



Министерство здравоохранения Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ



Основы доказательной медицины для практического врача

профессор С.Ю. Марцевич

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и
профилактической медицины

Национальное общество доказательной фармакотерапии
сентябрь - октябрь 2023 г.



Конфликт интересов отсутствует



Когда впервые появился термин: «Медицина, основанная на доказательствах»?

ACP JOURNAL CLUB®

ARCHIVES

ABOUT

Editorial | March 1, 1991

Evidence-based medicine

Gordon H. Guyatt, MD, MSc

Author, Article, and Disclosure Information

<https://doi.org/10.7326/ACPJC-1991-114-2-A16>



Медицина, основанная на доказательствах – evidence based medicine

- Сознательное использование с учетом здравого смысла **современных наилучших доказательств** в принятии решений о медицинской помощи конкретным больным



 The BMJ

David Sackett | The BMJ

Sackett DL. BMJ. 1996 Jan 13;312(7023):71-2.



Возможные способы доказательства в медицине

- **1. Клинический опыт**
 - длительное время считался самым надежным способом доказательства.
- **2. Патофизиологический способ доказательства**
 - наиболее логичный, однако далеко не всегда подтверждается на практике.
- **3. Клинические исследования**
 - Наблюдательные, неконтролируемые.
 - Рандомизированные контролируемые - наиболее достоверный способ.



Возможные способы доказательства в медицине

- 1. Клинический опыт.
- 2. Патофизиологический способ доказательства.
- 3. Клинические исследования.



Острый инфаркт миокарда

- В 50-е годы XX века летальность составляла около **30% и более**, основным методом лечения был длительный покой:
- «Полный покой и постельный режим должны быть проведены строго и длительно. Даже при легкой форме....постельный режим должен продолжаться не менее 1,5 месяцев, так как **это минимальный** срок для образования рубца на месте инфаркта. При выраженной тяжелой картине заболевания больной должен лежать 2-3 месяца. **Опыт показал**, что такое длительное соблюдение покоя от инфаркта миокарда....»
понижает смертность

*Г.Ф.Ланг. Болезни системы кровообращения. С дополнениями
М.С.Вовси и А.Л.Мясникова. М. 1957 г.*



Возможные способы доказательства в медицине

- **1. Клинический опыт.**
- **2. Патофизиологический способ доказательства.**
- **3. Клинические исследования.**



Чем лечить COVID-19?

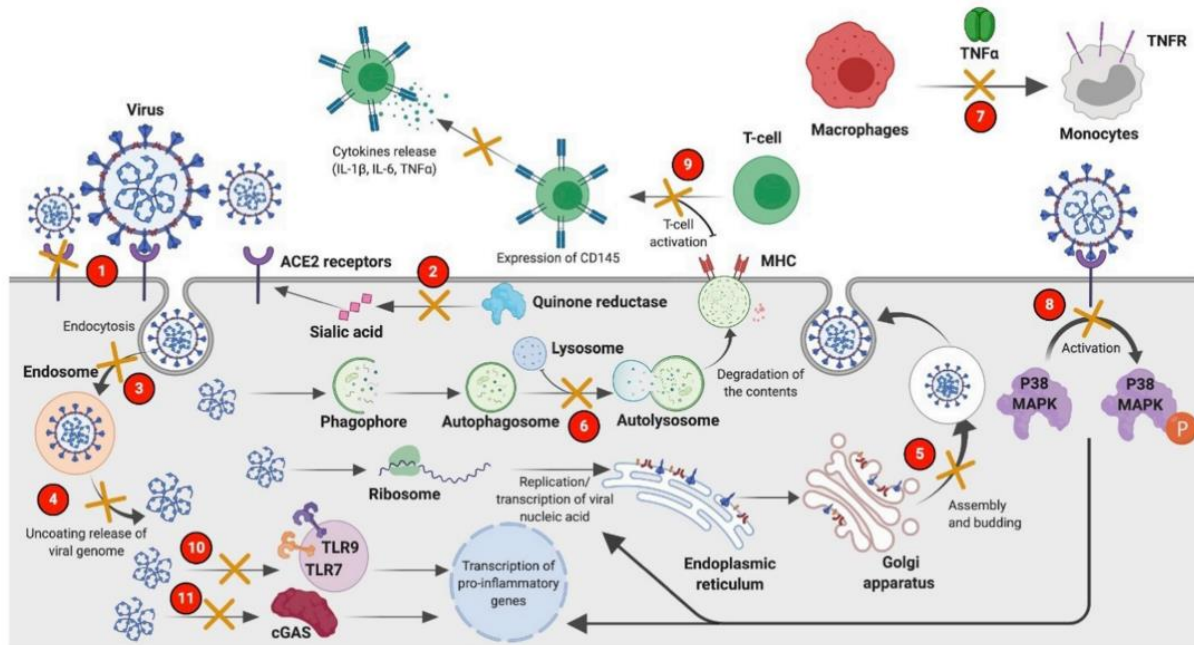
Эффективен ли гидроксихлорохин ?

- На момент начала пандемии COVID-19 не было ни одного лекарственного препарата, эффективного при коронавирусной инфекции.
- Гидроксихлорохин демонстрировал противовирусную эффективность в опытах “in vitro” и в экспериментальных исследованиях.
- На основании механизма действия, экспериментальных исследований и предварительного опыта он был включен во все рекомендации по лечению COVID-19.

Предполагаемый механизм действия хлорохина и гидроксихлорохина при COVID-19

A.M. Hashem, et al.

Travel Medicine and Infectious Disease 35 (2020) 101735



Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19

A Randomized Clinical Trial

Wesley H. Self, MD, MPH; Matthew W. Semler, MD; Lindsay M. Leither, DO; Jonathan D. Casey, MD, MS; Derek C. Angus, MD, MPH; Roy G. Brower, MD; Steven Y. Chang, MD, PhD; Sean P. Collins, MD; John C. Eppensteiner, MD; Michael R. Filbin, MD; D. Clark Files, MD; Kevin W. Gibbs, MD; Adit A. Ginde, MD, MPH; Michelle N. Gong, MD, MS; Frank E. Harrell Jr, PhD; Douglas L. Hayden, PhD; Catherine L. Hough, MD, MS; Nicholas J. Johnson, MD; Akram Khan, MD; Christopher J. Lindsell, PhD; Michael A. Matthay, MD; Marc Moss, MD; Pauline K. Park, MD; Todd W. Rice, MD; Bryce R. H. Robinson, MD, MS; David A. Schoenfeld, PhD; Nathan I. Shapiro, MD, MPH; Jay S. Steingrub, MD; Christine A. Ulysse, MS; Alexandra Weissman, MD, MPH; Donald M. Yealy, MD; B. Taylor Thompson, MD; Samuel M. Brown, MD, MS; for the National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network

JAMA. 2020;324(21):2165-2176. doi:10.1001/jama.2020.22240

Published online November 9, 2020.

