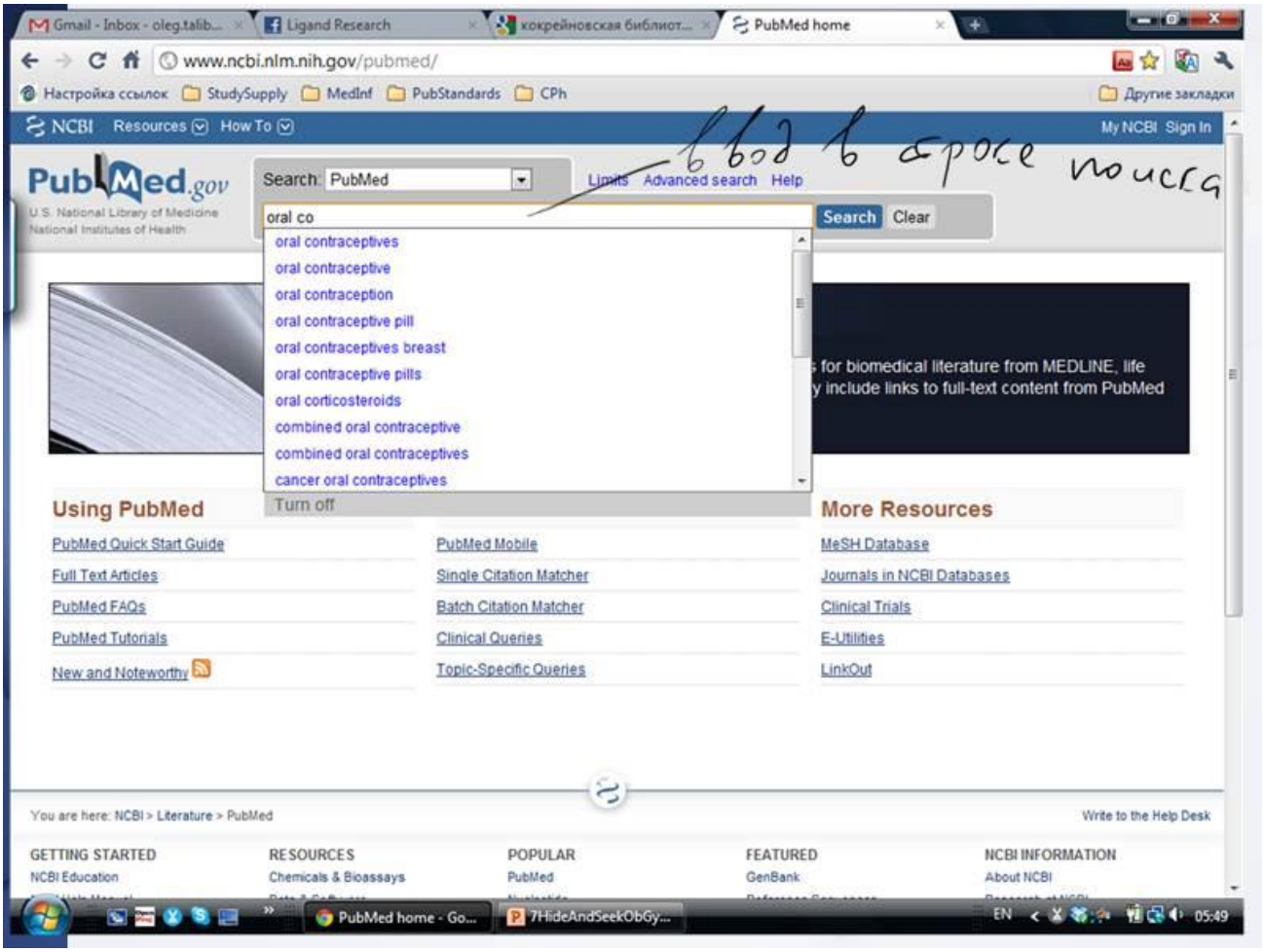


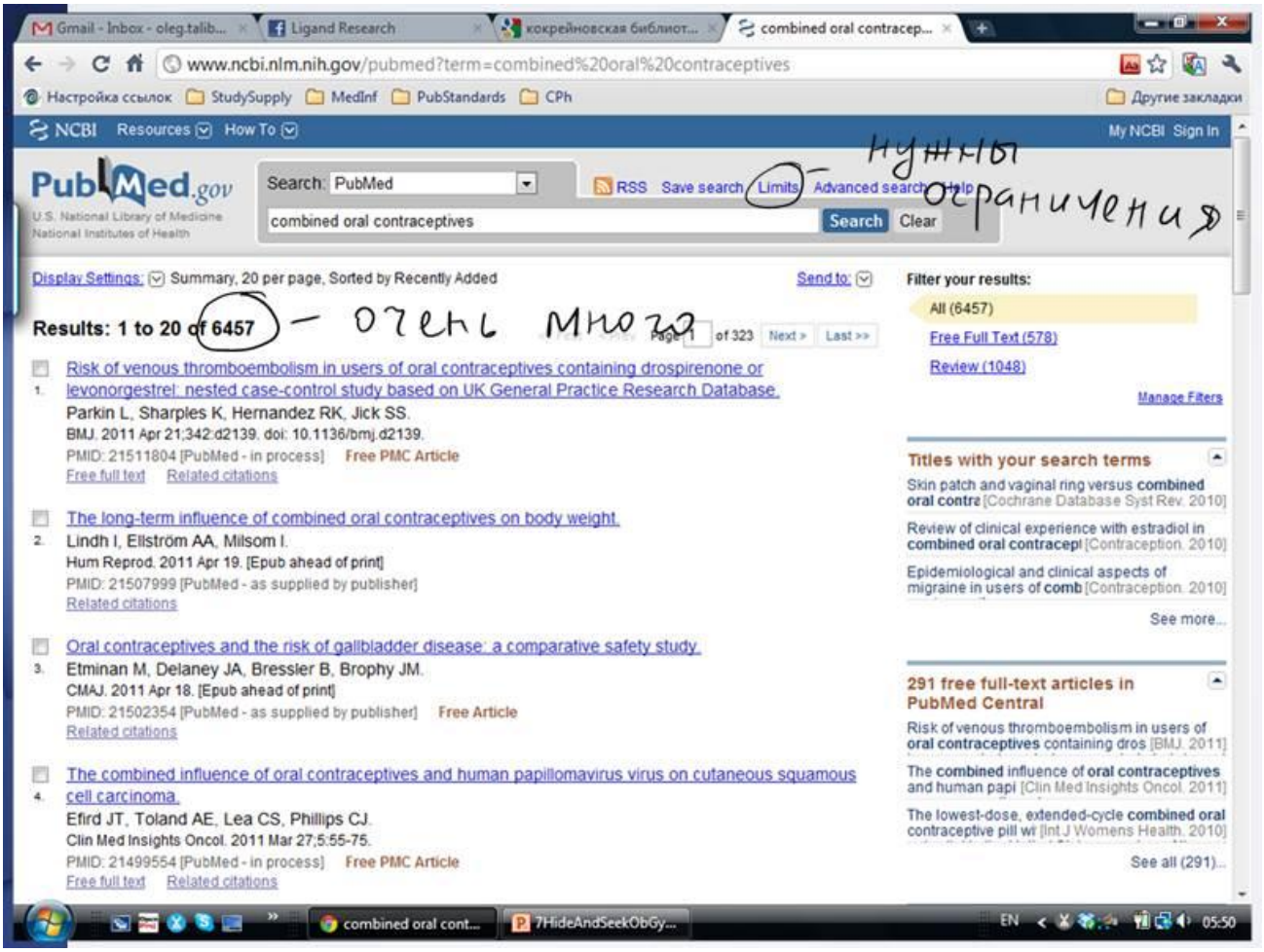
Вывод

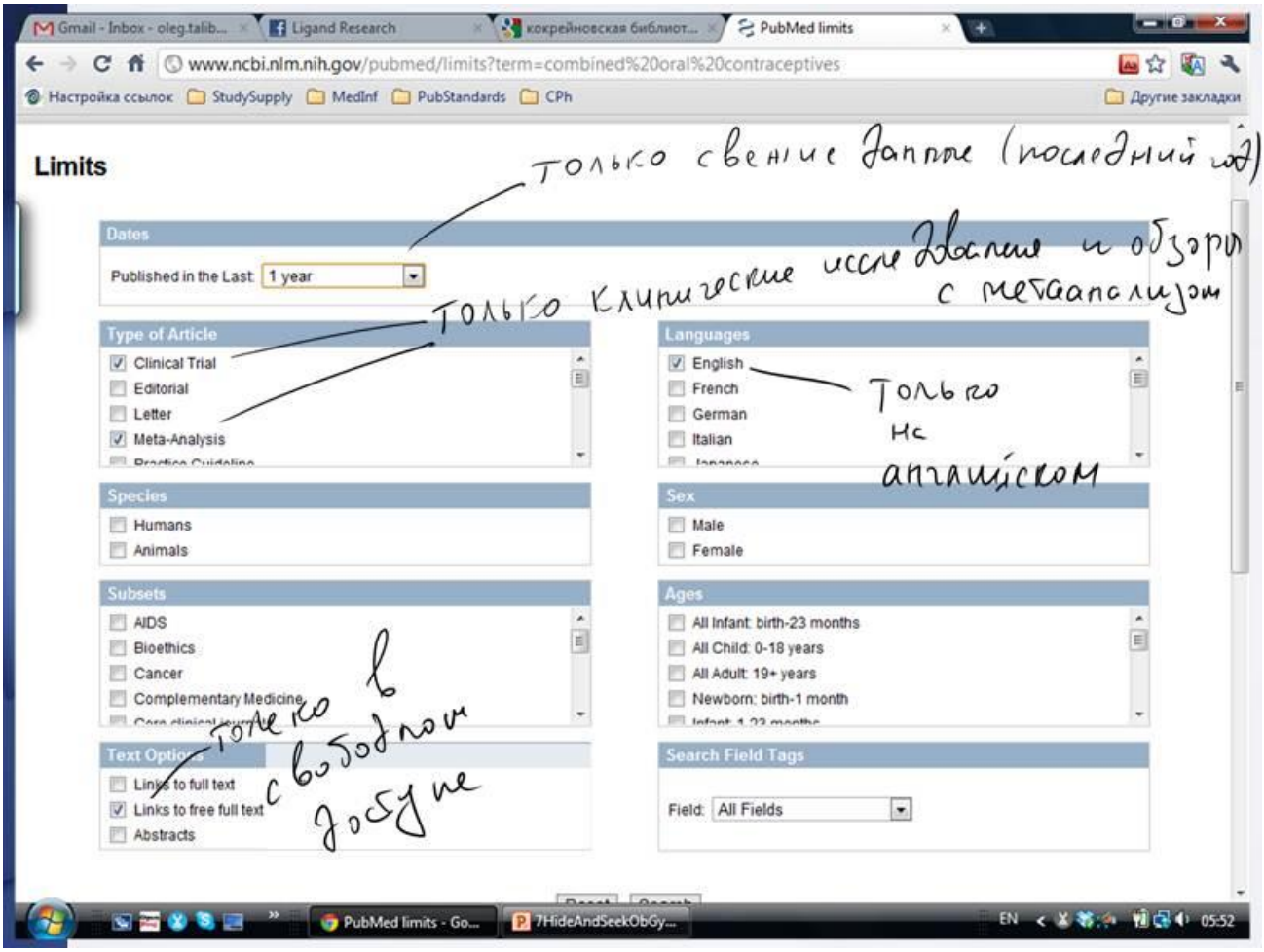
Найдена 1 статья, соответствующая условиям поиска:

