

**Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет**

Кафедра Внутрішньої медицини №3
Факультет VI по підготовці іноземних студентів

ЗАТВЕРДЖЕНО
на засіданні кафедри внутрішньої медицини №3
«29» серпня 2016 р. протокол № 13
Зав. кафедри _____ д.мед.н., професор Л.В. Журавльова

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
для самостійної роботи студентів

з дисципліни «Внутрішня медицина (в тому числі з ендокринологією)
студенти 4 курсу I, II, III медичних факультетів, V та VI факультетів по підготовці
іноземних студентів

Принципи доказової медицини.

Харків 2016

Тема заняття «Доказова медицина. Визначення поняття. Роль доказової медицини у сучасній клінічній практиці. Складові доказової медицини. Основні поняття клінічних досліджень. Медичний та етичний аспекти доказової медицини.»

1. Кількість годин - 4

Актуальність

Доказова медицина (англ. Evidence-based medicine – медицина, що базується на доказах; науково обґрунтована медична практика) – підхід до медичної практики, при якому рішення про застосування профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів приймаються виходячи з наявних доказів їх ефективності та безпеки, а такі докази піддаються пошуку, порівнянню, узагальненню та широкому розповсюдженню для використання в інтересах хворих (Evidence Based Medicine Working Group, 1993).

Глобалізація інформаційних процесів у всіх сферах знань і, зокрема, в медицині поставила якісно нові проблеми вибору рішення перед лікарем, організатором охорони здоров'я і пацієнтом. Навіть у нових довідниках часто приводять застарілі відомості, а рекомендації експертів в підручниках і оглядах не підтверджуються доказами. Потік медичної інформації все зростає – у світі видається близько 40.000 медичних та біологічних журналів, в яких публікується приблизно 2 мільйона статей щорічно. Практичні лікарі та керівники системи охорони здоров'я гостро потребують критичної оцінки інформації.

Вирішити ці проблеми може тільки медицина, яка базується на доказах (evidence-based medicine), або доказова медицина. Зараз вона знаходиться в центрі уваги клініцистів, керівників системи охорони здоров'я, юристів, пацієнтів та громадськості. Доказова медицина передбачає добросовісне, обґрунтоване та засноване на здоровому глузді використання найкращих сучасних доказів для лікування кожного пацієнта. Згідно іншого визначення, доказова медицина – це розділ медицини, котрий базується на доказах, що передбачають пошук, порівняння, узагальнення та розповсюдження отриманих доказів для використання в інтересах хворих.

Практика доказової медицини передбачає об'єднання індивідуального клінічного практичного досвіду з найкращими доступними незалежними клінічними доказами, що отримані із систематизованих досліджень. Під індивідуальним клінічним практичним досвідом розуміють професіоналізм і судження, котрі були отримані окремим клініцистом засобами його клінічної практики. Під найкращими незалежними клінічними доказами розуміють дані клінічно релевантних досліджень, часто в фундаментальних галузях медицини, але в основному, клінічних досліджень із збереженням акуратності та точності діагностичних тестів (включаючи клінічні обстеження пацієнтів), оцінки адекватності прогностичних маркерів, а також ефективності та безпечності терапевтичних, реабілітаційних та профілактичних заходів. Лікарі повинні використовувати як індивідуальний клінічний практичний досвід, так і найкращі доступні клінічні докази і ніколи – тільки щось одне. Без індивідуального практичного клінічного досвіду на прийняття практичних рішень значно впливають докази, отримані навіть при бездоганно проведених дослідженнях, котрі можуть виявитися неадекватними для окремо взятого пацієнта. З іншої сторони, прийняття практичних рішень, не беручи до уваги незалежні практичні рішення, можуть також нанести шкоду пацієнту.

Навчальні цілі:

1. Навчити студента бути в курсі найбільш ефективних та безпечних методів діагностики і лікування
2. Навчити студента приймати рішення з урахуванням найкращих сучасних доказових даних
3. Забезпечити найбільш ефективно і об'єктивно прийняття рішень у ліжка хворого
4. Навчити студента методам самоосвіти протягом всього життя

5. Дати студентам можливість знайти і використати при прийнятті клінічних рішень науково обгрунтовані факти, отримані в ході коректно проведених клінічних досліджень, підвищити точність прогнозу результатів лікарських втручань.

6. Знати про існуючу ієрархію клінічних досліджень за достовірністю їх результатів, вміти знаходити і приміняти на практиці найбільш достовірні дані

7. Вміти правильно сформулювати клінічне питання

8. Обирати найкращі доступні бази клінічних даних (MedLine, Cochrane Library, Adonis)

9. Вміти користуватися методологією пошуку доказів для рішення клінічної проблеми (за ключовими словами та словосполученнями, авторами)

10. Вміти приміняти клінічні рекомендації для прийняття правильного рішення стосовно піклування про здоров'я в специфічних клінічних умовах.

11. Вміти ефективно приміняти на практиці стандарти медичної допомоги і протоколи ведення хворих

12. Спростити і зробити більш об'єктивними процеси прийняття клінічних рішень у ліжка хворого

13. Навчити пацієнтів і лікарів кращим на даний момент способам медичної допомоги

14. Підвищити економічну ефективність медичної допомоги

15. Вміти оцінювати доказову силу рекомендацій у відповідності до їх класу та рівня доказовості

16. Навчити лікаря залучати пацієнта у процес прийняття рішення про вибір медичного втручання, з урахуванням його інтересів та цінностей, за допомогою інформування.

Що повинен знати студент?

1. Визначення доказової медицини

2. Переваги доказової медицини

3. Визначення РКІ (рандомізованого подвійного засліпленого плацебоконтрольованого дослідження)

4. Як правильно сформулювати клінічне запитання

5. Структура клінічного запитання

6. Що таке плацебо

7. Ієрархія цінності доказових даних

8. Що таке клінічні рекомендації

9. Що таке протоколи ведення хворих

10. Доказова сила клінічних рекомендацій

11. Рівні доказовості

12. Значення клінічних досліджень для практики лікаря

13. Доказова цінність різних типів досліджень

14. Вимоги до рандомізованого подвійного засліпленого плацебоконтрольованого дослідження (засліплення, рандомізація, стратифікація, плацебо, критерії включення та виключення з дослідження)

15. Що таке первинні та вторинні кінцеві точки, істинні і сурогатні критерії, їх переваги та недоліки

16. Що таке систематичний огляд, його переваги та недоліки

17. Що таке метааналіз, його переваги та недоліки

18. Ресурси інформації з доказової медицини

19. Переваги баз даних Best Evidence, Cochrane Library, Clinical Evidence, MedLine, PubMed.

