

**Роль методологии  
доказательной медицины в  
разработке стандартов терапии  
и клинических рекомендаций в  
психиатрии**


**Мосолов С.Н.**

**Санкт-Петербург,  
27 октября 2011**

# Соотношение различных факторов, влияющих на принятие врачебного решения



# Что в наилучшей мере может убедить врача использовать тот или иной терапевтический подход?

- мнение коллеги
  - мнение экспертов (профессоров)
  - описание серии наблюдений
  - сравнительные открытые исследования
  - рандомизированное контролируемое исследование (РКИ)
  - систематические обзоры (мета-анализ, мега-анализ)
- 

# Что в наибольшей степени могло бы повлиять на изменение вашего терапевтического выбора?

- мнение коллеги 4%
- собственный опыт 38%
- мнение эксперта (например, профессора) 8%
- отечественные исследования 0%
- зарубежные исследования 0%
- систематические обзоры (мета-анализ, мега-анализ и др.) 47%

Данные опроса 200 врачей на XIV съезде психиатров России, Москва (2005)

# *Клинические рекомендации по терапии психических расстройств*

Клинические рекомендации (КР) представляют собой разработанные на основе принципов доказательной медицины положения, включая пошаговый алгоритм последовательного выбора фармакотерапии, призванные помочь врачу в принятии решения о рациональной медицинской помощи при определенных психических расстройствах или клинических ситуациях




# *Клинические рекомендации для практики (Clinical practice guidelines)*


- *Протоколы ведения больных*
- *Стандарты медицинской помощи*
- *Алгоритмы принятия решений (2)*
- *Консенсус экспертных оценок (3)*
- *Клинические рекомендации на основе критериев доказательной медицины (1)*



# *Основные задачи клинических рекомендаций*

- 1. Внедрять в клиническую практику стандарты, основанные на современных строгих научных данных**
  - 2. Облегчать процесс принятия решений**
  - 3. Служить основой для оценки профессионального уровня и качества работы**
  - 4. Повышать эффективность затрат на здравоохранение**
  - 5. Улучшать клинические исходы**
- 

# Различные аспекты доказательности научных фактов

- 1. Уровень доказательности:**  
зависит от типа (дизайна) исследования (напр., РКИ, ККИ, когортное)
  - 2. Методологическое качество:**  
зависит от строгости протокола внутри каждого типа исследования (напр., двойное слепое)
  - 3. Сила доказательства:**  
степень уверенности в существовании (отсутствии) лечебного эффекта, зависит от величины  $p$ , ДИ и стат. мощности исследования
  - 4. Величина эффекта:**  
размер эффекта и пределы его колебаний
  - 5. Актуальность (применимость):**  
клиническая значимость изученного исхода
- 



# Клиническая значимость

Основывается на понятии величины эффекта и определяет степень возможного влияния на существующую терапевтическую практику



качество исследования и полученных результатов



вероятность ошибки  
(статистическая значимость)

Имеет решающее значение для клинических исследований в психиатрии, поскольку оценка осуществляется преимущественно с помощью субъективных методов (психометрических шкал)

# Мета-анализ: величина эффекта

- Мета-анализ** – статистический метод, позволяющий корректно сравнивать результаты исследований путем вычисления стандартизованной меры оценки
- Величина эффекта** – разница между средними величинами усредненное стандартное отклонение
- Значимость величины эффекта**
- 0,0 – нет различий
  - 0,2 – малые различия
  - 0,5 – средние различия
  - 0,8 – значительные различия



# *Инструменты доказательной медицины*

- 1. Основные источники аналитической информации**
- 2. Методы поиска в электронных базах данных, алгоритмы поисковых запросов**
- 3. Методы критического анализа научных публикаций**
- 4. Методы отбора и объединения научной информации**



# Уровни доказательности клинических исследований

- А** - получены статистически значимые результаты в большинстве рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (анализ пуловый мега – или мета-анализ)
- В** - положительный результат РКИ, полученный на ограниченной популяции больных
- С** - имеются только данные неконтролируемых (открытых) исследований
- Д** - описание отдельных клинических наблюдений, консенсус экспертных оценок

