

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Lekárska fakulta



Úvod do medicíny založenej na dôkazoch

pre študentov
lekárskych
fakúlt

Jaroslav Majerník

Košice 2021

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Lekárska fakulta



Úvod do medicíny založenej na dôkazoch pre študentov lekárskeho fakult

Jaroslav Majerník



Košice 2021

Táto vysokoškolská učebnica vznikla s príspevím Kultúrnej a edukačnej grantovej agentúry Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky v rámci riešenia projektu KEGA 011UPJŠ-4/2019, „Zvyšovanie kompetencií a úrovne kritického myslenia študentov medicínskych študijných programov s využitím simulačných nástrojov problémovo orientovaného vzdelávania a medicíny založenej na dôkazoch“.

Úvod do medicíny založenej na dôkazoch pre študentov lekárskeho fakult

Vysokoškolská učebnica

© 2021 Jaroslav Majerník

Pracoviisko: Ústav lekárskej informatiky, Lekárska fakulta, UPJŠ v Košiciach

Recenzenti:

doc. Ing. Teodor Tóth, PhD.

Katedra biomedicínskeho inžinierstva a merania, Strojnícka fakulta, Technická univerzita v Košiciach

RNDr. Martin Komenda, Ph.D.

Inštitút bioštatistiky a analýz, Lekárska fakulta, Masarykova univerzita

Všetky práva vyhradené. Toto dielo ani jeho žiadnu časť nemožno reprodukovat', ukladať do informačných systémov alebo inak rozširovať bez súhlasu majiteľov autorských práv.

Za odbornú a jazykovú stránku vysokoškolskej učebnice zodpovedá autor. Rukopis neprešiel redakčnou ani jazykovou úpravou.

ISBN 978-80-574-0065-3

Predslov

Učebnica „Úvod do medicíny založenej na dôkazoch pre študentov lekárskejších fakúlt“ poskytuje poslucháčom doktorských a zdravotníckych odborov na lekárskejších fakultách prehľadné informácie o problematike praktického uplatňovania výsledkov klinických štúdií a klinického výskumu do každodennej praxe lekára i zdravotníckeho pracovníka, ktorých cieľom je zabezpečiť pre svojich pacientov kvalitnú, efektívnu a modernú liečbu, opierajúcu sa o najnovšie odborné a vedecké poznatky v danej špecializácii.

Princípy medicíny založenej na dôkazoch podporovanej výpočtovými prostriedkami moderných informačných technológií, a teda v podobe ako ju poznáme dnes si už osvojilo mnoho poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, najmä v krajinách západnej Európy a severnej Ameriky. V našich podmienkach patríme ešte stále skôr ku konzervatívnejším skupinám a zmeny v myslení registrujeme hlavne u generácie mladých lekárov, ktorá dokáže pre rozvoj kritického myslenia a svoj odborný rast využívať online informačné zdroje efektívnejšie. Najčastejšie rezonujúcou otázkou v diskusiách o užitočnosti prístupu medicíny založenej na dôkazoch je to, či predstavuje alebo nepredstavuje len akýsi prístup časovo náročnej „kuchárskej knihy“ starostlivosti o pacienta, v ktorom sú zanedbávané jeho zdravotné výsledky. Tak ako každý iný prístup ku riešeniu rôznych problémov, aj medicína založená na dôkazoch má svoje obmedzenia, no ukazuje sa, že tieto obmedzenia sú vyvážené výhodami, ktoré sú ponúkané tak lekárom, ako aj ich pacientom. Aj preto je cieľom tejto vysokoškolskej učebnice ponúknuť čitateľom – budúcim lekárom možnosť odhaliť podstatu medicíny založenej na dôkazoch, ako aj možnosť identifikovať jej výhody a obmedzenia.

Jaroslav Majerník

Obsah

Úvod	9
1 Medicína založená na dôkazoch	13
1.1 Pohľad do histórie	14
1.2 Koncept medicíny založenej na dôkazoch	16
1.3 Prečo využívať prístup založený na dôkazoch?	18
1.4 Základné princípy medicíny založenej na dôkazoch	20
1.5 Podpora klinického rozhodovania	21
2 Všeobecný postup využívania medicíny založenej na dôkazoch v praxi	23
2.1 Model praktickej aplikácie medicíny založenej na dôkazoch . . .	23
2.2 Prínosy a obmedzenia	25
2.3 Mylné predstavy o medicíne založenej na dôkazoch	28
3 Klinické otázky	31
3.1 Všeobecné a cielené otázky	31
3.2 Formulácia zodpovedateľných klinických otázok	34
3.3 Štruktúra klinických otázok	35
3.4 Príklady klinických otázok	38
3.5 Typy klinických otázok	40
4 Úrovně dôkazov	43
4.1 Hierarchia dôkazov	43
4.2 GRADE schéma	45
4.3 Štúdie na zvieratách a laboratórny výskum	48
4.4 Prípadové štúdie a kazuistiky	49
4.5 Kontrolované prípadové štúdie	52
4.6 Kohortové štúdie	54
4.7 Prospektívne zaslepené štúdie	57

4.8	Randomizované kontrolované štúdie	58
4.9	Systematické prehľady	60
4.9.1	Sú výsledky platné?	63
4.9.2	Aké sú výsledky?	67
4.9.3	Je možné aplikovať výsledky v starostlivosti o pacienta?	69
4.10	Meta-analýzy	71
5	Všeobecná štruktúra medicínskej literatúry	75
5.1	Kde hľadať články klinického výskumu?	75
5.2	Typy publikácií	76
5.3	Komponenty klinickej výskumnej štúdie	78
6	Informačné zdroje	83
6.1	Hierarchia zdrojov	83
6.1.1	Individuálne štúdie	85
6.1.2	Prehľady individuálnych štúdií	86
6.1.3	Syntézy	87
6.1.4	Prehľady syntéz	87
6.1.5	Sumáre	88
6.1.6	Systémy	88
6.2	Kritériá výberu informačných zdrojov	89
6.3	Základné princípy vyhľadávania	92
7	Hodnotenie dôkazov	95
7.1	Relevantnosť dôkazov	95
7.2	Platnosť dôkazov	95
7.3	Konzistentnosť dôkazov	96
7.4	Dôležitosť dôkazov	97
7.5	Kritické hodnotenie terapeutických štúdií	98
7.6	Kritické hodnotenie diagnostických štúdií	101
7.7	Kritické hodnotenie prognostických štúdií	104
7.8	Kritické hodnotenie etiologických štúdií	105
7.9	Kritické hodnotenie systematických prehľadov	106
8	Použitie dôkazov v praxi	109
8.1	Podobnosť pacientov	110
8.2	Očakávaný účinok	111
8.3	Reálnosť intervencie	112
8.4	Dostupné alternatívy	113