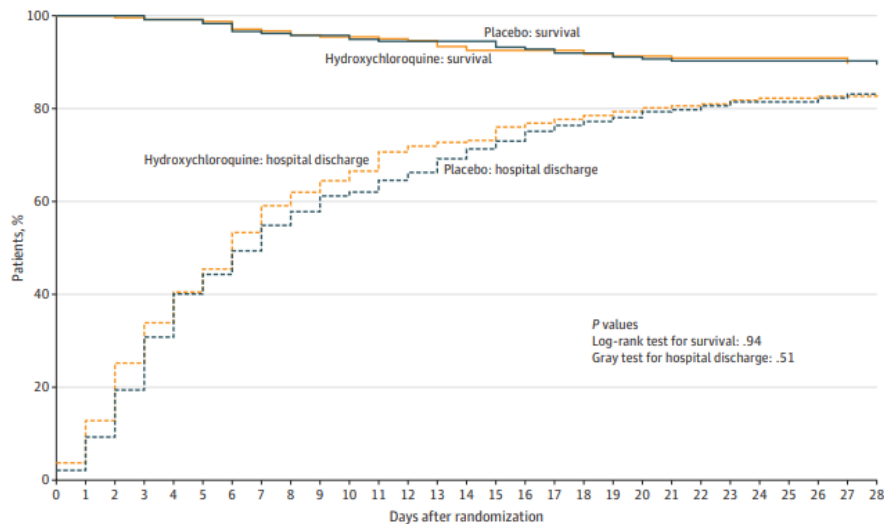
CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among adults hospitalized with respiratory illness from COVID-19, treatment with hydroxychloroquine, compared with placebo, did not significantly improve clinical status at day 14. These findings do not support the use of hydroxychloroquine for treatment of COVID-19 among hospitalized adults.

У взрослых, госпитализированных по поводу респираторного заболевания при COVID-19, терапия гидроксихлорохином не улучшает клинический статус через 14 дней.

Эффект гидроксихлорохина на клинический статус через 14 дней у госпитализированных больных с COVID-19.

Рандомизированное клиническое исследование. Результаты исследования ORCHID

Figure 3. Survival and Hospital Discharge Through 28 Days Following Randomization



Survival	
Hydroxychloroquine	241 241 240 239 238 234 233 231 230 229 228 225 223 221 220 219 217 215 214 219 216 213
Placebo	236 236 234 232 228 227 226 224 223 220 219 217 215 214
Discharge	
Hydroxychloroquine	242 233 211 180 158 142 129 106 92 84 77 72 61 57 53 50 43 41 39 35 32 30 28 27 25 24 23 21
Placebo	237 232 215 191 162 140 128 113 99 91 83 79 72 68 61 56 50 44 39 37 34 30 28 26 24 22 20

Опубликовано 9 ноября 2020 г.



В XIX веке стало понятным, что только клинические исследования в медицине могут реально доказать эффективность лекарства

Как эти исследования проводить?



Какие бывают виды исследований ?

- **Исследования наблюдательные (когда мы явно не вмешиваемся в процесс существующего лечения).**
- **Исследования с вмешательством (когда мы ставим целью изучить какое-либо вмешательство).**



Типы исследований с вмешательством

- **Нерандомизированные клинические исследования**
 - Исследования в двух или более группах больных
 - Исследования в одной группе больных по типу «до-после»
- **Рандомизированные (экспериментальные) контролируемые исследования**



Типы исследований

- Исследования, изучающие исходы болезни (т.е. достижение какого либо конечного результата – **outcome studies**).
- Исследование, изучающие действие препарата на какие-либо параметры (например, влияние препарата на гемодинамику).



Что такое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ)

- Это **экспериментальное** исследование, выполненное на больных с соблюдением соответствующих этических норм, имеющее
 - заранее определенную цель (реализуется в конечных точках);
 - четкие критерии включения и исключения;
 - разделяющее с помощью **рандомизации** больных на две (или более) одинаковых группы, различающиеся только по тому, проводится или не проводится в них интересующее нас вмешательство.



Что такое рандомизация

- Под рандомизацией понимают метод случайного распределения больных в группы изучаемого и контрольного метода лечения. По мнению большинства специалистов в области доказательной медицины, из всех компонентов РКИ именно рандомизация обеспечивает РКИ наиболее высокую степень объективности и научной достоверности.
- Рандомизация должна обеспечивать идентичность известных и неизвестных характеристик больных в начале исследования. В случае успешной рандомизации формируются две (или более) группы больных, не различающихся между собой.
- Попадание в разные группы никаким образом **не зависит от желания врача и больного**, в двойных слепых исследованиях ни врач, ни больной не знают, в какую группу попал больной.



Кто провел первое рандомизированное контролируемое исследование?

- В 1747 г. морской офицер, врач-хирург James Lind на борту корабля, изучая лечение цинги, создал сравнимые группы людей, впоследствии назначал или не назначал им лимонный и апельсиновый соки.
 - В 1753 г. была опубликована работа “A treatise on the scurvy”, которая считается первым проспективным контролируемым исследованием.
- Первым классическим рандомизированным исследованием было изучение стрептомицина у больных туберкулезом (1946 г.) – The British Streptomycin Trial in Tuberculosis.



STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

В те времена еще не существовало понятия первичной конечной точки, по вероятности наступления которой можно было бы оценивать эффект исследования. Эффект оценивали по комплексу признаков: смерть, улучшение рентгенологических признаков заболевания.

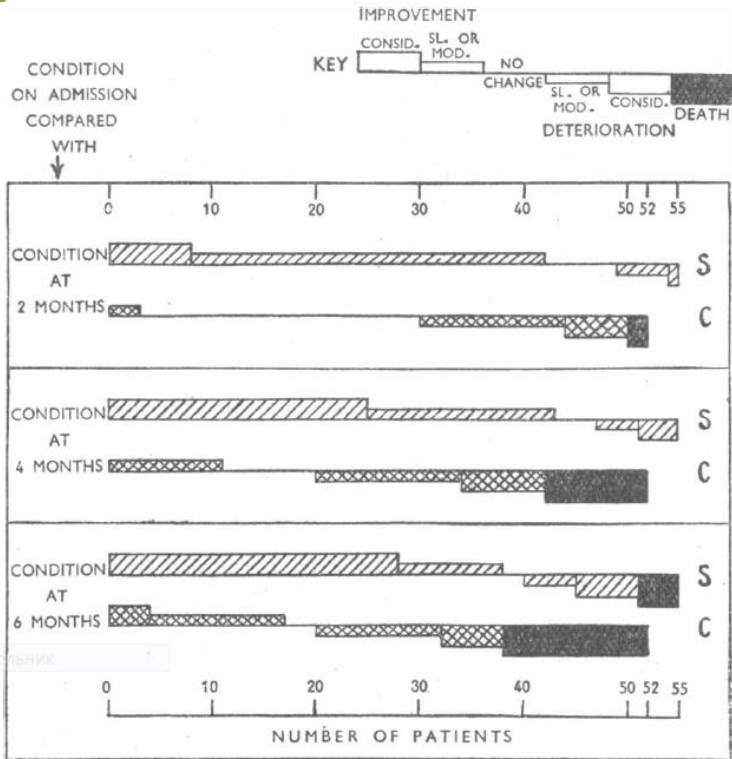


CHART II.—Condition on admission compared with condition at two, four, and six months (radiological assessment).

MEDICAL RESEARCH COUNCIL: STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS
CASES DEMONSTRATING "CONSIDERABLE IMPROVEMENT"

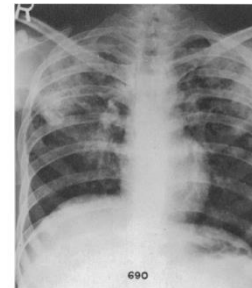


FIG. 1.—Case 69 (S). May 12, 1947.

