

Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфедиярова

СРИ

Тема:

Выполнила: Юсубжанова Ч.И
Курс: 6

Группа: **аИг608**-02

Проверила:

Доказательная медицина

- (медицина основанная на доказательствах) включает в себя добросовестное, точное, осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения больного.

Основные принципы доказательной медицины

- 1. Использование уровней доказанности эффективности фармакологического или немедикаментозного вмешательства.
- 2. Использование классов рекомендаций вмешательств
- 3. Обязательна этическая экспертиза исследований проводимых по изучению эффективности и безопасности лекарственных и немедикаментозных вмешательств (на соответствие юридическим и методическим документам и правилам)
- 4. Организация лечебно-диагностического процесса с использованием (на основе!) стандартов, протоколов и порядков ведения больных, разработанных медицинскими ассоциациями (комитетами экспертов-специалистов в каждой области – кардиологами, пульмонологами и т. д.), утвержденными съездами, конгрессами, оформленных в форме Национальных рекомендаций
- 5. Обязательное функционирование формулярной системы лекарственного обеспечения и осуществления лечения.

УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ

- 1) Перед объяснением преимущественного выбора различных лекарственных препаратов для назначения по ранним или поздним показаниям напомним об уровнях доказательности, которыми руководствуются во всем мире при формулировании рекомендаций по лечению заболеваний.



- ◆ Высокая достоверность, базирующаяся на заключениях систематических обзоров, которые получают путем системного поиска из всех опубликованных клинических исследований, в том числе рандомизированных плацебо-контролируемых, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа.

● Уровень А

- ❖ Умеренная достоверность, основанная на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний.

• Уровень В

- ◆ Ограниченная достоверность, основанная на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации, не контролируемого плацебо.

● Уровень С

- ❖ Неопределенная достоверность. Это утверждение основано на мнении экспертов, результатах изучения отдельных клинических случаев или их серий, клинические исследования отсутствуют.

● **Уровень D**

- **Основные принципы
проведения
доказательных
исследований**

Виды исследований

- Ретроспективные - **Проспективные**
- Кросс-секционные - **Лонгитудинальные**
- **Сравнительные** - Несравнительные

Иерархия доказательности видов клинических исследований

- **Рандомизированные клинические испытания**
- Проспективные когортные исследования
- Исследования типа «случай-контроль»
 - Исследования серий случаев
 - Описания случаев