9	Vybrané pojmy a termíny používané v medicíne založenej na dôkazoch	115
	Literatúra	122
	Register	123

Úvod

Medicína založená na dôkazoch (*Evidence-Based Medicine – EBM*) predstavuje fenomén, ktorý má svojich zástancov i odporcov. Pre jedných je to nedoceniiteľný koncept a zdroj najnovších poznatkov, ktorý je nevyhnutný pre podporu kritického myslenia a rozhodovania v medicínskej praxi, kým pre iných predstavuje len zdroj množstva štatistických výstupov otáznej kvality a pochybujú o jej užitočnosti.

A kde je vlastne pravda? U oboch skupín je možné nájsť viacero racionálnych odpovedí, ktoré sú za, resp. proti konceptu medicíny založenej na dôkazoch. Polemika a diskusia o vzájomných rozporoch sú už dlhodobo vedené v mnohých odborných spoločnostiach, no našim cieľom nie je prikloniť sa na jednu alebo druhú stranu, ale poskytnúť čitateľovi ucelený prehľad problematiky, a tým aj podklady k tomu, aby sa sám rozhodol ako s dostupnými informáciami naloží a ako ich eventuálne využije k svojmu odbornému rastu i v starostlivosti o pacienta. Avšak, vo všeobecnosti je možné konštatovať, že samotné metodiky hodnotenia klinických odporúčaní a úrovni klinických dôkazov v medicíne založenej na dôkazoch sú prepracované detailne a na vysokej odbornej úrovni. Rovnako tak je možné dospieť k záverom, že väčšina slabých miest nachádzaných v aplikáciách medicíny založenej na dôkazoch je spôsobovaná ľudskými faktormi, a to buď na strane realizátorov klinických štúdií, ktorí nesprávne realizujú, analyzujú alebo interpretujú výsledky svojich výskumov, alebo na strane „konzumentov“ výstupov medicíny založenej na dôkazoch, ktorí nedokážu správne identifikovať ich relevantnosť v riešení daného klinického problému, prípadne ani ich uplatnenie v potenciálnej zmene dlhodobo zaužívaných, no možno menej efektívnych (v porovnaní s aktuálnymi možnosťami a objavmi) diagnostických alebo liečebných postupov.

V každodennej praxi využívajúcej metódy medicíny založenej na dôkazoch je nevyhnutné si uvedomiť, že tu platia dva fundamentálne princípy. Tým prvým je, že existencia dôkazu sama o sebe nikdy nepostačuje na vykonávanie klinického rozhodovania, ktoré musí dôkazy vhodne kombinovať s klinickými skúsenosťami lekára a posúdením jednotlivých pacientov s ich jedinečnými prob-

lémami, hodnotami a preferenciami. Druhým princípom je, že v samotných dôkazoch existuje hierarchia, ktorá je určená jednak dôslednosťou s akou boli získané, ako aj silou záverov, ktoré z nich môžu byť odvodené.

Samotná filozofia medicíny založenej na dôkazoch ponúka klinickým pracovníkom možnosti byť jej aktívnymi odborníkmi a prispievateľmi, a to svojimi vlastnými výskumnými štúdiami, alebo používateľmi aktuálne dostupných dôkazov. Aktívni odborníci pri riešení klinického problému formulujú klinickú otázku, vyhľadávajú najlepšie externé dôkazy, hodnotia ich platnosť a dôležitosť, aplikujú ich v klinickej praxi a vyhodnocujú efektivitu z pohľadu dosiahnutých výsledkov. Na druhej strane, používatelia klinicky relevantných a najlepších aktuálne dostupných dôkazov vyhľadávajú už pripravené dôkazy vo forme ich záverov a odporúčaní, napríklad pre priame použitie v klinickom rozhodovaní o poskytnutej zdravotnej starostlivosti.

Čo ponúka medicína založená na dôkazoch pre tých, ktorí sa ju rozhodnú používať? Odpoveď vychádza zo samotnej podstaty medicíny založenej na dôkazoch, ktorá, ak je používaná racionálne a s ohľadom na schopnosti kritického rozhodovania, poskytuje jednotlivcom možnosť nadobudnúť schopnosti získavania aktuálnych informácií, priameho vyhodnocovania dôkazov, ako aj využívania interaktívnych foriem kontinuálneho medicínskeho vzdelávania.

Získavanie aktuálnych informácií, na rozdiel od minulosti, kedy boli nové informácie publikované v knihách alebo časopisoch s veľkým časovým odstupom od ich objavenia a validácie, je dnes zabezpečované modernými technológiami schopnými poskytnúť jednoduchý a rýchly prístup k plným textom vedeckých prác a aktuálnych dôkazov kedykoľvek a kdekoľvek. Schopnosť priameho vyhodnocovania dôkazov je nevyhnutná pre praktizovanie medicíny založenej na dôkazoch, keďže takéto hodnotenie dôkazov predchádza samotnému hodnoteniu literatúry porovnáwanej s tradičnými prehľadovými prácami expertov. V mnohých prípadoch sa totiž objavujú prehľadové práce s nízkou vedeckou kvalitou. Napokon, aktívna práca so zdrojmi medicíny založenej na dôkazoch prispieva k rozširovaniu poznatkov a tým aj k odbornému rastu a výkonnosti. Potvrdili to aj viaceré štúdie, v ktorých bolo poukázané, že interaktívne formy vzdelávania majú zásadný vplyv na efektivitu kontinuálneho vzdelávania. Táto skutočnosť je nesmierne dôležitá, keďže s vyššou vedomostnou úrovňou a skúsenosťami klinických pracovníkov je tiež možné očakávať lepšie výsledky v liečbe pacientov.