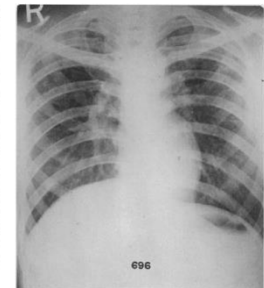


FIG. 2.—Case 69 (S). Nov. 17, 1947.



Первичная конечная точка – достижение основного результата исследования

- **Первичная конечная точка (primary endpoint)** – это способ оценки основного результата исследования.
 - Все исследования планируются и строятся таким образом, чтобы была возможность эту точку четко документировать.
- **Первичная конечная точка может иметь самую разную степень «жесткости»**
 - Например, первичной конечной точкой может быть **общая смертность**,
 - а может быть и **достижение целевых цифр АД или глюкозы крови (суррогатные конечные точки)**.



Как оценивается эффект в РКИ ?



Как оценивается эффект в РКИ (и в любом проспективном исследовании)

- Раньше оценивали по общему количеству осложнений, возникших за период наблюдения (так называемый частотный анализ).
- Но такой подход принципиально неверен, так как одно и то же событие (смерть) может возникнуть через 1 день после начала наблюдения, а может – через 3 года.



CONSENSUS: Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study - RESULTS continued -

All-cause mortality

	Placebo (n=126) No. (%)	Enalapril (n=127) No. (%)	Reduction in relative risk (%)	P
Mortality at 6 months (180 days)	55 (44)	33 (26)	40	0.002
Mortality at 1 year (360 days)	66 (52)	46 (36)	31	0.001
Total mortality	68 (54)	50 (39)	27	0.003

Абсолютный риск

CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.

**Уменьшение
относительного
риска (RRR)**



Поэтому был предложен принципиально иной подход

- **Время до развития события (time to event).**
- **Это называется событийным анализом и предполагает расчет времени до появления конечной точки (или любого из ее компонентов).**
- **После этого с помощью модели пропорциональных рисков Кокса рассчитывается риск неблагоприятного события, вычерчиваются кривые Каплана-Мейера.**

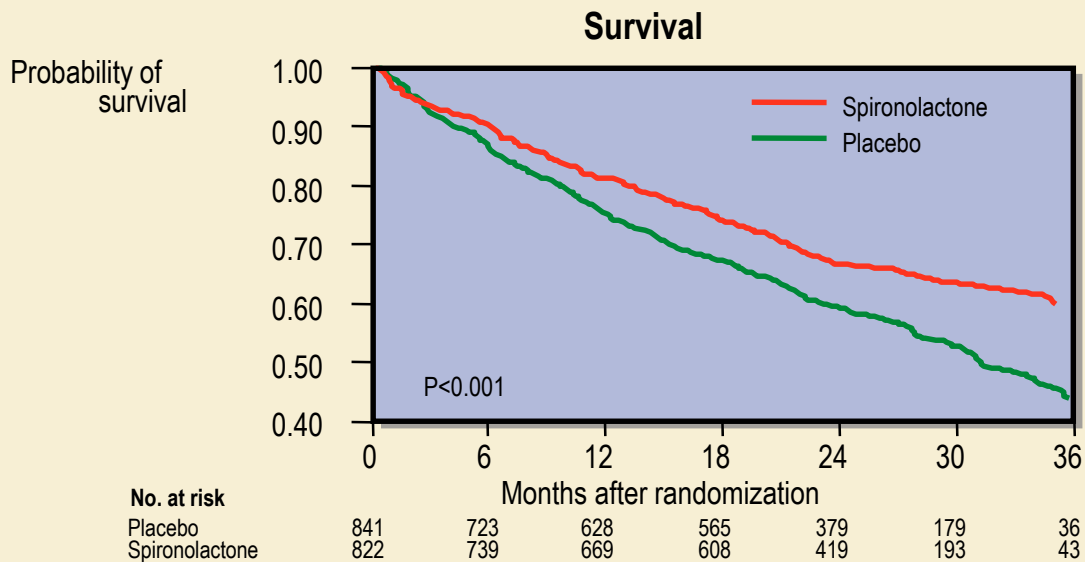


Анализ по типу “time to event”

- **Позволяет рассчитать вероятность возникновения первичной конечной точки в любой момент времени.**



RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study - RESULTS continued -



Pitt et al. *N Eng J Med* 1999; **341**: 709–17.



РКИ оценивают по влиянию на первичную конечную точку

- Анализ по вторичным конечным точкам, в подгруппах может представлять интерес для формирования гипотез (hypothesis generating), **но ни в коем случае** не должен отражаться в выводах исследования !



Можно ли доказать эффективность лекарства без проведения рандомизированных клинических исследований (наблюдательных исследований) ?

- **Можно, если это лекарство дает быстрый и/или очень очевидный эффект.**
- **В кардиологии таких лекарств пока нет, эффективность кардиологических препаратов оценивается категорией вероятности....**



Примеры вмешательств, доказавших свое влияние с помощью методов исторического контроля

<u>Препарат или метод</u>	<u>Показание</u>
Тироксин (1891)	Микседема
Инсулин (1922)	Сахарный диабет
Витамин В12 (1926)	Пернициозная анемия
Пенициллин (1941)	Долевая пневмония
Дефибрилляция (1948)	Фибрилляция желудочков
Ацетилцистеин (1979)	Отравление парацетамолом
Иматиниб (2002)	Хроническая миелоидная лейкемия

Адаптировано из Lancet 2008-2009; 372: 2152-2161



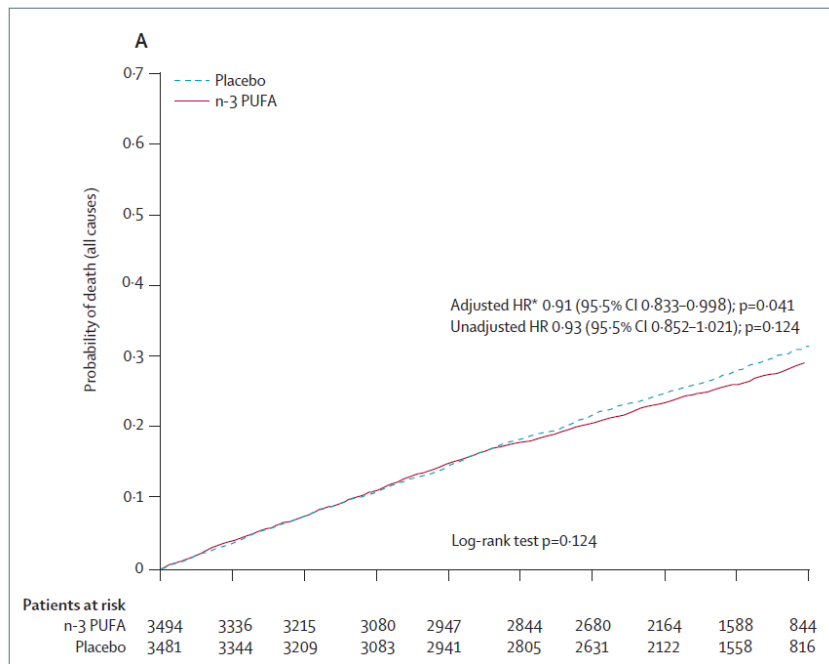
Клиническая и статистическая значимость результатов исследований

Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial



GISSI-HF investigators*

www.thelancet.com Published online August 31, 2008 DOI:10.1016/S0140-6736(08)61239-8



Больным с ХСН (II-IV класс) с помощью рандомизированного контролируемого метода к лечению добавляли n-3 полиненасыщенные жирные кислоты ПНЖК (n=3494) или плацебо. Исследование продолжалось в среднем 3,9 лет. Добавление **ПНЖК статистически значимо** снижало общую смертность больных [HR] 0.91 [95.5% CI 0.833-0.998] p=0.041

Снижение абсолютного риска составило **1,3%**

А стоит ли игра свеч?