# Шкала убедительности доказательств данных

**A- убедительные**

**B- относительно убедительные**

**C- достаточных доказательств нет**

**D- достаточно отрицательных**

**E- веские отрицательные доказательства**

## Уровни доказательности

**A- Проспективные рандомизированные исследования**

**B- Большие проспективные (нерандомизированные) исследования**

**C- Ретроспективные нерандомизированные исследования на большой группе**

**D- Исследования с ограниченным числом больных**

**E- Отдельные клинические наблюдения**

Отраслевой стандарт протоколов ведения больных МЗ РФ



# Клинические исследования НОВЫХ психотропных средств

## Дизайн исследования

## Эффект

1. Открытое	- 70-80%
2. Открытое сравнительное	- 50-60%
3. Открытое рандомизированное	- 25%
4. Простое слепое рандомизированное	- 12-15%
5. Двойное слепое рандомизированное	- 8-10%
6. Тройное слепое рандомизированное	- 5-8%

Доказательная  
медицина  
(EBM)

Chalmers (1983)

# Что такое РКИ? (критерии качества клинических исследований)

1. Рандомизация (соблюдение принципа случайной выборки в проспективных исследованиях)
2. Отказ от сопутствующих «активных» медикаментозных назначений
3. Параллельное (или соответствующее перекрестное) исследование
4. Плацебо контроль
5. Двойной – слепой метод оценки
6. Адекватный размер выборки
7. Соответствие выбранной популяции условиям исследования (жесткие критерии отбора)
8. Стандартизованные (валидные) методы оценки (шкалы, интервью)
9. Адекватный статистический анализ (демонстрация значимости результатов)
10. Адекватные дозировки лекарственного средства
11. Активный контроль (стандартные препараты)

Золотой  
стандарт  
РКИ

# АКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ

Исследуемый препарат

↑ вероятность ошибки II типа  
(регистрация эффективности)



не  
хуже

Стандартный  
препарат



лучше

↑ вероятность ошибки I типа  
(регистрация неэффективности)