Čo býva najčastejšou prekážkou praktického používania medicíny založenej na dôkazoch? Pravdepodobne to nebude prekvapivé, ale väčšina už aj tak pracovne vyťažených lekárov má najväčšie obavy z časovej náročnosti, ktorú by mali prekonať pri zavádzaní a následnom prevádzkovaní princípov medicíny za-

loženej na dôkazoch vo svojej každodennej praxi. Vyšetrovanie pacientov, vizity, operačné zákroky, starostlivosť o hospitalizovaných pacientov, výskumná činnosť, administratívne úlohy a mnohé ďalšie klinicky viac či menej relevantné činnosti spôsobujú, že ďalší čas i financie minuté navyše pri získavaní rôznych nových zručností, ako je kritické hodnotenie literatúry a triedenie aktuálnych dôkazov môžu byť považované až za zničujúce. Cestou von z tejto dilemy je stať sa erudovanými používateľmi medicíny založenej na dôkazoch využívajúcimi už predspracované dôkazy, ktoré sú ponúkané napríklad v sumárnych prehľadoch. Na druhej strane, k rozsiahlejšiemu uplatneniu a využívaniu medicíny založenej na dôkazoch môže prispieť nielen zvyšovanie počtu a kvality dostupných vedeckých štúdií, ale aj ich kombinovanie s výučbou jej princípov v pregraduálnom i postgraduálnom vzdelávaní.

Kapitola 1

Medicína založená na dôkazoch

Medicínu založenú na dôkazoch môžeme chápať ako prístup ku riešeniu klinických problémov, ktorý vznikol na základe potreby lekárov poskytovať pacientom overené a spoľahlivé liečebné postupy. Od svojho vzniku zaznamenala medicína založená na dôkazoch rôzne, viac či menej formálne definície. Medzi tieto definície patrí aj tá nasledovná.

Medicína založená na dôkazoch je zásadovým, jednoznačným a rozumným použitím najlepších aktuálne dostupných dôkazov pri rozhodovaní o zdravotnej starostlivosti jednotlivých pacientov.

Takáto definícia medicíny založenej na dôkazoch zdôrazňuje predovšetkým význam klinických dôkazov ako takých (výsledkov medicínsky orientovaných výskumných štúdií). Avšak nemenej dôležité sú aj samotné skúsenosti lekára, ktorý berie do úvahy všetky súvislosti nadväzujúce na konkrétne problémy pacienta. Potom by sme mohli použiť nasledovnú definíciu medicíny založenej na dôkazoch.

Medicína založená na dôkazoch zahŕňa kombináciu klinických skúseností a profesionálnej múdrosti s najlepšimi externými dôkazmi na podporu dôležitých rozhodnutí súvisiacich so starostlivosťou o pacienta.

Cieľom tohto systematického medicínskeho prístupu je uvedomiť si existenciu dôkazov podporujúcich špecifický prístup ku riešeniu klinického problému, ich relevantnosť a správnosť, ako aj samotnú silu z nich odvodených záverov a odporúčaní. V zahraničnej literatúre sa taktiež stretávame s pojmom klinická prax založená na dôkazoch (*Evidence-Based Clinical Practice – EBCP*), ktorý presnejšie vystihuje užitočnosť prístupu opierajúceho sa o vedecké dôkazy naprieč rôznymi klinickými disciplínami.

1.1 Pohľad do histórie

Určite nie je prekvapením, že zárodky medicíny založenej na dôkazoch vznikali spoločne s rozvojom medicíny ako takej, a to vždy keď sa lekári pri poskytovaní pomoci svojim pacientom opierali o riešenia, ktoré boli účinné u iných pacientov. Nepochybne, liečenie s podporou výsledkov klinických štúdií a experimentov nie je v klinickej praxi nový pojem.

Informácie o systematizovaní medicíny je možné nájsť napríklad v starovekom Grécku. Hoci sa Hippokratove medicínske princípy dnes považujú za archaické, jeho princíp vzťahu lekár – pacient sa dodržiava dodnes. Grécke lekárske prostredie pozostávalo z protichodných škôl dogmatikov, ktorí verili v lekársku prax založenú na teóriách zdravia a medicíny, a empirikov, ktorí svoje liečebné terapie zakladali na pozorovaní účinkov svojich liekov. Dogmatici prevládali a poskytli základ pre budúci rozvoj medicínskej teórie. Galén vytvoril v Ríme populárne, aj keď nesprávne, anatomické popisy ľudského tela založené predovšetkým na pitve zvierat. V stredoveku sa väčšina ľudí obracala na ľudovú medicínu, zvyčajne vykonávanú staršími liečiteľmi, ktorí liečili pomocou svojich skúseností a miestnymi bylinkami. Výraznejšie zmeny nastali zavedením chemických liekov, štúdiom chémie a realizáciou rozsiahlejších chirurgických zákrokov tými, ktorí sa zaoberali arabskou medicínou.