Що студент повинен вміти?

1. Знаходити і використовувати клінічні рекомендації та протоколи ведення хворих

2. Правильно формулювати клінічне запитання
3. Оцінювати клінічні рекомендації за доказовою силою і рівнем доказовості
4. Знаходити і використовувати мета-аналізи та систематичні огляди доказових даних

Перелік практичних навичок, які студент повинен засвоїти

1. Знаходити та вивчати клінічні рекомендації, протоколи ведення хворих, мета-аналізи та систематичні огляди на базах даних з доказової медицини (Cochrane Library, Best Evidence, PubMed).

Зміст теми:

Доказова медицина (ДМ) (evidence-based medicine) — розділ медицини, що базується на доказах і передбачає пошук, порівняння, аналіз та впровадження отриманих доказів для використання в інтересах хворих (Evidence Based Medicine Working Group, 1993).

Доказова медицина передбачає ретельне, обгрунтоване дослідження, що базується на здоровому глузді, використання найкращих сучасних свідчень для лікування кожного пацієнта (O. J. Sackett et al., 1996).

Доказова медицина (англ. Evidence-based medicine – медицина, що базується на доказах; науково обгрунтована медична практика) – підхід до медичної практики, при якому рішення про застосування профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів приймаються виходячи з наявних доказів їх ефективності та безпеки, а такі докази піддаються пошуку, порівнянню, узагальненню та широкому розповсюдженню для використання в інтересах хворих (Evidence Based Medicine Working Group, 1993). Використовується в щоденній медичній практиці (у діагностиці, лікуванні й профілактиці) медичних технологій і ЛП, ефективність яких доведена у фармакоепідеміологічних дослідженнях із застосуванням математичних оцінок імовірності успіху й ризику.

ІСТОРІЯ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Відомо, що навіть існуючі тривалий час медичні традиції і «загальноновизнані методи», до цих пір не були піддані адекватній науковій перевірці. Поступово в медицині виникали ідеї, що підвищують її ефективність – наприклад, «Золотий стандарт терапії» і «Препарат вибору».

Термін Доказова медицина був запропонований групою канадських вчених з Університету Мак-Мастера (1990).

Доказова медицина поширилася наприкінці 80-х років ХХ ст. як концепція нового клінічного мислення в процесі формування нової галузі медичних знань — клінічної епідеміології, що використовує методи епідеміології стосовно результатів застосування різних медичних технологій. Д.м. можна визначити як новітню технологію збирання, аналізу, синтезу та застосування наукової медичної інформації, яка дозволяє приймати оптимальні клінічні рішення як з погляду допомоги хворому, так і економічної ефективності.

Становлення Д.м. на сучасному етапі розвитку суспільства пов'язане з розвитком системи охорони здоров'я внаслідок стрімкого науково-технічного прогресу, підвищенням витрат на охорону здоров'я через подорожчання лікарських засобів, високу вартість нових медичних технологій діагностики й лікування різних захворювань, розширення спектру медичних послуг та з іншими причинами. Фінансові ресурси, які виділяє суспільство на охорону здоров'я, обмежені навіть у найбільш високорозвинених країнах, а потреба в державних витратах на медичну допомогу постійно зростає. Тому проблема вибору медичної

технології з доведеною ефективністю з великої кількості альтернативних варіантів у наш час набуває особливої актуальності, бо підвищує ефективність лікування.

Принципи доказової медицини. В основі доказової медицини лежить перевірка ефективності та безпеки методик діагностики, профілактики та лікування в клінічних дослідженнях. Під “практикою доказової медицини розуміють використання даних, отриманих з клінічних досліджень в повсякденній роботі лікаря.

У більшості країн стали загальноновизнаними деякі правила проведення клінічних досліджень, викладені в стандарті GCP (Good Clinical Practice, «Належна клінічна практика»), а також правила виробництва лікарських засобів (стандарт GMP) та виконання лабораторних досліджень (стандарт GLP).

Головний принцип Д.м. — кожне клінічне рішення повинно ґрунтуватися на наукових фактах, що доведені статистично на великій репрезентативній групі пацієнтів; жодна нова медична технологія (новий метод лікування, діагностики, профілактики) не може бути визнана без обов’язкової перевірки в умовах проведення рандомізованих контрольованих досліджень. Механізмом упровадження принципів Д.м. в широку клінічну практику є проведення стандартизації медичної допомоги та впровадження формулярної системи.

Основним методом Д.м. (золотим стандартом) є рандомізовані контрольовані дослідження, коли пацієнти розподіляються на групи випадковим шляхом з використанням засобів рандомізації. У практичному плані Д.м. ставить перед собою такі завдання: 1) підвищити якість надання медичної допомоги з огляду на ефективність, безпечність та вартість; 2) оптимізувати діяльність національної системи охорони здоров’я.

Для отримання доказів ефективності медичних технологій Д.м. оперує такими основними фармакоепідеміологічними поняттями:

- дійсний (кінцевий) клінічний результат (clinical outcome) — явище, що має важливе значення для зміни показників здоров’я (одужання, інвалідизація, смертність, тривалість життя) та/або якості життя;
- опосередкований (непрямий) критерій ефективності – лабораторний показник чи симптом, динаміка якого безпосередньо характеризує стан хворого та відображається на кінцевому клінічному результаті;
- абсолютний ризик (absolute risk) — абсолютна різниця між частотою розвитку небажаного ефекту при застосуванні ЛП і частотою розвитку цього ж ефекту без застосування ЛП;
- відносний ризик (relative risk) — відношення частоти розвитку небажаного ефекту серед осіб, що піддавалися впливу фактора, який досліджується (застосовували ЛП), до частоти розвитку аналогічного ефекту в групі осіб, що не піддавалися впливу цього фактора (не застосовували ЛП).

Міжнародний досвід застосування доказової медицини

У більшості економічно розвинених країн світу Д.м. на сьогодні отримала широке розповсюдження. Постійно проводяться симпозиуми з проблем клінічної епідеміології та Д.м., видаються монографії, довідники й міжнародні журнали, зокрема «Clinical Evidence», «Evidence Based Medicine», «ACP Journal Club» та ін., які інформують медичну громадськість світу із зазначених проблем. Відповідно до принципів Д.м. створений міжнародний Регламент наукових досліджень у медицині —GCP (GCP — GCP). Він гарантує

достовірність результатів різних методів фармакотерапії і захист прав суб'єктів клінічних випробувань — пацієнтів.