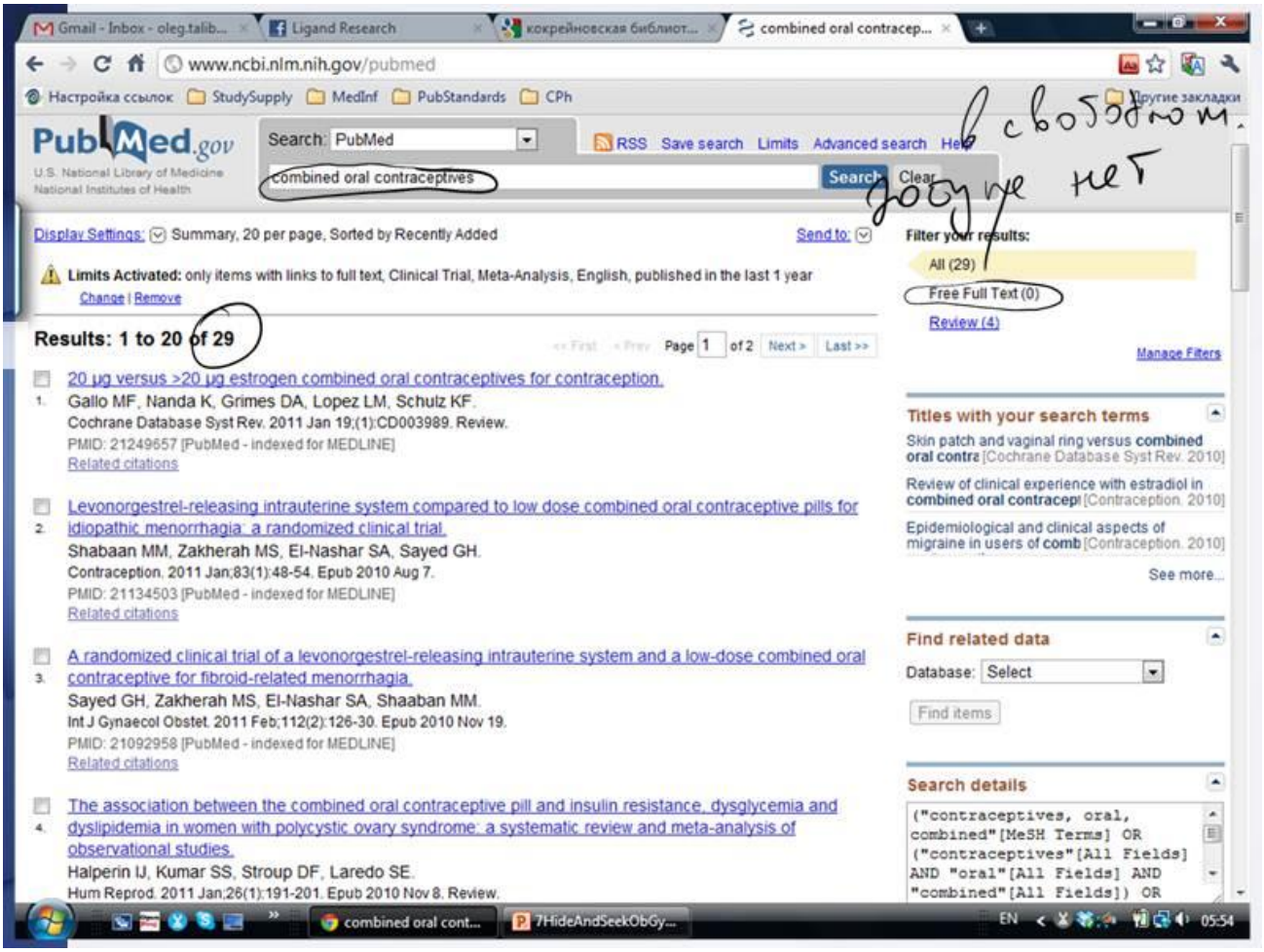
«Сравнение двух контрацептивов, содержащих либо дроспиренон, либо ципротерона ацетат, в лечении гирсутизма»