Abu Bakr Muhammad Ibn Zakariya Al Razi (Rhazes, cca 865-935), perzský filozof, lekár a alchymista opisoval najlepšiu liečebnú prax ako prax, na ktorej sa dohodli odborníci, a ktorá bola podporená experimentmi. Okrem toho patrila medzi prvých vedcov, ktorí rozpoznali potrebu zavedenia porovnávacej (kontrolnej) skupiny v medicínskych štúdiách. Alebo napríklad Abu Ali al-Husayn ibn Abdallah Ibn Sina (Avicenna, cca 970-1037) uviedol zoznam niekoľkých požiadaviek na štúdie hodnotenia nových medikamentov. Tieto požiadavky zahŕňali potrebu testovania liečiva na presne definovanom ochorení, účinok lieku musel byť zrejmý, a to kontinuálne a na mnohých prípadoch, štúdiá sa musela robiť na ľuďoch, keďže testovanie liečiva na zvieratách nemuselo dokazovať nič o jeho účinku na ľudí a pod.

Záujem o medicínu stúpala, a tak vznikali aj potreby vzdelávania budúcich lekárov. Z tejto potreby vznikla aj prvá lekárska škola (*Schola Medica Salernitana*), ktorá bola založená v Salerne v Taliansku a fungovala v období okolo jedenásteho až trinásteho storočia. Nasledujúca renesančná doba viedla aj k revolučným zmenám v teórii medicíny. V pätnástom storočí Vesalius zavrhol Galenove nesprávne anatomické teórie a Paracelsus obhajoval používanie chemikálií namiesto bylinných liekov. V šestnástom storočí vyvinuli Janssen a Galileo

mikroskop a Leeuwenhoek a Hooke ho spopularizovali. V sedemnástom storočí navrhol Harvey teóriu krvného obehu a vedci sa dozvedeli o skutočnom fungovaní ľudského tela. V osemnástom storočí došlo k rozvoju moderných liekov, za ktorými stáli napríklad Withering, Jenner alebo Lind. Počas osemnásteho storočia prechádzali lekárske teórie rýchlymi a chaotickými zmenami. V Škótsku Brown teoretizoval, že zdravie predstavuje konflikt medzi silnými a slabými silami v tele. Liečil nerovnováhu buď ópium alebo alkoholom. Cullen kázal prísne dodržiavať lekársku ortodoxiu tej doby a odporúčal komplexné recepty na liečbu chorôb. Hahnemanna znepokojilo používanie silných chemikálií na liečenie a vyvinul teóriu homeopatie. Benjamin Rush bol zasa silným zástancom púšťania krvi, populárnej terapie tej doby. Aj keď vo vtedajšom období nebolo používané označenie medicína založená na dôkazoch, tieto, ale aj ďalšie historicky dohľadateľné prípady nasvedčujú, že mnohé princípy z minulosti sú stále platné aj v ére súčasnej medicíny založenej na dôkazoch. Rovnako tak mnohé boli zavrhnuté, či nahradené efektívnejšími a modernejšími postupmi.

Termín „medicína založená na dôkazoch“ bol prvýkrát zavedený v roku 1990 v informačnej brožúre určenej pre program internej medicíny na McMasterovej univerzite (Kanada). Avšak, práca, ktorá viedla k jeho vzniku, bola zrejme výsledkom dlhoročného snaženia profesora Davida Sacketta, vtedajšieho vedúceho Oddelenia klinickej epidemiológie a bioštatistiky McMasterovej univerzity, ktorý publikoval sériu článkov v časopise kanadskej medicínskej asociácie už od roku 1981. Jeho séria publikácií predstavovala pre čitateľov akéhosi sprievodcu medicínskou literatúrou, pričom sa v nej článkami venoval samostatne diagnóze, liečbe, prognóze atď. Jeho články poskytovali návody na kritické hodnotenie rôznych typov klinických prác. Je potrebné si uvedomiť, že v tom čase internet neexistoval a informačné technológie ako ich poznáme dnes sa ešte len začínali rozvíjať. Aj preto z pohľadu dnešnej medicíny založenej na dôkazoch v článkoch profesora Davida Sacketta chýbali časti venované problematike vyhľadávania relevantných publikácií.

Revíziou série týchto článkov, ktorá vznikla ako potreba zahrnúť najnovšie poznatky a pokroky v oblasti kritického hodnotenia bola vytvorená séria príručiek pre klinickú prax a klinické rozhodovanie založené na spoľahlivých dôkazoch z klinického výskumu. Na tento účel bola na McMasterovej univerzite vytvorená medzinárodná pracovná skupina pre medicínu založenú na dôkazoch, ktorá vychádzala z toho, že zameranie príručiek určených pre čitateľov je potrebné zmeniť a orientovať na používateľov. Východiskom boli problémy, s ktorými sa stretávajú lekári, a ktorí hľadajú relevantnú literatúru, kriticky ju vyhodnocujú a využívajú informácie vo svojej klinickej praxi. Počas zasad-

nutia vo vyššie uvedenom roku 1990, ktoré sa uskutočnilo na Klinike internej medicíny McMasterovej univerzity bolo jedným z návrhov na pomenovanie takejto klinickej praxe použiť termín „vedecká medicína“, avšak proti tomuto označeniu boli mnohí členovia kliniky i pracovnej skupiny, najmä preto, že to vytváralo dojem, že dovtedajšia prax mala byť nevedecká. Profesor Gordon Guyatt potom navrhol termín „medicína založená na dôkazoch“, ktorý sa ukázal ako vyhovujúci a široko akceptovateľný.

Pomenovanie medicína založená na dôkazoch bolo síce zavedené v deväťdesiatych rokoch dvadsiateho storočia, avšak bolo by nespravodlivé a nesprávne tvrdiť, že filozofické základy medicíny založenej na dôkazoch vznikli až so zavedením tohoto termínu. Tak ako sme to naznačili v úvode tejto kapitoly, je jasné, že základné princípy existujú už od počiatkov lekárskej praxe.