В Україні останнім часом Д.м. стрімко розвивається: сучасні принципи організації системи охорони здоров'я ґрунтуються на найбільш важливих положеннях Д.м., значно підвищилася кількість публікацій за цією тематикою, створено громадську організацію «Центр доказової медицини», викладання основ Д.м. розпочато в НФаУ, медичних університетах Києва, Тернополя, Дніпропетровська та ін.

Напрямки медичної науки, що сформувалися в процесі розвитку технологій доказової медицини

Розвиток ідей доказової медицини. Міжнародна система доказової медицини розвивається в геометричній прогресії: з моменту її становлення на початку 90-х років і по теперішній час кількість центрів, монографій і форумів з проблеми обчислюється десятками, кількість публікацій – сотнями. Агентство політики охорони здоров'я і науки США субсидювала в 1997 строком на 5 років 12 таких центрів, створених при провідних університетах і наукових організаціях різних штатів; зростає число центрів з окремих проблем (здоров'я дітей, перша допомога, загальна практика, психічне здоров'я та ін.) Загальним для всього напряму є використання принципу доказовості на будь-якому рівні прийняття рішень – від державної програми до призначення індивідуальної терапії. Найбільша світова організація – Міжнародна Кохрановська (Кохрейновська) Співпраця (The Cochrane Collaboration).

Роль доказової медицини у практиці лікаря

Глобалізація інформаційних процесів у всіх сферах знань і, зокрема, в медицині поставила якісно нові проблеми вибору рішення перед лікарем, організатором охорони здоров'я і пацієнтом. Навіть у нових довідниках часто приводять застарілі відомості, а рекомендації експертів в підручниках і оглядах не підтверджуються доказами. Потік медичної інформації все зростає – у світі видається близько 40.000 медичних та біологічних журналів, в яких публікується приблизно 2 мільйона статей щорічно. Практичні лікарі та керівники системи охорони здоров'я гостро потребують критичної оцінки інформації.

Тому виникає проблема – яку медицину обрати: традиційну чи альтернативну, «університетську» чи народну, вітчизняну чи західну. А при прийнятті будь-якого рішення в медицині (лікувального, діагностичного, управлінського) виникає проблема вибору підходу, який базується на практиці, досвіді, інтуїції, на логіці наукових уявлень чи на доказах ефективності та безпеки, отриманих у процесі добросовісних експериментів.

Вирішити ці проблеми може тільки медицина, яка базується на доказах (evidence-based medicine), або доказова медицина. Зараз вона знаходиться в центрі уваги клініцистів, керівників системи охорони здоров'я, юристів, пацієнтів та громадськості. Доказова медицина передбачає добросовісне, обґрунтоване та засноване на здоровому глузді використання найкращих сучасних доказів для лікування кожного пацієнта. Згідно іншого визначення, доказова медицина – це розділ медицини, котрий базується на доказах, що передбачають пошук, порівняння, узагальнення та розповсюдження отриманих доказів для використання в інтересах хворих.

Практика доказової медицини передбачає об'єднання індивідуального клінічного практичного досвіду з найкращими доступними незалежними клінічними доказами, що отримані із систематизованих досліджень. Під індивідуальним клінічним практичним досвідом розуміють професіоналізм і судження, котрі були отримані окремим клініцистом засобами його клінічної практики. Під найкращими незалежними клінічними доказами розуміють дані клінічно релевантних досліджень, часто в фундаментальних галузях

медицини, але в основному, клінічних досліджень із збереженням акуратності та точності діагностичних тестів (включаючи клінічні обстеження пацієнтів), оцінки адекватності прогностичних маркерів, а також ефективності та безпечності терапевтичних, реабілітаційних та профілактичних заходів. Лікарі повинні використовувати як індивідуальний клінічний практичний досвід, так і найкращі доступні клінічні докази і ніколи – тільки щось одне. Без індивідуального практичного клінічного досвіду на прийняття практичних рішень значно впливають докази, отримані навіть при бездоганно проведених дослідженнях, котрі можуть виявитися неадекватними для окремо взятого пацієнта. З іншої сторони, прийняття практичних рішень, не беручи до уваги незалежні практичні рішення, можуть також нанести шкоду пацієнту.

Визначення доказовості

Лікар, який використовує у своїй практичній роботі принципи доказової медицини, завжди зіставляє індивідуальні клінічні знання й власний досвід з доказами ефективності методів лікування і лікарських засобів, отриманими іншими клініцистами в системних дослідженнях, і сумлінно, точно й осмислено використовує кращі результати для вибору лікування конкретного хворого.

Методологічною основою доказової медицини є системні дослідження – науково обґрунтовані, добре організовані клінічні дослідження з визначенням кінцевих «точок» – одужання пацієнта, розвиток можливих ускладнень тощо. Стандартом якості наукових досліджень по ефективності лікування є рандомізовані контрольовані клінічні випробування.

Усі рандомізовані клінічні дослідження базуються на сучасному рівні:

- клінічних уявлень з діагностики захворювань і фундаментальних досліджень з їхнього патогенезу;
- експериментальних досліджень з вивчення фармакологічних властивостей і механізмів дії препаратів.

Клінічні дослідження мають бути контрольованими, рандомізованими і, найчастіше, подвійними сліпими.

Контрольоване дослідження передбачає строгий підбір хворих відповідно до критеріїв включення / не включення відповідно до протоколу дослідження.

Рандомізоване дослідження (англ. random – випадково, навмання) – випадкове, тобто незалежне від бажання лікаря-дослідника і хворого поділ пацієнтів на експериментальну і контрольну групи. Мета рандомізації – уникнути селекції хворих і створити умови для порівняння ефекту лікарського препарату з плацебо або іншим лікарським препаратом.

Подвійний сліпий метод – дослідження, коли ні лікар, ні хворий не знають, який препарат приймає пацієнт. Простий (одиначний) сліпий метод – лише хворий не інформований про препарат. Лікар знає, які ліки приймає його пацієнт. Відкрите дослідження – і лікареві, і хворому відомо, яким препаратом здійснюється лікування.

Найбільш доказовими дослідженнями ефективності лікарських засобів є рандомізовані подвійні сліпі контрольовані дослідження. Ці масштабні, нерідко міжнародні, дослідження побудовані на певних жорстких принципах, послідовність яких відслідковується на протязі всього дослідження.

На етапі планування дослідження:

- формулюються чіткі наукові запитання, наприклад:

- а) Чи відрізняється ефективність методу лікування, що вивчається, від плацебо (плацебо-контрольовані дослідження)?
- б) Чи відрізняється ефективність методу лікування, що вивчається від раніше існуючого (порівняльні дослідження)?
- в) Наскільки безпечний метод діагностики або лікування?
- г) Наскільки метод діагностики ефективний і точний у визначенні ознаки, що вивчається?