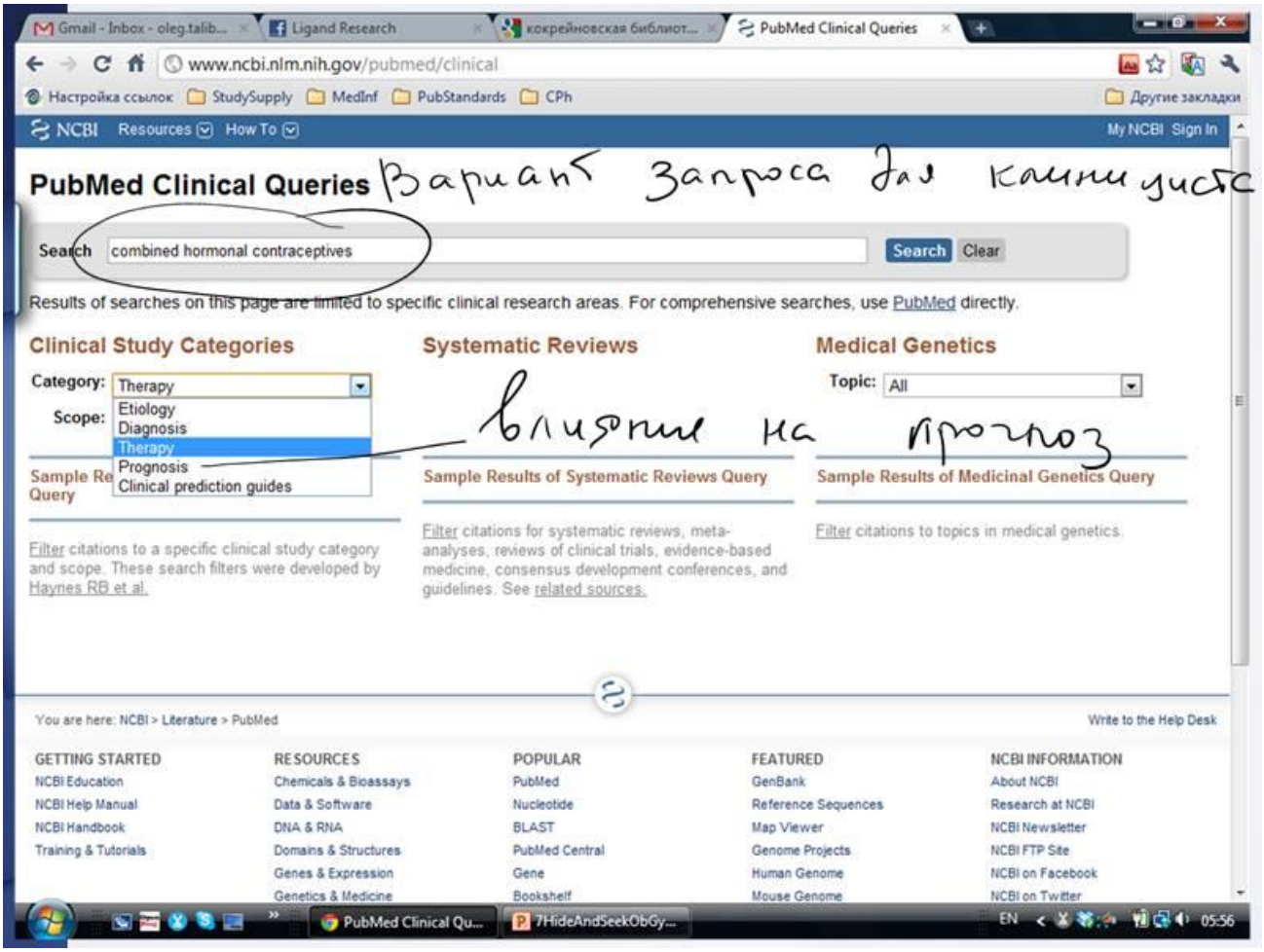
В исследовании приняли участие 91 пациентка

