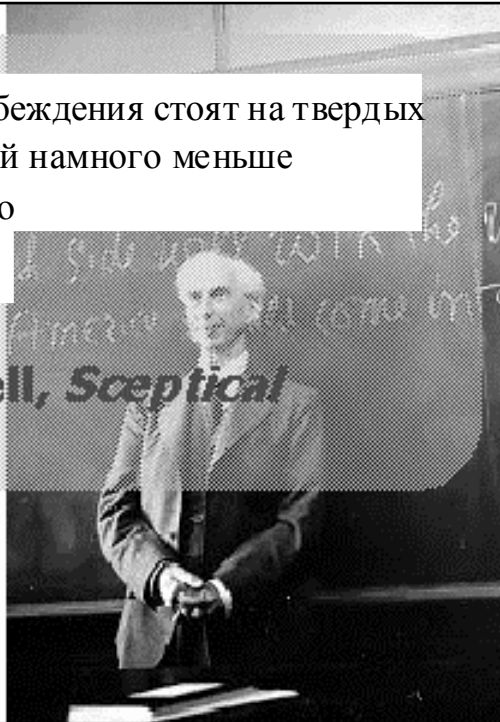


«Вера в то, что наши убеждения стоят на твердых фактах, имеет под собой намного меньше оснований, чем принято думать.»

Bertrand Russell, *Sceptical Essays*. 1928.

С.Е.Бащинский



Методология научных исследований в медицине

или
чему нас
не учили в институте

С.Е. Бащинский
Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины
Российское отделение Кокрановского Сотрудничества
svl@mediasphera.ru

Медицина

как наука



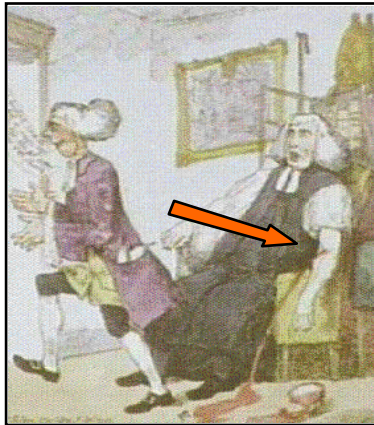
как искусство

Требования к новым лекарствам

- Препарат должен иметь определенный механизм действия
- Он должен быть испытан при четко определенном заболевании
- Должны вестись наблюдения за действием препарата
- Воздействие препарата должно наблюдаться регулярно и во многих случаях
- Эксперименты следует проводить на человеческом организме, ибо испытания на льве или лошади ничего не скажут о влиянии препарата на людей.

Ибн Сина (981-1037)

Кровопускание



Стандартное
лечение
лихорадящих
больных в
начале 19 века

Как лечили Н.В.Гоголя

«С ужасом читаешь, до чего нелепо и жестоко обходились лекари с жалким, бессильным телом Гоголя, хотя он молил только об одном: чтобы его оставили в покое. С полным непониманием симптомов болезни ... доктор Овер погружал больного в тёплую ванну, там ему поливали голову холодной водой, после чего укладывали его в постель, прилепив к носу полдюжины жирных пиявок. Больной стонал, плакал, беспомощно сопротивлялся, когда его иссохшее тело... тащили в глубокую деревянную бадью; он дрожал, лёжа голый в кровати, и просил, чтобы сняли пиявок - они свисали у него с носа и попадали в рот. Снимите, поднимите! - стонал он, судорожно слясь их смахнуть, так что за руки его пришлось держать здоровенному помощнику тучного Овера.»