- чітко прописується план майбутнього дослідження. «Золотий стандарт» для дослідження нового методу лікування, без чого в розвинених країнах (США та Західної Європи) ні один препарат не потрапляє на ринок, є подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження. Хороший план дозволяє отримати результати, котрі можуть трактуватися тільки в одному напрямі, без «розходжень», тобто трактування результатів не залежить від переваг (або користі) дослідження.

- дослідники отримують згоду комітету з етики. Суть цього полягає в тому, щоб наукові дослідження ні в якому разі не порушували інтереси людей, які в них приймають участь. Пацієнти не повинні бути залишені без найбільш ефективних із відомих засобів. Засіб, що випробовується не повинен бути токсичним, канцерогенним, викликати небажані реакції та ефекти, котрі погіршують здоров'я пацієнта і т.д.

Після того, як дослідження сплановано і ухвалено, починається його безпосереднє проведення. В проведенні таких досліджень, як правило, беруть участь десятки медичних центрів з різних країн, діяльність яких чітко контролюється незалежними комісіями. Порушення правил, встановлених на етапі планування, може сильно дискредитувати лікувальний заклад, тому працівники закладу дотримуються цих правил. Кількість пацієнтів, що беруть участь у дослідженні, може становити від декількох десятків до мільйона. Отримані результати піддаються ретельній статистичній обробці та аналізу, що дозволяє виявити та оцінити достовірність отриманих розбіжностей.

Висновки та рекомендації для лікарів та пацієнтів, а також впровадження в стандарти надання медичної допомоги відбуваються лише на основі достовірних і перевірених результатів дослідження. Стандарти надання медичної допомоги створюються погоджувальними комісіями та комітетами експертів на основі цих достовірних досліджень.

Таким чином, сучасні дослідження найвищого рівня доказовості здатні продукувати надійні факти, котрі вкладаються в основу клінічної практики. Вони створюють фундамент доказової медицини, котра на відміну від емпіричної, дозволяє здійснювати діагностику та лікування з найвищою ефективністю та безпечністю і найменшими витратами.

Аспекти доказової медицини

Позитивний вплив доказової медицини слід розглядати з точки зору наступних аспектів.

Медичний та етичний аспект.

Лікарі призначають тільки ті діагностичні процедури, що дають реальну інформацію про стан пацієнта, не наносять шкоди здоров'ю і дозволяють підібрати найбільш ефективне лікування.

Лікарі призначають тільки ті методи лікування, що раніше довели свою ефективність у коректних дослідженнях на тисячах подібних пацієнтів.

Пацієнт інформований про те, що з ним відбувається, бере участь у прийнятті рішень щодо свого здоров'я і може завжди перевірити правильність призначень.

Доказова медицина робить спілкування лікаря і хворого чесним, відкритим і прозорим.

Економічний аспект.

Оплата медичних послуг може здійснюватися з різних джерел: державний бюджет, фонди обов'язкового або добровільного медичного страхування, і, нарешті, особисті кошти громадян. Ці чотири джерела поєднує, насамперед, небажання платити за зайве обстеження і необгрунтоване і неефективне лікування. З іншого боку, бажано отримати максимальний ефект від тих коштів, що витрачаються. Доказова медицина перешкоджає витраті зайвих коштів і допомагає використовувати їх ефективно.

Юридичний аспект.

У громадян, страхових компаній, держави, громадських організацій є єдиний інструмент у вигляді стандартів надання максимально адекватних медичних послуг. Доказова медицина дозволяє контролювати будь-яку діяльність у сфері медицини.

Освітній аспект.

1) Концепція безперервної дистанційної післядипломної освіти лікарів. Постійне слідування стандартам доказової медицини дозволило б ефективно і професійно навчати медичні кадри і вчасно підвищувати їхню кваліфікацію.

2) Концепція єдиного стандарту післядипломного навчання лікарів. При цьому не буде настільки різючих відмінностей між дипломами і сертифікатами, отриманими в різних медичних установах і, відповідно, у кваліфікації лікарів.

3) Концепція єдиного підходу до лікування хворих. Доказова медицина дозволяє лікувати хворих відповідно з єдиними найбільш ефективними підходами, при цьому самі лікарі краще розуміють один одного.

Умови ефективного функціонування доказової медицини:

Впровадження принципів доказової медицини у практичну діяльність лікаря вимагає:

- проведення наукових досліджень з високим рівнем доказовості;
- наявності наукових журналів так званого «високого рівня цитування», у яких публікують роботи лише високої наукової значущості;
- наявності лікарів, які знають, що, в яких журналах і як потрібно читати;
- можливості застосування знань на практиці;
- зацікавленості самих пацієнтів у реалізації принципів доказової медицини;
- зацікавленості держави у розповсюдженні достовірних наукових знань серед лікарів, фармакологів та пацієнтів;
- зацікавленості лікарів у розповсюдженні доказової медицини, яка виражається у створення потужних лікарських асоціацій, що займаються створенням стандартів медичної допомоги та контролюють їх виконання.

Алгоритм дій

Робота в доказовій медицині складається з чотирьох основних етапів:

- Формулювання чіткої клінічної проблеми, виходячи із специфіки пацієнта.
- Пошук літератури з поставленої проблеми.
- Оцінка (критичний підхід) досліджень на предмет їх валідності і корисності.
- Застосування корисних знахідок у клінічній практиці.

Відповідь на поставлену проблему можна знайти в монографіях, журналах, збірниках праць, тезах, загальнонаукових та науково популярних виданнях, базах даних, електронних публікаціях.

Монографія – одне з основних джерел інформації, може використовуватись для пошуку бібліографічних вказівників, але інформація, що наведена, швидко застаріває і не містить повноцінних рекомендацій щодо чітких, обґрунтованих дій.

Журнали – основне джерело первинної наукової інформації, відображають сучасні тенденції в науці та практиці, але часто мають вузькоспеціалізовану тематику. Не існує великої кількості міждисциплінарних журналів.

Медичні журнали необхідно читати для того, щоб бути в курсі своєї професійної області; знати, як працюють з хворими кваліфіковані спеціалісти, як використовувати методи діагностики, знати клінічні особливості і протікання захворювання; розуміти етіологію та патогенез хвороб; відрізнити корисне лікування від марного та шкідливого втручання; орієнтуватися в повідомленнях про необхідність, користь, вигоду та економічність методів лікування і профілактики.