1.2 Koncept medicíny založenej na dôkazoch

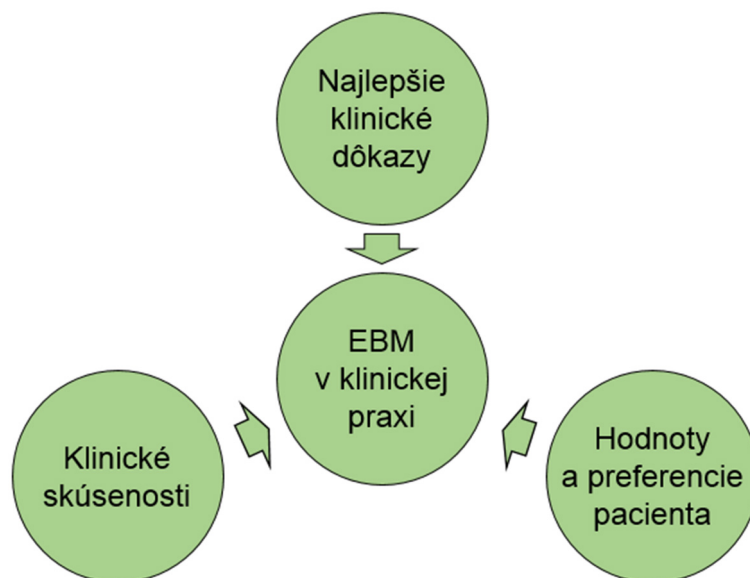
V súčasnej dobe sa od lekárov, či vo všeobecnosti od všetkých medicínskych a zdravotníckych profesionálov stále viac a viac vyžaduje, aby pri rozhodovaní o poskytovanej zdravotnej starostlivosti konkrétnemu pacientovi vybrali najvhodnejšie a najefektívnejšie metódy a postupy, a teda sa predpokladá, že sa budú opierať aj o najlepšie aktuálne dostupné klinické dôkazy. Práve tu sa odhaľuje význam medicíny založenej na dôkazoch, ktorá predstavuje koncept systematického prístupu k riešeniu klinických problémov, integrujúceho najlepšie dostupné vedecké dôkazy s klinickými skúsenosťami a informáciami o zdravotnom stave pacienta.

Výrazné rozšírenie tohoto konceptu nastalo na konci dvadsiateho storočia, kedy sa aj vďaka masívnemu rozšíreniu informačných a komunikačných technológií, okrem iných prínosov zvýšila aj dostupnosť informácií o najnovších vedeckých výskumoch, nových objavoch, či aktuálnych poznatkoch o doteraz nepoznaných ochoreniach.

Praktické využívanie medicíny založenej na dôkazoch v sebe zahŕňa proces samostatného celoživotného vzdelávania, v ktorom starostlivosť o pacientov vytvára potrebu poznania dôležitých informácií o klinických aj ostatných, s poskytovaním zdravotnej starostlivosti súvisiacich problémoch. Toto kontinuálne vzdelávanie je nesmierne dôležité a odráža skutočnosť, že vedecká literatúra sa neustále dopĺňa a mení. Preto, aj medicína založená na dôkazoch poukazuje na skutočnosť, že to, čo je dnes považované za najlepšiu metódu pre prax sa môže už o mesiac alebo o rok zmeniť. Trend byť neustále aktuálny síce nie je ľahkou úlohou, ale so získaním schopností kritického myslenia i hodnotenia dostupných

důkazov získavame aj potenciál zvyšovania kvality poskytovanej zdravotnej starostlivosti.

Vo všeobecnosti je možné povedať, že práca poskytovateľov zdravotnej starostlivosti je orientovaná na zdravotné problémy pacientov a prípadne aj ich rodinných príslušníkov. Pri takejto práci vznikajú mnohé otázky o diagnostike, liečbe, prognózach a pod. Nie vždy sú však odpovede na tieto otázky známe, a vtedy je ich potrebné vyhľadávať. Následné rozhodnutie o spôsobe liečby (prevencie, terapie, diagnostiky atď.) pacienta by nemalo byť postavené výlučne na dostupných dôkazoch, ale ako to z podstaty medicíny založenej na dôkazoch vyplýva, na integrácii kvalitných publikovaných dôkazov s klinickými skúsenosťami lekára a všetkými dostupnými informáciami súvisiacimi so zdravotným stavom pacienta. Tento princíp je znázornený na obrázku 1.1.



Obr. 1.1: Základný koncept prístupu medicíny založenej na dôkazoch.

Medicína založená na dôkazoch si teda vyžaduje zohľadnenie mnohých faktorov, vrátane osobných skúseností, úsudku a zručností ošetrojúceho lekára, zdravotnej histórie pacienta, či jeho preferencií, tak aby mu bola poskytnutá optimálna zdravotná starostlivosť. Vo všeobecnosti však platí, že najdôležitejším prínosom praktického využívania medicíny založenej na dôkazoch má byť zlepšenie kvality zdravotnej starostlivosti a to identifikáciou a presadzovaním postupov, ktoré sú účinné a eliminovaním tých, ktoré sú neúčinné, či dokonca z pohľadu zdravia až škodlivé.

Z toho vyplýva, že medicína založená na dôkazoch prispieva aj k propagácii kritického myslenia. Vyžaduje si, aby efektívnosť klinických zákrokov, presnosť a precíznosť rôznych diagnostických testov, či sila prognostických ukazovateľov

boli preskúmané a ich užitočnosť dokázaná. Od klinických pracovníkov sa pritom očakáva, že sú prístupní hľadaniu a skúšaniu nových, efektívnych a vedecky overených metód, a zároveň že odmietajú metódy, ktoré sú neefektívne alebo dokonca ohrozujú, či zhoršujú zdravotný stav pacienta. Je preto dôležité, aby profesionáli z oblasti zdravotnej starostlivosti rozvíjali svoje odborné zručnosti vrátane schopností vyhľadávať, kriticky hodnotiť a aplikovať rozumné vedecké dôkazy do svojej vlastnej klinickej praxe.

1.3 Prečo využívať prístup založený na dôkazoch?

Prečo využívať prístup založený na dôkazoch? Odpoveď na túto základnú otázku je potrebné hľadať v širších súvislostiach. Určite bude možné identifikovať situácie, kedy nie je potrebné o akýchkoľvek externých dôkazoch uvažovať, a rovnako tak budú situácie, kedy sa bez informácií získaných od skúsenejších odborníkov, alebo zo záverov relevantných vedeckých štúdií nezaobídeme, tak ako sme to načrtli už v úvode tejto učebnice.