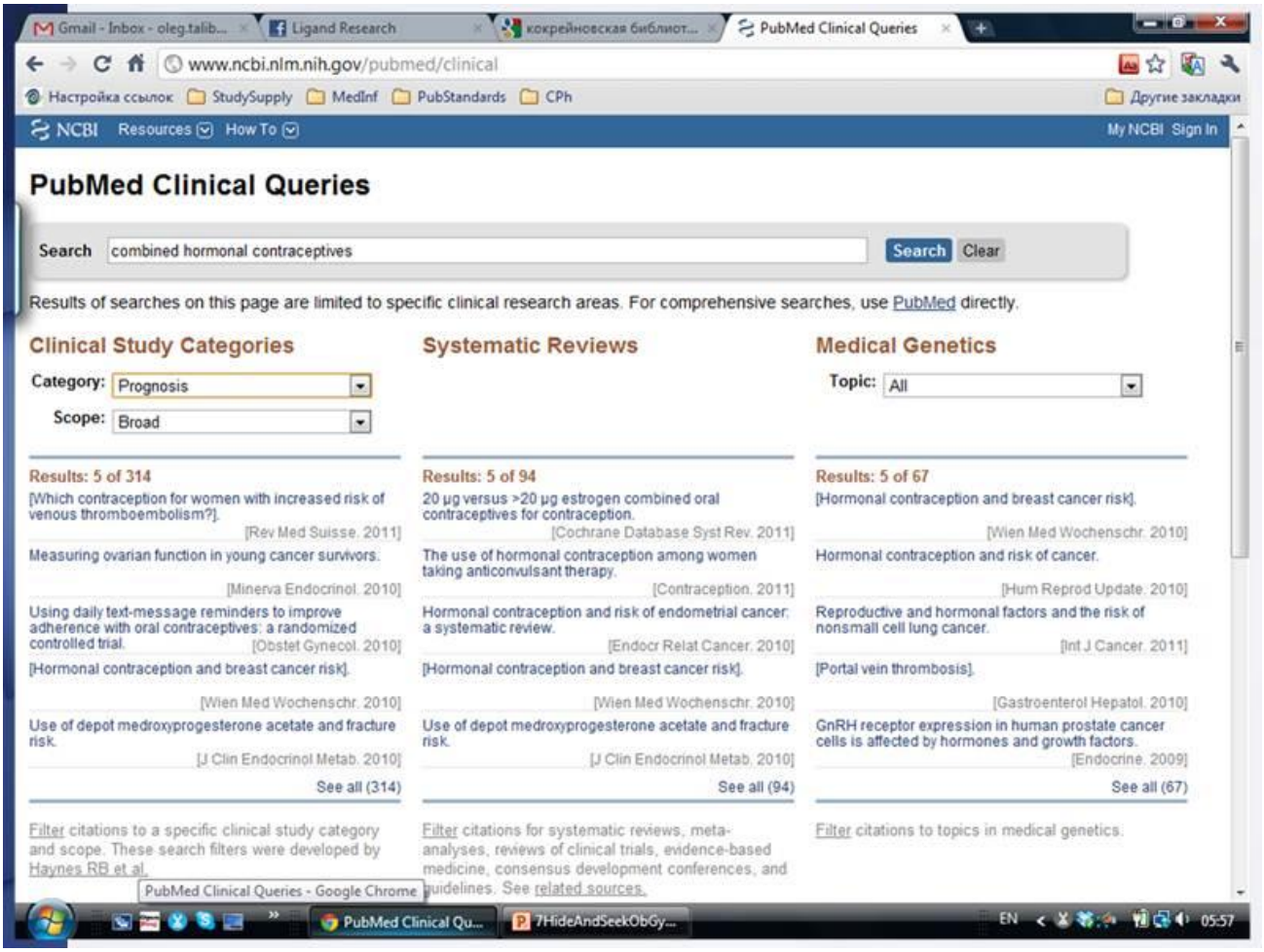

Gmail - Inbox - oleg.talib...
Ligand Research
кокрейновская библиот...
PubMed home
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
Настройка ссылок
StudySupply
MedInf
PubStandards
CPh
Другие закладки
NCBI
Resources
How To
My NCBI
Sign In
PubMed.gov
U.S. National Library of Medicine
National Institutes of Health
Search: PubMed
Limits
Advanced search
Help
oral co
Search
Clear
oral contraceptives
oral contraceptive
oral contraception
oral contraceptive pill
oral contraceptives breast
oral contraceptive pills
oral corticosteroids
combined oral contraceptive
combined oral contraceptives
cancer oral contraceptives
Turn off
for biomedical literature from MEDLINE, life
include links to full-text content from PubMed
Using PubMed
PubMed Quick Start Guide
Full Text Articles
PubMed FAQs
PubMed Tutorials
New and Noteworthy
PubMed Mobile
Single Citation Matcher
Batch Citation Matcher
Clinical Queries
Topic-Specific Queries
More Resources
MeSH Database
Journals in NCBI Databases
Clinical Trials
E-Utilities
LinkOut
You are here: NCBI > Literature > PubMed
Write to the Help Desk
GETTING STARTED
NCBI Education
RESOURCES
Chemicals & Bioassays
POPULAR
PubMed
FEATURED
GenBank
NCBI INFORMATION
About NCBI
PubMed home - Go...
7HideAndSeekObGy...
EN
05:49


Gmail - Inbox - oleg.talib...
Ligand Research
кокрейновская библиот...
combined oral contracep...
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=combined%20oral%20contraceptives
Настройка ссылок
StudySupply
MedInf
PubStandards
CPh
Другие закладки
NCBI
Resources
How To
My NCBI
Sign In
PubMed.gov
U.S. National Library of Medicine
National Institutes of Health
Search: PubMed
RSS
Save search
Limits
Advanced search
Help
combined oral contraceptives
Search
Clear
Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added
Send to:
Results: 1 to 20 of 6457
Page 1 of 323 Next > Last >>
1. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database.
Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS.
BMJ. 2011 Apr 21;342:d2139. doi: 10.1136/bmj.d2139.
PMID: 21511804 [PubMed - in process] Free PMC Article
Free full text Related citations
2. The long-term influence of combined oral contraceptives on body weight.
Lindh I, Ellström AA, Milsom I.
Hum Reprod. 2011 Apr 19. [Epub ahead of print]
PMID: 21507999 [PubMed - as supplied by publisher]
Related citations
3. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a comparative safety study.
Etminan M, Delaney JA, Bressler B, Brophy JM.
CMAJ. 2011 Apr 18. [Epub ahead of print]
PMID: 21502354 [PubMed - as supplied by publisher] Free Article
Related citations
4. The combined influence of oral contraceptives and human papillomavirus virus on cutaneous squamous cell carcinoma.
Efird JT, Toland AE, Lea CS, Phillips CJ.
Clin Med Insights Oncol. 2011 Mar 27;5:55-75.
PMID: 21499554 [PubMed - in process] Free PMC Article
Free full text Related citations
Filter your results:
All (6457)
Free Full Text (578)
Review (1048)
Manage Filters
Titles with your search terms
Skin patch and vaginal ring versus combined oral contra [Cochrane Database Syst Rev. 2010]
Review of clinical experience with estradiol in combined oral contracepl [Contraception. 2010]
Epidemiological and clinical aspects of migraine in users of comb [Contraception. 2010]
See more...
291 free full-text articles in PubMed Central
Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing dros [BMJ. 2011]
The combined influence of oral contraceptives and human papi [Clin Med Insights Oncol. 2011]
The lowest-dose, extended-cycle combined oral contraceptive pill wi [Int J Womens Health. 2010]
See all (291)...
combined oral cont...
7HideAndSeekObGy...
EN
05:50


Limits
Только свежие данные (последний год)
Dates
Published in the Last: 1 year
Только клинические исследования и обзоры с метаанализом
Type of Article
Clinical Trial
Editorial
Letter
Meta-Analysis
Languages
English
French
German
Italian
Только на английском
Species
Humans
Animals
Sex
Male
Female
Subsets
AIDS
Bioethics
Cancer
Complementary Medicine
Ages
All Infant: birth-23 months
All Child: 0-18 years
All Adult: 19+ years
Newborn: birth-1 month
Только в свободном доступе
Text Options
Links to full text
Links to free full text
Abstracts
Search Field Tags
Field: All Fields


PubMed.gov
Search: PubMed
combined oral contraceptives
Search
Clear
RSS Save search Limits Advanced search Help
в свободном доступе нет
Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added
Send to:
Limits Activated: only items with links to full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, English, published in the last 1 year
Change | Remove
Results: 1 to 20 of 29
Filter your results:
All (29)
Free Full Text (0)
Review (4)
Manage Filters
1. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception.
Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF.
Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jan 19;(1):CD003989. Review.
PMID: 21249657 [PubMed - indexed for MEDLINE]
Related citations
2. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial.
Shabaan MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH.
Contraception. 2011 Jan;83(1):48-54. Epub 2010 Aug 7.
PMID: 21134503 [PubMed - indexed for MEDLINE]
Related citations
3. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia.
Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM.
Int J Gynaecol Obstet. 2011 Feb;112(2):126-30. Epub 2010 Nov 19.
PMID: 21092958 [PubMed - indexed for MEDLINE]
Related citations
4. The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies.
Halperin IJ, Kumar SS, Stroup DF, Laredo SE.
Hum Reprod. 2011 Jan;26(1):191-201. Epub 2010 Nov 8. Review.
Titles with your search terms
Skin patch and vaginal ring versus combined oral contra [Cochrane Database Syst Rev. 2010]
Review of clinical experience with estradiol in combined oral contracep [Contraception. 2010]
Epidemiological and clinical aspects of migraine in users of comb [Contraception. 2010]
See more...
Find related data
Database: Select
Find items
Search details
("contraceptives, oral, combined"[MeSH Terms] OR ("contraceptives"[All Fields] AND "oral"[All Fields] AND "combined"[All Fields]) OR