В.Набоков. Лекции по русской литературе. М., 1998

Первое применение количественного метода для оценки лечебных вмешательств



Pierre Louis (1787-1872)

“One of the most important medical works of the present century, marking the start of the new era in medical science”. Editorial, 1836

Researches into the effects of blood-letting in some inflammatory diseases and on the influence of tartarized antimony and vesication in pneumonia.
Am J Med Sci 1836;18:102-11

Основатель экспериментальной медицины. Использовал методологию экспериментов, заимствованную из физики и химии

Claude Bernard (1813-1878)

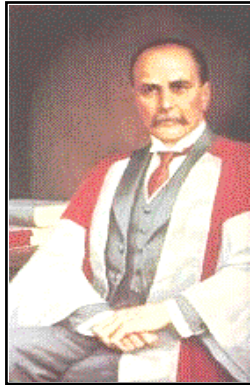


«I consider hospitals only as the entrance to scientific medicine; they are the first field of observation which a physician enters; but the true sanctuary of medical science is a laboratory... In leaving the hospital, a physician... must go into his laboratory».
Introduction à l'étude de la médecine expérimentale (1865)



«Если гипотезу нельзя проверить в эксперименте, она бесполезна»
Leçons de physiologie opératoire (1879)

Эпоха великих лабораторных открытий и... терапевтического нигилизма



William Osler (1849 -1919)

Знаменитый врач, автор учебника, считал большинство из имевшихся в его время лекарств бесполезными. В ряде случаев считал действенным кровопускание.

Основатель современной биостатистики



FISHER, Sir Ronald Aylmer 1890-1962

- Теория вероятностей
- Методы формирования выборки и рандомизация
- Придумал метод статистической оценки гипотез и величину p
- Дисперсионный анализ (ANOVA)
- Работы по генетике и эволюционной теории

Эпоха современных клинических исследований

- Разработал дизайн современных клинических и эпидемиологических исследований
- Сформулировал критерии причинности в медицине

«Взывает огромное раздражение, когда некто, сам не проводивший исследований, ставит под сомнение, а порой отвергает результаты, полученные методами, которые мы оспаривали годами напряженного труда.»

Из редакционной статьи, предвещающей серию публикаций Бредфорда Хилла, Lancet 1937.



Sir Austin Bradford Hill

Эпохальные исследования

- Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. BMJ 1948;2:769-82
- R. Doll, A.B. Hill. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. BMJ 1952;2:1271-86
- A.B. Hill. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 1965;58:295-300
- R. Doll, A.B. Hill. Mortality of British doctors in relation to smoking. Monogr Natl Cancer Inst 1966;19:205-68

Критерии причинности Хилла

- Последовательность во времени
- Сила связи
- Зависимость эффекта от дозы
- Обратимость
- Устойчивость
- Биологическое правдоподобие
- Специфичность
- Аналогия

A.B. Hill. The environment and disease: association or causation?
Proc R Soc Med 1965;58:295-300

Логика современного научного мышления



Karl Popper (1902-1994)

- **Проблема демаркации:** Как отличить научный метод от ненаучного?
- **Ответ:** Фальсифицируемость – только та теория научна, которая может быть отвергнута (сфальсифицирована) опытным путем.

- **Научный процесс по Попперу:**
 - Выдвинуть теорию
 - Сформулировать из нее следствия
 - Провести эксперименты
 - Если результаты согласуются с теорией - п. 2, в противном случае теория неверна

K.R. Popper. The logic of scientific discovery (1959)

Арчи Кокран

«Безусловно, огромной критики заслуживает медицина за то, что мы не организовали критического обобщения всех рандомизированных контролируемых испытаний с периодическим обновлением

этих наших обобщений»

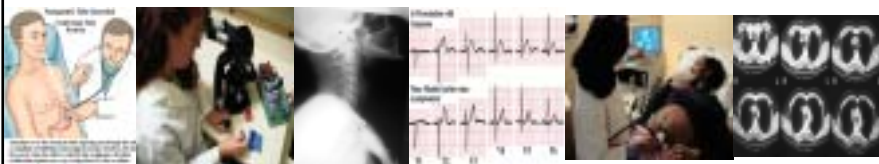
A. Cochrane. Effectiveness and efficiency.

Random reflections on health services.

