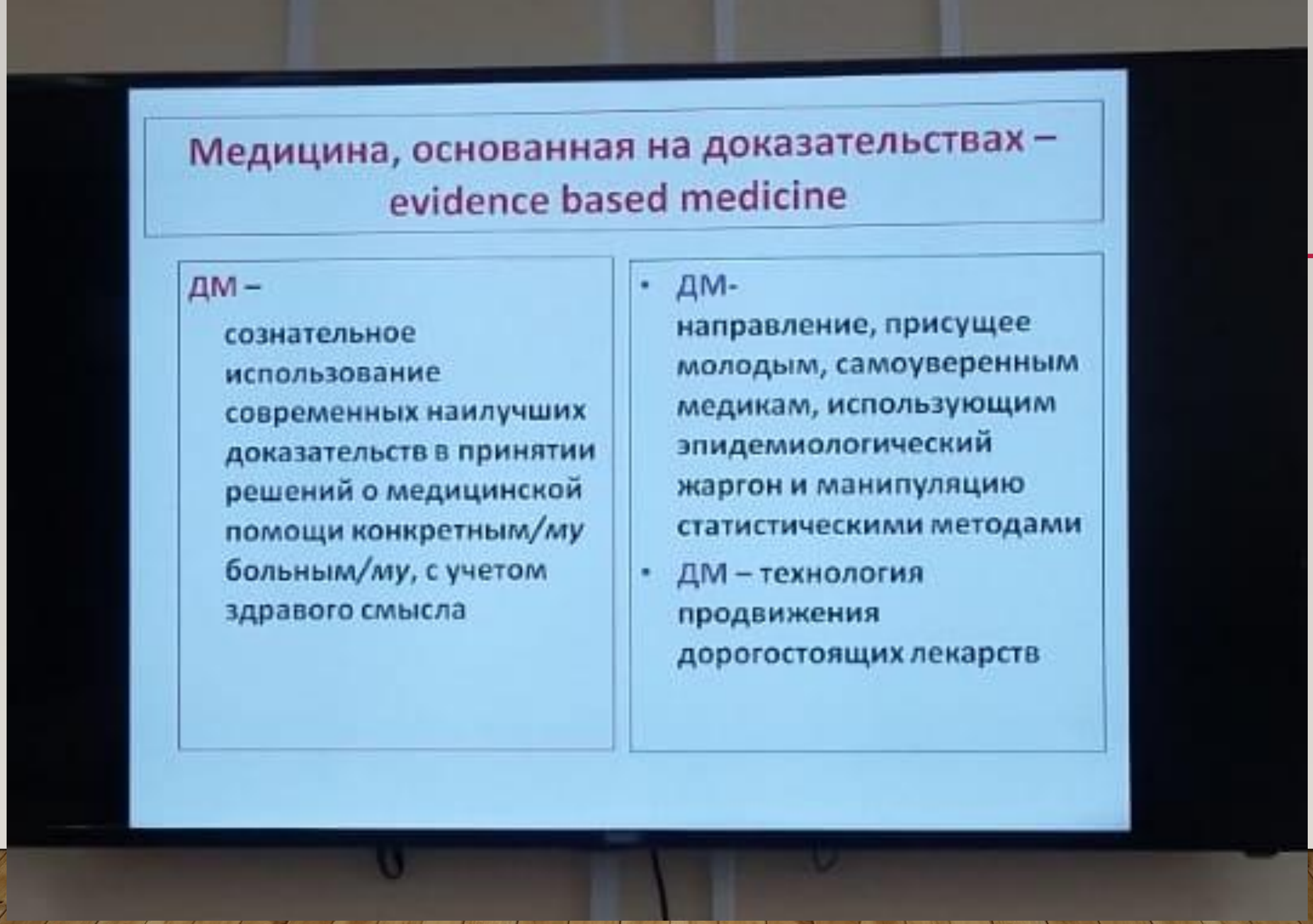
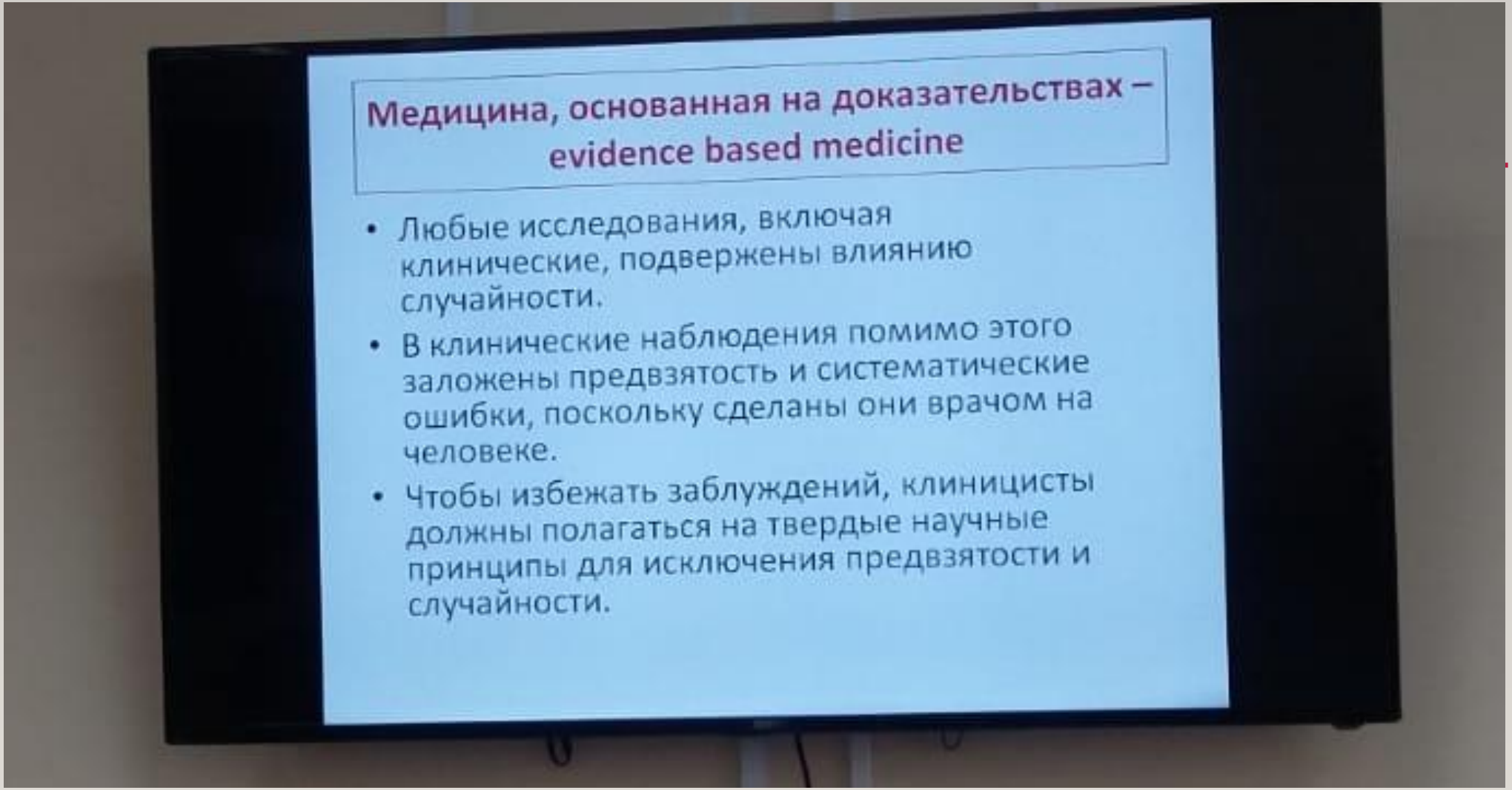
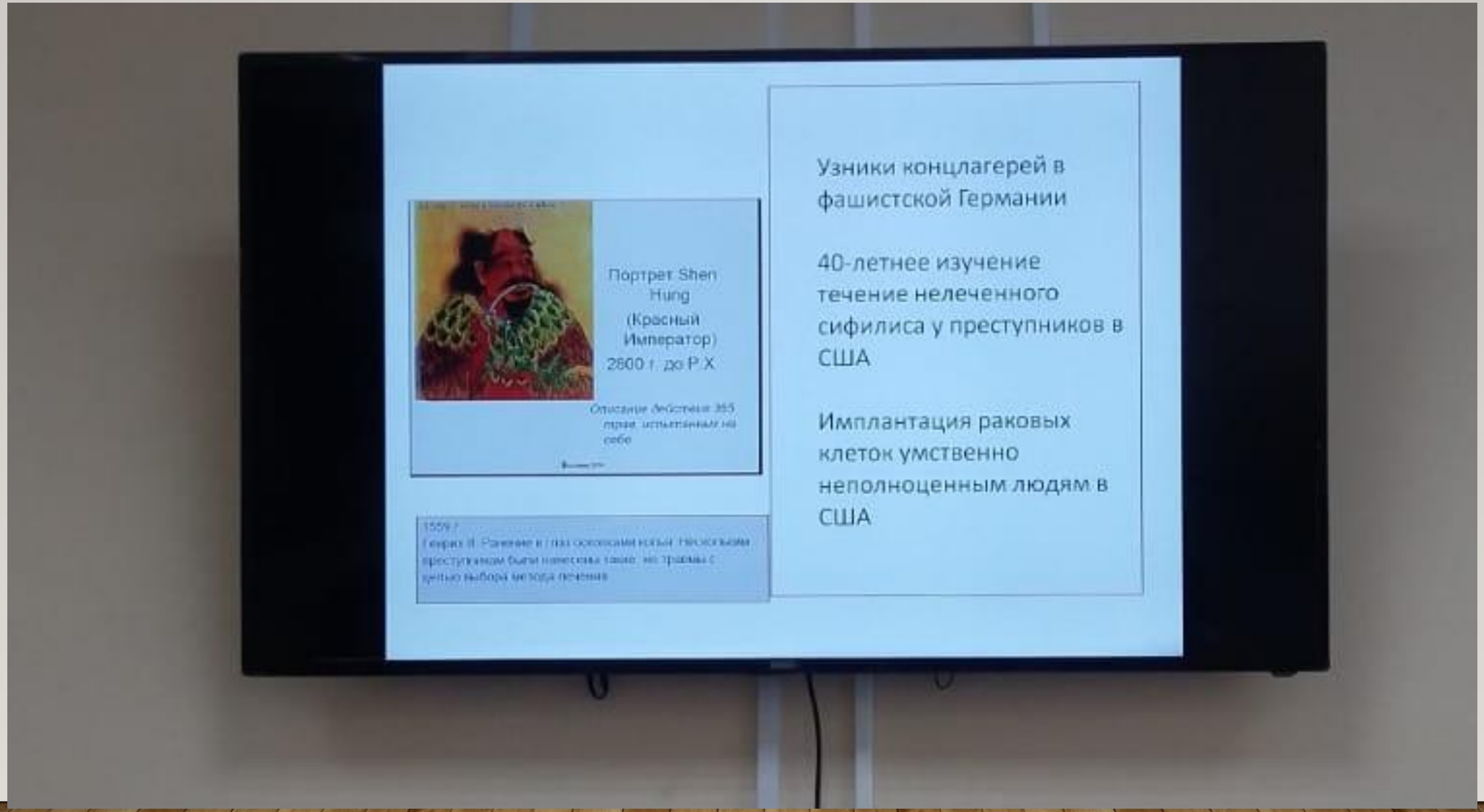
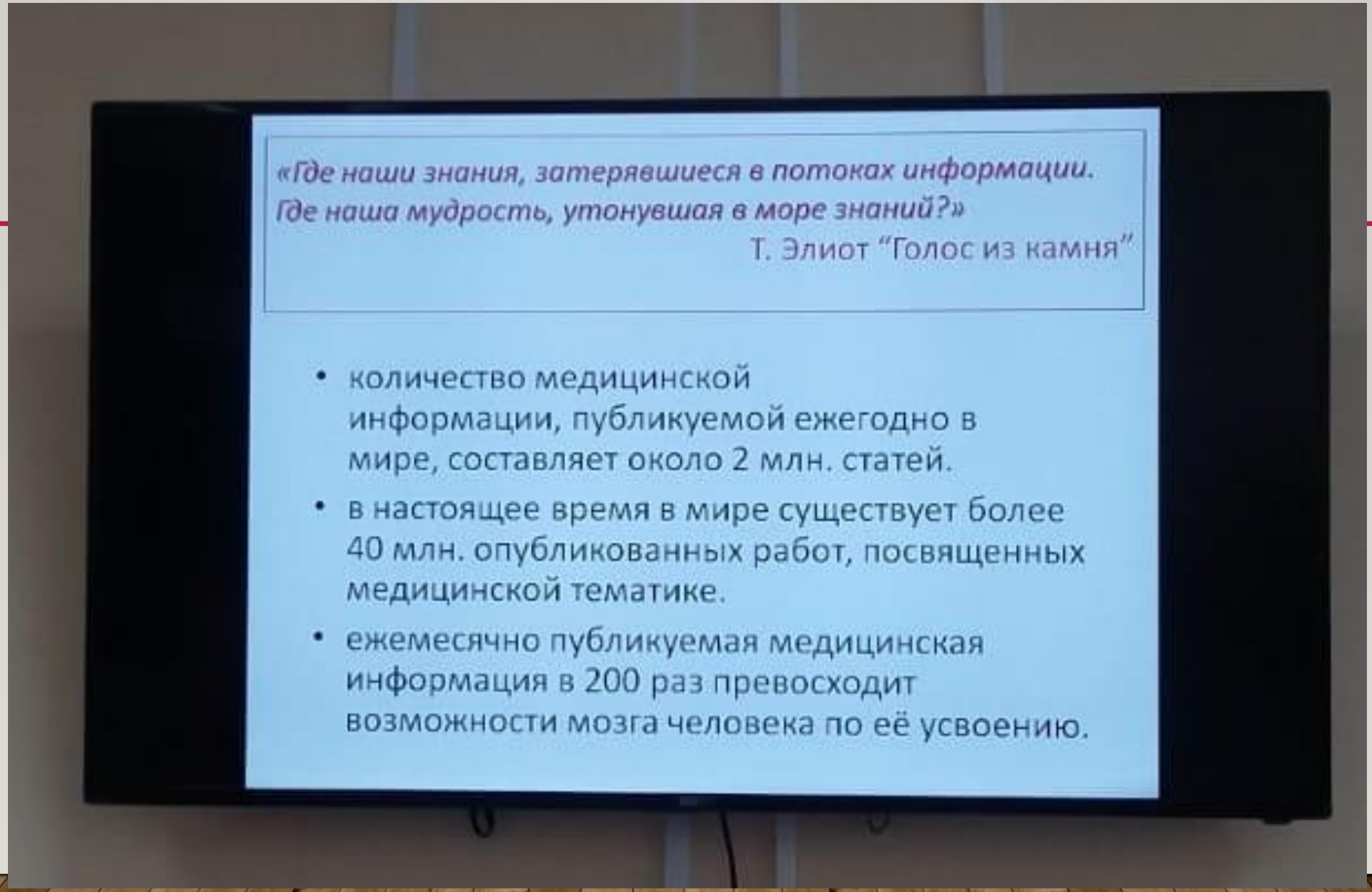
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