www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clinical
PubMed Clinical Queries
Вариант запроса для клиницистс
Search combined hormonal contraceptives
Search Clear
Results of searches on this page are limited to specific clinical research areas. For comprehensive searches, use PubMed directly.
Clinical Study Categories
Category: Therapy
Scope:
Etiology
Diagnosis
Therapy
Prognosis
Clinical prediction guides
влияние на прогноз
Systematic Reviews
Medical Genetics
Topic: All
Sample Results of Systematic Reviews Query
Sample Results of Medicinal Genetics Query
Filter citations to a specific clinical study category and scope. These search filters were developed by Haynes RB et al.
Filter citations for systematic reviews, meta-analyses, reviews of clinical trials, evidence-based medicine, consensus development conferences, and guidelines. See related sources.
Filter citations to topics in medical genetics.
You are here: NCBI > Literature > PubMed
Write to the Help Desk
GETTING STARTED
NCBI Education
NCBI Help Manual
NCBI Handbook
Training & Tutorials
RESOURCES
Chemicals & Bioassays
Data & Software
DNA & RNA
Domains & Structures
Genes & Expression
Genetics & Medicine
POPULAR
PubMed
Nucleotide
BLAST
PubMed Central
Gene
Bookshelf
FEATURED
GenBank
Reference Sequences
Map Viewer
Genome Projects
Human Genome
Mouse Genome
NCBI INFORMATION
About NCBI
Research at NCBI
NCBI Newsletter
NCBI FTP Site
NCBI on Facebook
NCBI on Twitter


www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clinical
PubMed Clinical Queries
Search combined hormonal contraceptives
Search Clear
Results of searches on this page are limited to specific clinical research areas. For comprehensive searches, use PubMed directly.
Clinical Study Categories
Category: Prognosis
Scope: Broad
Systematic Reviews
Medical Genetics
Topic: All
Results: 5 of 314
[Which contraception for women with increased risk of venous thromboembolism?]. [Rev Med Suisse. 2011]
Measuring ovarian function in young cancer survivors. [Minerva Endocrinol. 2010]
Using daily text-message reminders to improve adherence with oral contraceptives: a randomized controlled trial. [Obstet Gynecol. 2010]
[Hormonal contraception and breast cancer risk]. [Wien Med Wochenschr. 2010]
Use of depot medroxyprogesterone acetate and fracture risk. [J Clin Endocrinol Metab. 2010]
See all (314)
Results: 5 of 94
20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. [Cochrane Database Syst Rev. 2011]
The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. [Contraception. 2011]
Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. [Endocr Relat Cancer. 2010]
[Hormonal contraception and breast cancer risk]. [Wien Med Wochenschr. 2010]
Use of depot medroxyprogesterone acetate and fracture risk. [J Clin Endocrinol Metab. 2010]
See all (94)
Results: 5 of 67
[Hormonal contraception and breast cancer risk]. [Wien Med Wochenschr. 2010]
Hormonal contraception and risk of cancer. [Hum Reprod Update. 2010]
Reproductive and hormonal factors and the risk of nonsmall cell lung cancer. [Int J Cancer. 2011]
[Portal vein thrombosis]. [Gastroenterol Hepatol. 2010]
GnRH receptor expression in human prostate cancer cells is affected by hormones and growth factors. [Endocrine. 2009]
See all (67)
Filter citations to a specific clinical study category and scope. These search filters were developed by Haynes RB et al.
Filter citations for systematic reviews, meta-analyses, reviews of clinical trials, evidence-based medicine, consensus development conferences, and guidelines. See related sources.
Filter citations to topics in medical genetics.
PubMed Clinical Queries - Google Chrome

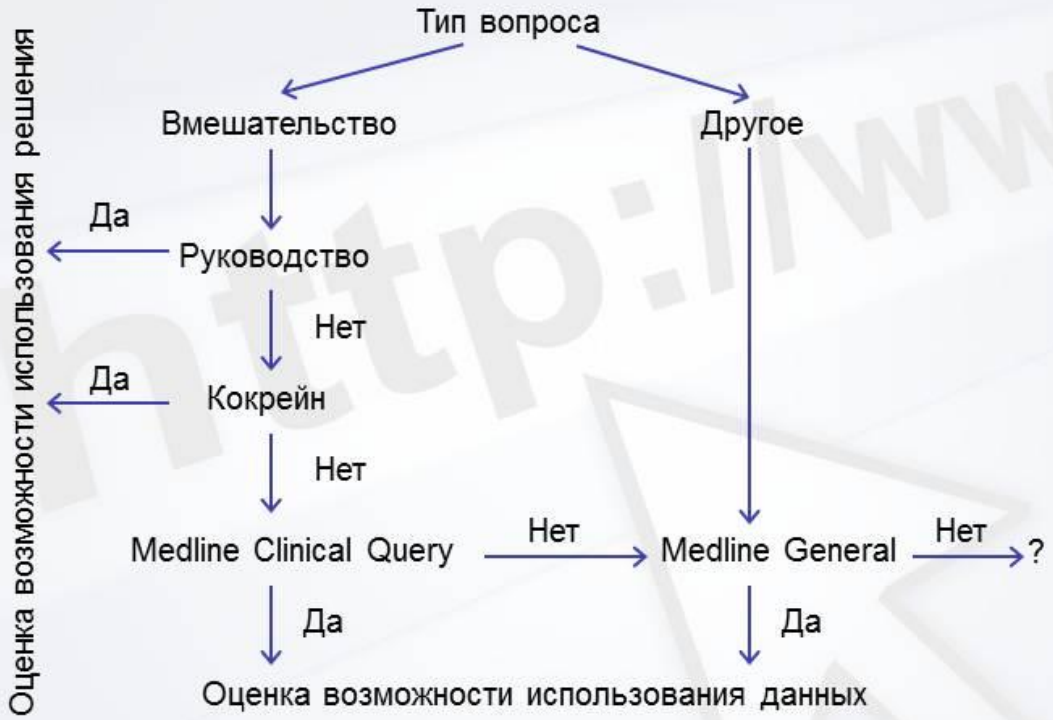
Наличие коммерческих наименований в научных публикациях свидетельствует в пользу их ангажированности.

Возникает вопрос – а появилась бы на свет указанная публикация, будь результат иным…

Мятеж не может кончиться удачей –
В противном случае его зовут иначе.
Р. Бернс

ДОГМА или ПАРАДИГМА?

1. Доказанная эффективность есть ни что иное как доказанная *вероятность* благоприятного влияния вмешательства.
2. Доказанная эффективность – это доказанная *вероятность* влияния вмешательства в определенной *когорте* пациентов (ширина этой когорты зависит от дизайна исследования).
3. Доказанная эффективность это доказанная *вероятность* влияния вмешательства при том уровне медицинского обслуживания, который был предусмотрен в исследовании.



Алгоритм поиска медицинской информации

7. Приложение.