London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972



Диагностические технологии и эволюция методологии медицинских исследований



17 В

19 В

20 В

1948

2000

Наблюдение

Лабораторный эксперимент

Современная биостатистика

Первое РКИ

Популяционные исследования

Метаанализ

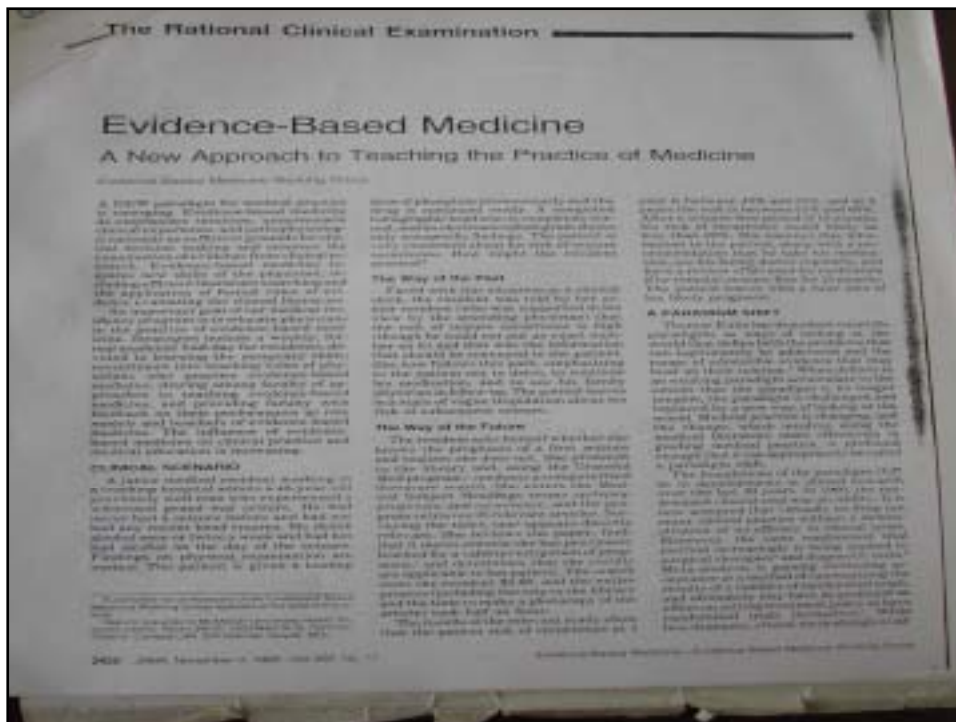
Разновидности исследований в медицине

ЛАБОРАТОРНЫЕ
(фундаментальные)

КЛИНИЧЕСКИЕ

ПОПУЛЯЦИОННЫЕ

АНАЛИТИЧЕСКИЕ



Доказательная медицина

Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine.
A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992;268:2420-2425.

- Принятие решений на основании самых надежных из существующих научных фактов
 - Иерархия доказательств
 - Одних фактов недостаточно для принятия решений



Dave Sackett

- НАУЧНАЯ МЕДИЦИНА
- ПРОСВЯЩЕННЫЙ СКЕПТИЦИЗМ
- ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА



▪ **Каково происхождение медицинских знаний?**

▪ **Насколько они надежны?**

▪ **Какие доказательства для нас убедительны?**

Эволюция методов доказательства в медицине

Аналогии
(лабораторные исследования,
патофизиологическое обоснование)



Прямой эксперимент
(клинические исследования,
вероятностное обоснование)

Аргументы для доказательства



исх 01/11-519

от 30.10.00

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

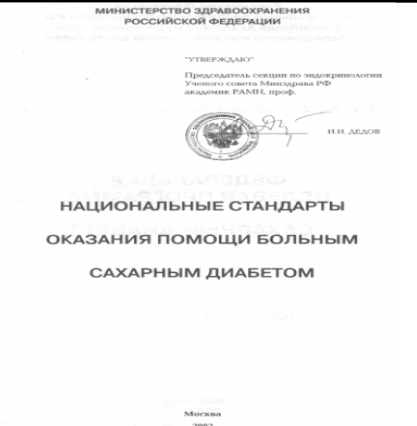
Главным эндокринологам и
диабетологам России