- **С помощью грамотно проведенных РКИ в кардиологии был сформирован список лекарств, способных улучшить прогноз заболевания, т.е. снизить показатели смертности**



Препараты, положительно влияющие на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний

Life-saving drugs – лекарства, спасающие жизнь

Препараты	Заболевания, при которых доказано их действие на «конечные точки»
Аспирин	Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, перенесенный инсульт)
Аспирин и тромболитики	Острый период инфаркта миокарда
Бета-адреноблокаторы	Больные ИБС, перенесшие инфаркт миокарда, ХСН
Ингибиторы АПФ	ХСН, Перенесенный инфаркт миокарда с нарушенной функцией левого желудочка
Все основные современные группы гипотензивных препаратов	Артериальная гипертензия
Статины, эзетимиб	Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
Оральные антикоагулянты	Первичная и вторичная профилактика мозгового инсульта у больных с ФП
Ингибиторы рецепторов неприлизина/вальсартан	ХСН
Ингибиторы минералкортикоидных рецепторов	ХСН, Перенесенный ИМ с нарушенной функцией левого желудочка
SGLT2-ингибиторы, стимуляторы гуанилатциклазы	ХСН
Ингибиторы PCSK9	Вторичная профилактика ИБС



Недостатки РКИ

- 1. Включают «рафинированных» больных (относительный недостаток, зависит от РКИ).
- 2. Не на все вопросы, ставящиеся клиницистами, есть ответ в виде РКИ.
- 3. Результаты РКИ устаревают.



Что делать в таких случаях ?

- До получения результатов РКИ пользоваться другими способами доказательства, в частности обращаться к результатам наблюдательных исследований...
- При этом помнить, что уровень доказательства наблюдательных исследований значительно уступает уровню доказательства РКИ...
- Использовать клинический опыт.....



Решить эти вопросы помогают наблюдательные исследования (но только отчасти)



Типы исследований

Исследование	Основные особенности
Наблюдательные исследования	
Когортное	Группа больных набирается в начале исследования и затем наблюдается в течение определенного времени
Кросс-секционное	Группы, исследуемая одновременно
Случай-контроль	Две группы, различающиеся по наличию или отсутствию данного признака
Исследования с вмешательством	
Неконтролируемые исследования	Исследования по типу «до-после»
Рандомизированное контролируемое исследование	С помощью рандомизации формируются две (или более) одинаковые группы больных



Пример:

- **В начале пандемии никто не знал, как лечить больного с COVID-19, так как не было ни одного РКИ, доказавшего эффект какого-либо препарата....**
- **В начале пользовались клиническим опытом, результатами небольших РКИ и наблюдательных исследований и их мета-анализами.**



Наблюдательные исследования

- Можно ли в них оценивать эффект препарата?



Крупные эпидемиологические исследования проводились по типу когортных проспективных исследований

Целый ряд эпидемиологических когортных исследований предоставили огромный материал в отношении наших знаний о факторах риска, течении, методах лечения и исходах целого ряда заболеваний.

К таким исследованиям можно отнести, например,

The Framingham Heart Study,

The Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study,

The Nurses Health Study,

British Doctors Study



Еще несколько примеров...

В проспективном когортном исследовании было показано, что содержание витамина А было обратно связано с возможностью возникновения рака груди (ОР 0,84 [СІ], 0,71-0,98). Добавление витамина А достоверно ассоциировалось со снижением вероятности рака молочной железы.

В РКИ терапия фенретидином женщин, перенесших рак груди, в течение 5 лет, никак не влияла на вероятность рецидива заболевания.

В двух крупных проспективных когортных исследованиях, the Health Professionals Follow-Up study и Nurses' Health Study было обнаружено, витамин Е ассоциирован с существенным снижением риска ИБС. Однако крупное РКИ, проведенное впоследствии, не выявило никакого эффекта витамина Е на возникновение ИБС и инфаркта миокарда.



Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies

Stephen MacMahon, Rory Collins

Lancet 2001; **357**: 455–62

	CHD events/patients		Risk ratio† (95% CI)
	Antihypertensive therapy*	No antihypertensive therapy*	
Observational study	50/839 (6%)	420/20 475 (2%)	1.8 (1.3–2.6)
Randomised trials	934/23 847 (4%)	1104/23 806 (5%)	0.84 (0.77–0.92)

CHD=coronary heart disease. *Treatment recorded at baseline in the observational study and assigned at random in the trials. †Multivariate adjusted relative risk in the observational study and stratified odds ratio in the meta-analysis of randomised trials.

Table 3: **Different directions of apparent effect in an observational study²⁵ and in randomised trials:²⁶ antihypertensive therapy and coronary heart disease**

Результаты сравнение РКИ и наблюдательных исследований абсолютно разошлись в оценке пользы антигипертензивной терапии.



Сравнение efficacy и effectiveness в исследованиях IONA и НИКЕЯ

S.Yu. Martsevich et al.

Contemporary Clinical Trials Communications 21 (2021) 100743

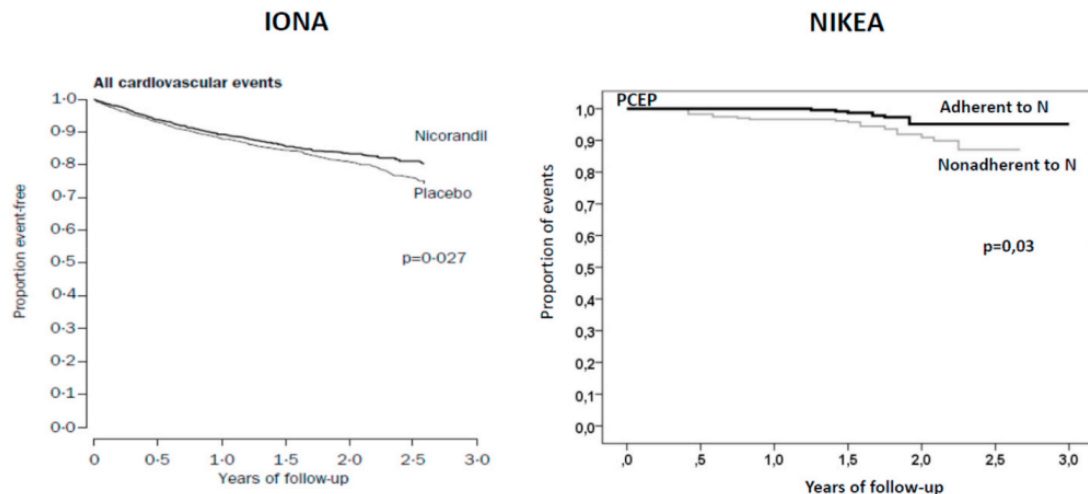


Fig. 2. Kaplan-Mayer curves and significance of differences according to log-rank criteria in «IONA» и «NIKEA» studies. Kaplan-Mayer curves, log-rank criteria, N–nicorandil, PCEP—the primary combined endpoint (Figure of Kaplan-Meier curves from the IONA study is reprinted from The Lancet, Vol. number 359, Author(s): The IONA Study Group, Title of article « Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomized trial», Pages No. 1269–1275, Copyright (Year) 2002, with permission from Elsevier).