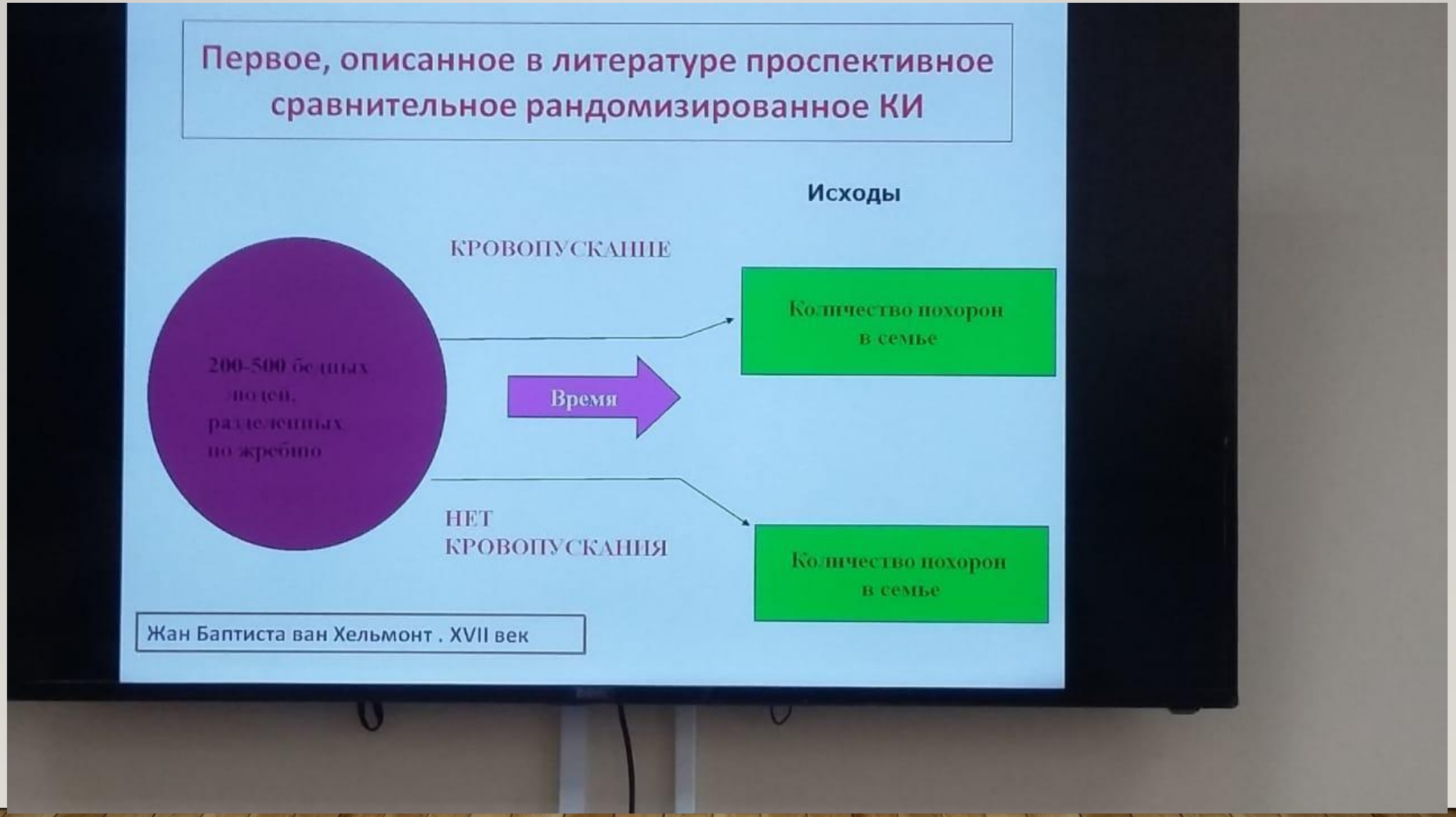

Медицина, основанная на доказательствах – evidence based medicine
ДМ – сознательное использование современных наилучших доказательств в принятии решений о медицинской помощи конкретным/му больным/му, с учетом здравого смысла
• ДМ- направление, присущее молодым, самоуверенным медикам, использующим эпидемиологический жаргон и манипуляцию статистическими методами
• ДМ – технология продвижения дорогостоящих лекарств

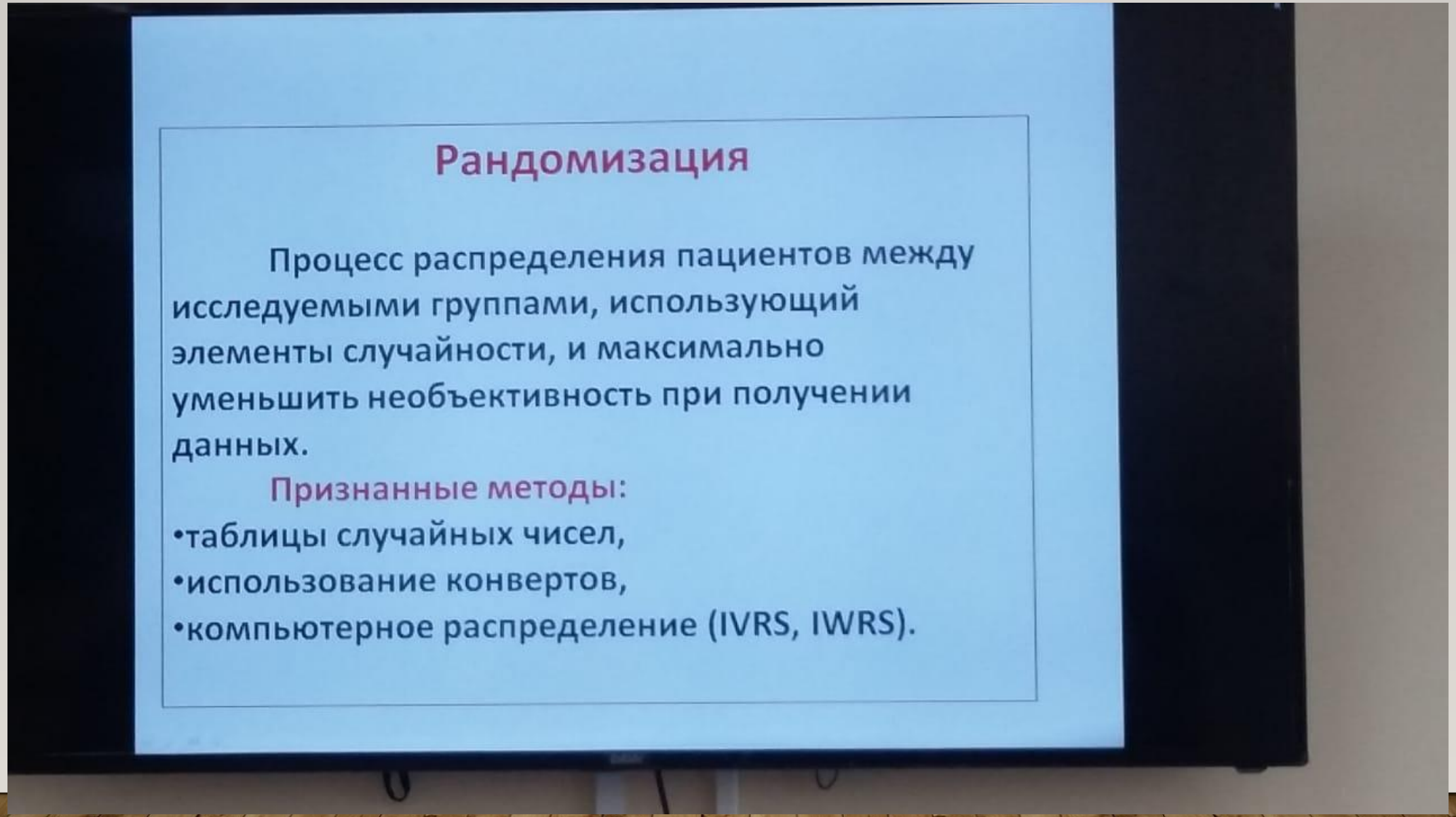

Медицина, основанная на доказательствах – evidence based medicine
• Любые исследования, включая клинические, подвержены влиянию случайности.
• В клинические наблюдения помимо этого заложены предвзятость и систематические ошибки, поскольку сделаны они врачом на человеке.
• Чтобы избежать заблуждений, клиницисты должны полагаться на твердые научные принципы для исключения предвзятости и случайности.

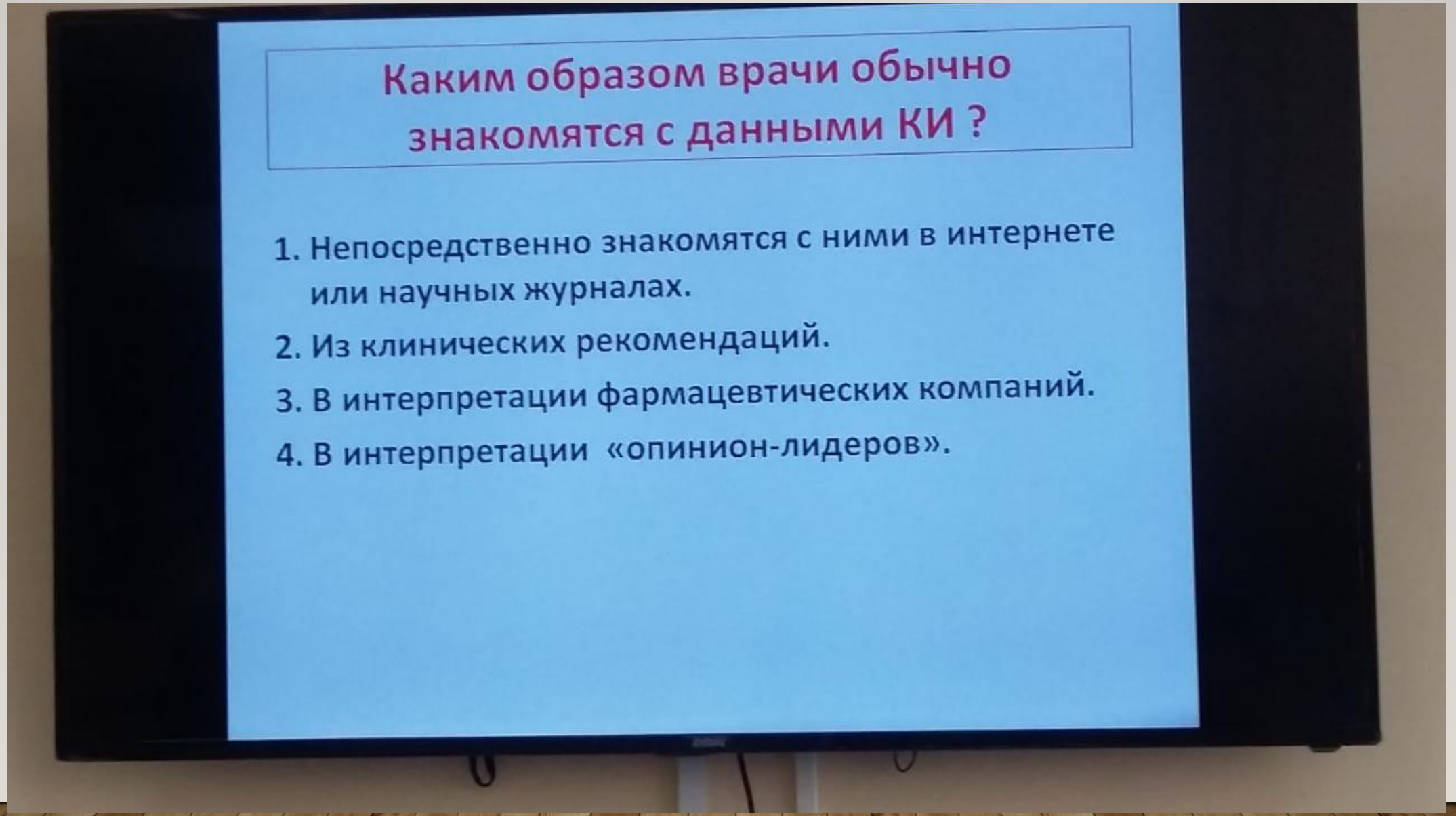
Классификация исследований
По отношению к гипотезе
поисковые (exploratory study, англ.)
проверяющие (confirmatory studies, англ.)
По позиции исследователя
наблюдательные (observational study, англ.)
экспериментальные (experimental study, англ.)
По цели исследования
описательные (descriptive study, англ.)
аналитические (analytical study, англ.)
По времени наблюдения
поперечные (cross-sectional study, англ.)
продольные (longitudinal study, англ.)
Проспективные (prospective study)
Ретроспективные (retrospective study)

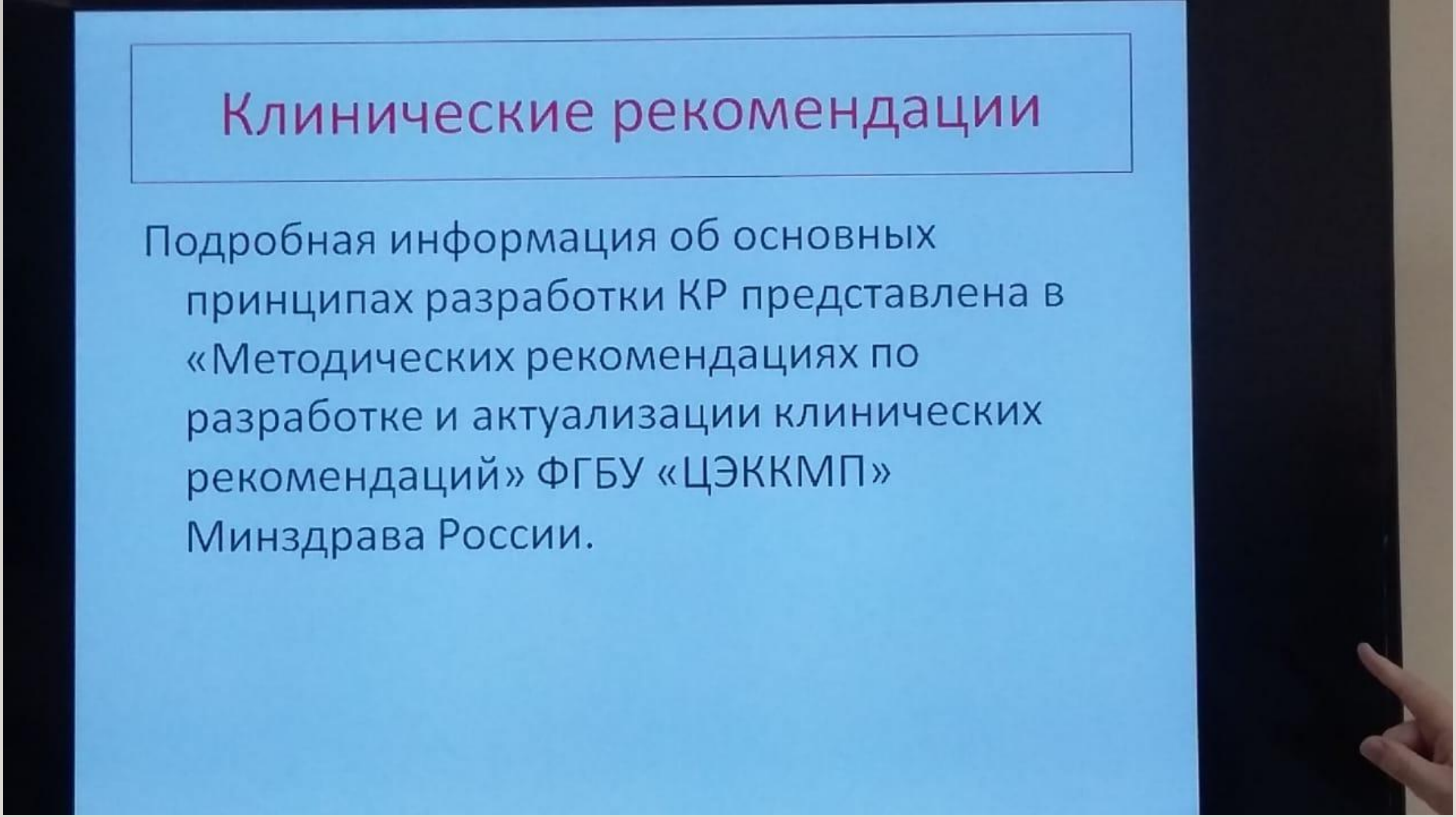

Портрет Shen Hung
(Красный Император)
2600 г. до Р.Х.
Описание действия 365 трав, испытанных на себе
Узники концлагерей в фашистской Германии
40-летнее изучение течение нелеченного сифилиса у преступников в США
Имплантация раковых клеток умственно неполноценным людям в США

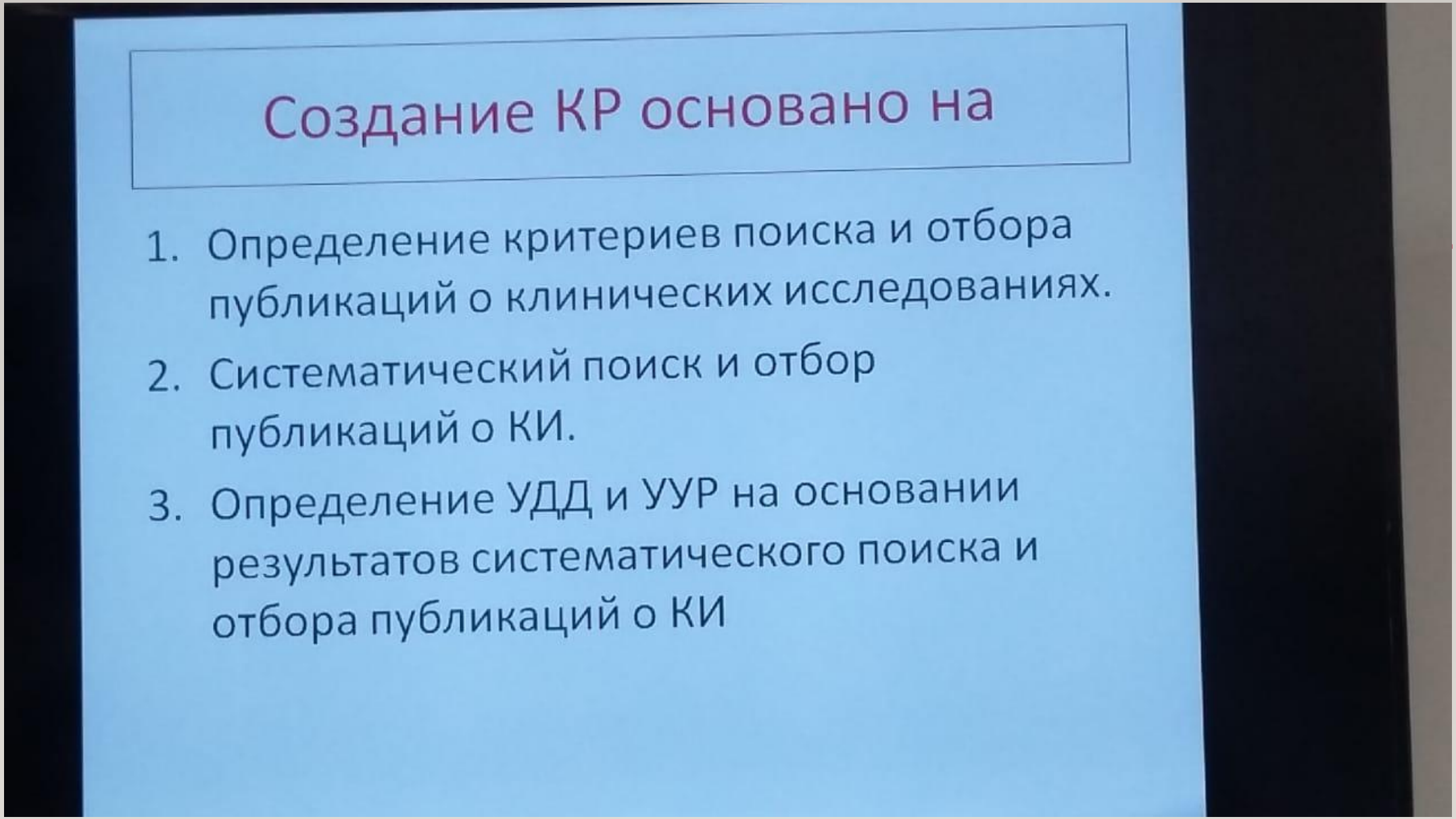

«Где наши знания, затерявшиеся в потоках информации.
Где наша мудрость, утонувшая в море знаний?»
Т. Элиот "Голос из камня"
• количество медицинской информации, публикуемой ежегодно в мире, составляет около 2 млн. статей.
• в настоящее время в мире существует более 40 млн. опубликованных работ, посвященных медицинской тематике.
• ежемесячно публикуемая медицинская информация в 200 раз превосходит возможности мозга человека по её усвоению.