В ответ на многочисленные письма и просьбы о применении препаратов инсулина в терапии сахарного диабета сообщаем, что в настоящее время ВОЗ и Минздравом РФ **принят следующий рейтинг препаратов инсулина:**

Для лечения детей, подростков, беременных, страдающих сахарным диабетом, больным инвалидам с ослабленным зрением и после ампутации конечности по поводу диабетической стопы, рекомендуется использовать только генно-инженерные препараты инсулина человека в пенфилах для применения их в соответствующих шприц-ручках.

Для лечения взрослых, страдающих сахарным диабетом 1 типа наряду с генно-инженерными препаратами инсулинами человека, возможно применение также препаратов полусинтетического инсулина человека. Такие препараты инсулина человека получены из монокомпонентных субстанций инсулина свиньи путем его трансформации (замена аминокислоты аланина на треонин).

Для лечения больных сахарным диабетом типа 2 (инсулинопотребные формы диабета) наряду с применением препаратов инсулина, перечисленных в п.п. 1 и 2 возможно применение монокомпонентных свиных инсулинов.

	<p>ЛИТЕРАТУРА</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию (Руководство для врачей). М: Берг 1998; 200. 2. Балаболкин М.И. Диабетология. М: Медицина 2000; 672. 3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М: Универсум Паблишинг 2000; 240. 4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Милелькая Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. М: Медицина 2001; 176. 5. WHO. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus// Diab.Care.-1999.-Vo123(suppl1).-P.S4-S19. 6. European Diabetes Policy Group. Guidelines for a desktop guide to Type 1 (insulin-dependent) Diabetes Mellitus.- International Diabetes Federation European Region.- 1998. 7. European Diabetes Policy Group. Guidelines for a desktop guide to Type 2 Diabetes Mellitus.- International Diabetes Federation European Region.- 1998-1999. 8. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. - Diabetes Care (suppl. 1).-2000.-P.S1-S116. 9. International Diabetes federation. Diabetes and Cardiovascular Disease. Time to act.-2001. 10. Guidelines Subcommittee. 1999 WHO-ISH Guidelines for the Management of Hypertension.// J. Hypertens.-1999.-Vo117.-P.151-183.
<p>«Для лечения сахарного диабета 1 типа и профилактики сосудистых осложнений препаратами выбора являются генноинженерные инсулины человека. Инсулины свиные и человеческие полусинтетические, полученные из свиных, имеют более низкое качество по сравнению с человеческими генноинженерными.»</p>	

International Diabetes Federation and WHO, 1993: «Для лечения диабета может использоваться инсулин любого происхождения, метод производства не имеет клинического значения». *Diabetic Medicine* 1993; 10: 990-1005

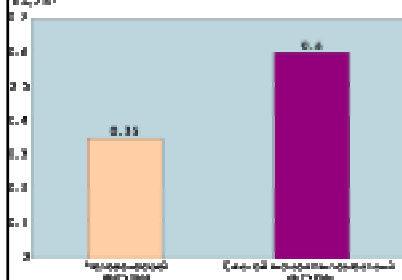
American Diabetes Association, 2002: «Применение человеческого инсулина предпочтительно у беременных женщин, женщин планирующих беременность, у лиц с аллергией или иммунорезистентностью к инсулинам животного происхождения, а также всем, впервые начинающим лечение инсулином или если применение инсулина будет только эпизодическим». *Diabetes Care* 25:S112-S115, 2002

BNF No 43, March 2002: «Препараты человеческого инсулина теоретически должны быть менее иммуногенны, но при клинических испытаниях не было выявлено реальных преимуществ».