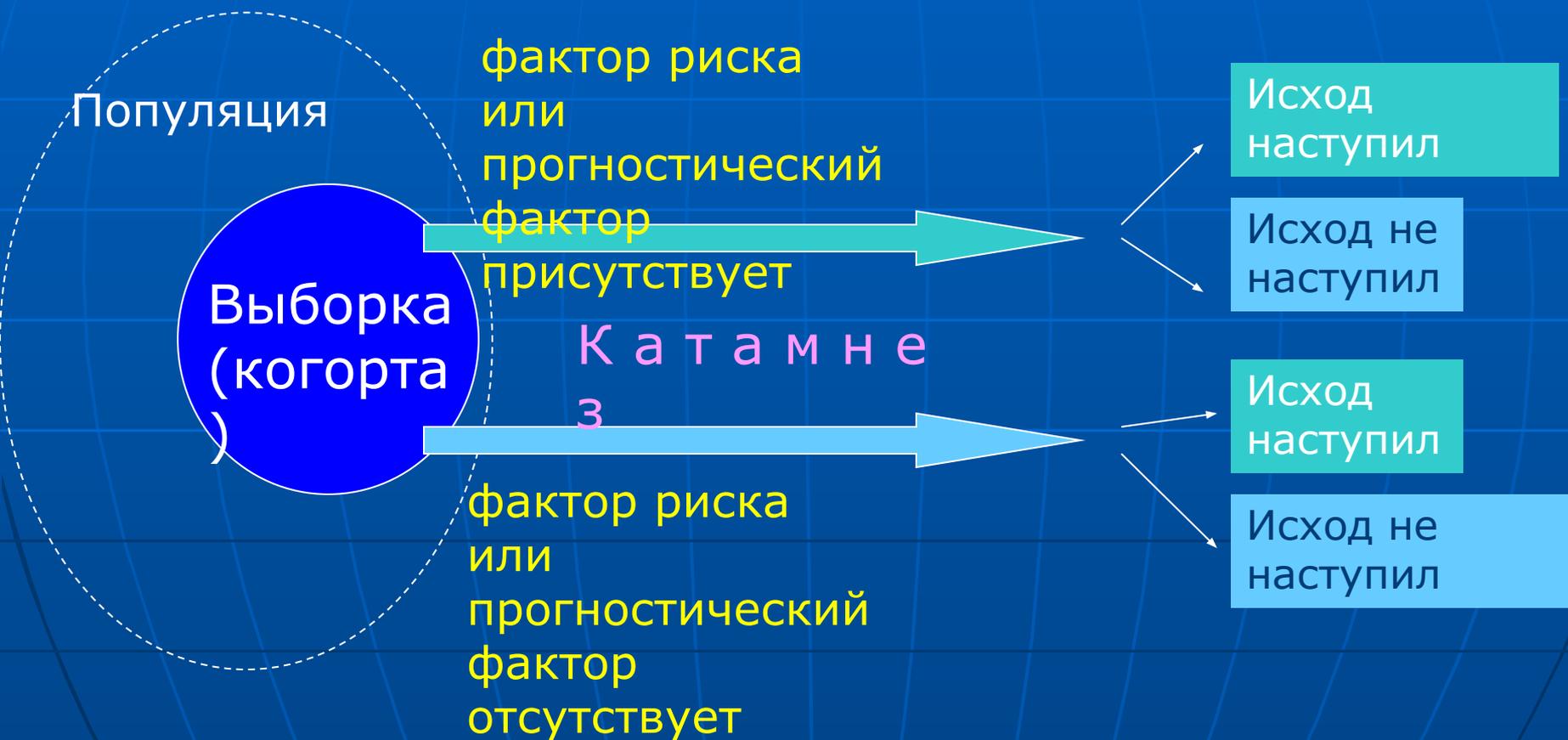
Рандомизированное клиническое испытание

- Это наиболее близкий к классическому научному эксперименту вид клинических исследований («золотой стандарт»)
- При правильной организации позволяет свести к минимуму систематические ошибки

Проспективные когортные исследования

- Лучший вид клинических исследований для тех случаев, когда эксперимент невозможен (исследование факторов риска, прогноза заболевания)