Внедрение доказательной медицины в клиническую практику

Примеры на тему:

Стоит ли бояться КОК и ЗГТ?

THE COCHRANE COLLABORATION®

The Cochrane Collaboration

Working together to provide the best evidence for health care

Девиз **Cochrane Collaboration**
«Сотрудничество, чтобы предоставлять лучшие доказательства для здравоохранения»

THE COCHRANE COLLABORATION®

Логотип COCHRANE COLLABORATION

Историческая справка

- Логотип демонстрирует результаты мета-анализа 7 испытаний эффекта назначения дексаметазона беременным женщинам при преждевременных родах с целью ускорения созревания легочной ткани)
- Только в двух из 7 испытаний была показана статистически значимая польза (по показателю выживаемости новорожденных)

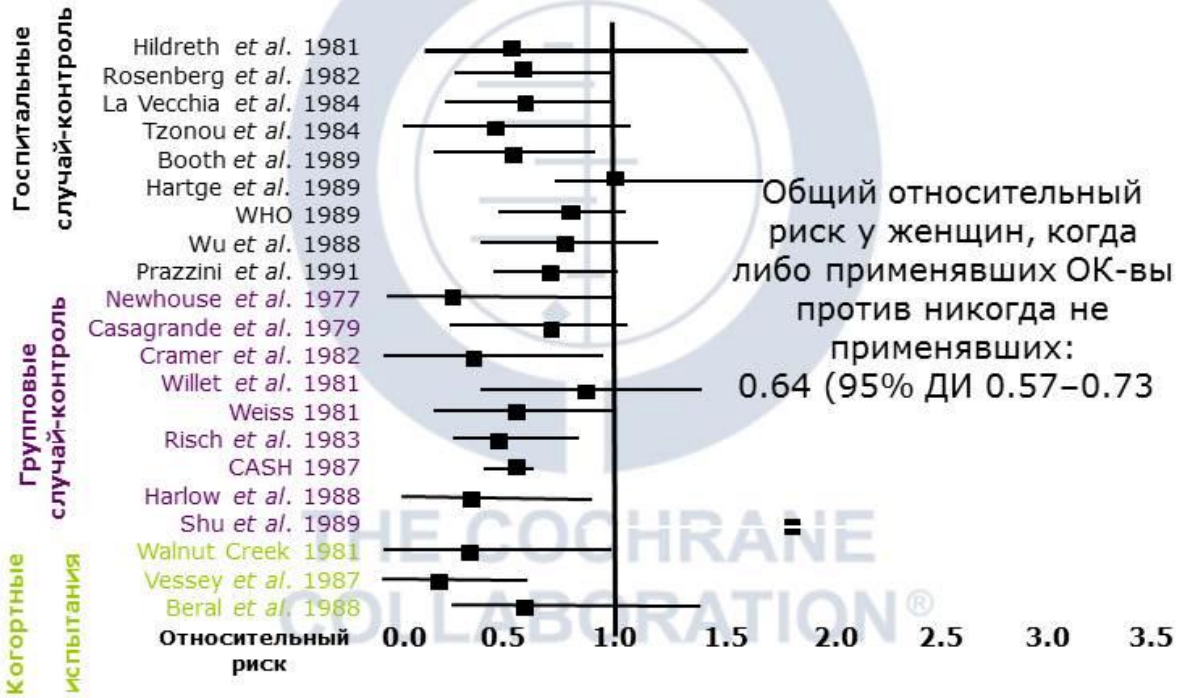
Crowley P. Corticosteroids prior to preterm delivery. Cochrane Database of Systematic Reviews. BMJ Publications, 1996

ЧТО ТАКОЕ МЕТА-АНАЛИЗ ?

Мета-анализ – статистический синтез количественных результатов нескольких испытаний, посвященных изучению одного и того же вопроса.

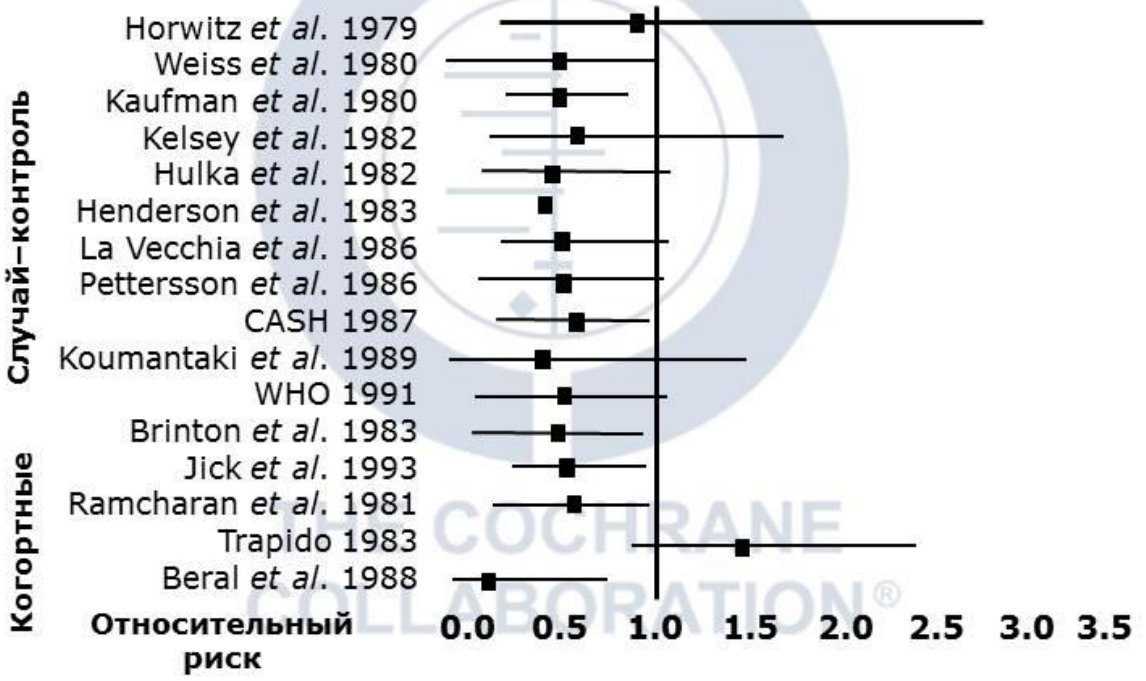
- Людям, не занимающимся статистикой, обычно проще понять хороший мета-анализ, чем набор первичных исследовательских статей, на основании которых он был проведен.
- Результаты мета-анализа обычно приводятся в стандартной форме:
- В левой части рисунка одно под другим перечислены все используемые испытания.
- Протяженность горизонтальных линий, соответствующих каждому испытанию, показывает 95% доверительный интервал (означающий, что 95% оценок какого либо параметра находятся в этом интервале).
- Вертикальная линия по центру диаграммы – «линия отсутствия эффекта»; если ни одна горизонтальная линия отдельных испытаний не пересекает эту вертикальную линию, то существует 95% вероятность наличия действительных различий между группами и, наоборот, если доверительный интервал полученных результатов (горизонтальная линия) пересекает линию отсутствия эффекта (вертикальную линию), это может означать, что либо нет достоверных различий между группами, либо размер выборки недостаточен для определения истинного результата.
- Ромбик под всеми горизонтальными линиями (там, где он есть) отражает обобщенные данные всех испытаний. Если ромбик практически перекрывает линию отсутствия эффекта – это означает, что между двумя исследуемыми группами достоверные различия практически отсутствуют.