Первое, описанное в литературе проспективное сравнительное рандомизированное КИ
Исходы
КРОВОПУСКАНИЕ
200-500 бедных людей, разделенных по жребию
Время
Количество похорон в семье
НЕТ КРОВОПУСКАНИЯ
Количество похорон в семье
Жан Баптиста ван Хельмонт . XVII век

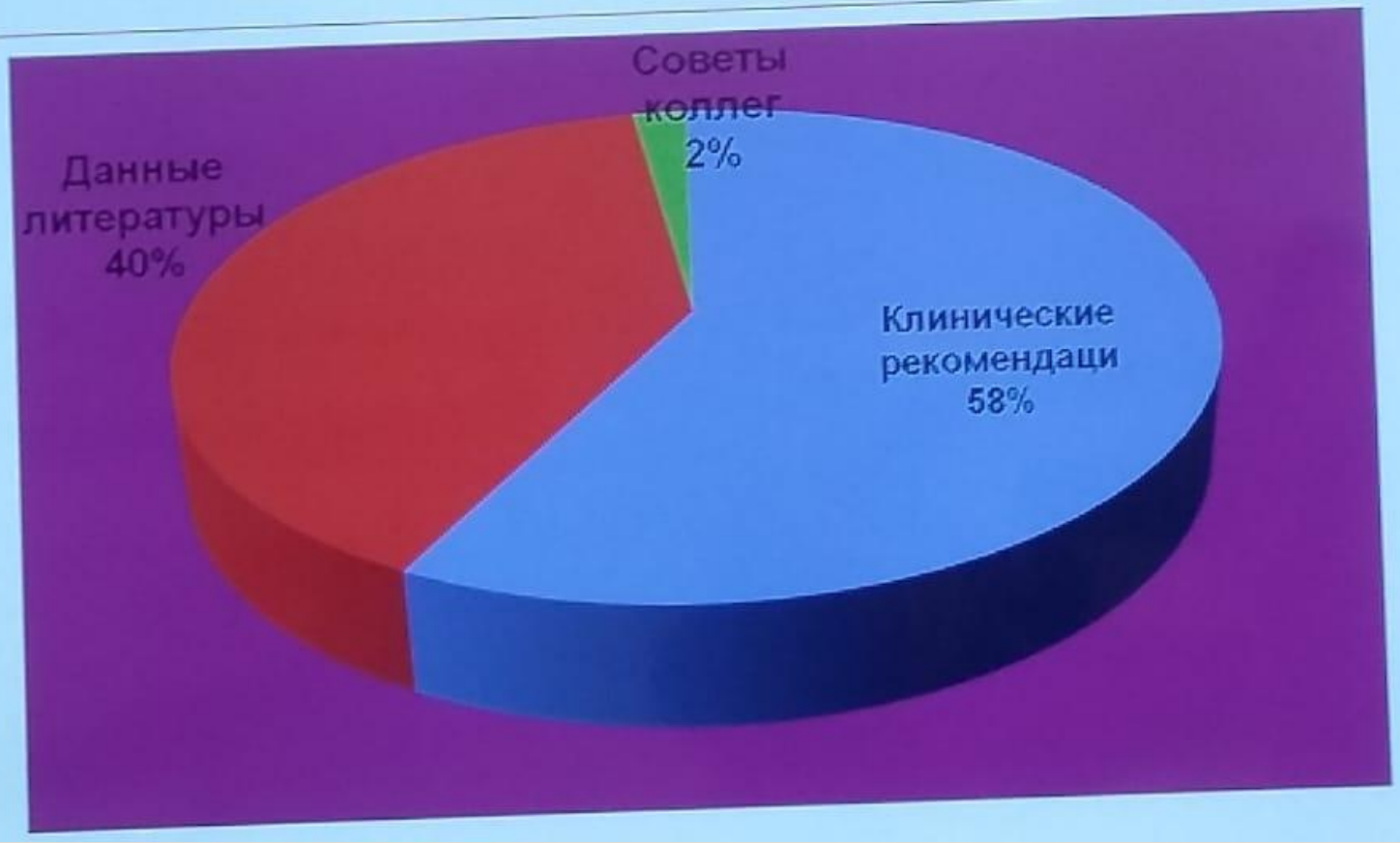

Рандомизация
Процесс распределения пациентов между исследуемыми группами, использующий элементы случайности, и максимально уменьшить необъективность при получении данных.
Признанные методы:
•таблицы случайных чисел,
•использование конвертов,
•компьютерное распределение (IVRS, IWRS).


Каким образом врачи обычно знакомятся с данными КИ ?
1. Непосредственно знакомятся с ними в интернете или научных журналах.
2. Из клинических рекомендаций.
3. В интерпретации фармацевтических компаний.
4. В интерпретации «опинион-лидеров».


Клинические рекомендации
Подробная информация об основных принципах разработки КР представлена в «Методических рекомендациях по разработке и актуализации клинических рекомендаций» ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России.

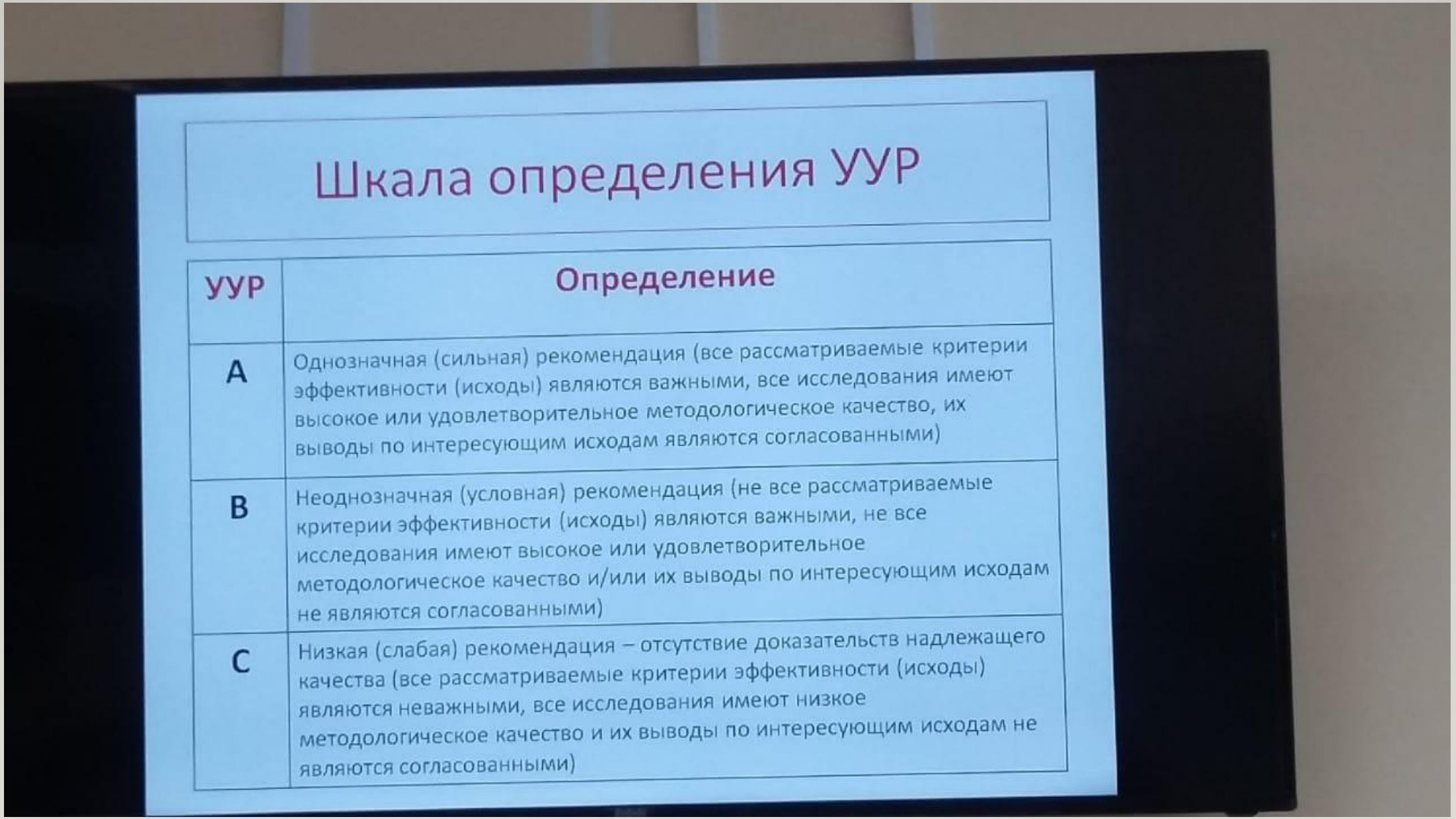

Создание КР основано на
1. Определение критериев поиска и отбора публикаций о клинических исследованиях.
2. Систематический поиск и отбор публикаций о КИ.
3. Определение УДД и УУР на основании результатов систематического поиска и отбора публикаций о КИ

Клинические рекомендации оказывают наибольшее влияние на выбор лекарственной терапии врачами в США Общее число опрошенных врачей -1924



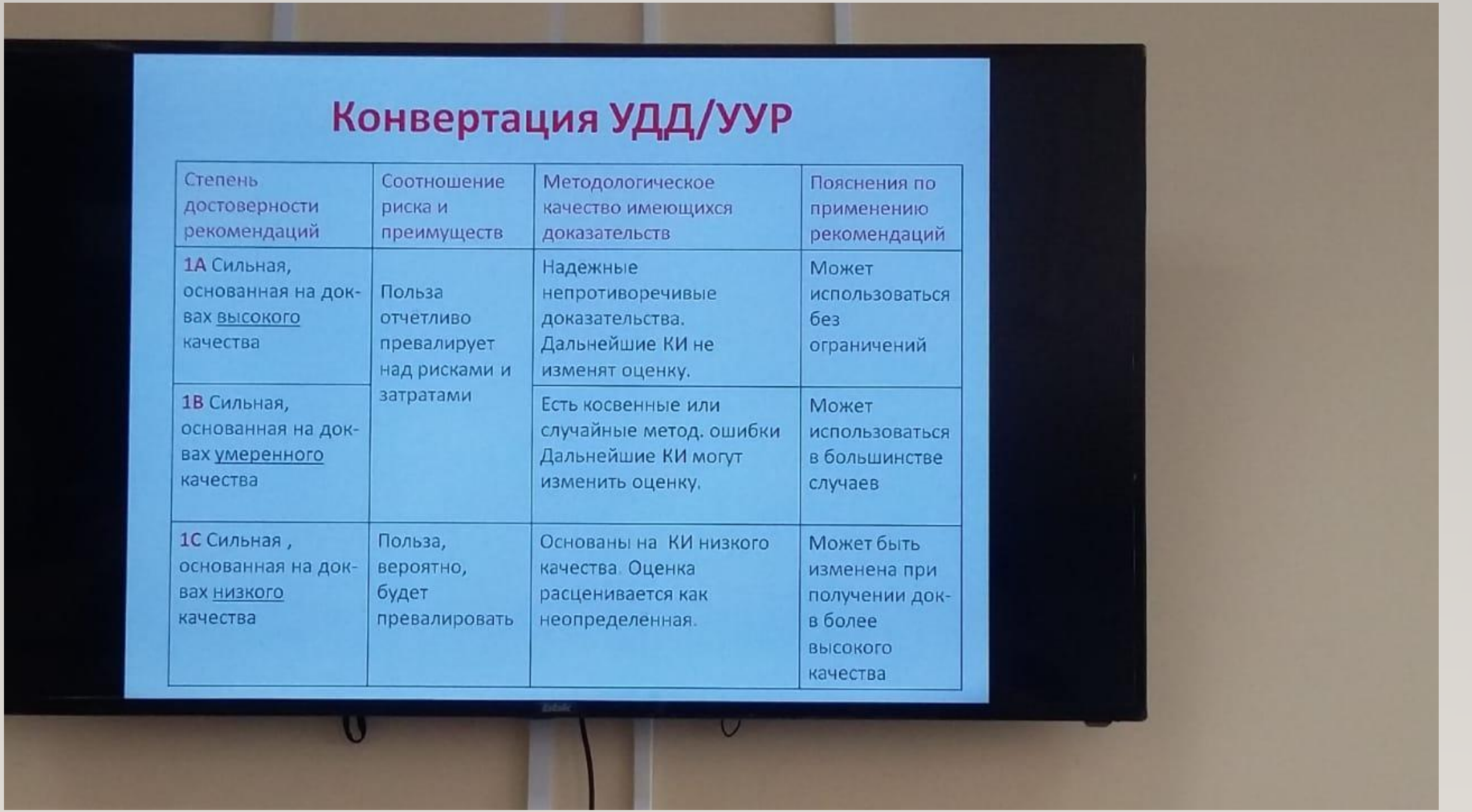
Шкала определения УДД

УДД	Иерархия дизайнов КИ по убыванию уровня УДД
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов



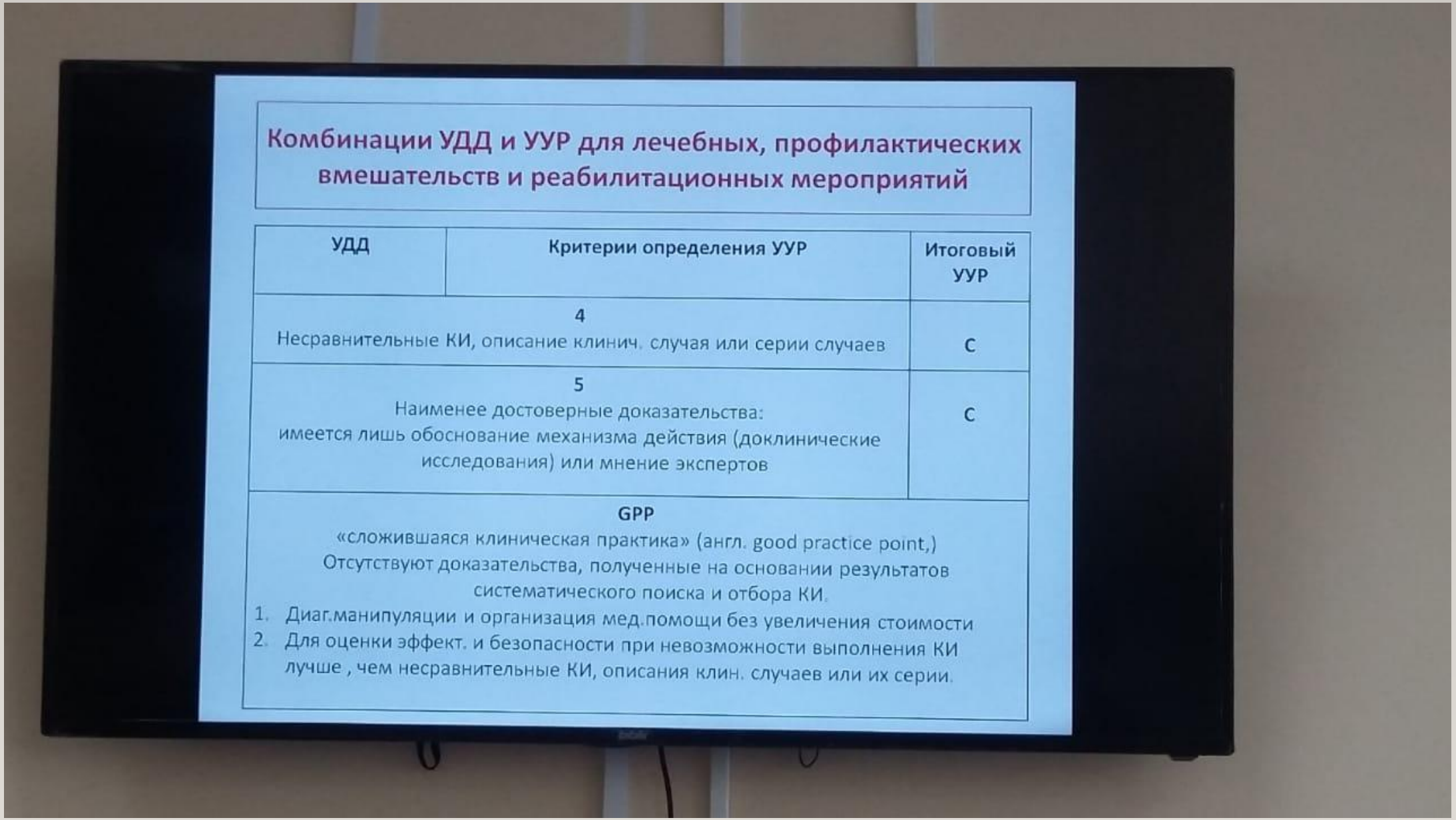
Шкала определения УУР

УУР	Определение
A	Однозначная (сильная) рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)