Проспективное когортное исследование



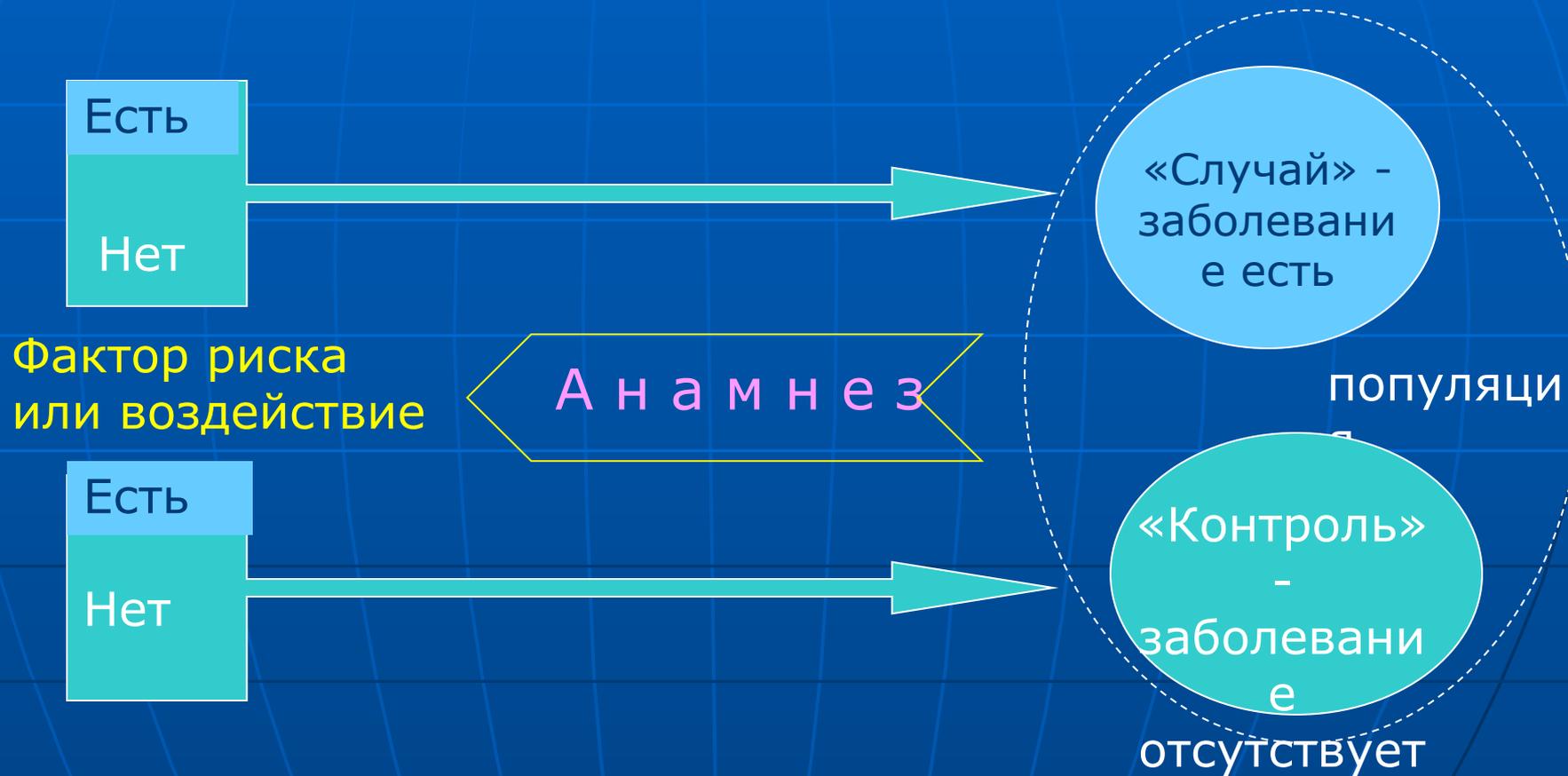
- **Главный недостаток когортных исследований – для изучения редких исходов требуется наблюдение больших групп в течение длительного времени**

Фремингемское исследование (США): для установления связи факторов риска (повышенное АД, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, гипертрофия левого желудочка) и риска развития ИБС когорта из 5209 человек наблюдалась в течение 30 лет

Исследования «случай-контроль»

- Наиболее подходят для изучения редких событий, а также при необходимости получения быстрого результата в исследовании

Исследование «случай-контроль»



Недостатки исследования «случай-контроль»

- Ретроспективный характер не позволяет достоверно регистрировать временные соотношения между явлениями
- Возможны погрешности в оценке достоверности воздействия
- «Искусственный» подбор групп сравнения

Исследование серий случаев и описание отдельных случаев

- Позволяет изучить клиническую картину заболевания
- Недостаток – отсутствие группы сравнения

Рандомизированные клинические испытания лекарственных средств

- Это наиболее близкий к классическому научному эксперименту вид клинических исследований («золотой стандарт»)
- При правильной организации позволяет свести к минимуму систематические ошибки

Протокол исследования

- Основным документом, определяющим порядок проведения исследования, является **протокол исследования**.
- В нем формулируется цель исследования, четко обозначается дизайн исследования, детально описываются методика отбора испытуемых, формирования групп, проведения вмешательства, регистрации результатов и статистической обработки данных.
- Нарушать порядок проведения исследования, зафиксированный в протоколе, можно только в исключительных случаях, и все отклонения необходимо регистрировать в отчетных документах

Цели исследования

- Терапевтические эффекты лекарственного средства по сравнению с контрольным
- Побочные эффекты лекарственного средства
- Критерии Качества Жизни и стоимость лечения