КОК СНИЖАЮТ РИСК РАКА ЯИЧНИКОВ



Hankinson SE *et al. Obstet Gynecol* 1992;80:708–14

КОК СНИЖАЮТ РИСК РАКА ЭНДОМЕТРИЯ



Grimes DA & Economy KE. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:227–35

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – самая частая причина заболеваемости и смертности у женщин

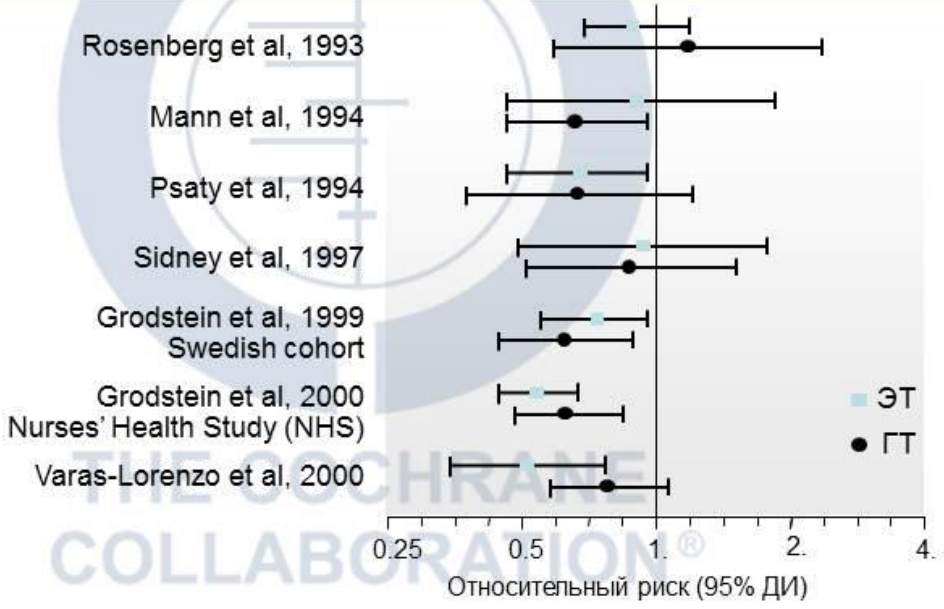
В настоящее время «золотым стандартом» оценки эффективности лечения в доказательных клинических исследованиях считается снижение риска ИБС (предупреждение инфаркта миокарда) и снижение смертности - важнейшие надежные критерии эффективности данного лекарственного средства, в том числе гормонального средства

Смотрим на результаты важнейших исследований в свете полученных данных по доказательной медицине

THE COCHRANE COLLABORATION®

НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:ЗГТ и РИСК ИБС

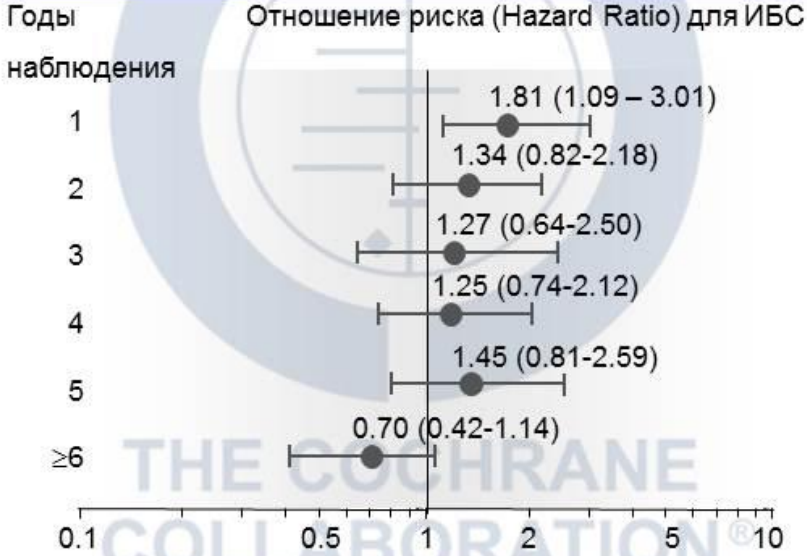
В большинстве таких испытаний, включая крупнейшее проспективное Исследование Здоровья Медсестер (NHS) (121 700 здоровых женщин в возрасте 30-55) – снижение риска ССЗ на 35-50% !



ЭТ = монотерапия эстрогенами;
ГТ = эстрогены + прогестагены.

Крупнейшее РКИ WHI: Эффект КЭЭ + МПА на ИБС

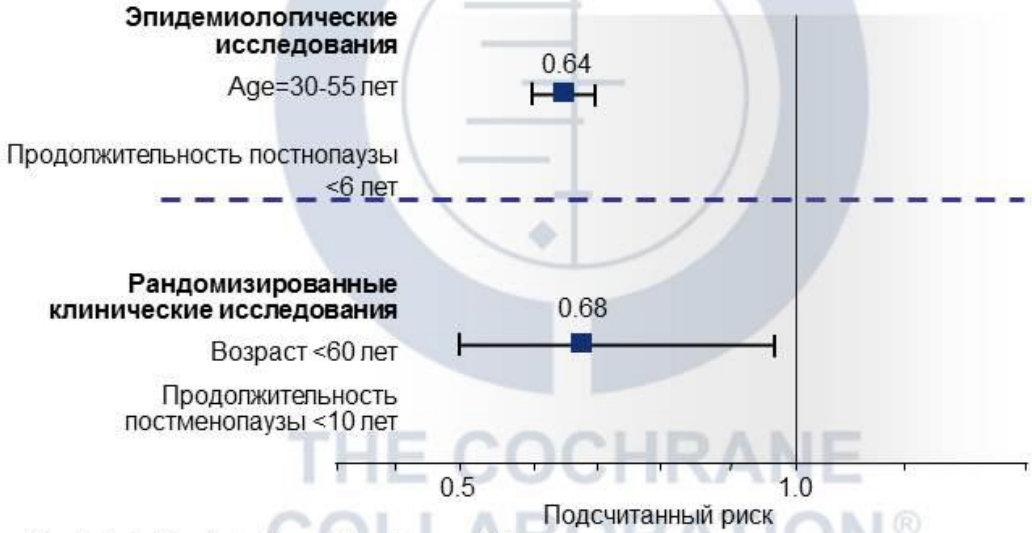
Так наз. «ранний вред» (больше коронарных событий в первые 2 года ЗГТ) является (чаще) следствием скрытых тромбофилических состояний, поскольку снижается по мере увеличения длительности ЗГТ !