Систематичні огляди – традиційні описові огляди, які часто містять зсунені оцінки кінцевих результатів через недостатність застосування наукового підходу. Альтернативним підходом, який набуває все більшої популярності, є складання систематичних оглядів, що включають відповідне статистичне узагальнення фактів (мета-аналіз). Основана на доказах клінічна медицина залежить від доступності якісних узагальнень, які можуть бути отримані з ретельно складених систематичних оглядів.

У систематичних оглядах збираються, критично оцінюються й узагальнюються результати первинних досліджень по визначеній темі або проблемі. При підготовці систематичних оглядів використовуються підходи, що зменшують можливість систематичних і випадкових помилок. Систематичні огляди допомагають лікарям бути в курсі сучасної інформації, незважаючи на величезну кількість медичних публікацій, можуть допомогти обґрунтувати клінічні рішення результатами досліджень, хоча самі по собі вони не дозволяють приймати рішення і не замінюють клінічного досвіду.

Перевагами систематичних оглядів є:

- наявність сумарно достовірного результату;
- можливість виявлення проблем індивідуальної чутливості;
- сприяння утворенню об'єднаних інформаційних мереж і розширенню професійного спілкування;
- оцінка (критичний підхід) досліджень на предмет валідності та користі;
- застосування корисних знахідок у клінічній практиці.

Мета-аналіз

Традиційний описовий аналіз медичної інформації часто призводить до викривлення інформації. Альтернативним підходом, котрий набуває все більшої популярності, є систематизований аналіз із статистичним узагальненням даних (мета-аналіз).

Мета-аналіз включає визначення основної мети аналізу, вибір способів оцінки результатів, систематизований пошук інформації, узагальнення кількісної інформації, аналіз її за допомогою статистичних методів, інтерпретація результатів.

Пошук інформації для мета-аналізу вимагає певного досвіду. При відсутності систематизованого підходу багато важливих досліджень можуть бути не врахованими. Навіть при ретельному комп'ютерному пошуку не завжди вдається виявити потрібні

дослідження через погане індексування. З цієї причини комп'ютерний відбір потрібно доповнювати «ручним» пошуком досліджень, вивченням списків літератури в статтях і запитами дослідників і виробників лікарських препаратів, що працюють у відповідній сфері.

Найвищий рівень достовірності забезпечують рандомізовані контрольовані дослідження, але в певних умовах, наприклад, при аналізі небажаних ефектів, більш інформативними є ретроспективні (випадок–контроль) або проспективні дослідження, тобто дослідження-спостереження. Проте, багато аналітиків вважає, що в якості доказів можна використовувати лише результати рандомізованих контрольованих досліджень.

При узагальненні даних обов'язковою є критична оцінка досліджень, що порівнюються. Іноді узагальнення результатів виявляється неможливим через малу кількість дослідного матеріалу, їх неспівставленості одне з одним або подібного викладу. У деяких випадках окремі досить надійні випробування можуть якісно відрізнитися від багатьох інших, що не дозволяє об'єднати їхні результати для статистичного аналізу. У цьому випадку альтернативою мета-аналізу може бути «синтез найкращого доказу», котрий використовується при відсутності надійних досліджень.

В таких випадках проводять ретельний аналіз доступних досліджень та визначають, чи достатньо отриманої інформації для висновків. Далі висновки повинні бути перевірені в рандомізованому контрольованому дослідженні.

При наявності достатньо однорідних досліджень виправданим є їх статистичне об'єднання, що дозволяє більш об'єктивно оцінити ефект. Статистичні методи об'єднання даних багаточисельні та різноманітні, а їхній вибір залежить від характеристик доступних показників. Існують методи об'єднання даних про виживання, залежності доза-ефекту, інформативність діагностичних тестів.

Мета-аналіз проводять для того, щоб узагальнити існуючу інформацію і розповсюдити її в зрозумілому для читачів вигляді.

Переваги мета-аналізу

Мета-аналіз дозволяє науково обґрунтованим і відтворюваним способом узагальнити інформацію, отриману з різних джерел, що дає ряд переваг. У тому числі, може об'єднати дослідження, дані яких є статистично недостовірними, що забезпечить достовірний сумарний результат. При узагальненні може проявитися неоднорідність результатів, вивчення причин якої дозволяє виявити інші клінічні проблеми. Наприклад, ефективність методу лікування залежить від індивідуальних особливостей організму. Відповідно, можна прогнозувати результати терапії в окремих групах хворих при наявності у них цих особливостей і перевірити цю гіпотезу в майбутніх дослідженнях. Під час мета-аналізу автори постійно спілкуються із своїми колегами, котрі проводили дослідження, для з'ясування тих чи інших аспектів опублікованих ними повідомлень або пошуку інших досліджень. В результаті формуються інформаційні мережі, котрі в майбутньому полегшать проведення індивідуального і перспективного мета-аналізу.

Кокранівські бази даних

У своїй програмній книзі відомий англійський епідеміолог Арчі Кокран звернув увагу на те, що суспільство перебуває в темряві відносно істинної ефективності лікарських втручань. Прийняття рішень на основі достовірної інформації неможливе у зв'язку з недоступністю узагальнених даних про ефективність лікарських втручань. Кокран писав: «Соромно, що медики до цього часу не створили системи аналітичного узагальнення всіх актуальних рандомізованих клінічних випробувань (РКВ) із всіх дисциплін та спеціальностей з періодичним оновленням оглядів».

В 1987 році Кокран зробив перший систематичний огляд РКВ, присвячений питанням вагітності та перинатального періоду, і запропонував лікарям інших спеціальностей скористатися цим досвідом. Він підкреслював, що наукові медичні огляди потрібно створювати на основі систематизованого збору та аналізу фактів, а потім регулярно поповнювати їх новими. Без цього не можливо судити про переваги або недоліки того чи іншого втручання, оперативно приймати рішення та підтримувати якість медичної допомоги на гідному рівні. Крім того, без систематично оновлюючих оглядів наукових досліджень важко планувати нові. Дослідники та організації, що їх фінансують, часто не звертають уваги на перспективні теми.

Мрія Кокрана про систематичні оновлюючі огляди, які б охоплювали всі актуальні випробування лікарських втручань, втілилася в Кокранівському Співробітництві () – міжнародній організації, мета якої – пошук, узагальнення най достовірнішої інформації про результати лікарських втручань. Як і пропонував Кокран, методологію складання і оновлення оглядів контрольованих випробувань в акушерстві та перинатології було взято до уваги Програмою наукових досліджень та розвитку Національної служби охорони здоров'я Великобританії. Було виділено кошти для організації Кокранівського центру з метою координації її зусиль, як у Великобританії, так і за її межами, а також для створення і оновлення систематичних оглядів зі всіх областей медицини.