Виды котроля

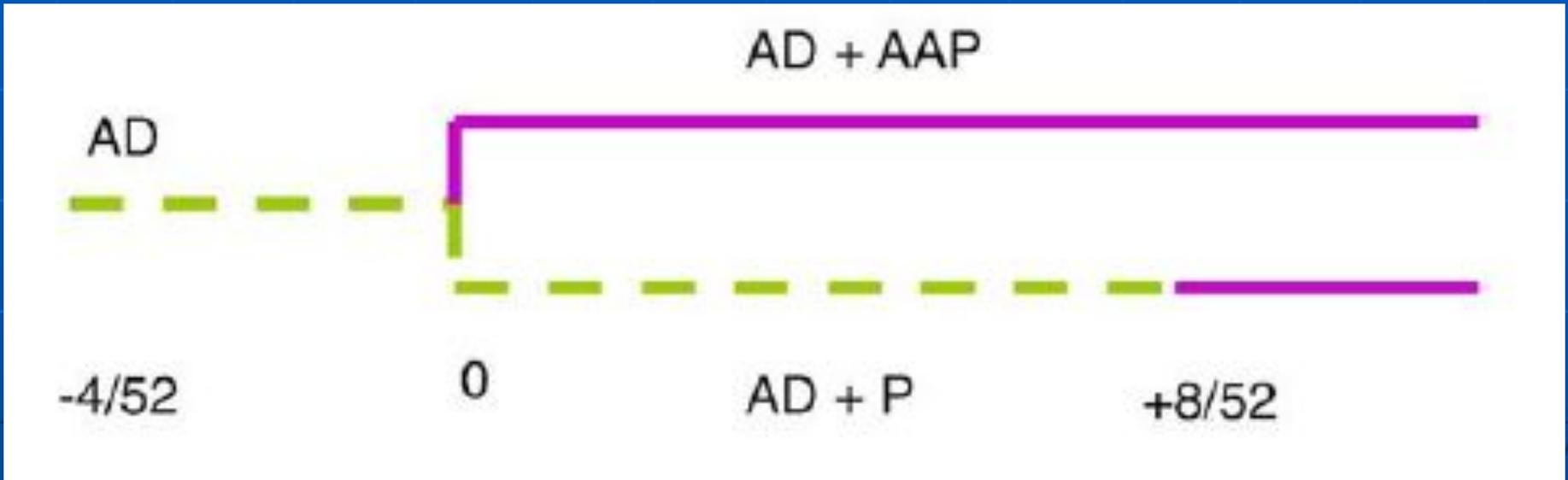
- Ретроспективный: По архивной статистике (исторические данные Этих же или Других пациентов)
- Проспективный:
 - Плацебо
 - Отсутствие лечения
 - Другое активное лечение
 - Другая доза того же препарата
 - «Обычное лечение» (Usual Care)
 - Контроль исходного состояния (Baseline measures)