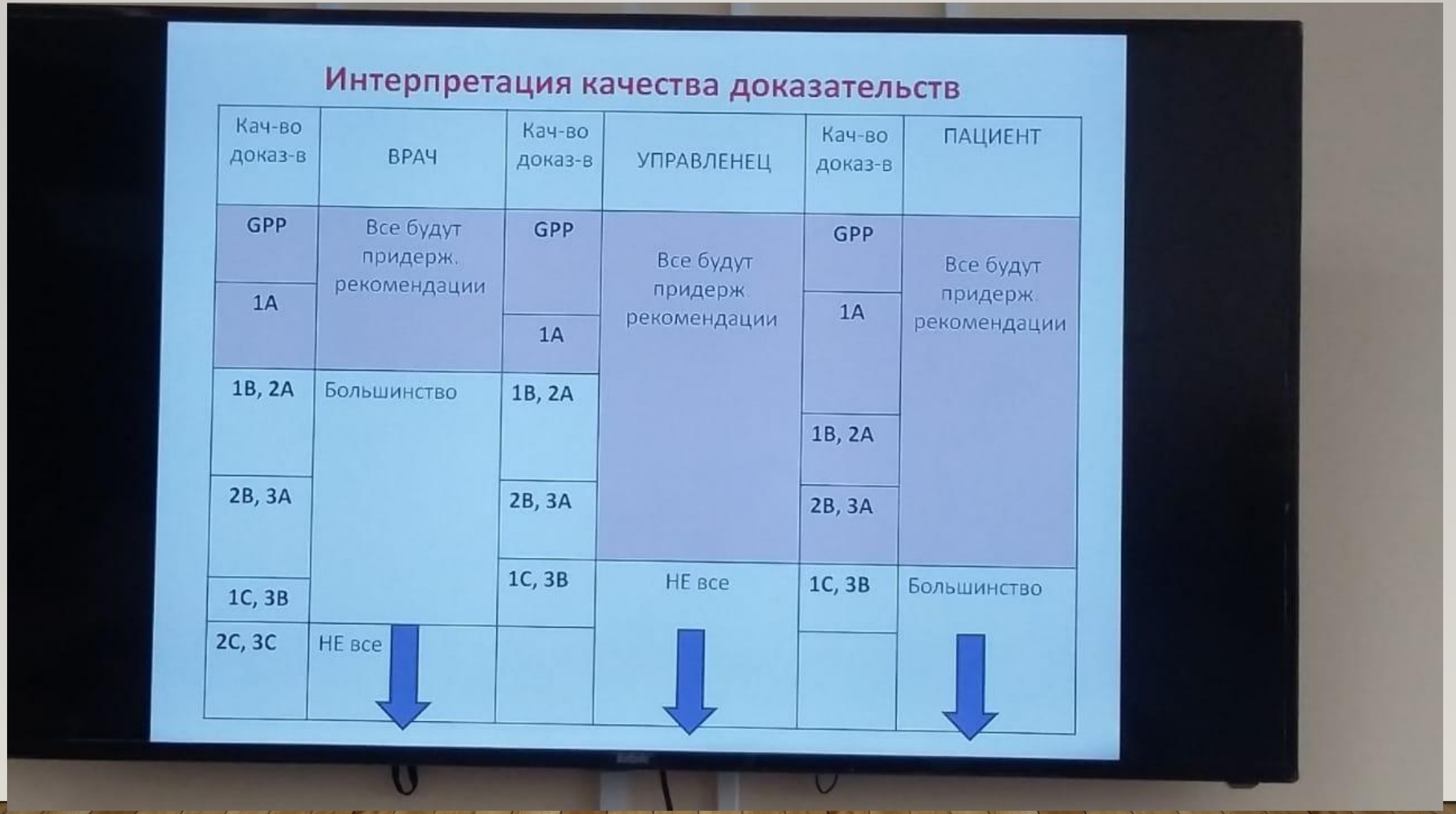
Конвертация УДД/УУР

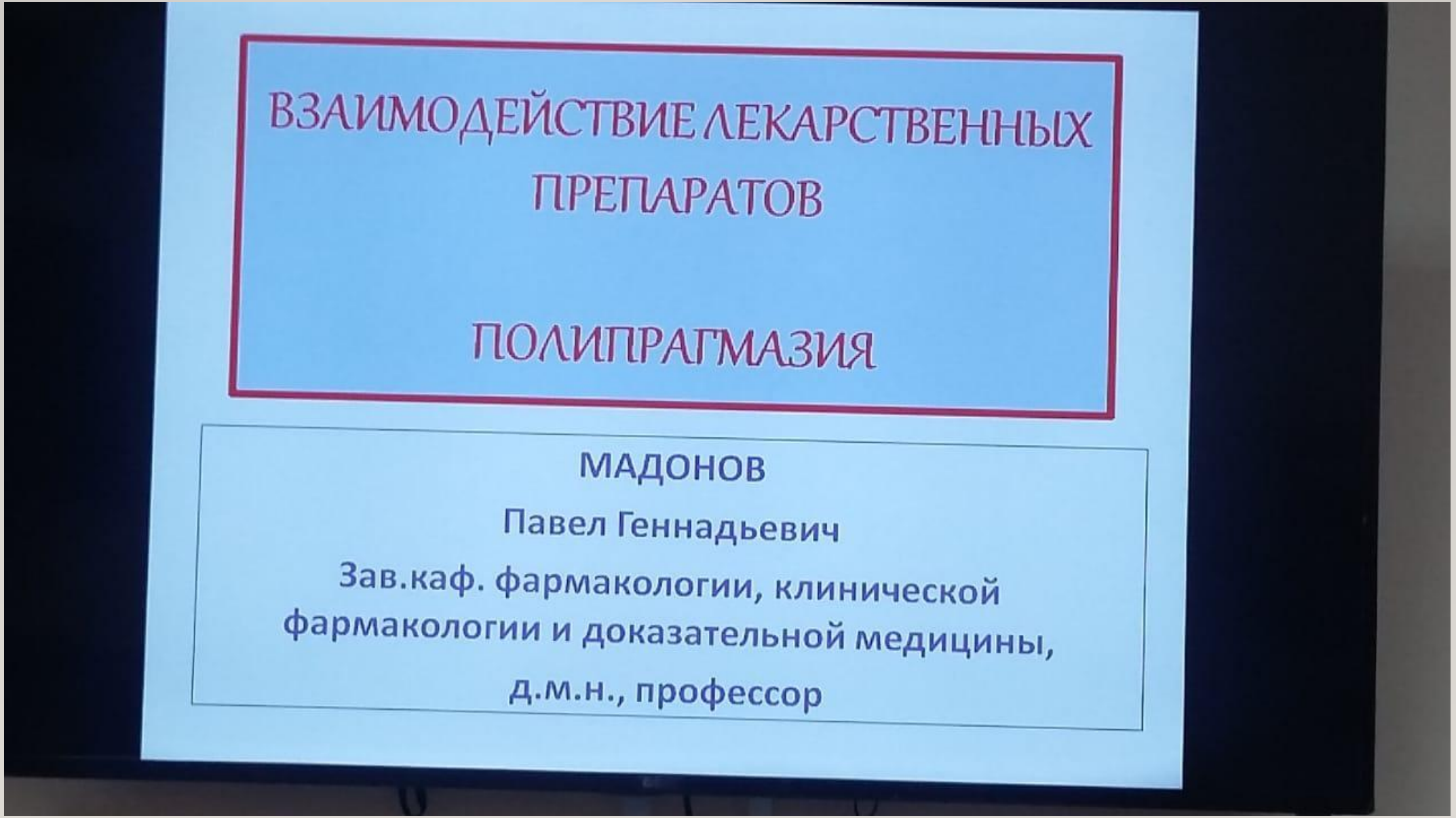
Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная, основанная на док-вах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами	Надежные непротиворечивые доказательства. Дальнейшие КИ не изменят оценку.	Может использоваться без ограничений
1В Сильная, основанная на док-вах умеренного качества		Есть косвенные или случайные метод. ошибки Дальнейшие КИ могут изменить оценку.	Может использоваться в большинстве случаев
1С Сильная , основанная на док-вах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать	Основаны на КИ низкого качества. Оценка расценивается как неопределенная.	Может быть изменена при получении док-в более высокого качества



Комбинации УДД и УУР для лечебных, профилактических вмешательств и реабилитационных мероприятий

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый УУР
4	Несравнительные КИ, описание клинич. случая или серии случаев	C
5	Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия (доклинические исследования) или мнение экспертов	C
GPP	«сложившаяся клиническая практика» (англ. good practice point,) Отсутствуют доказательства, полученные на основании результатов систематического поиска и отбора КИ. 1. Диаг.манипуляции и организация мед.помощи без увеличения стоимости 2. Для оценки эффект. и безопасности при невозможности выполнения КИ лучше , чем несравнительные КИ, описания клин. случаев или их серии.	


Интерпретация качества доказательств
Кач-во доказ-в
ВРАЧ
Кач-во доказ-в
УПРАВЛЕНЕЦ
Кач-во доказ-в
ПАЦИЕНТ
GPP
Все будут придерж. рекомендации
GPP
Все будут придерж рекомендации
GPP
Все будут придерж. рекомендации
1A
1A
1A
1B, 2A
Большинство
1B, 2A
1B, 2A
2B, 3A
2B, 3A
2B, 3A
1C, 3B
1C, 3B
НЕ все
1C, 3B
Большинство
2C, 3C
НЕ все


ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ПОЛИПРАГМАЗИЯ
МАДОНОВ
Павел Геннадьевич
Зав.каф. фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины,
д.м.н., профессор

Этапы развития КФ

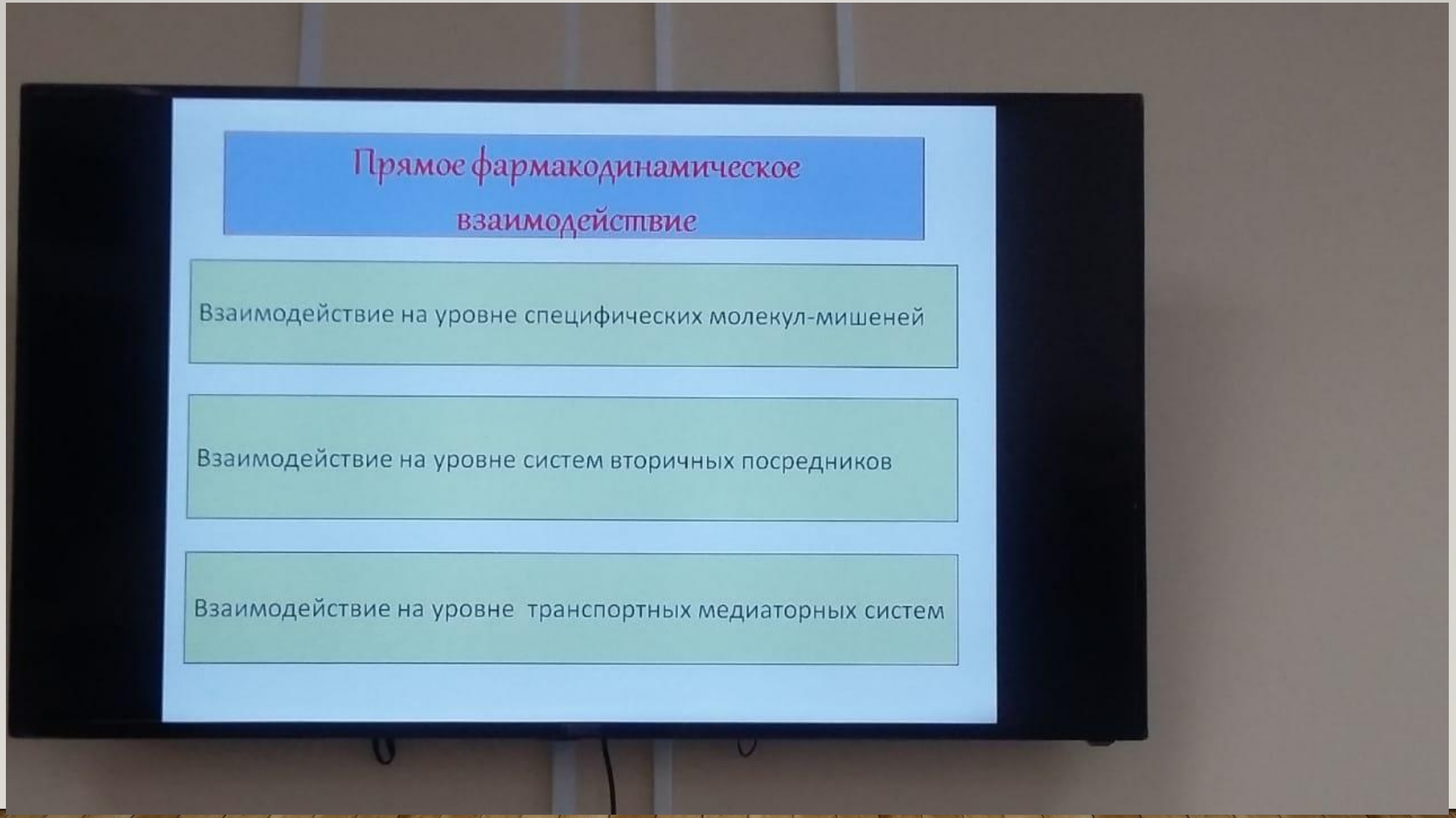
1960-1970 гг.	побочные эффекты, включая тератогенные эффекты
1970-1980 гг.	Взаимодействие ЛП, фармакогенетика, терапевтический мониторинг
1980-1990 гг.	фармакоэпидемиология, контроль лекарственной терапии в клинике
1990-2000 гг.	молекулярная фармакогенетика, IT-технологии в фармакологии
2000-2020 гг.	персонализированная медицина, доказательная медицина и фармакоэкономика

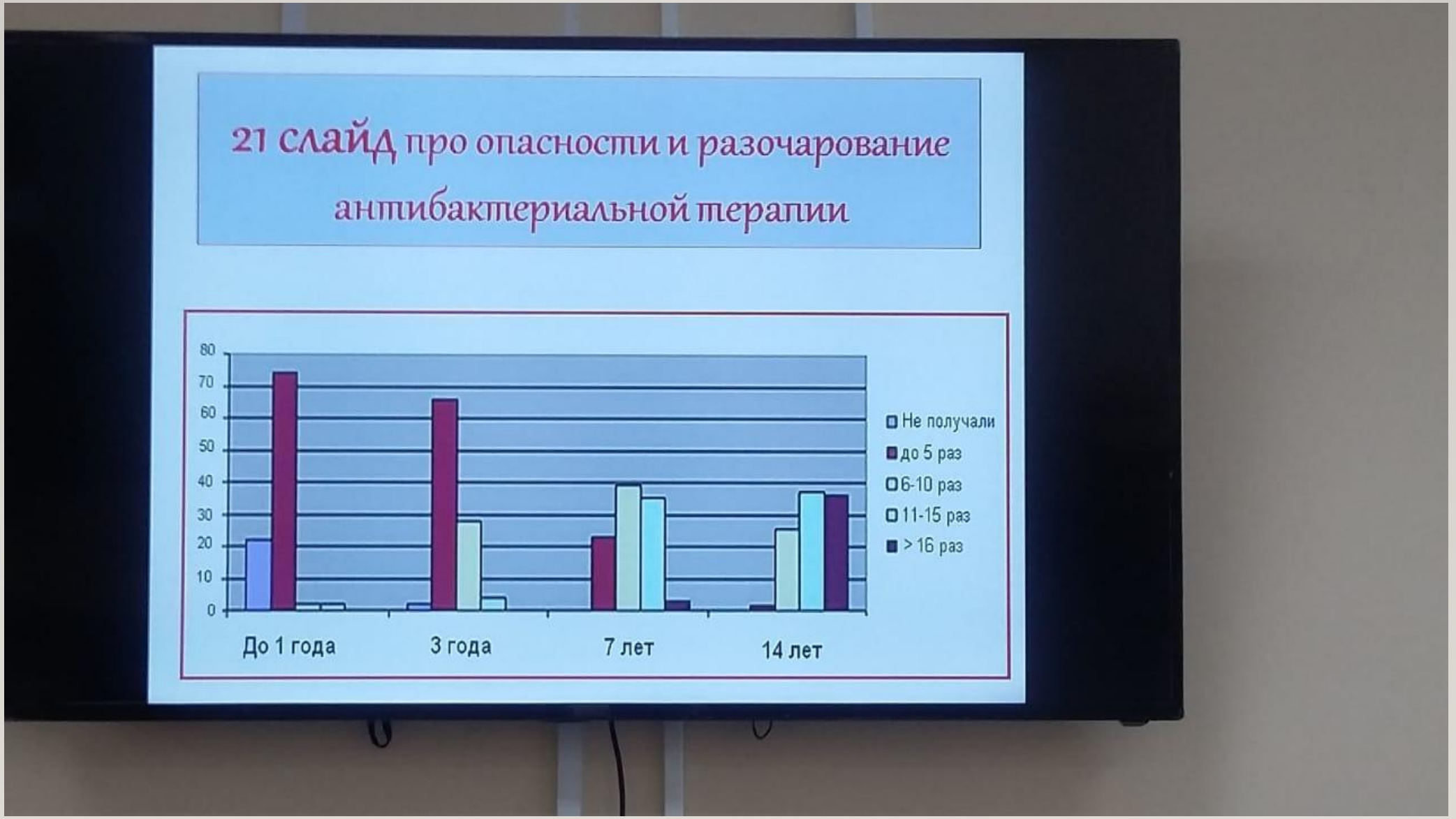
Примеры неоправданной активности:

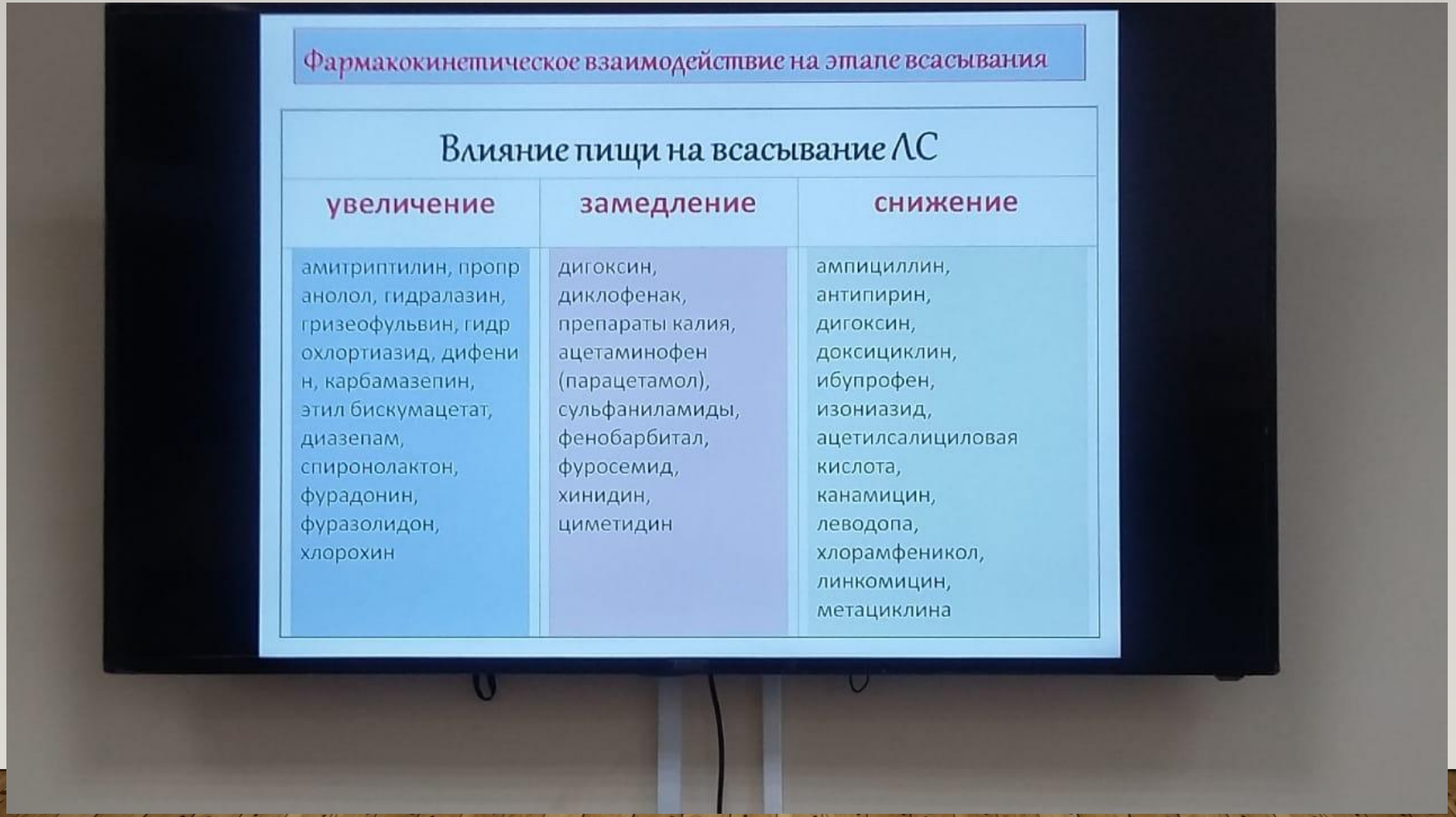
Антибиотики при ОРИ, отите, тонзиллите:
бактериальную инфекцию имеют 27% детей,
антибиотики получают 57% больных (26% широкого спектра)

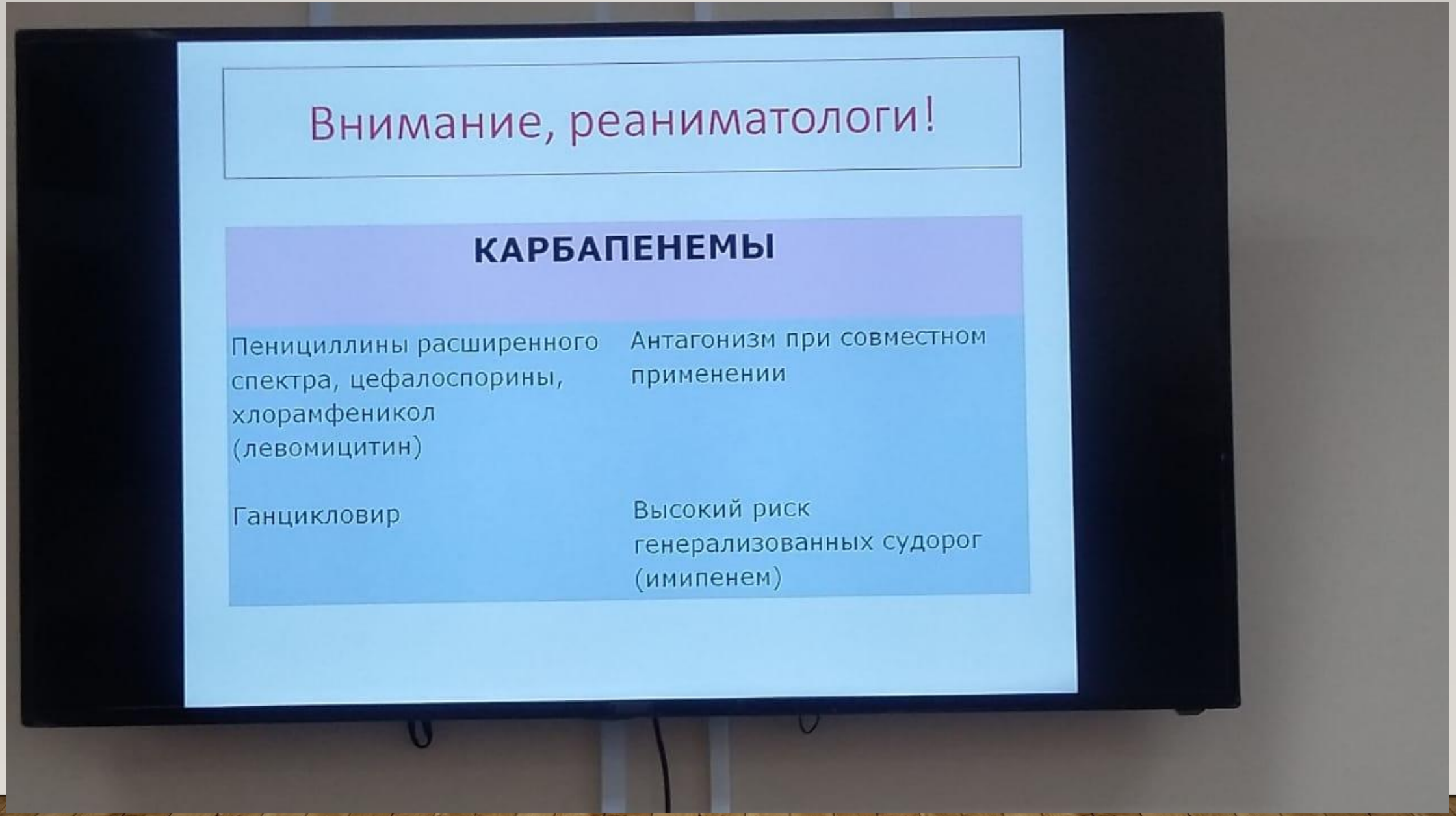
Антибиотики при бронхите и бронхиолите получают 68% больных

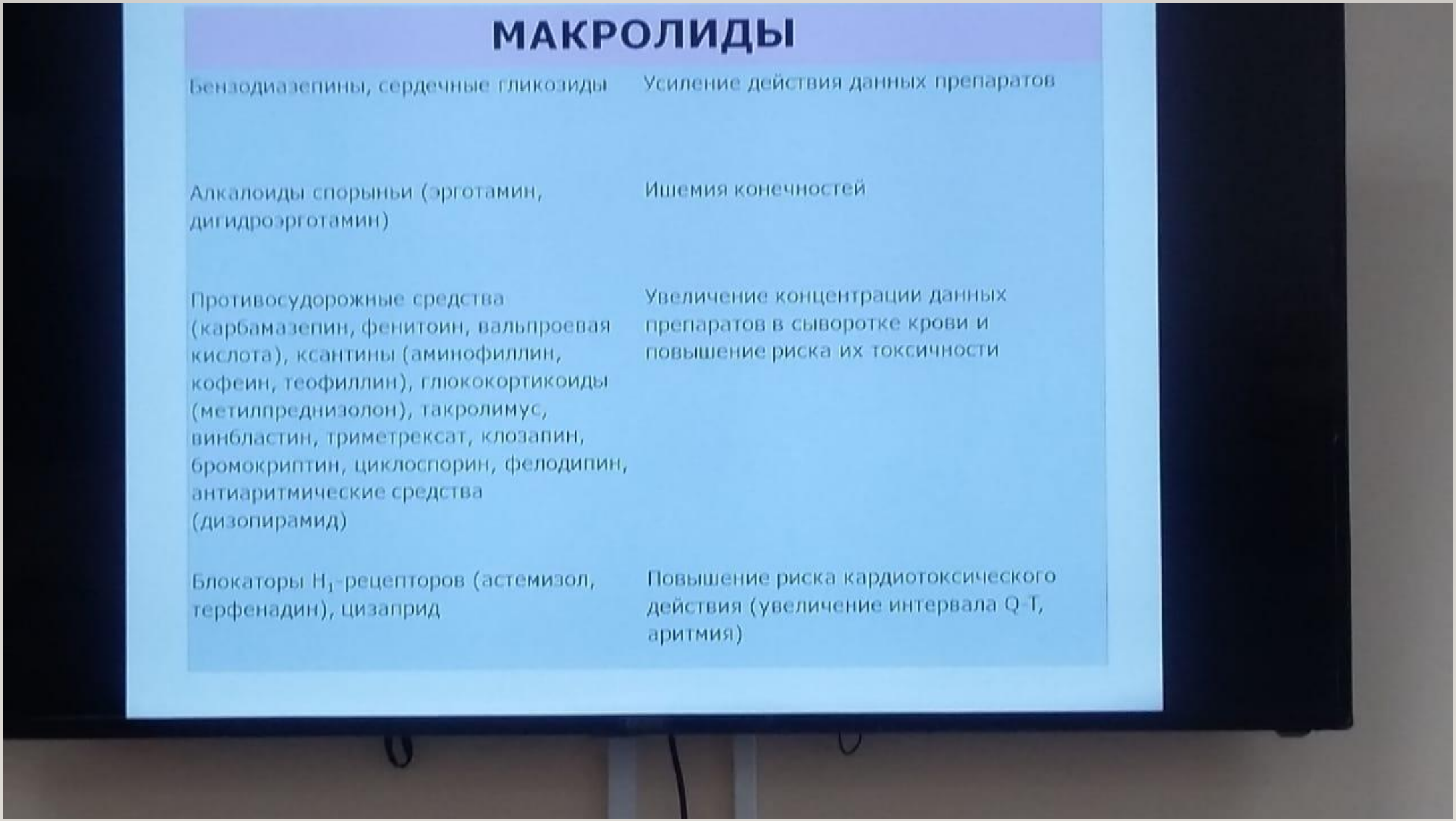
Средняя длительность в/в введения антибиотиков в 15 больницах США – от 1 до 18 дней


Прямое фармакодинамическое взаимодействие
Взаимодействие на уровне специфических молекул-мишеней
Взаимодействие на уровне систем вторичных посредников
Взаимодействие на уровне транспортных медиаторных систем


21 слайд про опасности и разочарование антибактериальной терапии
80
70
60
50
40
30
20
10
0
До 1 года
3 года
7 лет
14 лет
Не получали
до 5 раз
6-10 раз
11-15 раз
> 16 раз


Фармакокинетическое взаимодействие на этапе всасывания
Влияние пищи на всасывание ЛС
увеличение
замедление
снижение
амитриптилин, пропранолол, гидралазин, гризеофульвин, гидрохлортиазид, дифенин, карбамазепин, этил бискумацетат, диазепам, спиронолактон, фурадонин, фуразолидон, хлорохин
дигоксин, диклофенак, препараты калия, ацетаминофен (парацетамол), сульфаниламиды, фенобарбитал, фуросемид, хинидин, циметидин
ампициллин, антипирин, дигоксин, доксициклин, ибупрофен, изониазид, ацетилсалициловая кислота, канамицин, леводопа, хлорамфеникол, линкомицин, метациклина


Внимание, реаниматологи!
КАРБАПЕНЕМЫ
Пенициллины расширенного спектра, цефалоспорины, хлорамфеникол (левомицитин)
Антагонизм при совместном применении
Ганцикловир
Высокий риск генерализованных судорог (имипенем)

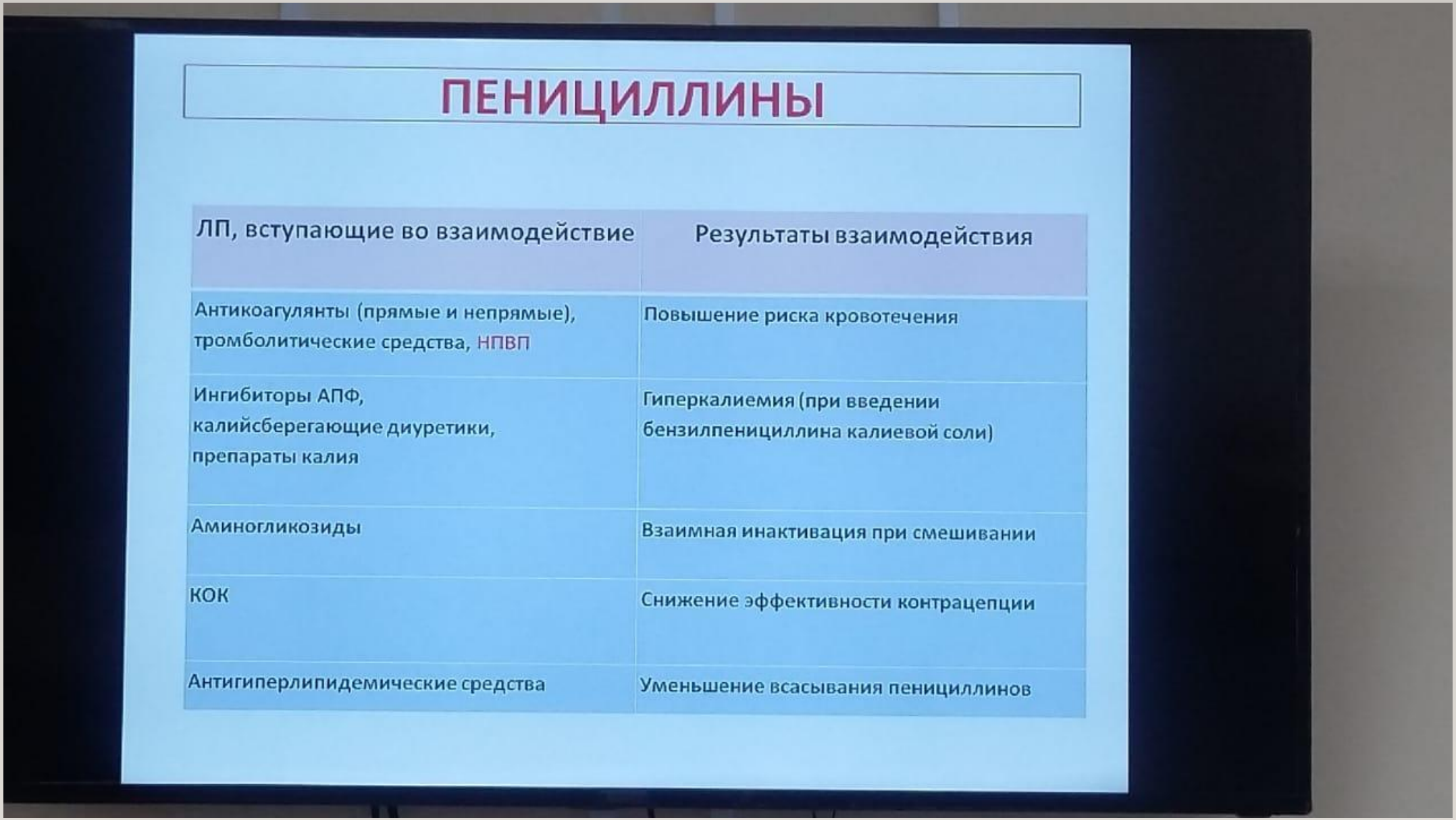


МАКРОЛИДЫ

Бензодиазепины, сердечные гликозиды	Усиление действия данных препаратов
Алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин)	Ишемия конечностей
Противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота), ксантины (аминофиллин, кофеин, теофиллин), глюкокортикоиды (метилпреднизолон), такролимус, винбластин, триметрексат, клозапин, бромокриптин, циклоспорин, фелодипин, антиаритмические средства (дизопирамид)	Увеличение концентрации данных препаратов в сыворотке крови и повышение риска их токсичности
Блокаторы H_1-рецепторов (астемизол, терфенадин), цизаприд	Повышение риска кардиотоксического действия (увеличение интервала Q-T, аритмия)