Veľmi pravdepodobne bude prvá reakcia každého lekára na medicínu založenú na dôkazoch v zmysle: „*No samozrejme, to je to, čo vždy robím.*“ A v prípade, že je lekár, ktorý takto odpovedá zodpovedný, pracuje na svojom kontinuálnom vzdelávaní systematicky a vždy hľadá to najlepšie riešenie pre svojho pacienta, je jeho odpoveď určite úprimná a veľmi pravdepodobne koreluje s princípmi medicíny založenej na dôkazoch, aj keď on sám nemusí svoju klinickú prax prevádzkovať pod týmto označením, resp. si toho nemusí byť vôbec vedomý. Avšak, môže to byť tiež odpoveď lekára, ktorý sa domnieva, že ako lekár svojim pacientom ponúka najlepšie riešenia, no pritom nemusí vedieť o nových alternatívach, o efektívnejších postupoch a pod. Inou odpoveďou, možno o niečo premyslenejšou a veľmi pravdepodobne úprimnejšou, bude určitý stupeň zmätenia, napríklad „*Čo to skutočne znamená?, Ako sa vlastne robí medicína založená na dôkazoch?, Určite na to nemám dostatok času. Čo som to za lekára, ak moja liečba nie je založená na dôkazoch?*“

Poniektoí skeptici vnímajú medicínu založenú na dôkazoch ako niečo, čo prináša znižovanie úlohy klinickej bystrosti a skúseností, pretože sa obávajú, že sa stráca schopnosť ich samostatného rozhodovania. Tu je potrebné zdôrazniť, že je to nepochopenie základného princípu medicíny založenej na dôkazoch, pretože tá ani nevylučuje životne dôležitú úlohu, ktorú zohrávajú skúsenosti lekára, a už vôbec nepodporuje nahradenie zdravého klinického úsudku. Naopak, praktické využívanie medicíny založenej na dôkazoch znamená integráciu individuálnych klinických odborných skúseností a poznatkov s najlepšími do-

stupnými externými klinickými dôkazmi zo systematického výskumu. Medicína založená na dôkazoch rešpektuje klinické zručnosti a zároveň zdôrazňuje potrebu rozvíjať nové zručnosti v informačnom manažmente. Od zdravotníckych pracovníkov, či už ide o lekárov, zdravotné sestry, farmaceutov alebo iných pracovníkov pôsobiacich v systéme poskytovania zdravotnej starostlivosti, sa teda vyžadujú základné poznatky o vyhľadávaní, hodnotení a aplikácii najužitočnejších informácií v súlade s preferenciami pacientov.

Hoci nové dôkazy potrebujeme na dennej báze, väčšinou sa nám ich nepodarí získať. Výsledkom je, že naše aktuálne poznatky a v konečnom dôsledku aj náš klinický výkon sa časom zhoršujú. Pokus o prekonanie takejto klinickej nesúrodosti len prostredníctvom tradičných programov kontinuálneho medicínskeho vzdelávania spravidla nepostačuje a nezlepšuje našu klinickú výkonnosť. Tu sa ukazuje, že kombinácia prístup ku klinickému učeniu s podporou medicíny založenej na dôkazoch je účinná, a napomáha udržiavať kontakt s aktuálnymi informáciami.

Predpoklad medicíny založenej na dôkazoch je teda jednoduchý, a síce, že excelentnosť v starostlivosti o pacienta koreluje s využívaním v súčasnosti najlepších dostupných dôkazov, a že lekári potrebujú jedinečný súbor zručností, ktorý nie je súčasťou tradičného medicínskeho vzdelávania, aby vedeli k takýmto informáciám pristupovať a efektívne ich využívať.

Sumárne je možné povedať, že medzi hlavné výhody pre zdravotníckeho pracovníka využívajúceho medicínu založenú na dôkazoch a jej prístup, okrem iného patrí aj to, že odborník:

- nadobúda schopnosť získavať aktuálne informácie,
- je schopný samostatne posudzovať klinické dôkazy,
- využíva interaktívnu formu kontinuálneho medicínskeho vzdelávania.

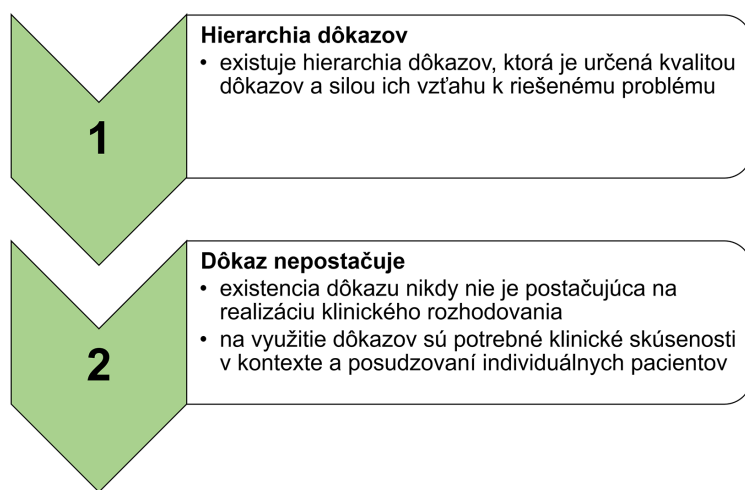
Z uvedeného vyplýva, že medicínu založenú na dôkazoch možno považovať za kombináciu troch zručností, prostredníctvom ktorých si odborníci uvedomujú kritickú analýzu a následné uplatňovanie najlepších dostupných dôkazov zo zdrojov medicínskeho výskumu v starostlivosti o konkrétnych pacientov. Prvou zručnosťou teda býva tzv. informačné majstrovstvo, t. j. schopnosť prehľadávania medicínskej literatúry čo najefektívnejším spôsobom a s cieľom nájsť tie najlepšie dostupné dôkazy. Druhou nesmierne dôležitou zručnosťou je schopnosť samostatného kritického hodnotenia dostupnej literatúry. Táto schopnosť výrazne napomáha ďalšiemu rozvoju kritického myslenia o samotnom obsahu medicínskej literatúry. Nakoniec sa výsledky nájdených informácií a ich kritického hodnotenia musia uplatniť v starostlivosti o pacienta, a to v procese pre-