Принципи Кокранівського Співробітництва

За роки, що пройшли з моменту створення, Кокранівське Співробітництво пережило значних змін, не відступивши при цьому від проголошених завдань та принципів. Головне завдання цієї міжнародної організації – створення, оновлення та розповсюдження систематичних оглядів результатів лікарських втручань, які повинні полегшити зацікавленими особам у прийнятті рішення в різних областях медицини.

Кокранівське Співробітництво базується на восьми принципах:

- дух співробітництва;
- ентузіазм учасників;
- відсутність дублювання в роботі;
- мінімізація упреджень та систематичних помилок;
- постійне оновлення даних;
- актуальність оглядів;
- доступність оглядів;
- постійне підвищення якості роботи.

Систематичні огляди – головний результат діяльності Кокранівського Співробітництва – регулярно публікуються в електронному вигляді під назвою «Cochrane Database of Systematic Reviews» (Кокранівська база даних систематичних оглядів). Складанням та оновленням Кокранівських оглядів займаються міжнародні проблемні групи. В роботі групи приймають участь дослідники, лікарі, представники організації споживачів – всі, хто зацікавлений в отриманні надійної, сучасної й актуальної інформації у сфері профілактики, лікування та реабілітації при різних захворюваннях

Кокранівська електронна бібліотека складається з чотирьох окремих баз даних.

1) Кокранівська база даних систематичних оглядів містить кінцеві огляди та протоколи оглядів, що готуються.

2) Кокранівський реєстр контрольованих випробувань являє собою бібліографічну базу даних всіх виявлених публікацій контрольованих випробувань.

3) Реферативна база даних оглядів з ефективності медичних втручань містить структуровані реферати тих систематичних оглядів, які пройшли критичну оцінку

співробітниками Йоркського Центру із складання та розповсюдження оглядів (Великобританія).

4) Кокранівська база даних з методології оглядів представляє собою бібліографію статей, присвячених методам синтезу та аналізу результатів клінічних досліджень.

Кокранівська база даних систематичних оглядів

Ніхто не володіє ексклюзивними авторськими правами на систематичні огляди, що містяться в Кокранівській електронній бібліотеці. Це дозволяє авторам забезпечити максимально широке розповсюдження результатів своєї роботи.

Кокранівський реєстр контрольованих випробувань

Кокранівський реєстр контрольованих випробувань – це бібліографічна база даних публікацій контрольованих випробувань, виявлених учасниками Кокранівської Асоціації та іншими організаціями. Процес створення бази відображає зусилля, які здійснюються для систематичного вивчення журналів й інших медичних видань у всьому світі для створення у міжнародному масштабі універсального і неупередженого джерела даних для систематичних оглядів. Оскільки жодну із існуючих бібліографічних баз даних не можна вважати повною, проект здійснюється спільно з Національною медичною бібліотекою США (PubMed) та видавництвом Reed Elsevier, Амстердам, Нідерланди (яке випускає Embase).

Рандомізовані контрольовані випробування як джерела доказів

Після того, як був знайдений високоякісний систематичний огляд, в якому міститься відповідь на поставлене питання, здійснюється пошук РКВ, опублікованих після дати пошуку інформації для огляду, або починаючи за три роки до опублікування огляду, якщо вона не була вказана.

Якщо систематичних оглядів не знайдено, здійснюють пошук РКВ з відповідної тематики, будь-коли опублікованих в Кокранівській електронній бібліотеці та в базі даних Best Evidence, а також за останні три роки в базах даних Medline та Embase.

Крок 1. Кокранівський реєстр контрольованих випробувань

В ньому міститься більше посилань, ніж в базі даних Medline.

Крок 2. База даних на компакт-диску Best Evidence

В ньому містяться реферати РКВ, які пройшли контроль якості, та коментарі до них.

Крок 3. Пошук за останні три роки в базах даних Medline та Embase.

Такий пошук дозволяє виявити РКВ, ще не включені в Кокранівську електронну бібліотеку та базу даних Best Evidence.

Звіти про дослідження, присвячені побічним ефектам і ускладненням втручань, можна знайти в Кокранівській електронній бібліотеці та в базі даних Best Evidence. Після пошуку в них переходять до бази даних Medline, використовуючи термін «adverse effects» (/ae) з Медичних предметних рубрик (MeSH) Національної медичної бібліотеки США.

При використанні терміну MeSH ae.fs. (adverse effects – floating subheading) виявляють всі статті, один або декілька розділів яких присвячені побічним ефектам і ускладненням втручань. Для звуження кола пошуку, вказані можна комбінувати (слово-зв'язка AND) іншими ключовими словами (наприклад, systematic review on hypertension, cohort studies on asthma).

Стислий довідник з доказової медицини

Clinical Evidence concise (Доказова медицина. Стислий довідник) – регулярно оновлювана база даних про методи лікування, які широко застосовуються при поширених захворюваннях. Англійською мовою довідник видається два рази на рік видавничою групою BMJ (Biomedical Journal), російською – 1 раз видавництвом «Медіасфера». В довіднику коротко представлені отримані в процесі вичерпного пошуку медичної літератури сучасні дані про медичні та профілактичні втручання. На основі цих даних втручання класифікують на ті, ефективність або шкода яких доведені, очікуються, не встановлені або малоймовірні. Довідник – не підручник і не клінічні рекомендації. У ньому зібрані в єдине ціле найнадійніші з існуючих доказів, або вказано, що таких не має або недостатньо для остаточних висновків.

При цьому, як вважають укладачі, ряд ознак роблять його унікальним виданням:

- зміст довідника визначається перш за все клінічними питаннями, що розглядаються, а не наявністю даних, отриманих в процесі досліджень з тієї чи іншої тематики. Підготовка розділів починається не з пошуку, оцінки та узагальнення існуючих доказів, а з формулювання важливих клінічних питань, на які потім дають відповіді з використанням достовірної інформації, доступної на момент підготовки чергового випуску;
- укладачі довідника виявляють важливі для клінічної практики прогалини в наявних даних, але не намагаються заповнити їх самостійно. Укладачі вважають, що лікарям буде корисно знати, в яких випадках їх невпевненість у власних вчинках обумовлена не прогалинами в знаннях, а відсутністю доказів;
- довідник оновлюється кожні 6 місяців (російською мовою він виходить один раз на рік); електронна версія оновлюється щомісячно. Це дозволяє читачу регулярно отримувати найсучаснішу інформацію в різних областях медицини.