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Аминогликозиды, при одновременном или последовательном применении двух препаратов и более	Повышение риска нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
Гликопептиды	
Полимиксин В, ацикловир	
Средства для наркоза, наркотические анальгетики, недеполяризующие миорелаксанты, магния сульфат	
Петлевые диуретики, цисплатин	Повышение риска ототоксичности
Пенициллины, цефалоспорины	Инактивация аминогликозидов при смешивании; синегизм при раздельном введении
Дигоксин (внутрь)	Снижение эффекта дигоксина
Цефалоспорины, циклоспорин, амфотерицин В	Повышение риска нефротоксичности


ПЕНИЦИЛЛИНЫ
ЛП, вступающие во взаимодействие
Результаты взаимодействия
Антикоагулянты (прямые и непрямые), тромболитические средства, НПВП
Повышение риска кровотечения
Ингибиторы АПФ, калийсберегающие диуретики, препараты калия
Гиперкалиемия (при введении бензилпенициллина калиевой соли)
Аминогликозиды
Взаимная инактивация при смешивании
КОК
Снижение эффективности контрацепции
Антигиперлипидемические средства
Уменьшение всасывания пенициллинов

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Спиртосодержащие препараты, алкоголь	Дисульфирамоподобная реакция *(чувство страха, озноб или жар, затрудняется дыхание, усиливается сердцебиение)*
Азлоциллин	Возможно увеличение риска токсичности цефотаксима у пациентов с почечной недостаточностью
Антикоагулянты (прямые и непрямые) действия, тромболитические средства, НПВП	Повышение риска кровотечения (цефоперазон)
Аминогликозиды, гликопептиды, петлевые диуретики	Повышение риска нефротоксического действия

ФАРМАКОНАДЗОР

- Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) учредила Программу по международному мониторингу за препаратами в ответ на трагедию, связанную с применением талидомида, в 1961 году.
- После трагедии, связанной с талидомидом, были разработаны системы для сбора отчетов о НЯ в центральной базе данных, чтобы способствовать работе национальных регуляторных органов, улучшить профиль безопасности лекарственных препаратов и помочь избежать трагедий в будущем.

ХИНОЛОНЫ/ФТОРХИНОЛОНЫ

НПВП	Повышение риска возбуждения ЦНС и развития судорог
Фенитоин	Уменьшение концентрации фенитоина в сыворотке крови
Амиодарон, трициклические антидепрессанты, астемизол, дизопирамид, цизаприд, эритромицин, пентамидин, фенотиазины, прокаинамид, хинидин, терфенадин и другие препараты, увеличивающие интервал Q-T	Совместное применение приводит к повышению риска кардиотоксического действия (увеличение интервала Q-T, аритмия)
Варфарин	При одновременном применении отмечается усиление антикоагуляционного эффекта и повышение риска развития кровотечений

«И.П. Павлов за работой в Колтушах».
Художник М.В Нестеров, 1930 г.

«Когда я вижу рецепт, содержащий пропись трех и более лекарств, я думаю: какая темная сила заключена в нем»

И.П. Павлов

«Поменьше лекарств!
Только то, что действительно необходимо!»

Б.Е. Вотчал

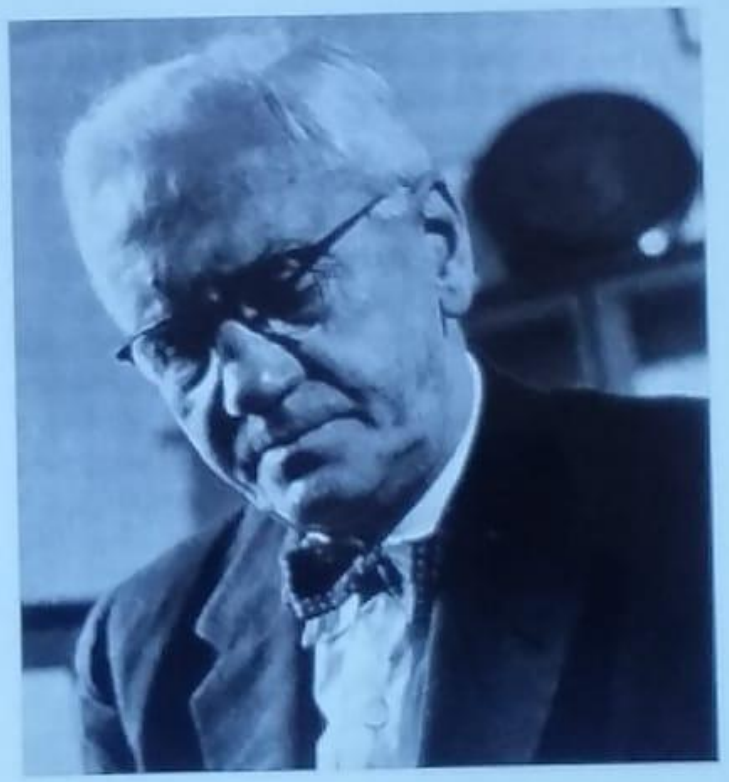
А 53 года назад лекарственных препаратов было намного меньше!

А сейчас их намного больше!

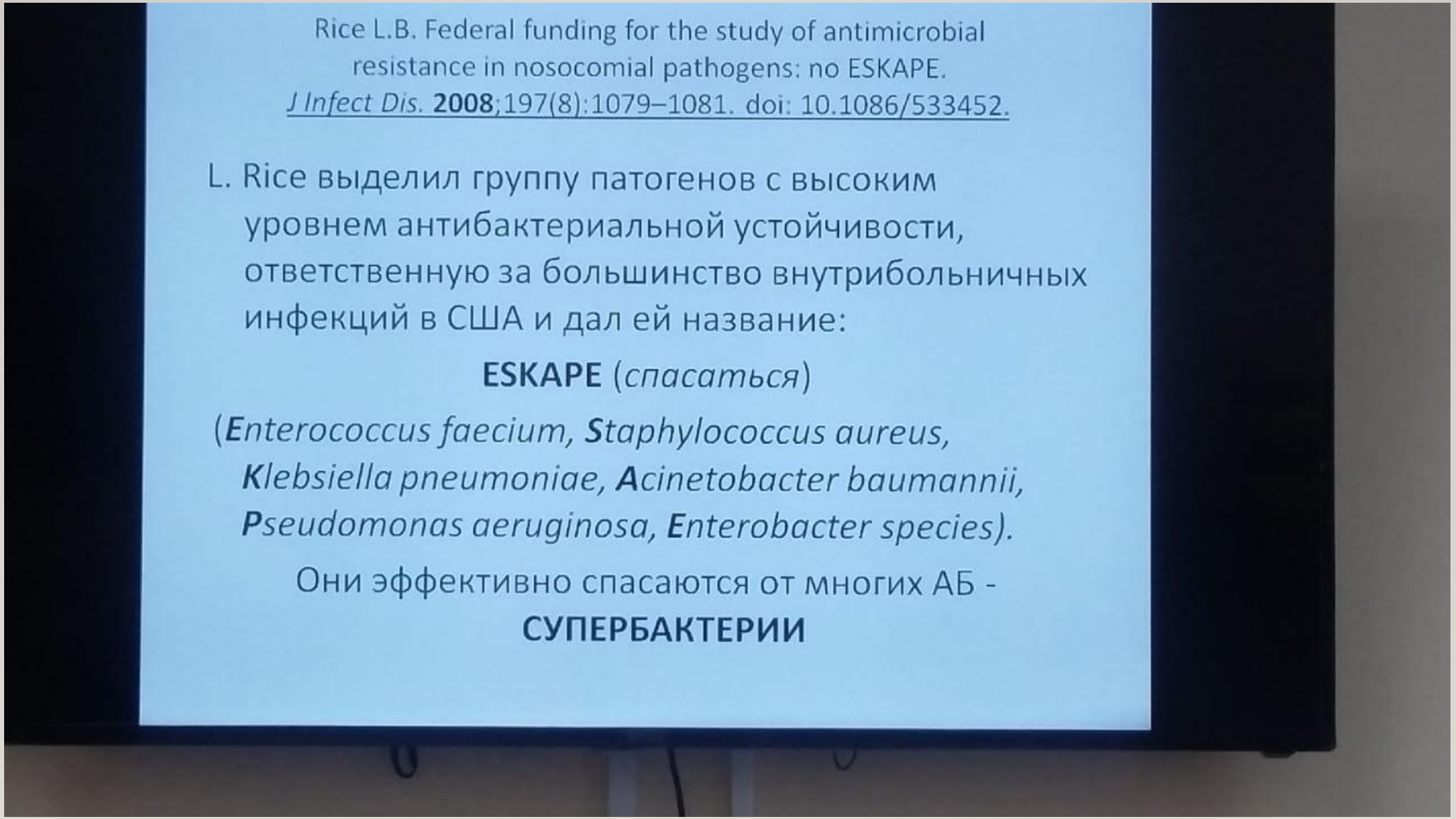
Актуальность проблемы возросла в разы!

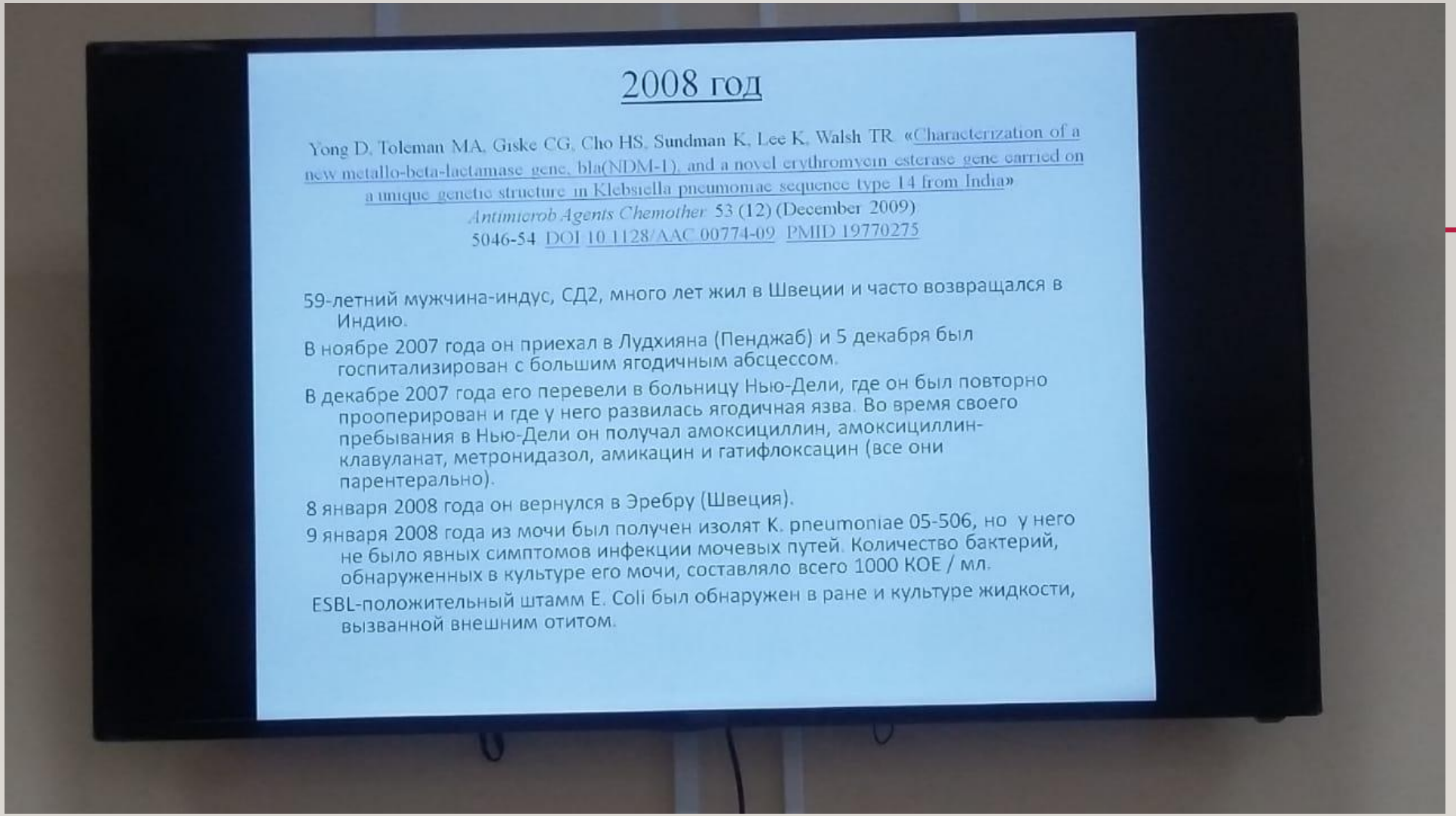
1962 г.

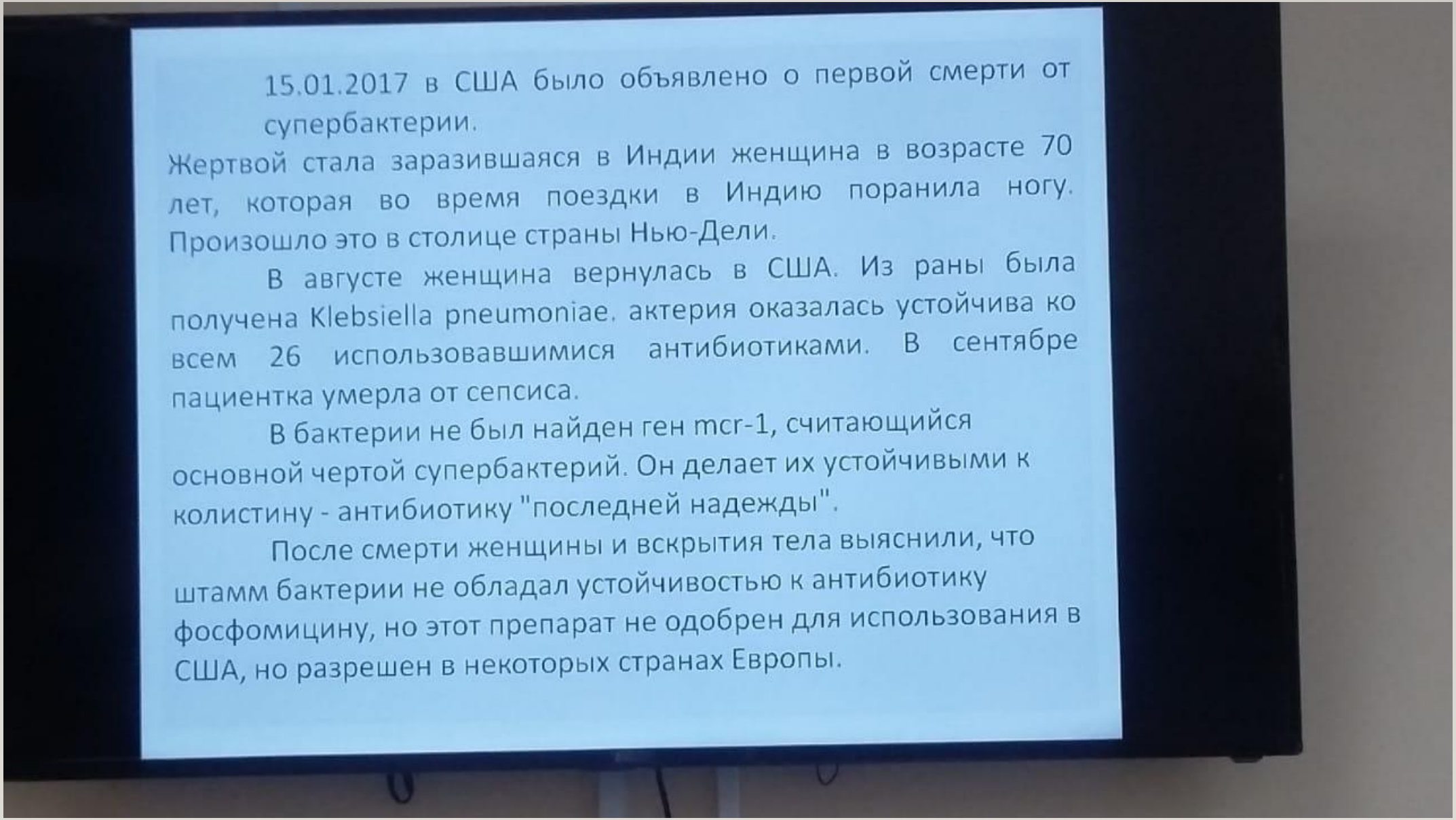
«Возможно наступит время, когда пенициллин можно будет купить в магазине. И тогда появится опасность, что невежественный человек сможет принять недостаточную дозу и подвергнет собственные микроорганизмы экспозиции сублетальных концентраций препарата. Это может сделать микробы устойчивыми»