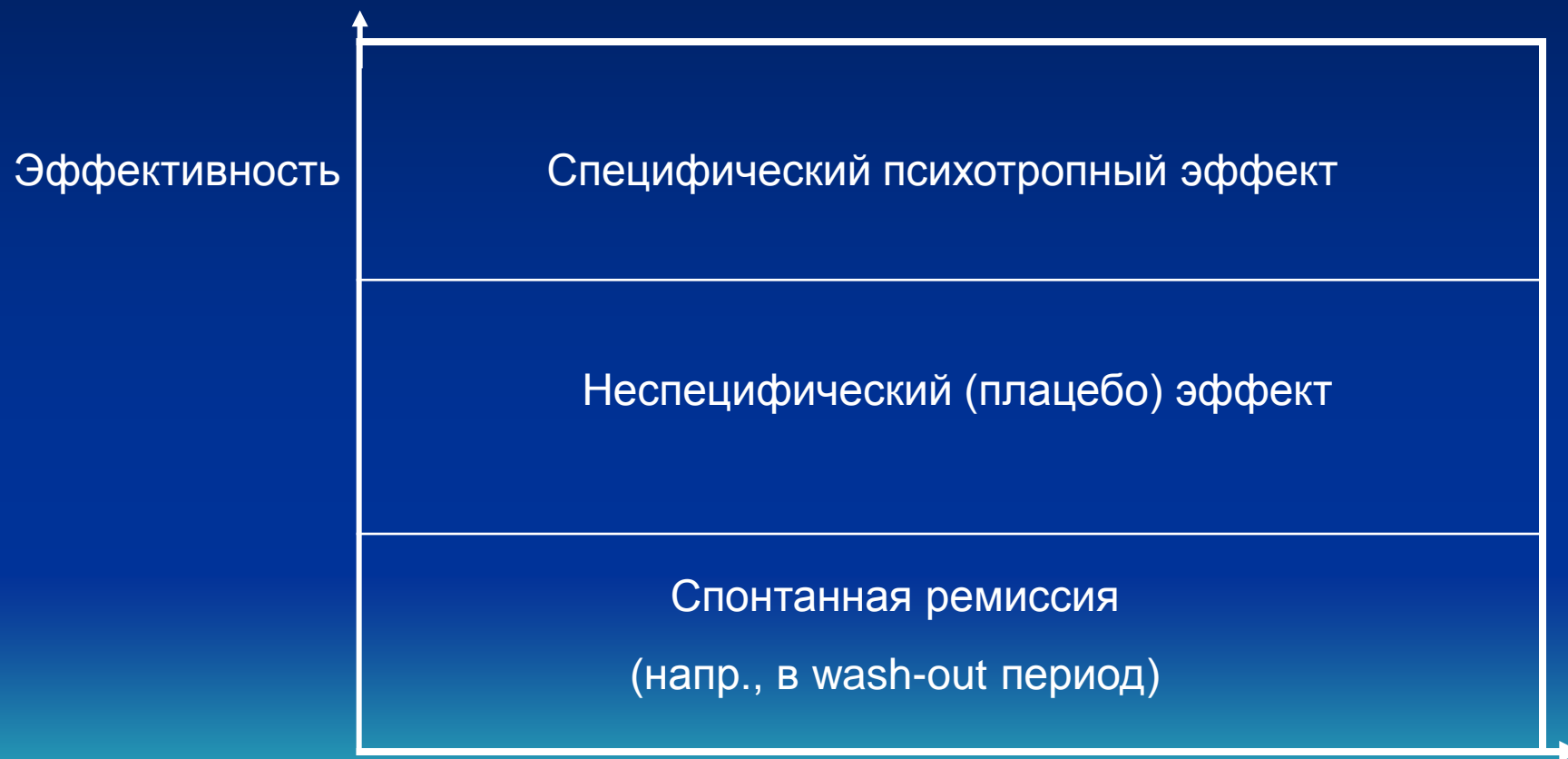
лучше

Плацебо





# Элементы клинического эффекта психотропных средств



- Современная методология во многих случаях не позволяет отличить специфические от неспецифических эффектов, в том числе, например, подтвердить определенный биохимический механизм действия препарата
- Цель РКИ – сбор данных, достаточных для распространения результатов «репрезентативной» выборки на всю популяцию. Однако, по-настоящему репрезентативной выборки достичь не возможно.



## Методологические недостатки отечественных исследований, затрудняющие проведение мета-анализа

- недостаток контролируемых и плацебо-контролируемых исследований (экономические причины)
- отсутствие слепой оценки
- отсутствие рандомизации или описания процедуры рандомизации в так называемых «контролируемых» исследованиях
- использование не валидизированных шкал оценки, нарушения процедуры рейтингования (например, оценка без структурированных интервью)
- отсутствие и нечетное описание критериев отбора и исключения больных
- отсутствие анализа распределения выборок и вариационных характеристик (стандартного отклонения, ошибки средней и т.д.)
- отсутствие описания популяции, анализа сопоставимости экспериментальной и контрольной групп



# Методологические недостатки отечественных исследований, затрудняющие проведение мета-анализа

- отсутствие четкого описания использованных статистических методов
- не указываются причины досрочного выбывания пациентов из исследования
- многократное включение одних и тех же больных в анализ в различных публикациях
- отсутствие указаний о сопутствующей терапии (особенно психотерапии) или ее наличие
- неадекватность курса терапии (несоблюдение длительности и режима дозирования)
- относительно частая ошибка I типа (ложнопозитивный результат)
- редкая публикация исследований с негативным результатом



# Алгоритм фармакотерапии обострения шизофрении



# Шизофрения или шизоаффективное расстройство



**1-й эпизод**

- АА
- Низкая доза?

**>1 эпизода**

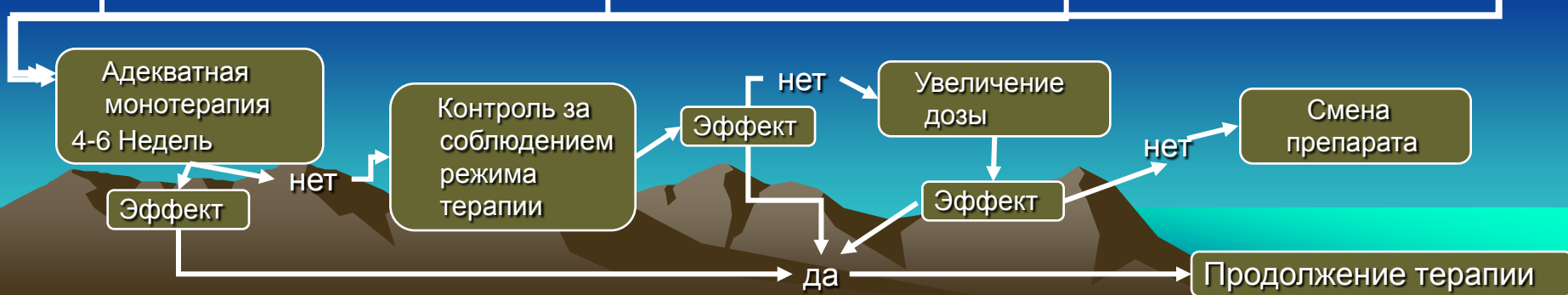
- Предшествующее лечение
- Предпочтение больного
- Клиническая картина

## ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

Позитивные/негативные симптомы	Преимущественно позитивные	Преимущественно негативные	Депрессия	Увеличенный риск суицида	Токсикомания
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Любой АА (кроме клозапина)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Любой АА (кроме клозапина)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Любой АА (кроме клозапина)</li> <li>✓ Амисульприд</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Любой АА (кроме клозапина)</li> <li>✓ Амисульприд</li> <li>✓ Зипразидон</li> <li>✓ Кветиапин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Любой АА</li> <li>✓ Клозапин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Любой АА</li> <li>✓ Амисульприд</li> <li>✓ Оланзапин</li> <li>✓ Рисперидон</li> </ul>

## СОМАТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

Эпилепсия	Метаболический синдром	Эндокринные нарушения (гиперпролактинемия)	Сердечно-сосудистые нарушения
<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ Клозапин</li> <li>✗ ТА</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ Оланзапин</li> <li>✗ Клозапин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ Амисульприд</li> <li>✗ Рисперидон</li> <li>✗ ТА</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ Зипразидон</li> <li>✗ Сертиндол</li> <li>✗ ТА (тиоридазин)</li> </ul>



# Алгоритм терапии психотического возбуждения и агрессивности

применение пероральных форм АА с быстрой абсорбцией (рисперидон в каплях 4-8 мг/сут, лингвальные таблетки оланзапина (10-20 мг/сут) и рисперидона (4-8 мг/сут))



назначение инъекционных форм АА (оланзапин 10-30 мг/сут, ziprasidon 80 мг/сут)



присоединение к нейролептику производных бензодиазепа (лоразепам 2-4 мг/сут, феназепам 1-3 мг/сут, диазепам 5-20 мг/сут)



применение инъекционных форм традиционных нейролептиков (галоперидол 10-40 мг/сут, зуклопентиксол ацетат 50-200 мг однократно в 1-3 дня, сультоприд 1200 мг/сут) при необходимости совместно с антихолинергическими препаратами (бипериден 3-12 мг/сут, тригексифенидил 3-12 мг/сут)



дополнительное назначение малых доз традиционных нейролептиков-седатиков (низкопотентных нейролептиков) (хлорпромазин 50-200 мг/сут, левомепромазин 50-150 мг/сут, хлорпротиксен 30-150 мг/сут)



«быстрая нейролептизация» (галоперидол 5-10 мг или галоперидол 5-10 мг + лоразепам 2 мг парентерально каждые 30-120 мин до прекращения возбуждения)



# Этапы лечения терапевтически резистентной депрессии

1 этап

Антидепрессант с широким профилем биохимического действия и мощным тимоаналептическим эффектом (4-6 недель)

Псевдорезистентность

2 этап

Антидепрессант избирательного действия, парентеральное введение трициклических антидепрессантов (4-6 недель)

Относительная резистентность

3 этап

А. СОЧЕТАННАЯ ТЕРАПИЯ  
+карбонат лития  
+атипичные антипсихотики  
+миансерин  
+бупропион  
+антиконвульсанты  
“ньюкаслский коктейль”

Б. ОДНОМОМЕНТАННАЯ  
ОТМЕНА

В. СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОРЕЗИСТЕНТНЫЕ  
МЕРОПРИЯТИЯ

Фармакологические:  
-b-блокаторы  
-иммуномодулятор  
-антиоксиданты  
-трийодтиронин  
-L-триптофан  
-буспирон  
-психостимуляторы:  
метилфенидат,  
модафинил  
-дофаминстимулято

Нелекарственные:  
е.  
-депривация сна  
-фототерапия  
-плазмаферез  
нормоборическая гипоксия  
-лазеротерапия  
рефлексотерапия  
-РДТ  
-ТМС