Результаты РКИ и наблюдательного исследования полностью совпали между собой в отношении выявления жестких конечных точек

Взаимодействие классов антигипертензивных препаратов и риск сахарного диабета: вложенное исследование «случай-контроль»

(*J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000125 doi: 10.1161/JAHA.113.000125)

Antihypertensive Drug Class Interactions and Risk for Incident Diabetes: A Nested Case–Control Study

Rhonda M. Cooper-DeHoff, PharmD, MS; Steven T. Bird, PharmD, MS; Gregory A. Nichols, PhD; Joseph A. Delaney, PhD; Almut G. Winterstein, PhD

Drug Use	Cases (n=9097)	Controls (n=90 495)	OR (95% CI)	
			Crude	Adjusted*
Individual				
None [†]	50.4	58.7	1.00	1.00
TD	21.5	14.3	1.64 (1.56 to 1.73)	1.54 (1.41 to 1.68)
BB	28.5	23.3	1.32 (1.26 to 1.38)	1.19 (1.11 to 1.28)
CCB	8.2	7.7	1.07 (0.98 to 1.15)	1.07 (0.93 to 1.23)
RASB	22.2	20.7	1.10 (1.04 to 1.16)	0.99 (0.91 to 1.07)
Combination			Adjusted Interaction Term[‡]	Adjusted Effect for Class Combination
No combination [§]	77.1	81.7	1.00	1.00
TD+BB	10.1	5.7	1.09 (0.97 to 1.22)	1.99 (1.80 to 2.20)
TD+CCB	3.0	2.1	0.93 (0.78 to 1.11)	1.52 (1.28 to 1.82)
TD+RASB	8.3	6.6	0.71 (0.63 to 0.80)	1.08 (0.97 to 1.20)
BB+CCB	3.6	3.6	0.85 (0.71 to 1.00)	1.07 (0.90 to 1.27)
BB+RASB	9.7	9.0	0.84 (0.74 to 0.94)	0.98 (0.89 to 1.09)
RASB+CCB	3.6	3.7	0.93 (0.79 to 1.10)	0.98 (0.83 to 1.15)

Обследовали когорту из 134 967 больных без сахарного диабета. Из этой когорты выделено 9097 больных, у кого развился сахарный диабет (случай); у 90 495 больных сахарный диабет не развился (контроль).

Values are percentages unless otherwise indicated. TD indicates thiazide diuretics; BB, beta-blockers; CCB, calcium channel blockers; RASB, renin–angiotensin system blockers; OR, odds ratio; CI, confidence interval; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; BP, blood pressure; BMI, body mass index; CV, cardiovascular.

*Adjusted for potential confounders including gender, baseline age and FPG, as well as smoking status, lipid levels, including HDL, LDL, and triglycerides, systolic and diastolic BP, BMI, glucose altering drug use (corticosteroids, antidepressants, antipsychotics, and statins) and CV disease.

[†]Patients who were exposed to none of the drug classes; these patients constituted the reference group for the individual drug analysis.

[‡]Estimated excess or reduced risk of exposure to the combination of the 2 drug classes beyond the risk associated with exposure to each drug class individually (the risks of the individual drug classes appear in the top half of the table).

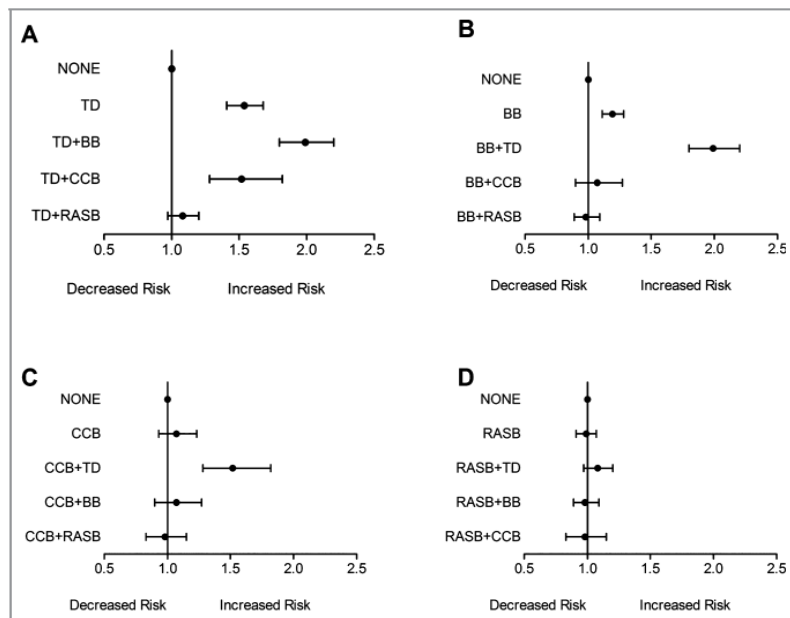
[§]Patients who were exposed to none of the drug combinations; these patients constituted the reference group for the combination drug analysis.

Взаимодействие классов антигипертензивных препаратов и риск сахарного диабета: вложенное исследование «случай-контроль»

(*J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000125 doi: 10.1161/JAHA.113.000125)

Antihypertensive Drug Class Interactions and Risk for Incident Diabetes: A Nested Case–Control Study

Rhonda M. Cooper-DeHoff, PharmD, MS; Steven T. Bird, PharmD, MS; Gregory A. Nichols, PhD; Joseph A. Delaney, PhD; Almut G. Winterstein, PhD



Таким образом, показано, что антигипертензивная терапия, включавшая тиазидный диуретик или бета-блокатор, была сопряжена с риском развития сахарного диабета (СД). Это не относилось к комбинации тиазидного диуретика или бета-блокатора и ингибитора ренин-ангиотензинной системы (ИРАС). Из этого следует, что комбинация, в состав которой входят ИРАС, предпочтительны у больных с высоким риском СД.

Figure 2. Adjusted odds ratio and 95% confidence interval for risk of diabetes among members in the Kaiser Permanente Northwest database who were prescribed (A) thiazide diuretics (TD), alone or in combination; (B) β blockers (BB), alone or in combination; (C) calcium channel blockers (CCB), alone or in combination; and (D) renin–angiotensin system blockers (RASB), alone or in combination. Members exposed to none of the drug classes constitute the reference group.



Влияние никорандила на сердечно-сосудистые события у больных с коронарной болезнью сердца в Японском исследовании коронарной болезни сердца



Circulation Journal
Official Journal of the Japanese Circulation Society
<http://www.j-circ.or.jp>

ORIGINAL ARTICLE
Ischemic Heart Disease

Effects of Nicorandil on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease in The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study

Shigeo Horinaka, MD; Akihisa Yabe, MD; Hiroshi Yagi, MD; Toshihiko Ishimitsu, MD;
Tsutomu Yamazaki, MD*; Shinya Suzuki, MD*; Takahide Kohro, MD**;
Ryozo Nagai, MD[†] for the JCAD Study Investigators

Background: Nicorandil has cardioprotective effects in the ischemic myocardium, mimicking ischemic preconditioning, and is thus expected to improve the prognosis of ischemic heart disease (IHD). As part of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study, a multicenter collaborative prospective observational study of a large cohort of coronary artery disease patients, the effect of nicorandil on outcome was examined.