Manson JE, et al. N Engl J Med. 2003;349:523-534

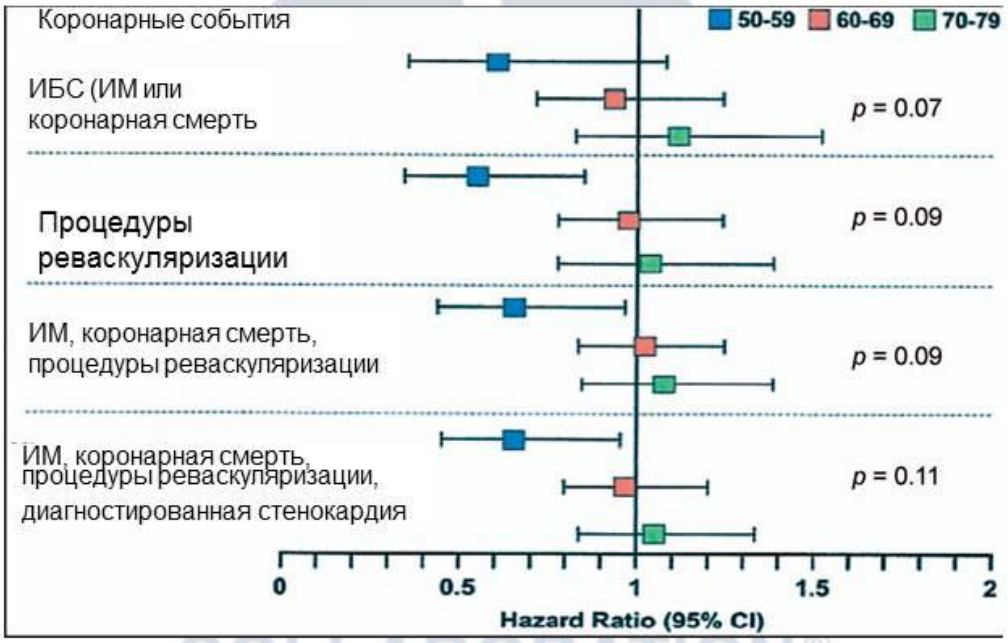
ЗГТ и ИБС: сравнение наблюдательных исследований и РКИ

Данные наблюдательных испытаний и РКИ у женщин < 60 лет – СХОДНЫ !



Grodstein F, et al. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:199-210.
Salpeter S, et al. *J Gen Intern Med* 2006;21:363-366.

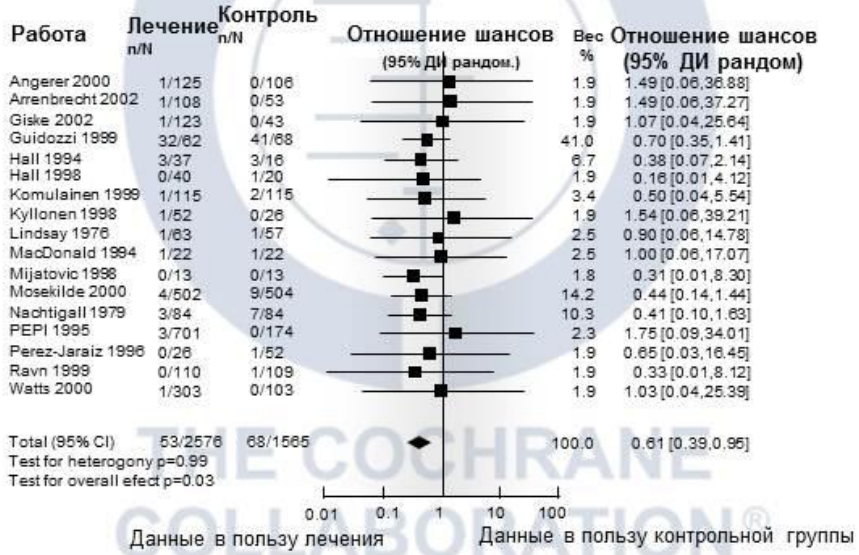
WHI: РИСК КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ НА ФОНЕ МОНОТЕРАПИИ ЭСТРОГЕНАМИ&ПЛАЦЕБО (ВАЖЕН ВОЗРАСТ !)



ИБС, ишемическая болезнь сердца;ИМ,инфаркт миокарда
Hsia J, et al. Arch Intern Med 2006;166:357–65

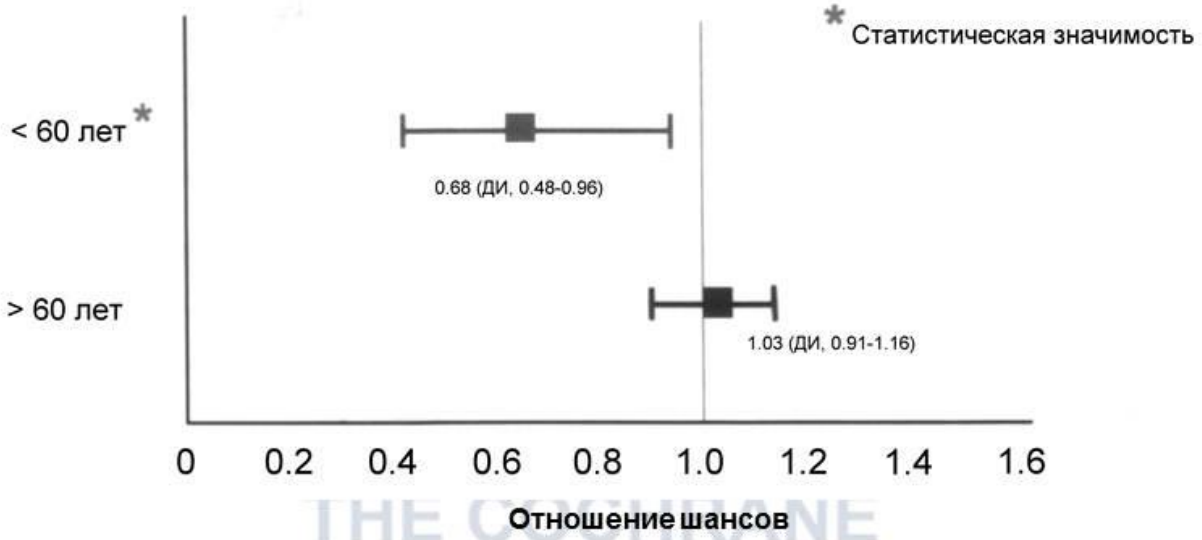
МЕТА-АНАЛИЗ: СМЕРТНОСТЬ И ЗГТ
(перечень всех включенных работ и их результаты)

Средний возраст женщин < 60 лет
ГТ и общая смертность



Salpeter et al. 2004, J GEN INTERN MED 2004;19:791–804.

МЕТА-АНАЛИЗ: СМЕРТНОСТЬ И ЗГТ
(объединенные данные всех работ в зависимости от возраста женщин)



Результаты получены при проведении мета-анализа данных 23 исследований с участием 39 049 пациенток (191 340 пациенток/лет наблюдения).

* данные статистически значимые

Salpeter SR, et al. J Gen Intern Med 2004;19:791–804

ПОМНИМ ОБ «ИЕРАРХИИ» ДОКАЗАТЕЛЬСТВ !

Уважаемые коллеги,

Мы благодарим Вас за внимание к нашей новой «школе» для он-лайн обучения «Основы доказательной медицины. В помощь практическому врачу».

Надеемся что Вы не потеряли время зря и приобрели в ходе обучения много новой ценной информации

По мере того, как клиническая практика становится все более наукоемкой и интенсивной, а время, потраченное на чтение и размышление – еще более ценным, способность эффективно использовать в своей практической деятельности только доказательные данные должно становиться основополагающим навыком для врача

Доказательная медицина – гораздо больше, чем просто чтение «правильных» статей, это образ мышления

От всей души желаем успехов в работе!

Исполком АГЭ

THE COCHRANE COLLABORATION®