Г. МОНОТЕРАПИЯ  
ингибиторами MAO

4 этап

ЭСТ

Абсолютная резистентность

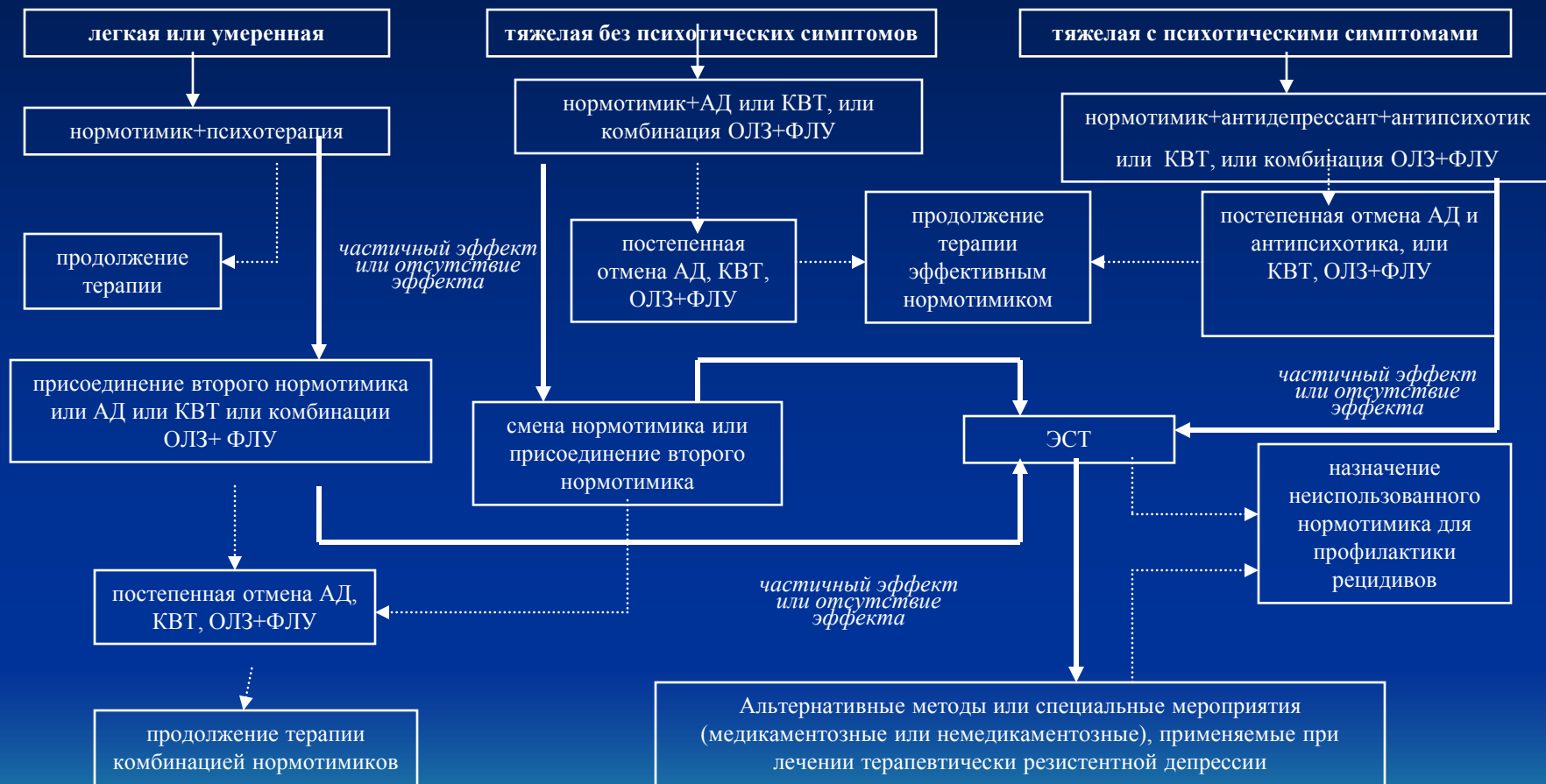
5-этап

-длительные курсы тимоаналептической терапии  
-новые варианты сочетанной терапии  
-новые специальные противорезистентные мероприятия