Плацебо-контроль

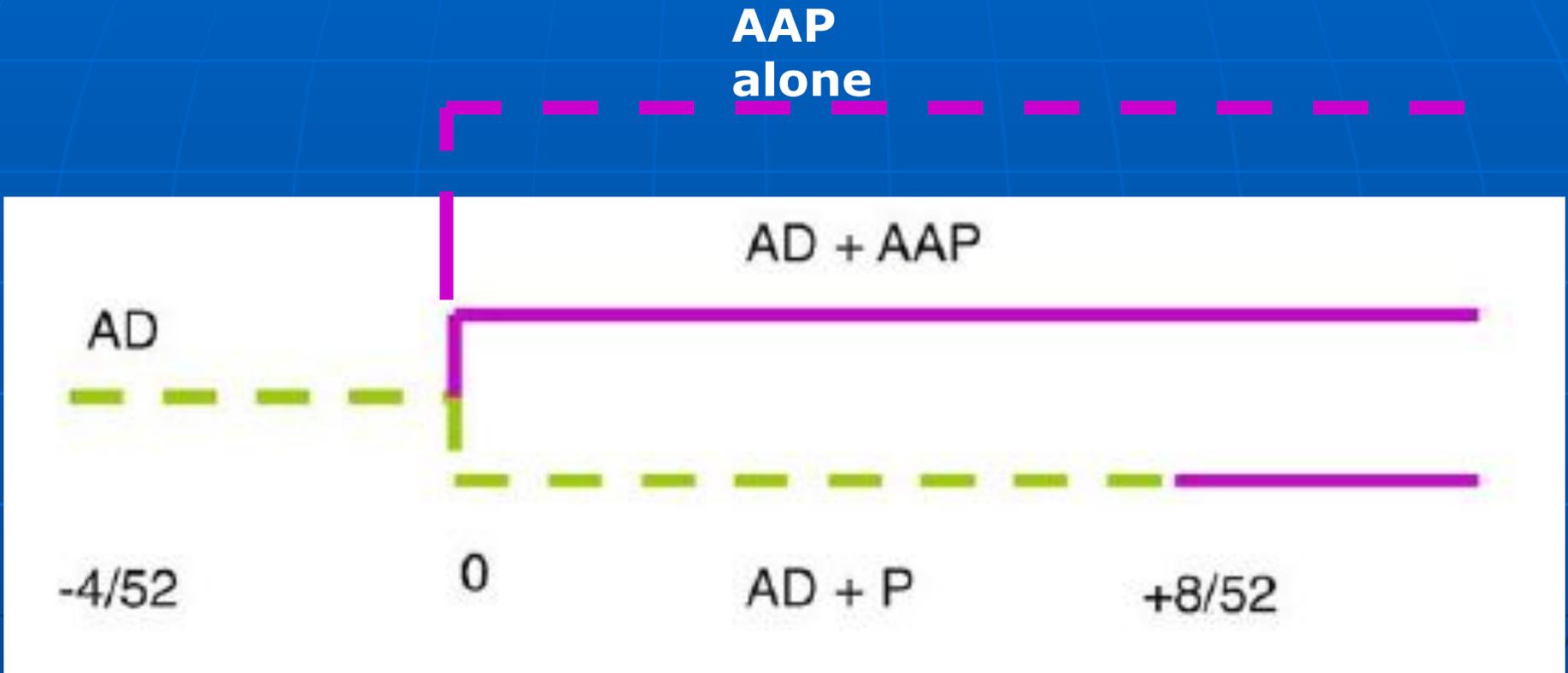
Плацебо – индифферентное вещество, используемое при научной оценке действия лекарств под видом активного препарата.

Технология плацебо-контроля является этичной только в тех случаях, когда испытуемый не получает существенного вреда, обходясь без лекарств.

Add-on placebo controlled trials



Add-on placebo controlled trials



Активный контроль (active control or positive control)

Исследуемый препарат сравнивается с лекарственным средством, являющимся эффективным относительно исследуемого показателя.

Активный контроль применяется в случаях, когда:

- неэтично применять плацебо
- в интересах науки или маркетинга желательно применять препарат, эквивалентный какому-либо другому лекарству

Контроль в исследованиях поведенческих интервенций (психотерапии):

- Attention control group («Плацебо»)
- Another intervention group

КЛИНИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Происходят между препаратами, у которых имеется:

- зависимость между дозой и эффектом
- небольшая терапевтическая широта (сердечные гликозиды, антиаритмики, гипотензивные)

Зависят от особенностей как препаратов, так и организма:

- вероятность их развития повышается при назначении лекарств по одному и тому же поводу
- они могут возникнуть у одного больного и не проявиться у другого

Требуют знания фармакологических основ взаимодействия и тщательного изучения с этой точки зрения литературы по каждому препарату, поскольку:

- обилие возможных взаимодействий не позволяет их запомнить

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).