nosu vedomostí do praxe, ktorý predstavuje tretiu dôležitú zručnosť odborníka. Treba si však znova uvedomiť, že uplatňovanie výsledkov výskumu v praxi je zmesou dostupných dôkazov, preferencií pacienta, konkrétnej klinickej situácie i klinických skúsenosti profesionálne pôsobiaceho pracovníka.

1.4 Základné princípy medicíny založenej na dôkazoch

Hlavným cieľom medicíny založenej na dôkazoch je dosiahnuť zlepšenie zdravia občanov prostredníctvom rozhodnutí, ktoré zvýšia kvalitu a eventuálne aj dĺžku ich života v kontexte lepšieho zdravotného stavu. Jednotlivé rozhodnutia sa môžu týkať verejného zdravia, všeobecnej zdravotnej starostlivosti, ústavnej starostlivosti, ošetrovateľskej starostlivosti, alebo aj samotnej zdravotnej politiky na národnej či nadnárodnej úrovni.

Dosahovanie tohoto cieľa je náročným a komplexným procesom, v ktorom vystupuje mnoho priamych i nepriamych faktorov. Medicína založená na dôkazoch sa snaží k týmto faktorom aktívne prispievať, a to svojimi pozitívnymi výsledkami a dopadmi na cieľovú skupinu, ktorou sú pacienti s rôznymi ochoreniami, ale aj bežní občania, ktorí profitujú vďaka prevencii i včasnej diagnostike. Aj preto je nevyhnutné, aby si každý, kto uplatňuje medicínu založenú na dôkazoch v praxi uvedomoval aj jej dva základné princípy.



Obr. 1.2: Základné princípy medicíny založenej na dôkazoch.

Prvým princípom medicíny založenej na dôkazoch je, že existuje **hierarchia dôkazov**. Tá nám hovorí o tom, že dôkazy, ktoré sú dostupné pri akomkoľvek klinickom rozhodovaní možno usporiadať podľa ich sily, spravidla odvodené na základe odborne a vedecky správne realizovaného výskumu a pravdepodobnosti minimálnych, resp. žiadnych chýb. Napríklad pri rozhodovaní o liečbe môžu

byť najsilnejším dôkazom meta-analýzy kvalitných veľkých randomizovaných štúdií, po ktorých nasledujú veľké multicentrické randomizované štúdie, potom meta-analýzy dobre vykonaných malých randomizovaných štúdií, samostatné randomizované štúdie, pozorovacie štúdie, klinické skúsenosti alebo základný vedecký výskum.

Druhým základným princípom medicíny založenej na dôkazoch je, že **samotný dôkaz nepostačuje**. Vychádzame z toho, že existencia dôkazu ešte neznamená vhodnosť jeho použitia u konkrétného prípadu, a teda dôkaz nikdy nemôže postačovať na rozhodovanie. Dôkaz musí byť najprv podrobený hodnoteniu, a v prípade vhodnosti následne integrovaný s klinickými skúsenosťami, odbornosťou a očakávaniami a charakteristikami pacienta. Tento princíp nás zároveň vedie k úvahám o komponentoch medicíny založenej na dôkazoch. Z doterajších úvah je zrejmé, že to budú dôkaz, odbornosť osôb s rozhodovacou právomocou a očakávania a hodnoty pacientov.

1.5 Podpora klinického rozhodovania

V predchádzajúcich častiach sme odhalili pozadie a zmysel medicíny založenej na dôkazoch, pričom dôležitú úlohu zohrávala aj oblasť podpory klinického rozhodovania. Tak ako to už tiež bolo naznačené, môžeme sa pýtať, či zodpovedné rozhodovanie lekári nerobili a nerobia stále? Určite áno, keďže okrem vedeckých dôkazov existuje aj množstvo iných zdrojov informácií pre klinické rozhodovanie, resp. jeho podporu.

K historicky najprirodzenejším pozadiam medicínskeho rozhodovania a zároveň aj zdrojom dôležitých medicínsky relevantných informácií pre stanovenie ďalších postupov terapie nepochybne patria fyziologické a patofyziologické charakteristiky. V niektorých prípadoch je ich možné riešiť medikamentózne, kým v iných zasa operačne. Na základe fyziologických či patofyziologických dôvodov, sa v mnohých podobných prípadoch postupuje rovnako, pričom sú očakávané približne rovnaké účinky na pacienta i na celkové výsledky liečby. Historicky však bolo dokumentovaných mnoho prípadov, kedy len fyziologicky rozumné rozhodnutia nestačili, a na potvrdenie prínosu, alebo naopak prípadných rizík, bolo potrebné realizovať náležité klinické štúdie.

Iným, veľmi často využívaným zdrojom informácií pre klinické rozhodovanie je využívanie rád, zvyčajne od starších, skúsenejších kolegov alebo od lekárom známym odborníkov. V prevažnej miere sa jedná o nedoceniteľný zdroj kombinácie odborných informácií a skúseností, ktoré rozhodnutia o liečbe utvrdia, prípadne upozornia na problematické oblasti. No aj rady odborníkov bez refe-

rencie na primerané vyhľadávanie a hodnotenie existujúcich dôkazov môžu byť niekedy nesprávne.