Слід зазначити, що укладачі довідника прагнуть утриматися від будь-яких рекомендацій. Вважається, що просте підсумування існуючих доказів забезпечить їх широке застосування. Досвід розробки та впровадження клінічних рекомендацій свідчить про те, що практично неможливо давати поради, які б були корисні в будь-яких ситуаціях. Тому підхід до інтерпретації існуючих доказів повинен бути не шаблонним, а індивідуальним, з урахуванням конкретної клінічної ситуації. На основі наведених у довіднику матеріалів можна розробляти клінічні рекомендації, які застосовують в певному регіоні (країні), а лікарі чи хворі можуть скласти власну думку про найкращі втручання. В довіднику лише викладено існуючі докази, остаточне рішення лікар або хворий приймає самостійно.

Принципи створення довідника

В тематичних розділах довідника міститься інформація, отримана в процесі строгого відбору достовірних даних, актуальних для медичної практики.

Вибір основних тем. В окремих розділах довідника розглядаються захворювання (стани), які або частіше всього зустрічаються в умовах амбулаторної та стаціонарної медичної допомоги, або мають важливе клінічне та соціальне значення. Коли вирішувалося питання щодо вибору тих або інших тем для перших випусків довідника, були проаналізовані дані про частоту звернень до спеціалістів, захворюваності та смертності у Великобританії; при цьому також враховувались поради лікарів загальної практики та відповідних груп хворих. На сайті www.clinicalevidence.com представлено перелік розділів, що будуть включені у наступні випуски довідника.

Вибір клінічних питань. Клінічні питання, що розглядаються в довіднику, стосуються переваг та недоліків профілактичних або медичних втручань, причому найбільше уваги приділено клінічним результатам, що мають вирішальне значення для хворих.

Вибір питань з урахуванням актуальності для медичної практики здійснювали консультанти та укладачі розділі за активної участі лікарів загальної практики та відповідних груп хворих. В кожному наступному випуску довідника з'являються нові клінічні питання та оновлюються вже існуючі. Читачі мають змогу пропонувати нові питання, заповнивши та відіславши форму для коментарів та пропозицій, яка знаходиться на сайті www.clinicalevidence.com, або звернутися безпосередньо до редакції довідника.

Пошук та оцінка даних. Відповідь на кожне поставлене питання автори знаходять в процесі пошуку відповідної інформації в електронних базах даних Cochrane Library, Medline, EMBASE та деяких інших.

До джерел інформації відносять: систематичні огляди, рандомізовані контрольовані випробування (РКВ), при необхідності когортні дослідження, Інтернет.

Принципи доказової медицини:

- Принцип використання науково-медичної інформації лише найвищого рівня доказовості.
- Принцип постійного знайомства всіх учасників медичної галузі з досягненнями науки і практики
- Принцип оптимальної діагностичної доцільності.
- Принцип раціональної фармакотерапії
- Принцип науково обґрунтованого прогнозу захворювання.
- Принцип постійного підвищення безпеки медичних втручань.
- Принцип стандартизації медичних втручань.
- Принцип мінімізації економічних затрат.
- Принцип колективної відповідальності за високу ефективність діагностичних і лікувальних технологій.
- Принцип постійної оптимізації діяльності національних систем охорони здоров'я.

Аналіз результатів клінічних досліджень.

Одним з напрямів доказової медицини є аналіз результатів клінічних досліджень, причому ступінь вірогідності отриманих результатів залежить від організації клінічних випробувань.

Види досліджень

- Рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження.
- Нерандомізоване дослідження з одночасним контролем (контрольоване дослідження без рандомізації).
- Нерандомізоване дослідження з історичним контролем.
- Дослідження типу “випадок-контроль”.
- Перехресне дослідження.
- Результати спостережень (відкрите дослідження).
- Опис окремих випадків.

Визначення рівня значущості доказів

- А – базуються на результатах кількох великих рандомізованих контрольованих досліджень, мета-аналізі багатьох рандомізованих досліджень або результатах хоча б одного рандомізованого контрольованого дослідження

- В – базуються на результатах принаймні одного нерандомізованого дослідження високої якості
- С – базуються на думці експертів за відсутності даних якісних клінічних досліджень
- Золотим стандартом клінічних випробовувань є рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження – так званий GCP-стандарт. Основними поняттями, що стосуються GCP-досліджень, є рандомізація – призначення досліджуваних у групи методом випадкової вибірки (є основою статистичного порівняння груп).
- Подвійне сліпе дослідження (Double-blind) – коли пацієнт і дослідник не знають, яке лікування призначене, та стратифікація (Stratification) – розподіл досліджуваних на групи

Контроль початкового рівня знань

1. Контрольоване випробування - це:

- 1) ретроспективне
- 2) проспективне
- 3) поперечне
- 4) перпендикулярне

2. «Золотим стандартом» медичних досліджень називають:

- 1) перехресні дослідження
- 2) одиночне сліпе дослідження
- 3) рандомізовані контрольовані
- 4) парні порівняння

3. Метод, при якому ні хворий, ні лікар, що наглядає за ним, не знають, який метод лікування був використаний

- 1) подвійний засліплений
- 2) потрійний засліплений
- 3) одиночний засліплений
- 4) плацебоконтрольований

4. Безпечна неактивна речовина, що пропонується під видом ліків, яка не відрізняється від ліків за зовнішнім виглядом, смаком, запахом, текстурою, називається

- 1) біодобавка
- 2) аналог препарату, що досліджується
- 3) гомеопатичний препарат
- 4) плацебо

5. Дослідження, в котрому пацієнт не знає, а лікар знає, яке лікування отримує пацієнт, називається

- 1) плацебоконтрольоване
- 2) подвійне засліплене
- 3) потрійне засліплене
- 4) просте засліплене

6. Як створити умови, щоб в рандомізованому контрольованому дослідженні пацієнти, що отримують плацебо, не були відвержені обману:

- 1) лікуючий лікар отримує усну згоду пацієнта на проведення випробування
- 2) пацієнт підписує «Інформовану згоду» (де передбачена його згода на використання плацебо)

- 3) плацебо не чинить шкідливого впливу на організм, тому його застосування не вимагає згоди
- 4) пацієнт підписує згоду на госпіталізацію

7. Дослідження з випадково відібраною контрольною групою та наявністю впливу з боку дослідника називається

- 1) рандомізоване контрольоване клінічне випробування
- 2) нерандомізоване дослідження
- 3) обсерваційне дослідження
- 4) ретроспективне дослідження

8. В поняття «золотого стандарту» входять

- 1) подвійні-сліпі плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження
- 2) прості нерандомізовані дослідження
- 3) потрібні сліпі дослідження
- 4) подвійні-сліпі нерандомізовані дослідження