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие при поступлении лекарств в организм зависит от:

- изменения рН желудочного сока;
- изменение двигательной активности ЖКТ;
- прямое взаимодействие в ЖКТ с адсорбирующими средствами;
- изменение кишечной флоры;
- индивидуальное влияние одних препаратов на абсорбцию других.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ (продолжение)

Взаимодействие на уровне связывания с белком

- проявляется клинически, если связь с белком составляет более 80-90%;
- не проявляется у препаратов при большом объеме распределения;
- способность связываться с различными фрагментами молекулы белка может предупреждать развитие взаимодействия;
- повышение концентрации свободной фракции в большинстве случаев сопровождается усилением элиминации (биотрансформации и экскреции) и снижением концентрации до установления нового равновесия.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ (продолжение 2)

Взаимодействие на уровне распределения

- за счет системных и регионарных изменений кровоснабжения.

Взаимодействие на уровне биотрансформации

- индукция ферментов
- ингибиция ферментов

Взаимодействие на уровне выведения

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- на рецепторах по типу конкуренции (при одновременном назначении агонистов и антагонистов);
- изменение чувствительности к агонистам;
- влияние на ферменты

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ (ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ) ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- Сердечные гликозиды + диуретики
- Сердечные гликозиды + верапамил
- Верапамил + пропранолол

*Достоверность изучения
лекарственных средств обеспечивают:*

метаанализ¹

**многоцентровые закрытые
("двойные слепые")²**

плацебо³ контролируемые

**рандомизированные⁴
исследования**

¹метаанализ	дополнительная статистическая обработка результатов различных независимых исследований, выполненных отдельными центрами и опубликованных в литературе
²“двойные слепые” исследования	при закрытом или «двойном слепом» исследовании не только пациент, но и врач, проводящий апробацию лекарственного препарата, не знает, кто из испытуемых получает лекарство, а кто плацебо
³плацебо контролируемые исследования	лекарственная форма, идентичная по органолептическим свойствам изучаемому препарату, но не содержащая фармакологически активного вещества
⁴рандомизация	создание сравнимых, однородных по существенным признакам, опытной и контрольной групп, что достигается использованием различных методических подходов, но в любом случае позволяет получить достоверные данные

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Первый шаг – Формулировка развернутого диагноза

Второй шаг - Решение вопроса, нуждается ли данный больной в настоящее время в каком бы то ни было лечении, и если да, то должно ли оно быть медикаментозным?

Третий шаг - Определение конкретной и максимально

- детализированной цели лекарственной терапии:
- Оценка состояния и потребности в ургентной терапии;
- Определение типа терапии:
 - Профилактическая терапия
 - Заместительная терапия
- Определение конкретных клинических эффектов лечения;
- Выделение конкретных патогенетических механизмов;
- Определение недопустимых у данного пациента побочных эффектов.

У одного и того же пациента цель терапии может существенно варьировать на разных этапах заболевания, во время обострения и ремиссии, а также, что чрезвычайно важно для практики, в зависимости от условий оказания помощи, возможностей обследования и контроля.

Четвертый шаг - Выбор группы препаратов и собственно лекарственного средства.

Решающими факторами, определяющими рациональный выбор лекарственных средств, являются их кардинальные характеристики.

- *Эффективность*
- *Безопасность*
- *Приемлемость для больного*
- *Взаимодействие лекарств*
- *Знакомство врача с препаратом и опыт работы с ним*
- *Стоимость препарата*

Пятый шаг – Определение лекарственной формы, пути введения и режима дозирования.

Шестой шаг – Информирование пациента.

Седьмой шаг – Наблюдение за лечением:

- Выбор критериев эффективности препарата
- Выбор критериев безопасности лечения
- Фармакологическая проба или пробное лечение
- Оценка эффективности и безопасности проводимой (проведенной) терапии.

Условия рационального комбинирования

1. **Точный диагноз** - учет нозологии основного и сопутствующих заболеваний, их стадий, формы, степени тяжести, наличия осложнений и индивидуальных особенностей пациента.
2. **Знание патогенеза и патофизиологии** заболевания.
3. **Знание фармакокинетики и фармакодинамики** лекарственных препаратов, их метаболизма и элиминации в норме и при данной патологии, нежелательных побочных явлений и **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ** в организме.