Alexander Fleming's Nobel Lecture, 1945


Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. J Infect Dis. 2008;197(8):1079–1081. doi: 10.1086/533452.
L. Rice выделил группу патогенов с высоким уровнем антибактериальной устойчивости, ответственную за большинство внутрибольничных инфекций в США и дал ей название:
ESKAPE (спасаться)
(Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter species).
Они эффективно спасаются от многих АБ -
СУПЕРБАКТЕРИИ


2008 год
Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. «Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in Klebsiella pneumoniae sequence type 14 from India»
Antimicrob Agents Chemother. 53 (12) (December 2009)
5046-54 DOI 10.1128/AAC.00774-09 PMID 19770275
59-летний мужчина-индус, СД2, много лет жил в Швеции и часто возвращался в Индию.
В ноябре 2007 года он приехал в Лудхияна (Пенджаб) и 5 декабря был госпитализирован с большим ягодичным абсцессом.
В декабре 2007 года его перевели в больницу Нью-Дели, где он был повторно прооперирован и где у него развилась ягодичная язва. Во время своего пребывания в Нью-Дели он получал амоксициллин, амоксициллин-клавуланат, метронидазол, амикацин и гатифлоксацин (все они парентерально).
8 января 2008 года он вернулся в Эребру (Швеция).
9 января 2008 года из мочи был получен изолят K. pneumoniae 05-506, но у него не было явных симптомов инфекции мочевых путей. Количество бактерий, обнаруженных в культуре его мочи, составляло всего 1000 КОЕ / мл.
ESBL-положительный штамм E. Coli был обнаружен в ране и культуре жидкости, вызванной внешним отитом.


15.01.2017 в США было объявлено о первой смерти от супербактерии.
Жертвой стала заразившаяся в Индии женщина в возрасте 70 лет, которая во время поездки в Индию поранила ногу. Произошло это в столице страны Нью-Дели.
В августе женщина вернулась в США. Из раны была получена Klebsiella pneumoniae. актерия оказалась устойчива ко всем 26 использовавшимися антибиотиками. В сентябре пациентка умерла от сепсиса.
В бактерии не был найден ген mcr-1, считающийся основной чертой супербактерий. Он делает их устойчивыми к колистину - антибиотику "последней надежды".
После смерти женщины и вскрытия тела выяснили, что штамм бактерии не обладал устойчивостью к антибиотику фосфомицину, но этот препарат не одобрен для использования в США, но разрешен в некоторых странах Европы.

КРИТИЧЕСКИ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ПРИОРИТЕТНОСТИ

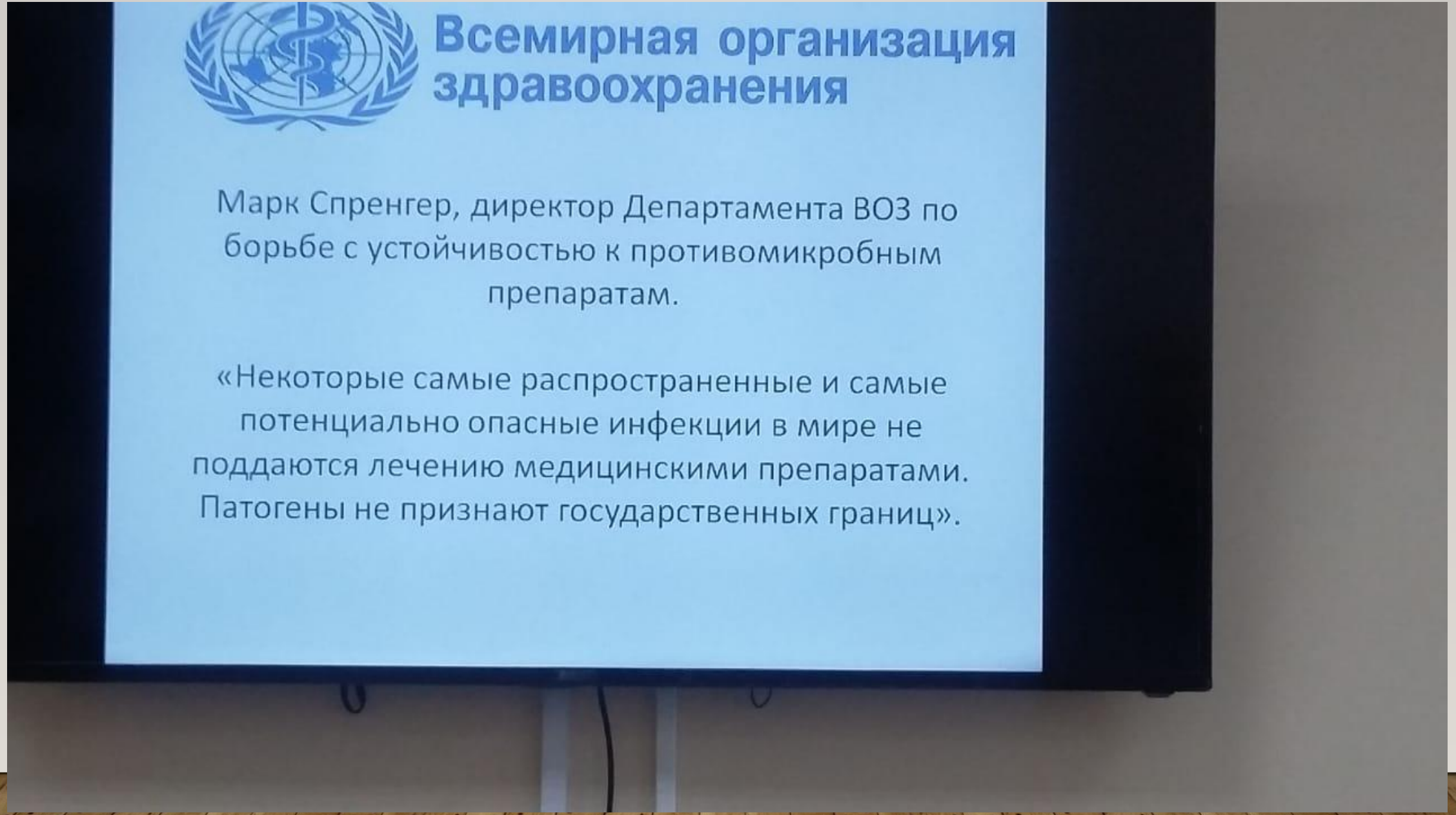
- *Acinetobacter baumannii*, устойчивы к карбапенемам
- *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивы к карбапенемам
- Enterobacteriaceae, устойчивы к карбапенемам, вырабатывают БЛРС

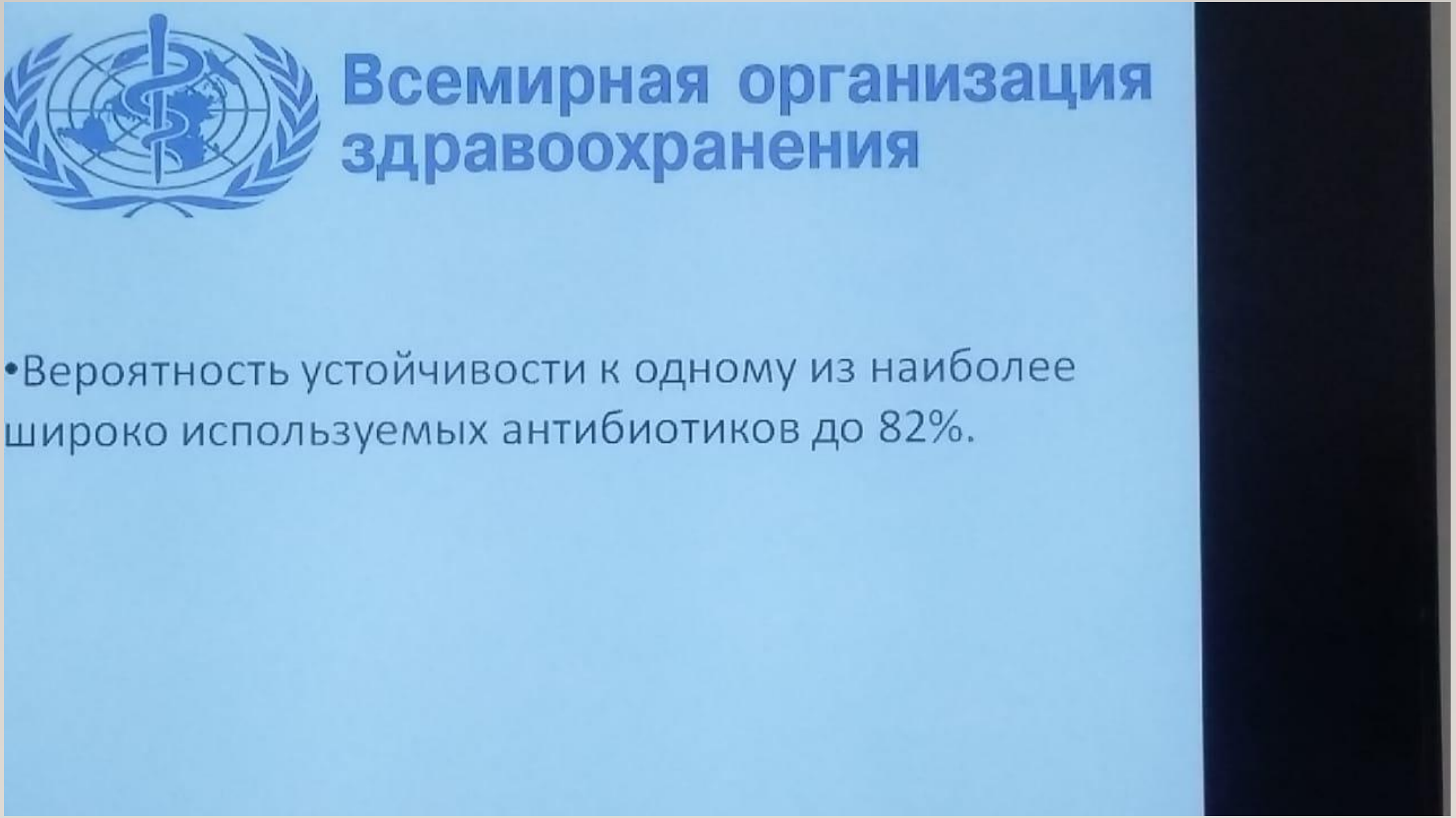
ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ПРИОРИТЕТНОСТИ

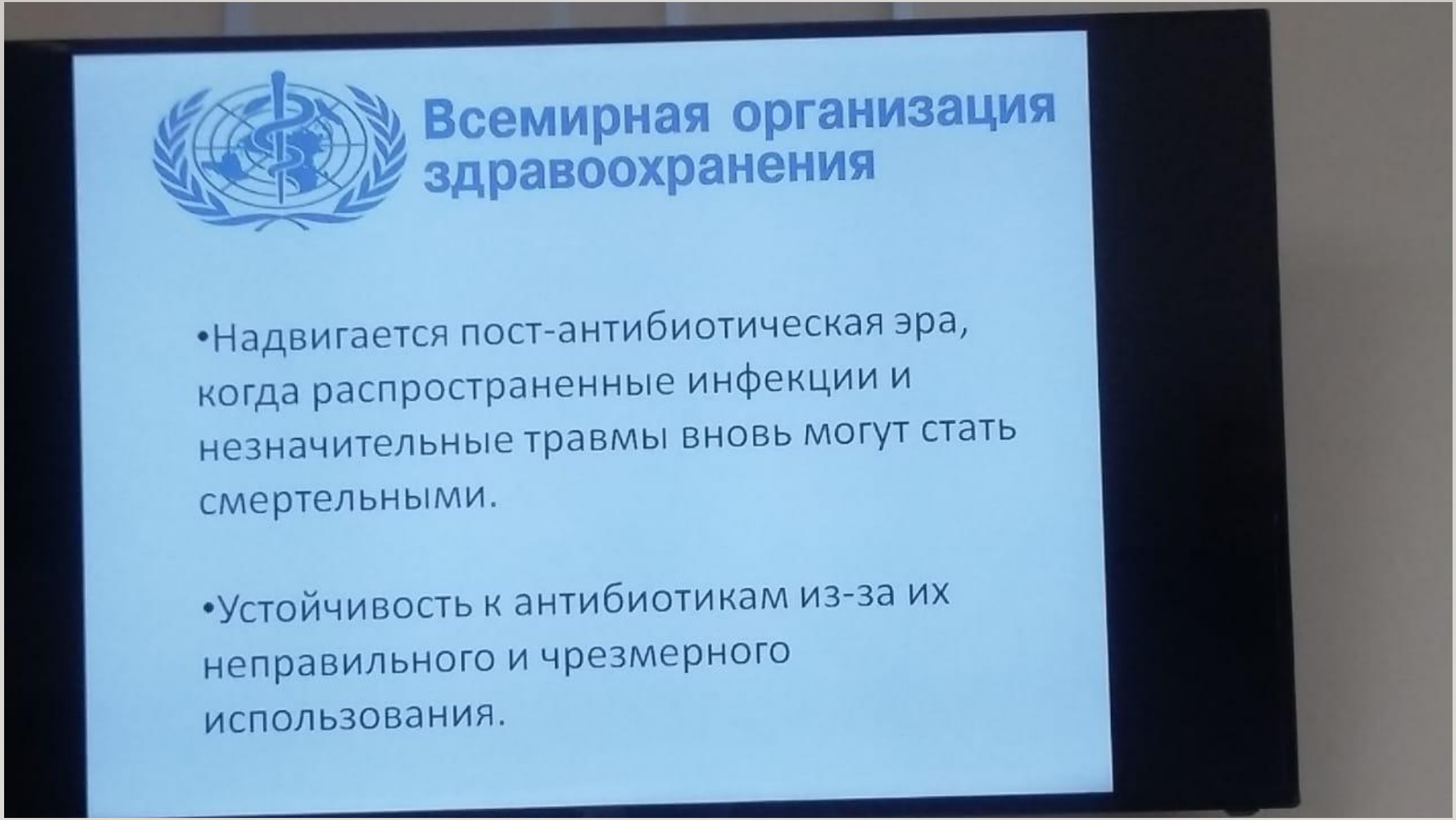
- *Enterococcus faecium*, устойчивы к ванкомицину
- *Staphylococcus aureus*, устойчивы к метициллину, умеренно чувствительны или устойчивы к ванкомицину
- *Helicobacter pylori*, устойчивы к кларитромицину
- *Campylobacter* spp , устойчивы к фторхинолонам
- *Salmonellae*, устойчивы к фторхинолонам
- *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивы к цефалоспоринам, фторхинолонам