Methods and Results: In total, 2,558 patients with nicorandil treatment and controls subjected to propensity score matching were eligible among 13,812 patients registered in the JCAD study. The mean follow-up interval was 2.7 years. The primary endpoint, death from all causes, was significantly lower, by 35% (hazard ratio 0.65, $P=0.0008$), in the nicorandil group than in the control group. There were also significant reductions in secondary endpoints, including cardiac death (56%), fatal myocardial infarction (56%), cerebral or vascular death (71%), and congestive heart failure (33%) in the nicorandil group, with no excess of deaths from other non-cardiovascular causes. Treatment with nicorandil reduced the number of deaths from all causes to a similar extent with or without treatment with sulfonylureas.

Conclusions: The reduction in cardiovascular death with nicorandil was large in patients with IHD, which has important implications for treatment. (*Circ J* 2010; 74: 503–509)

Key Words: Cardiovascular events; Coronary artery disease; Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study; Nicorandil

Сравнение двух групп больных (контрольной и получавшей никорандил)

Table 1. Patient Characteristics, Angiographic Findings, and Treatments in the Nicorandil and Control Groups After Propensity Score Matching

	Control	Nicorandil	P value
N	2,558	2,558	
Age (years)	67.0 (27–93)	67.0 (30–94)	0.8362
Male	74.9%	75.2%	0.8211
SBP	132.9±19.7	132.8±20.3	0.6938
DBP	74.7±11.7	73.9±11.6	0.0060
Hypertension	53.4%	55.1%	0.2066
Hyperlipidemia	50.4%	53.0%	0.0609
Impaired glucose tolerance	41.4%	41.5%	0.9096
BMI >25 kg/m ²	34.2%	31.0%	0.0133
Smoker	37.1%	37.6%	0.7072
Family history	13.6%	15.9%	0.0199
Heart failure	10.3%	11.1%	0.3659
Left main coronary artery stenosis	3.5%	4.3%	0.1472
No. of coronary artery stenoses	1.87±0.81	1.86±0.82	0.7606
Medications			
Statins	35.8%	35.7%	0.9303
β-blockers	19.9%	22.0%	0.0740
Diuretics	18.3%	18.3%	0.9423
ACEIs	33.3%	29.2%	0.0012
ARBs	14.3%	14.9%	0.5530
Sulfonylureas	10.2%	10.3%	0.8901

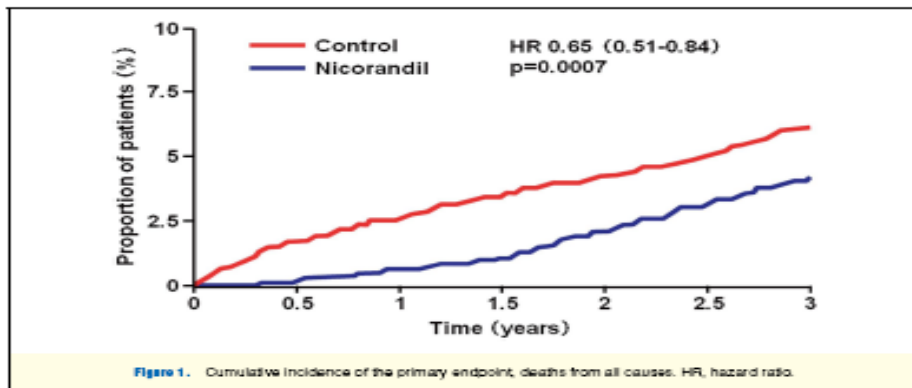
SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker.



Влияние никорандила на первичную конечную точку – общую смертность больных

Nicorandil in JCAD

505



Но это не данные рандомизированного клинического исследования !!!

Can we avoid randomized clinical trials for new CV drugs?

Karen S Pieper

Director of Statistical Research Scientists
Duke Clinical Research Institute

Можем ли мы обойтись без рандомизированных клинических исследований при оценке новых сердечно-сосудистых препаратов ?

Summary

Can we avoid Randomized Clinical Trials?

- The well designed, controlled, blinded, randomized clinical trial is still the gold standard for efficacy.

Хорошо спланированные, слепые рандомизированные клинические исследования остаются золотым стандартом при оценке эффекта.



Псевдодоказательная медицина



Как «улучшить» результаты неудавшегося исследования?



Анализ в подгруппах

- Любимое занятие исследователей, особенно в тех случаях, когда исследование спонсировалось фармацевтической компанией в интересах продвижения конкретного препарата.



Исследование BEAUTIFUL – влияние ивабрадина на первичную конечную точку

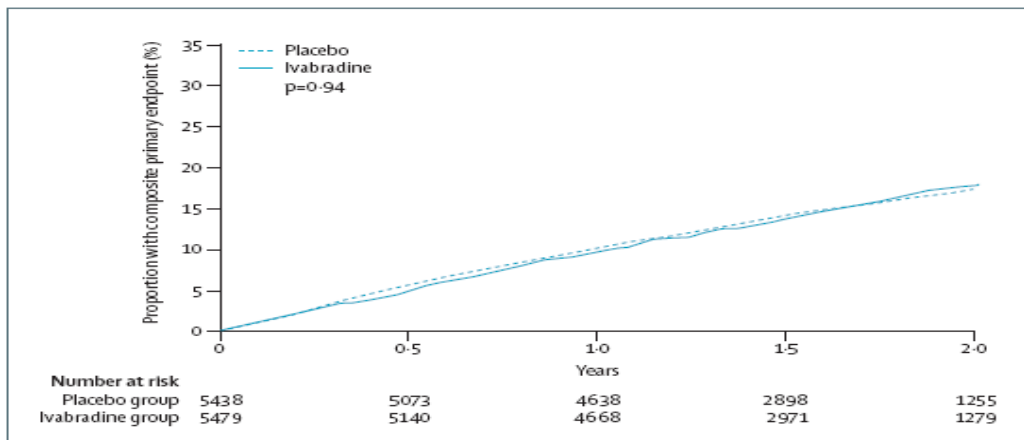


Figure 3: Kaplan–Meier time-to-event plot, by treatment group for composite primary endpoint in the total study population

Применение ивабрадина никак не повлияло на вероятность возникновения первичной конечной точки - сердечно-сосудистой смерти, острого инфаркта миокарда, поступления в стационар по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности.



Исследование BEAUTIFUL – влияние ивабрадина на первичную конечную точку в подгруппе больных с ЧСС более 70 в мин.