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО КОМБИНИРОВАНИЯ ЛВ

1. ПРИЦЕЛЬНОСТЬ, прямо направленная на причину или главное обратимое звено болезни
2. СТУПЕНЧАТОСТЬ (этапность) хронических доброкачественно протекающих болезней
3. ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ – адаптация избранной схемы лечения к конкретному больному
4. УЧЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ
5. АДЕКВАТНЫЙ КОНТРОЛЬ ТЕРАПИИ
6. КОМПЛАЙНС – сотрудничество пациента и врача.



несовместимость ЛВ

с другими лекарственными веществами



I. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ

(вне организма человека)

II. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ

(в организме человека)

ИЗУЧАЕТ ФАРМАЦЕВТИКА

Vertae



II. Фармакологическая несовместимость ЛВ

с другими лекарственными веществами

1. ФАРМАКО-

2. ФАРМАКО-

КИНЕТИЧЕСКАЯ ДИНАМИЧЕСКАЯ

На этапах:

1. Всасывания, 2. Распределения, Синергизм Антагонизм
3. Метаболизма, 4. Экскреции Появление новых эффектов
(в т.ч. неблагоприятных)

Фармакокинетическая несовместимость ЛВ НА ЭТАПЕ ВСАСЫВАНИЯ В ЖКТ

1. Влияние ЛВ на величину рН в ЖКТ
(повышение рН повышает степень ионизации слабых кислот, что замедляет их всасывание)

Пример несовместимости:

Антациды и прямые антикоагулянты, НПВС, сердечные гликозиды, сульфаниламиды, нитрофураны

2. Влияние ЛВ на моторику ЖКТ (основная часть ЛВ всасывается в проксимальном отделе тонкого кишечника, поэтому от скорости эвакуации содержимого желудка зависит время наступления эффекта и его интенсивность)

Пример несовместимости:

М-холиноблокаторы и наркотики замедляют эвакуацию и повышают токсичность препаратов железа, сердечных гликозидов и НПВС

Метоклопрамид ускоряет перистальтику ЖКТ, на его фоне быстрее начинается действие этилового спирта, парацетамола, тетрациклинов и бенздиазепинов.

Однако медленно резорбирующиеся ЛВ (сердечные гликозиды, циметидин и др.) не будут успевать всасываться, и это снизит терапевтический эффект.

3. Влияние ЛВ на мембранные транспортные системы ЖКТ (активность ферментов и состояние мембран эпителия кишечника) Некоторые ЛВ повреждают клетки слизистых оболочек

Пример несовместимости:

Аминогликозиды, полимиксины, тетрациклины – снижают резорбцию железа, цианокобаламина и фолиевой кислоты

Так, прием аминогликозидов в 3 раза снижает уровень дигоксина в крови.

Дифенин – тормозит всасывание фолиевой кислоты с развитием мегалобластической анемии.