СРЕДНИЙ УРОВЕНЬ ПРИОРИТЕТНОСТИ

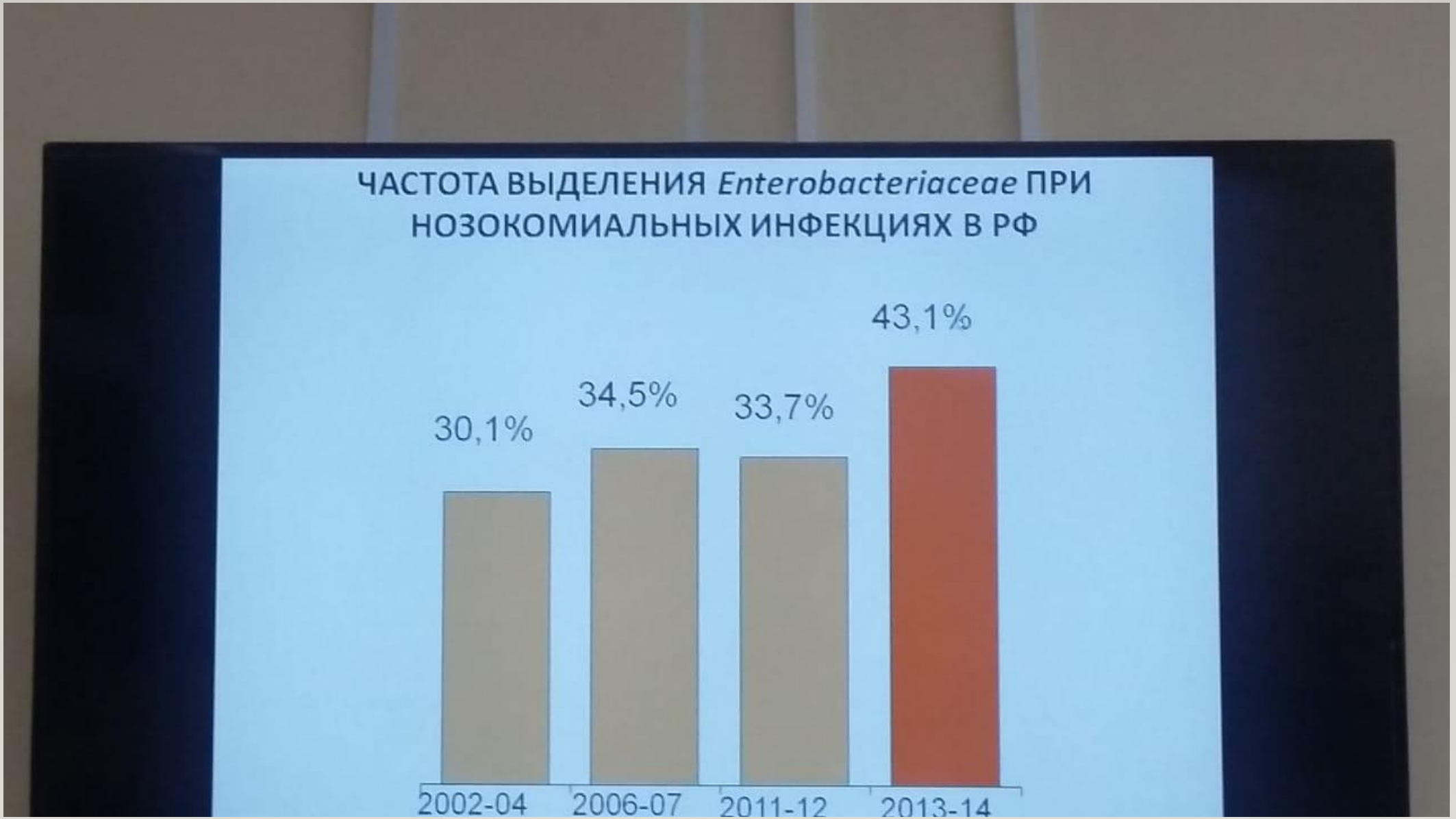
- *Streptococcus pneumoniae*, не чувствительны к пенициллину
- *Haemophilus influenzae*, устойчивы к ампициллину
- *Shigella* spp , устойчивы к фторхинолонам


Всемирная организация здравоохранения
Марк Спренгер, директор Департамента ВОЗ по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам.
«Некоторые самые распространенные и самые потенциально опасные инфекции в мире не поддаются лечению медицинскими препаратами. Патогены не признают государственных границ».


Всемирная организация здравоохранения
•Вероятность устойчивости к одному из наиболее широко используемых антибиотиков до 82%.

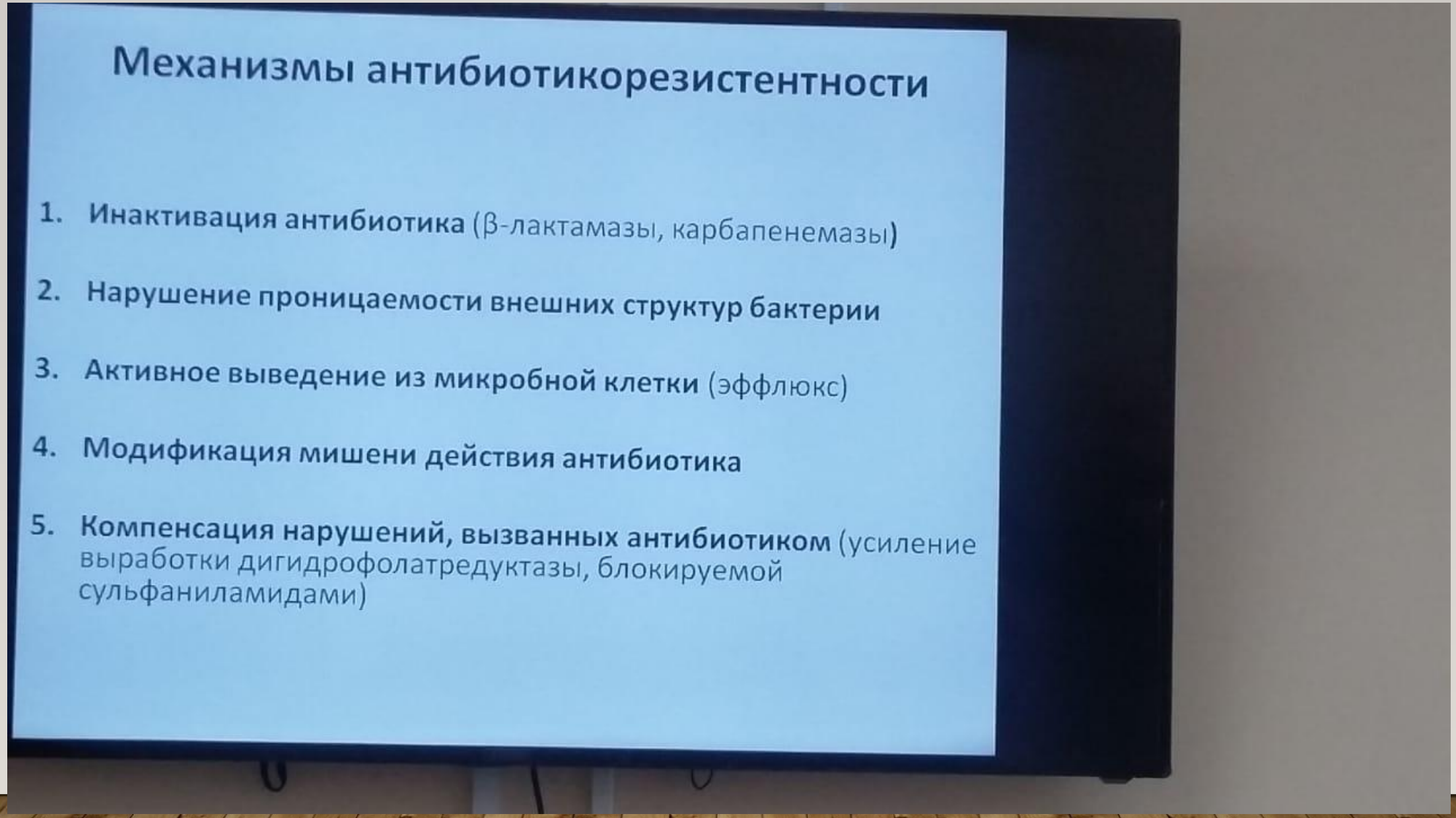

Всемирная организация здравоохранения
•Надвигается пост-антибиотическая эра, когда распространенные инфекции и незначительные травмы вновь могут стать смертельными.
•Устойчивость к антибиотикам из-за их неправильного и чрезмерного использования.

База данных AMRmap на август 2017
http://map.antibiotic.ru/


ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ *Enterobacteriaceae* ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ В РФ
30,1%
34,5%
33,7%
43,1%
2002-04
2006-07
2011-12
2013-14

УСТОЙЧИВОСТЬ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИЗОЛЯТОВ
Enterobacteriaceae К РАЗЛИЧНЫМ АНТИБИОТИКАМ
МАРАФОН 2013-2014 гг.
n=1670
% Р
% УР
Цефтаз.-Авиб.
Меропенем
Имипенем
Эртапенем
Амикацин
Тигециклин
Колистин
Фосфомицин
Пипер.-таз.
Гентамицин
Нетилмицин
Хлорамфеникол
Ко-тримоксазол
Тобрамицин
Ципрофлоксацин
Цефтазидим
Цефепим
Азтреонам
Цефотаксим
Амокс.-клав.
Ампицилин
4,8
5,2
14,5
14,5
15,0
8,5
18,8
28,1
38,9
13,1
48,7
48,7
8,9
54,4
60,4
61,8
62,8
64,9
7,0
67,1
69,0
69,0
80,5
87,7
Критерии EUCAST Категории Ч/УР/Р с учетом пограничных значений для азтреонама

ДИНАМИКА УСТОЙЧИВОСТИ (УР+Р) НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИЗОЛЯТОВ Enterobacteriaceae к β-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ
2013-2014 (n=1670)
2015 (n=1385)
87,7
93,5
80,5
85,5
52
53
75,6
79,2
72
79,1
71,9
75,4
2,6
2,3
72,5
75,6
18
22,6
8,6
7,5
6,7
7,2
Ампици...
Амокс.-...
Пипер.-...
Цефота...
Цефепим
Цефтази...
Цефтаз.-...
Азтреон...
Эртапен...
Имипен...
Меропе...
Критерии EUCAST v.7.0 (2017) Категории Ч/УР/Р с учетом пограничных значений для азтреонама


Механизмы антибиотикорезистентности
1. Инактивация антибиотика (β-лактамазы, карбапенемазы)
2. Нарушение проницаемости внешних структур бактерии
3. Активное выведение из микробной клетки (эффлюкс)
4. Модификация мишени действия антибиотика
5. Компенсация нарушений, вызванных антибиотиком (усиление выработки дигидрофолатредуктазы, блокируемой сульфаниламидами)

Две стратегии применения антимикробных препаратов

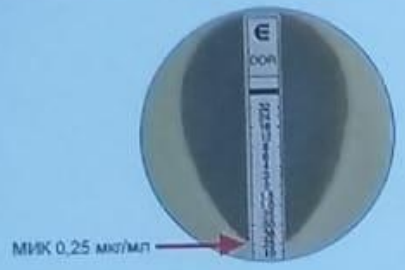
1. Таргетная

- Постоянный мониторинг микробного пейзажа ЛПУ
- Тестирование антиб.резистентности
- Аналитика антиб.резистентности
- «Микробная и антимикробная» образованность персонала

2. Эмпирическая

- «Микробная и анимикробная» образованность персонала
- Стратификация факторов риска резистентной флоры
- Оптимизация фармакодинамики через фармакокинетику

Таргетная терапия



The Accelerate Phenotest BCt

Идентификация микроба – 1 час

Определение МПК – 6 часов

Таргетная терапия в течение рабочего дня

Моноплексные ПЦР системы GeneXpert:

Карбапенемазы

время исслед-я

1 час

Тактика назначения эмпирической антибактериальной терапии по данным мониторинга микрофлоры в ГКБ 15

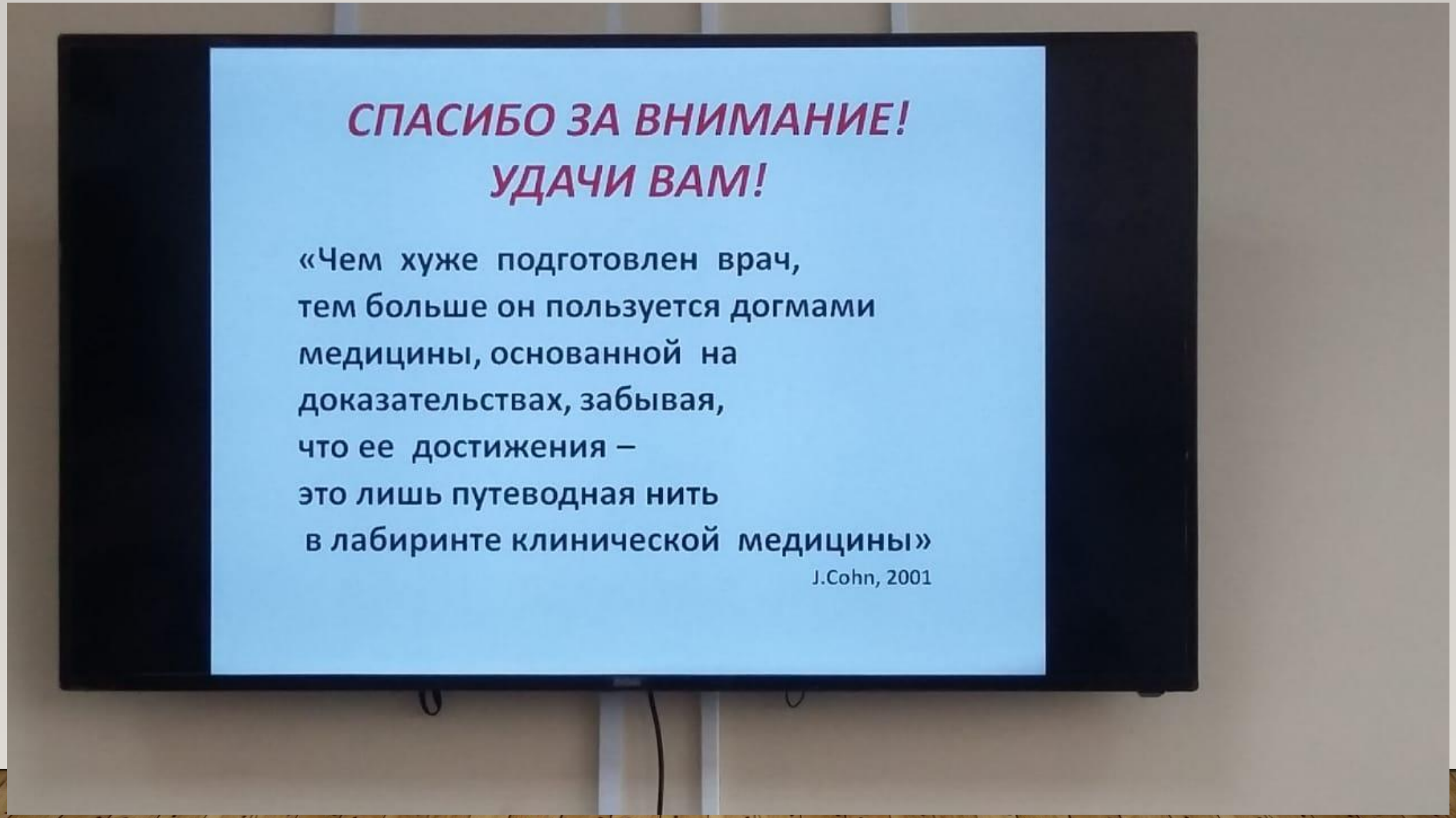
I тип	II тип	III тип	IV тип
) Не было обращений за медицинской помощью в течение последних 6 мес 2) Не было АБТ в течение последних 90 дней 3) Пациенты без сопутствующей патологии	1) Обращение за медицинской помощью (в том числе предыдущие госпитализации в течение 6 мес, стационар на дому или дневной стационар, гемодиализ, нахождение в учреждениях длительного ухода) 2) Предшествующая АБТ (в последние 90 дней) 3) Множественная сопутствующая патология (ХПН, цирроз печени, сахарный диабет, хр. алкогольная интоксикация, наркомания, ВИЧ или другой иммунодефицит	1) Длительная госпитализация и/или инфекция, последующая за инвазивными процедурами 2) Предшествующая АБТ 3) Тяжёлое течение основного заболевания или наличие коморбидности	Пациенты 3-го типа с лихорадкой длительностью более 4 дн., резистентной к адекватной антибактериальной терапии, и наличием следующих факторов: 1) распространённая колонизация Candida spp (2 и более локусов): 2) наличие 2 и более факторов риска развития ИК • в/в катетер, • хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, • выраженный мукозит, • полное парентеральное питание • применение ГКС или иммунодепрессантов
Нет факторов риска	↑БЛРС	↑БЛРС, MRSA, НФБ	↑БЛРС, MRSA, НФБ + Candida spp.

Пневмония

I тип пациента	II тип пациента	III тип пациента
Препарат выбора	Препарат выбора	Препарат выбора
ИЗП (амоксициллин/сульбактам; ампициллин/сульбактам; амоксициллин/клавуланат) + макролид	Фторхинолон 3 поколения (левофлоксацин)	Карбапенем 2 ряда (имипенем/циластатин; меропенем; дорипенем)
Альтернативный препарат	Альтернативный препарат	Альтернативный препарат
Цефалоспорин 3 поколения + макролид; фторхинолон 3 или 4 поколения(левофлоксацин; моксифлоксацин)	Цефалоспорин 4 поколения (цефепим)	Тигециклин + полимиксины (колистин)

Интраабдоминальные инфекции

I тип пациента	II тип пациента	III тип пациента
Препарат выбора	Препарат выбора	Препарат выбора
ИЗП (амоксициллин/сульбактам; ампициллин/сульбактам; амоксициллин/клавуланат)	Карбапенем 1 ряда (эртапенем)	Карбапенем 2 ряда (имипенем/циластатин; меропенем; дорипенем)
Альтернативный препарат	Альтернативный препарат	Альтернативный препарат
Цефалоспорин 3 поколения + метронидазол	Цефоперазон/сульбактам	Тигециклин


СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!
УДАЧИ ВАМ!
«Чем хуже подготовлен врач,
тем больше он пользуется догмами
медицины, основанной на
доказательствах, забывая,
что ее достижения –
это лишь путеводная нить
в лабиринте клинической медицины»
J.Cohn, 2001