9. Свідоме, чітке і безпристрасне використання кращих із наявних доказів при прийнятті рішень про допомогу конкретним хворим - це одне з визначень поняття:

- 1) біометрії
- 2) доказової медицини
- 3) клінічної епідеміології
- 4) медичної статистики

10. За способом відбору пацієнтів, дослідження розрізняють на

- 1) випадкові і складні
- 2) рівноімовірні і неможливі
- 3) рандомізовані і нерандомізовані
- 4) первинні і третинні

11. Випадковий відбір спостережень носить назву

- 1) рандомізація
- 2) медіана
- 3) мода
- 4) ймовірність

12. За ступенем відкритості даних дослідження може бути

- 1) відкритим або сліпим
- 2) закритим або сліпим
- 3) відкритим або рандомізованим
- 4) рандомізованим або мультицентровим

13. З позиції доказової медицини лікар повинен приймати рішення про вибір методу лікування на підставі

- 1) інформації з інтернету
- 2) досвіду колег
- 3) статті з рецензованого журналу з високим індексом цитування
- 4) статті з невідомого джерела

14. Показники, що характеризують надійність інформації, приведеної в науковому журналі, це

- 1) індекс достовірності

- 2) індекс довіри
- 3) індекс значимості
- 4) індекс цитованості

15. Однією з передумов виникнення доказової медицини є

- 1) обмеженість фінансових ресурсів, що виділяються на охорону здоров'я
- 2) поява нових лікарських спеціальностей
- 3) вдосконалення методів наукових досліджень
- 4) розвиток математичної статистики

Правильні відповіді до тестів:

1-2; 2-3; 3-1; 4-4; 5-4; 6-2; 7-1; 8-1; 9-2; 10-3; 11-1; 12-1; 13-3; 14-4; 15-1.

Контрольні запитання:

- 1) Що таке доказова медицина? Дайте визначення поняття.
- 2) Передумови виникнення доказової медицини
- 3) Поняття "золотого стандарту" клінічного випробування
- 4) Ознаки коректно проведених клінічних досліджень
- 5) Існуюча ієрархія клінічних досліджень за достовірністю їх результатів
- 6) Методика формулювання клінічного запитання
- 7) Назвіть найкращі доступні бази клінічних даних
- 8) Як оцінювати доказову силу рекомендацій у відповідності до їх класу та рівня доказовості?
- 9) Переваги доказової медицини
- 10) Визначення РКІ (рандомізованого подвійного засліпленого плацебоконтрольованого дослідження)
- 11) Що таке первинні та вторинні кінцеві точки, істинні і сурогатні критерії, їх переваги та недоліки
- 12) Що таке систематичний огляд, його переваги та недоліки
- 13) Що таке метааналіз, його переваги та недоліки
- 14) Значення клінічних досліджень для практики лікаря

Література

1. Ступаков И.Н., Самородская И.В. Доказательная медицина в практике руководителей всех уровней системы здравоохранения. Под ред. Стародубова В.И. – М.: МЦФЭР, 2006.
2. Шпигель А.С. Доказательная медицина. Перспективы для гомотоксикологии. Монография. М.: Арнебия, 2004.
3. Башинский С.Е. Разработка клинических практических руководств с позиции доказательной медицины. «Медиа Сфера». Москва. 2004.
4. Власов В.В. Эпидемиология. «Гэотар Медиа». Москва. 2004.
5. Ларсон Ч. Введение в эпидемиологию (перевод с английского). Челябинск-Монреаль. 2002.
6. Пальцев М.А., Перфильева Г.М., Денисов И.Н., Чекнев Б.М. Высшая медицинская школа России и Болонский процесс (доказательная медицина). Выпуск VII. «Русский врач». Москва. 2006.
7. Полубенцева Е.И., Улумбекова Г.Э., Сайткулов К.И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи. Методические рекомендации. «Гэотар Медиа». Москва. 2006.
8. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: пер. с английского (под редакцией И.Н.Денисова, К.И.Сайткулова). 3-е изд. «Гэотар Медиа». Москва. 2008.

9. How to Read Clinical Journals: 1. Why to Read them and How to start Reading them Critically. Can Med Ass J 1981; 124:555-558.
10. Currie B.F. Continuing education from medical periodicals. J Med Educ 1976; 51: 420.
11. Statistical Methods in Cancer Research: Part 2. The design and analysis of cohort studies. IARC Sci Publ. N.82. Lyon:WHO, IARC,1987: 1-406.
12. Bailar J.C., Louis T.A., Lavori P.W., Polansky M. A classification for biomedical research reports. N Engl J Med 1984; 311: 23: 1482-1487.
13. Brown G.W., Baca G.M. A classification of original articles. Am J Dis Child 1986; 140: 641-645.
14. How to Read Clinical Journals: 2.To Learn about a Diagnostic Test. Can Med Ass J 1981;124:703-710.
15. Der Simonian R., Charette L.J., McPeck B., Mosteller F. Reporting on methods of clinical trials. N Engl J Med 1982; 306: 1332-7.
16. Detsky A.S., Sackett D.L. When was a «negative» clinical trial big enough? How many patients you needed depends on what you found. Arch Int Med 1985; 145: 709-12.
17. CONSORT Group. Improving the quality of reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. JAMA 1996; 276: 637-9.
18. Feinstein A.R. Meta-analysis: Statistical alchemy for the 21st century. J Clin Epidemiol 1995; 48: 71-9.
19. Guyatt G.H., Sackett D.L., Cook D.J. User's guides to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? JAMA 1993; 270: 2598-601.
20. Guyatt G.H., Sackett D.L., Cook D.J. User's guides to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients. JAMA 1994; 271: 59-63.
21. Rosenbaum P.R. Discussing hidden bias in observational studies. Ann Int Med 1991; 115: 901-5.
22. Schultz K.F., Chalmers I., Altman D.G., Grimes D.A., Dore C.J. The methodologic quality of randomisation as assessed from reports of trials in specialist and general medical journals. Online J Clin Trails, 1995 (doc N 197).

**сайт кафедри внутрішньої медицини № 3 ХНМУ <http://www.vnmed3.kharkiv.ua/>,
встановлене інформаційно-освітнє середовище Moodle на піддомен сайта <http://distance-training.vnmed3.kharkiv.ua>**

Методична вказівка складена:

Методична вказівка переглянута і затверджена на засіданні кафедри:

З доповненнями (змінами) _____

Завідувач кафедри
Д.мед.н., професор

Л.В. Журавльова