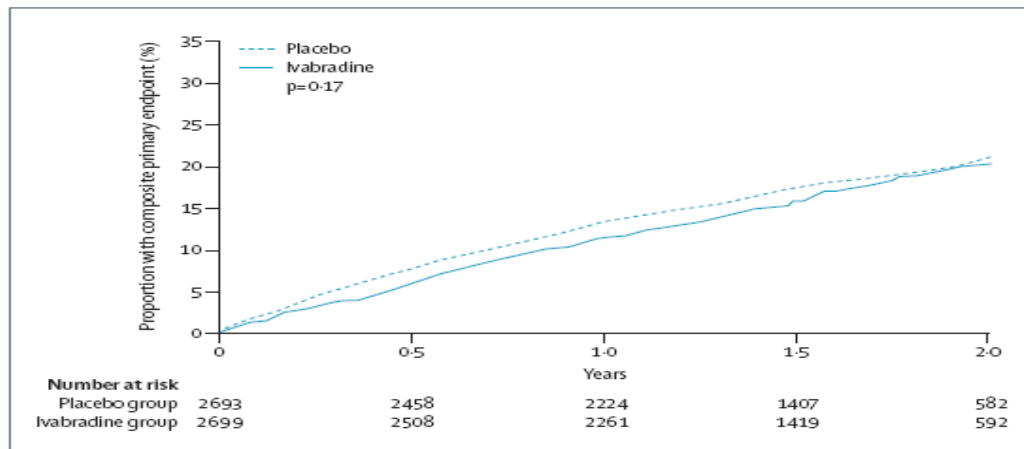


Figure 5: Kaplan–Meier time-to-event plot, by treatment group in the prespecified subgroup with heart rate of 70 bpm or greater for composite primary endpoint

Анализ в подгруппе тоже не дал желаемого результата!



Исследование BEAUTIFUL – влияние ивабрадина на вторичную конечную точку в подгруппе больных с ЧСС более 70 в мин

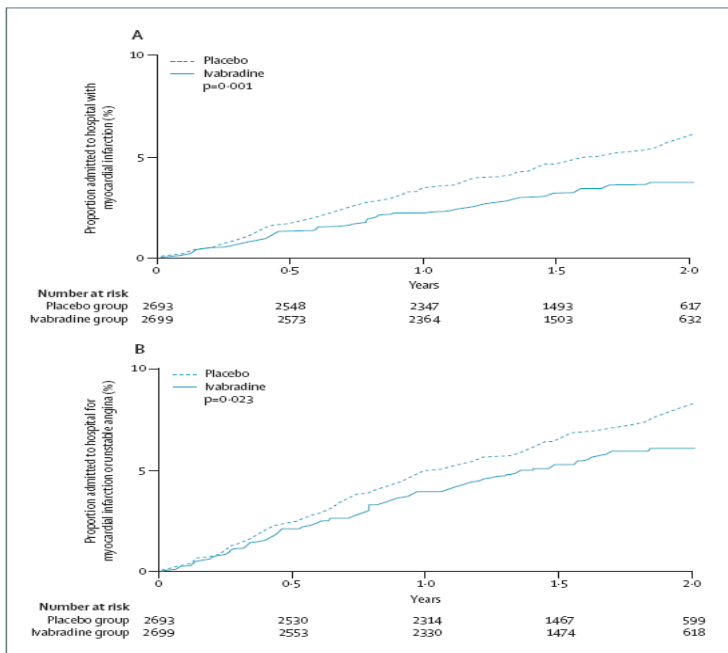


Figure 7: Kaplan-Meier time-to-event plots, by treatment group in the prespecified subgroup with heart rate of 70 bpm or greater for the secondary endpoints of (A) admission to hospital for acute myocardial infarction endpoint and (B) admission to hospital for acute myocardial infarction or unstable angina

Наконец-то, с третьей попытки, получили статистическую достоверность !!!

Вторичная конечная точка – поступление в стационар по поводу острого инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии



Статистика может всё...



Что можно получить с помощью анализа в подгруппах (1)

Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation

Lancet 2005; 365: 176–86

Peter M Rothwell

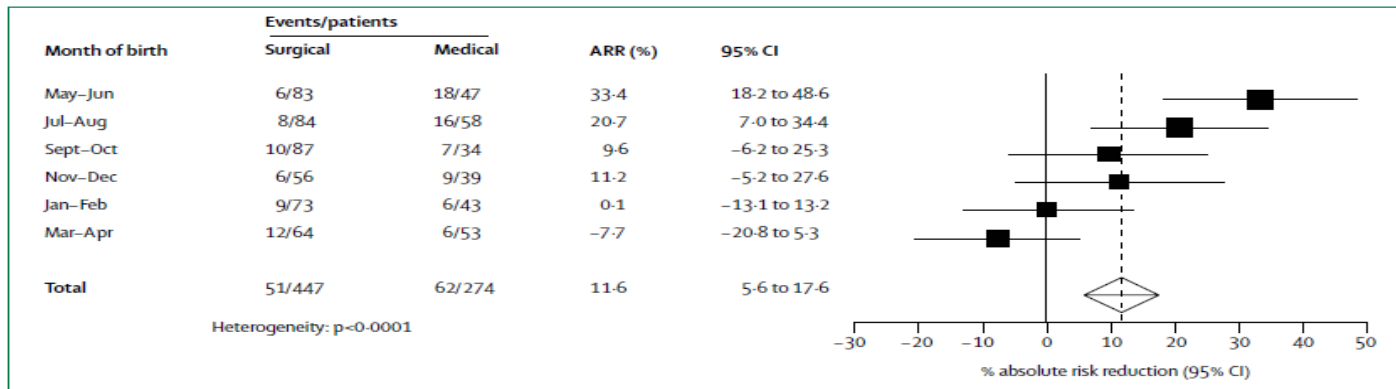


Figure 3: Effect of carotid endarterectomy in patients with $\geq 70\%$ symptomatic stenosis in ECST²⁶ according to month of birth in six 2 month periods

Chance

The effect of chance on subgroup analyses is usually

two subgroups with the least evidence of benefit with the remainder will almost inevitably produce substantial

Эффект каротидной эндартерэктомии в зависимости от месяца рождения (знака зодиака).



Что можно получить с помощью анализа в подгруппах (2)

Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation

Lancet 2005; 365: 176–86

Peter M Rothwell

В исследовании ISIS-2 с помощью анализа в подгруппах удалось продемонстрировать, что аспирин был неэффективен у больных, родившихся под знаками Libra и Gemini.



Опасность анализов в подгруппах

Peter M Rothwell. Lancet 2005;365:176-186

Treating Individuals 2

Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation

Lancet 2005; 365: 176-86 Peter M Rothwell

Stroke Prevention Research Unit, University Department of Clinical Neurology, Radcliffe Infirmary, Oxford OX2 6HE, UK (P M Rothwell FRCP)

ic.uk

Large pragmatic trials provide the most reliable data about the effects of treatments, but should be designed, analysed, and reported to enable the most effective use of treatments in routine practice. Subgroup analyses are important if there are potentially large differences between groups in the risk of a poor outcome with or without treatment, if there is potential heterogeneity of treatment effect in relation to pathophysiology, if there are practical questions about when to treat, or if there are doubts about benefit in specific groups, such as elderly

Observation	Refutation
Aspirin is ineffective in secondary prevention of stroke in women ^{29,30}	31
Antihypertensive treatment for primary prevention is ineffective in women ^{32,33}	34
Antihypertensive treatment is ineffective or harmful in elderly people ³⁵	36
Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not reduce mortality and hospital admission in patients with heart failure who are also taking aspirin ³⁷	38
β blockers are ineffective after acute myocardial infarction in elderly people, ³⁹ and in patients with inferior myocardial infarction ⁴¹	40
Thrombolysis is ineffective >6 hours after acute myocardial infarction ⁴²	43
Thrombolysis for acute myocardial infarction is ineffective or harmful in patients with a previous myocardial infarction ⁴²	44
Tamoxifen citrate is ineffective in women with breast cancer aged <50 years ⁴⁵	46
Benefit from carotid endarterectomy for symptomatic stenosis is reduced in patients taking only low-dose aspirin due to an increased operative risk ⁴⁷	48
Amlodipine reduces mortality in patients with chronic heart failure due to non-ischaemic cardiomyopathy but not in patients with ischaemic cardiomyopathy ⁴⁹	50