# Алгоритм терапии биполярной депрессии

## Биполярная депрессия

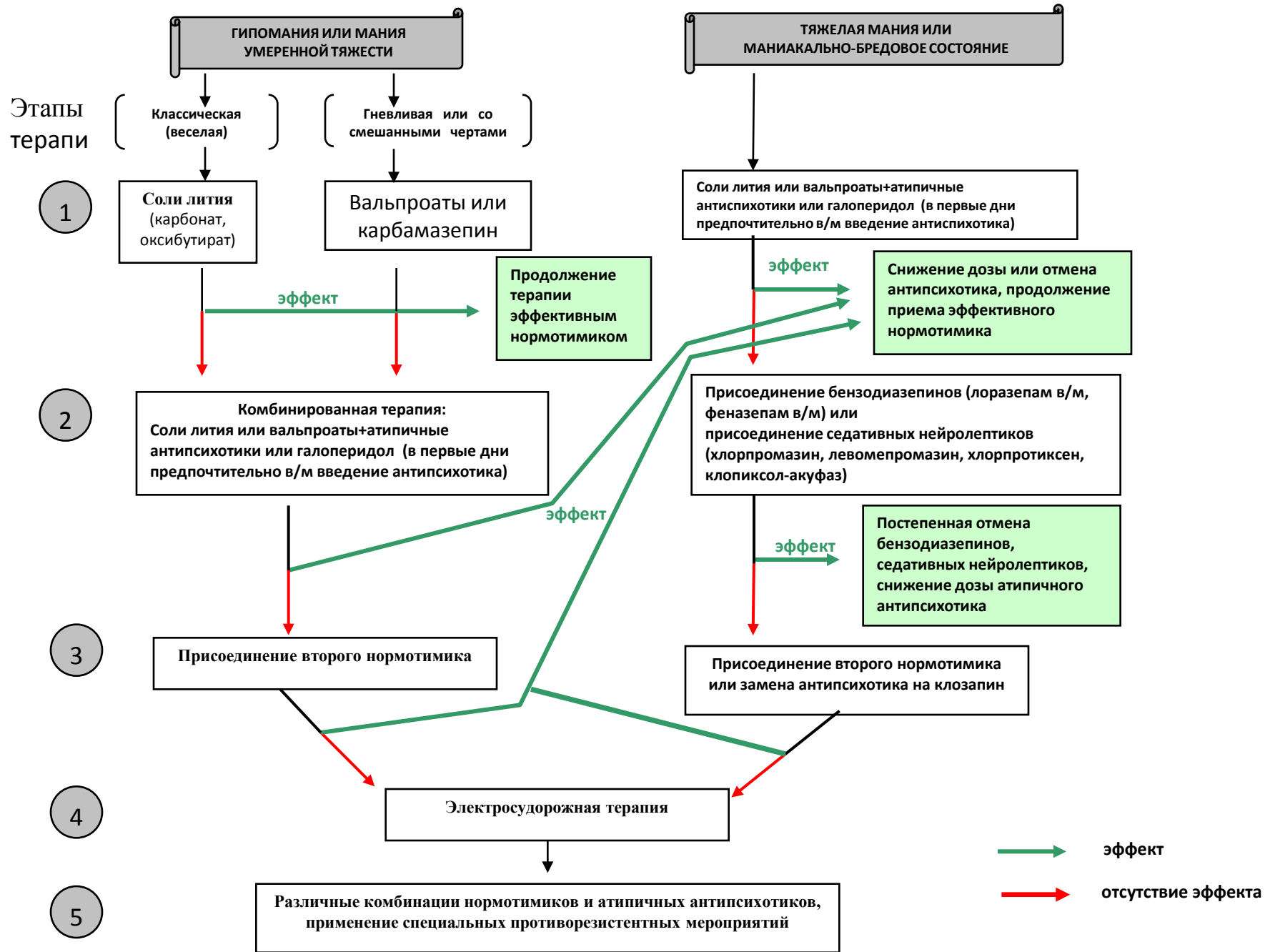


АД- антидепрессант  
КВТ – кветиапин  
ОЛЗ- оланзапин  
ФЛУ - флуоксетин

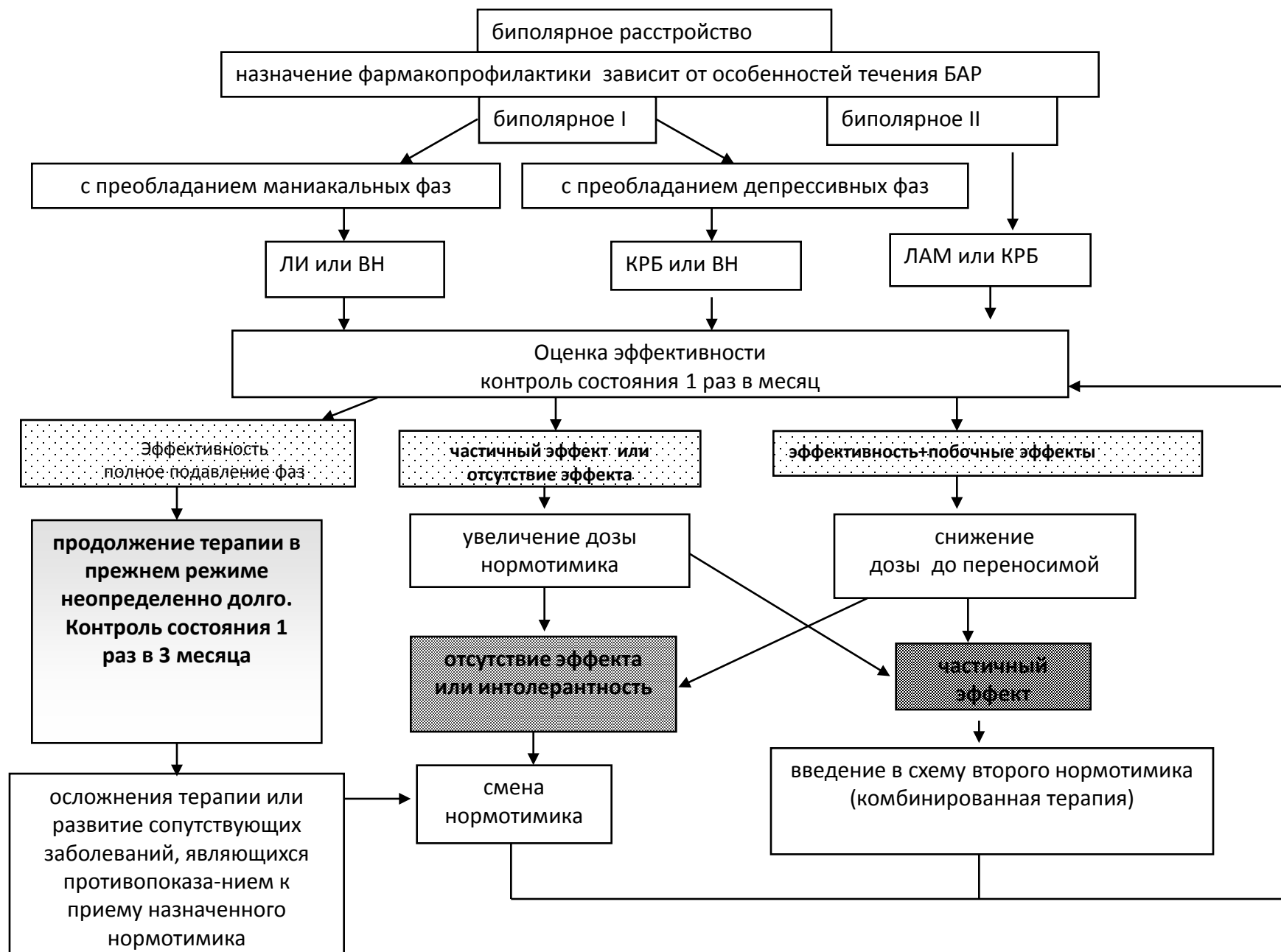
.....> Эффект

.....> Отсутствие эффекта

# Алгоритм терапии маниакальных и смешанных состояний

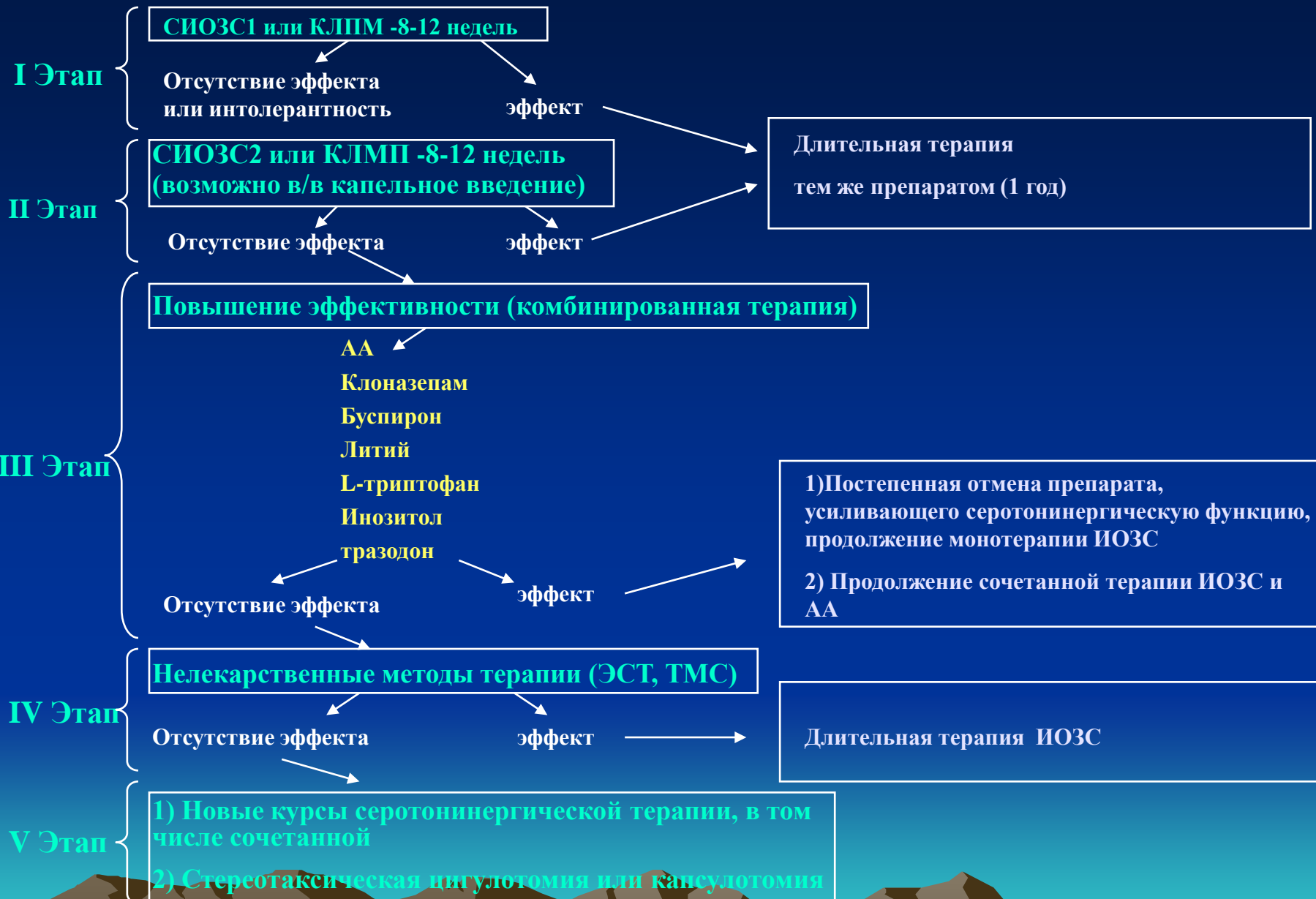


# Алгоритм проведения профилактической (противорецидивной) фармакотерапии БАР





# АЛГОРИТМ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОКР



# Цели лечения психических расстройств



**Эффективность (результативность) –  
клинически значимая польза применения препарата,  
наблюдаемая в реальной лечебной практике и включающая  
широкий спектр различных аспектов исхода заболевания**

- **редукция острой и резидуальной психопатологической симптоматики, включая позитивную, негативную и аффективную симптоматику**
- **когнитивные нарушения**
- **социально-трудовое и личностное функционирование**
- **приверженность к терапии**
- **предотвращение рецидивов**
- **психические и соматические коморбидные расстройства**
- **лекарственная переносимость**
- **замедление прогрессивности (стабилизация, регрессивность)**
- **сохранение качества жизни, включая положительную субъективную оценку проводимой терапии**

# Сферы вероятных исходов при шизофрении





# Основные клинические мишени действия антипсихотической терапии





***Спасибо за внимание !***