Фармакокинетическая несовместимость ЛВ

с другими лекарственными веществами

НА ЭТАПЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ



Связь с белками и
форменными
элементами крови



Транспорт
через тканевые
барьеры
к рецепторам



Транспорт
в очаг
воспаления и

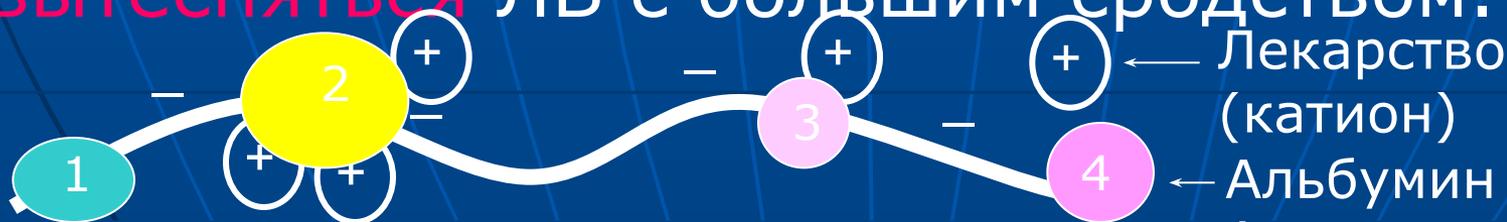
Несовместимость ЛВ

с другими лекарственными веществами

НА ЭТАПЕ СВЯЗИ С БЕЛКАМИ

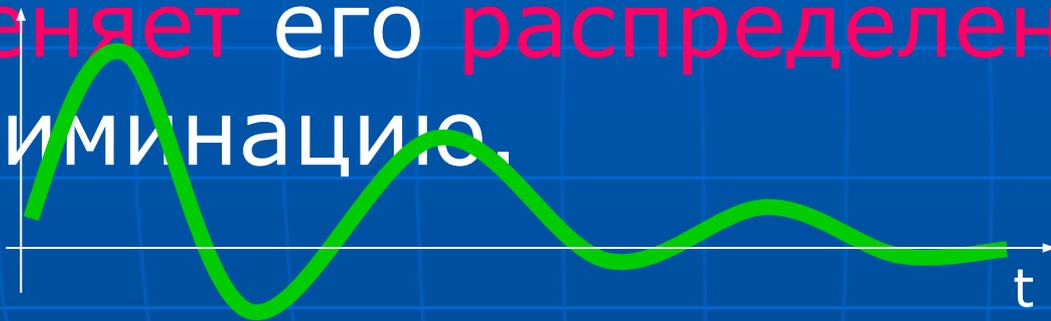
Большинство ЛВ - органические вещества с высоким сродством к белкам плазмы крови (в основном - к альбуминам, имеющим 4 вида «точек связывания»).

Поэтому они могут **вытеснять** из связи с белками другие ЛВ, являющиеся органическими веществами, но имеющими меньшую степень сродства, или **вытесняться** ЛВ с большим сродством.



Эффект «вытеснения»

непродолжителен: увеличение концентрации свободной формы препарата не только оказывает влияние на активные центры, но и **изменяет его распределение в тканях и элиминацию.**

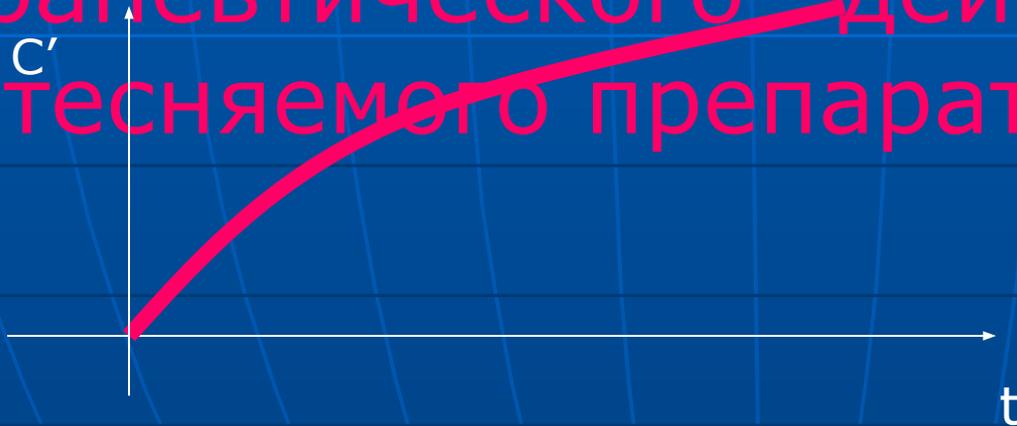


В конечном итоге достигается новое равновесие, при котором концентрация свободной формы

Длительное повышение концентрации (и клинические последствия) возможны:

- При насыщении мест распределения и элиминации.

- При малой широте терапевтического действия вытесняемого препарата



Вытесняются большинством НПВС

Метотрексат (особенно салицилатами, угнетающими его секрецию в проксимальных канальцах почек)

Прямые (включая малые дозы гепаринов) **и непрямые антикоагулянты** (особенно при парентеральном введении диклофенака и кеторолака)

Хинолоны (включая фторхинолоны) **и аминогликозиды** (включая III поколение – амикацин)

Сульфаниламиды (включая пероральные анти-диабетические средства)

Противоэпилептические средства (особенно