International Diabetes Federation, 1998:

- Упоминается только человеческий инсулин
- О свином вообще нет упоминаний
- Текст рекомендаций редактировался сотрудниками фармкомпаний
- Большинство экспертов сообщили о наличии конфликта интересов
- Текст так и не был опубликован в рецензируемом журнале

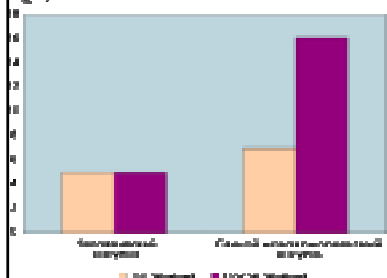
Потребность в инсулине у больных ИЗСД, получавших
человеческий и свиной монокомпонентный инсулин



• Неконтролируемое исследование

Тип антител к инсулину у больных ИЗСД,

получавших в течение года человеческий и свиной монокомпонентный инсулин

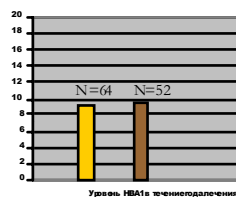


• Неконтролируемое исследование

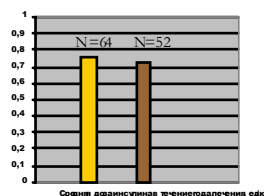
• Суррогатный критерий оценки

Другие российские исследования

- Effectiveness and cost-benefit analysis of intensive treatment and teaching programmes for Type 1 (insulin-dependent) diabetes in Moscow - blood glucose versus urine glucose self-monitoring (E. Starostina, M. Antsiferov, G. Galstyan, C. Trautner, V. Joergens, U. Bott, I. Muehlhauser, M. Berger, I. Dedov). *Diabetologia*, 1994, v. 37, N. 2, pp. 170-176
- Quality of metabolic control does not depend on the insulin source (E. Starostina, M. Antsiferov, G. Galstyan, I. Dedov). *IDF Bulletin*, 1992, suppl 1, vol. 37, n. 3, p. 7.
- Эффективность программы лечения и обучения больных сахарным диабетом 1 типа (Е. Старостина, М.Б. Анциферов, Г.Р. Галстян, И.И. Дедов). *Проблемы эндокринологии*, 1994, 3. с.15-19.



Человеческий инсулин
Свиной инсулин



Человеческий инсулин
Свиной инсулин



- Систематический обзор и мета-анализ 45 рандомизированных контролируемых исследований
- Всего 2156 больных
 - Большинство исследований низкого методологического уровня
 - Не изучались клинически значимые исходы: смертность, осложнения, качество жизни
 - ВЫВОДЫ:** Клинически значимых различий в эффективности и безопасности препаратов **не обнаружено**. Различий в дозировках и степени иммуногенности **не выявлено**.

Цена рекомендаций

- Потребность в инсулине в Московской области на 2002 год: Всего взрослых больных диабетом в МО 14 017 человек. Среди них 11 750 получают инсулин во флаконах. Из расчета средней суточной потребности в инсулине 40 ед/сут, этим больным необходимо 171 550 000 ед. в год или 428 875 флаконов (во флаконе 400 ед).
- Цена инсулинов (один флакон):
 - свиной инсулин российского производства - 4 \$
 - свиной инсулин фирмы Ново (Дания) - 4,74 \$
 - полусинтетич. инсулин человека российского производства - 6 \$
 - генно-инженерный инсулина фирмы Лилли (США) - 7,78 \$
- 428 875 флаконов x 3\$ = 1 286 625\$ в год дополнительных трат

«Одна из главных помех для ума – доверчивость. Её можно значительно уменьшить, просвещая в отношении преобладающих форм лжи. В наши дни доверчивость стала большим злом, чем когда-либо прежде, потому что благодаря распространению образования стало гораздо легче распространять дезинформацию.»

Bertrand Russell, *Free Thought and Official Propaganda, 1922*