Table 1: Examples of subgroup analyses that have shown apparently clinically important heterogeneity of treatment effect which has subsequently been shown to be false

Примеры анализов в подгруппах, которые дали ложные результаты и были впоследствии опровергнуты в РКИ



Как на практике внедряются данные доказательной медицины



11 октября 2019

История создания клинических рекомендаций: российский и зарубежный опыт

М.Ю. Ковалева, Г.Л. Колиева, О.А. Сухоруких

- **Клинические рекомендации (КР)** – это документы, которые систематически разрабатываются группой экспертов для оказания помощи врачам и пациентам в принятии решений относительно надлежащей медицинской практики. Важным и основополагающим фактором качества медицинской помощи служит выбор медицинского вмешательства в диагностике, лечении, реабилитации и профилактике, основанный на принципах доказательной медицины и клинико-экономическом анализе. Такой подход подразумевает применение наиболее эффективных клинически и экономически обоснованных медицинских вмешательств по конкретному заболеванию/состоянию или группе заболеваний/состояний.



С 1 января 2022 года медицинская помощь в России будет оказываться на основе клинических рекомендаций

Прямоугольник



[Федеральный закон от 25.12.2018 N 489-ФЗ "О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций"](#)

Клинические рекомендации - документы, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учетом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи.

Клинические рекомендации будут разрабатываться медицинскими профессиональными некоммерческими организациями по отдельным заболеваниям (их группам), перечень которых будет формироваться уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Они будут одобряться, либо отклоняться научно-практическим советом при уполномоченном органе, в состав которого входят представители подведомственных научных и медицинских организаций и вузов. По каждому заболеванию для взрослых и детей может быть утверждено не более одной клинической рекомендации. Клинические рекомендации будут пересматриваться не реже одного раза в три года.

На основе клинических рекомендаций будут разрабатываться стандарты медицинской помощи.



Классы рекомендаций

класс I	Польза и эффективность диагностического метода или лечебного вмешательства доказаны и/или общепризнаны
класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения
класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного вмешательства
класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны
класс III*	Имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/не эффективно и в некоторых случаях может быть вредным



Уровни доказательств

A	Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа
B	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров



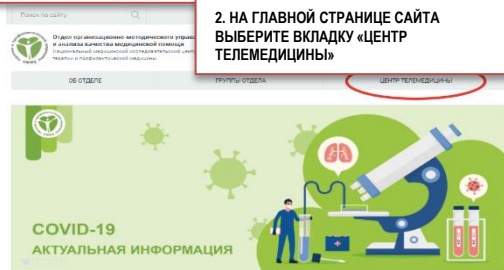
Заключение

- Доказательная медицина делает попытку перевести процесс лечения больного на научную основу.
- В первую очередь этому способствуют проводимые рандомизированные контролируемые исследования.
- При этом она вовсе не отвергает таких понятий как опыт врача, индивидуализацию терапии и пр.

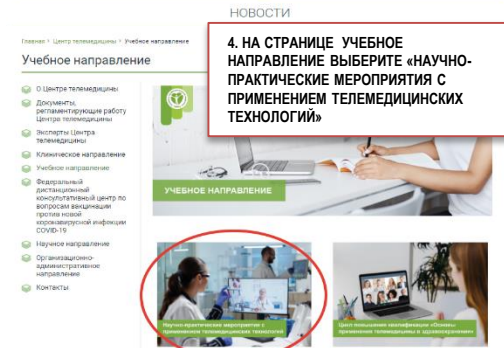
Заполнение формы обратной связи



1. <http://org.gnicpm.ru/>

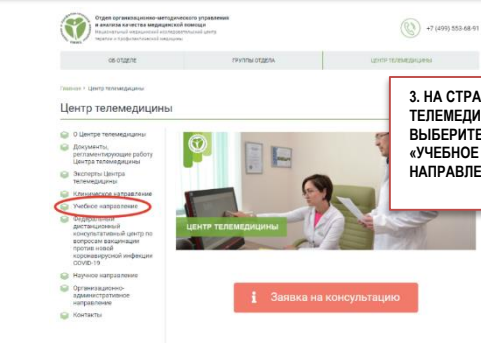


2. НА ГЛАВНОЙ СТРАНИЦЕ САЙТА ВЫБЕРИТЕ ВКЛАДКУ «ЦЕНТР ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ»

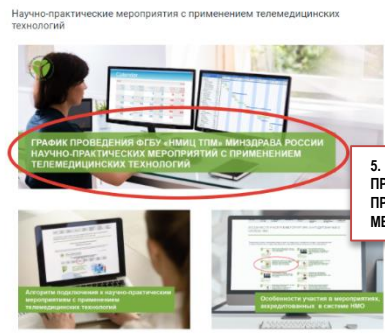


4. НА СТРАНИЦЕ УЧЕБНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ВЫБЕРИТЕ «НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»

6. ВЫБЕРИТЕ ИНТЕРЕСУЮЩЕЕ ВАС МЕРОПРИЯТИЕ

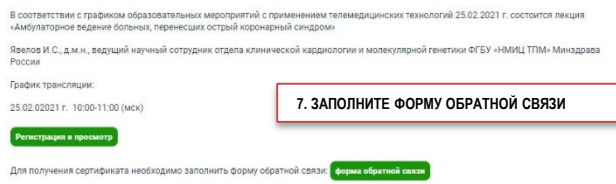


3. НА СТРАНИЦЕ ЦЕНТРА ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ ВЫБЕРИТЕ ВКЛАДКУ «УЧЕБНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ»



5. ВЫБЕРИТЕ ГРАФИК ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

АМБУЛАТОРНОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ 25.02.2021 10:00-11:00 (МСК)



7. ЗАПОЛНИТЕ ФОРМУ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Для получения сертификата необходимо заполнить форму обратной связи: [форма обратной связи](#)



 Заявка на консультацию

Время работы						
ПН	ВТ	Ср	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
9:00-17:00 (МСК)	9:00-17:00 (МСК)	9:00-17:00 (МСК)	9:00-17:00 (МСК)	9:00-17:00 (МСК)		

Кроме выходных и праздничных дней

Федеральный дистанционный консультативный центр по вопросам вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19 создан с целью:

- консультативной помощи с применением телемедицинских технологий по вопросам вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19;
- проведения еженедельных дистанционных семинаров «Региональный опыт организации проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19»;
- информирования населения по телефону «горячей линии» по вопросам вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19.



Обращаем ваше внимание, что ФГБУ «НМИЦ Терапии и Профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации оказывает медицинскую помощь с применением телемедицинских технологий по профилю Терапия и Терапия (COVID-19 вакцинация) пациентам достигших возраста 18 лет.



Для подачи заявки на телемедицинскую консультацию необходимо быть зарегистрированным в Телемедицинской системе дистанционных консультаций федерального и регионального уровней (<http://tmk.minzdrav.gov.ru/Account/Login>).



+7 (499) 553-69-19



org.gnicpm.ru



telemed@gnicpm.ru



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

Наши контакты:



Москва, Петроверигский пер.,
д. 10, стр. 3



Москва, Китайгородский пр.,
д. 7



+7 (495) 790-71-72



vk.com/gnicpmru



www.gnicpm.ru



t.me/fgbunmictpm