Ranným štádiom zoznamovania sa s medicínou prechádzajú všetci študenti lekárskeho i zdravotníckeho odboru, pričom hlavným zdrojom informácií pre nich bývajú učebnice a odborná literatúra. Ako si ukážeme neskôr, tieto sú vhodným zdrojom na zodpovedanie mnohých základných otázok. No aj absolventi a lekári s praxou sa často pri rozhodovaní o použití vhodnej intervencie pozerajú do učebníc alebo prehľadových článkov. Tu si taktiež treba všímať historické súvislosti i obdobie vzniku takejto literatúry. Nie je totiž žiadnym prekvapením, že aj tá najkvalitnejšia učebnica od renomovaného odborníka zastaráva a určite neposkytuje informácie o liekoch, postupoch, metódach a pod., ktoré boli objavené, resp. zavedené po jej vydaní. Rovnako tak je potrebné pristupovať k mnohým prehľadovým článkom, ktoré je potrebné konfrontovať s aktuálnou literatúrou publikovanou v danej oblasti.

Možnosti klinického rozhodovania sú často doprevádzané aj rôznymi tvrdeniami výrobcov liečiv, alebo aj zdravotníckych pomôcok. Mnoho lekárov sa tak napríklad dostáva do pozície, že používa intervenciu len na základe informácií od farmaceutických spoločností. Takéto informácie môžu byť v niektorých situáciách platné a overené, kým v iných situáciách môžu byť neúčinné, a v tom horšom prípade až škodlivé, či život pacienta ohrozujúce.

Uviedli sme niekoľko príkladov, kedy je možné klinické rozhodovanie podporiť informáciami z rôznych zdrojov. Každý z nich prináša tak pozitívne, ako aj potenciálne rizikové stránky. Preto je vhodné v procese rozhodovania informácie porovnávať a vyhodnocovať mieru ich spoľahlivosti. Určite nechceme tvrdiť, že informácie založené výlučne na patofyziologických dôvodoch, radách odborníkov, učebniciach a odborných článkoch alebo informáciách farmaceutických spoločností sú vždy chybné. Rovnako tak nie je rozumné sa domnievať, že závery a odporúčania, ktoré sú výsledkom klinických výskumov alebo metaanalýz sa nemôžu mýliť. V medicíne založenej na dôkazoch však vychádzame z toho, že ak sú fyziologické zdôvodnenia alebo rady odborníkov podporené klinickými dôkazmi, potom pravdepodobnosť, že takéto rozhodnutia budú nesprávne je nižšia, ako keď podložené dôkazmi nie sú. V týchto úvahách by sme mohli nájsť aj odpoveď na otázku: *Čo je vlastne nové v medicíne založenej na dôkazoch?* Sú to nové nástroje a techniky k prístupu, hodnoteniu a vyjadreniu vedeckých dôkazov, ktoré robia proces používania dôkazov a podpory rozhodovania systematickejšým a dôslednejším.

Kapitola 2

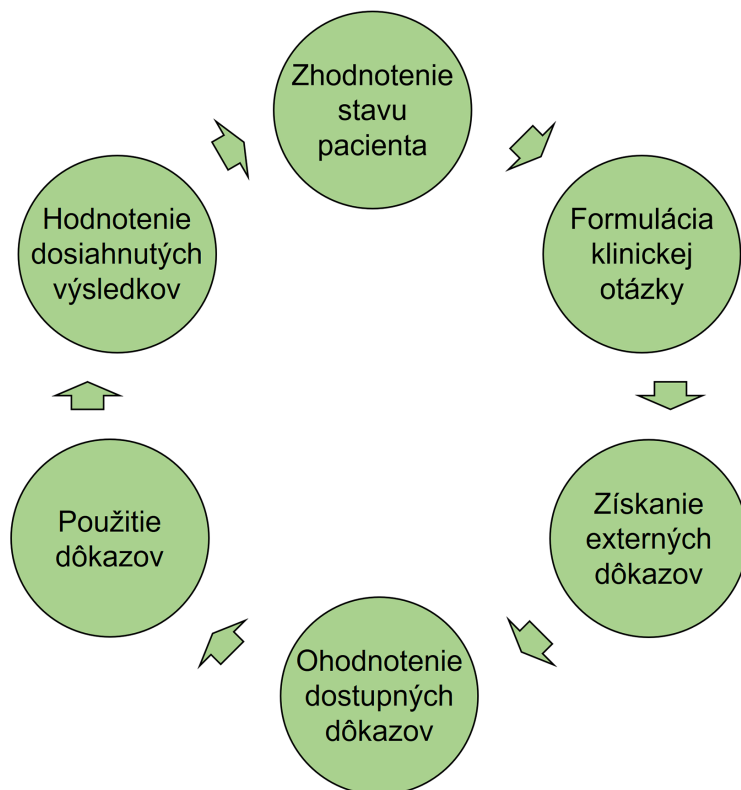
Všeobecný postup využívania medicíny založenej na dôkazoch v praxi

Veľmi dôležitým dôvodom využívania medicíny založenej na dôkazoch v klinickej praxi je zlepšovanie kvality poskytovanej zdravotnej starostlivosti, a to najmä identifikovaním, propagovaním a podporou praktík, ktoré skutočne fungujú, a taktiež identifikovaním a eliminovaním tých, ktoré sú neúčinné. Niet pochyb o tom, že snahou medicíny založenej na dôkazoch je podpora kritického myslenia, pričom sa vyžaduje napríklad aj to, aby účinnosť klinických intervencií, presnosť diagnostických testov, sila prognostických ukazovateľov atď., boli podrobne preskúmané, a aby ich užitočnosť a použiteľnosť bola potvrdená. Zároveň si od lekárov vyžaduje, aby boli otvorení novým riešeniam, aby vyhľadávali a skúšali nové metódy, ktorých účinnosť už bola vedecky overená, a taktiež aby upúšťali od postupov, ktoré nie sú pre pacienta prospešné. Rovnako dôležité je, aby si zdravotnícki pracovníci rozvíjali kľúčové zručnosti medicíny založenej na dôkazoch kontinuálne, vrátane schopnosti nájsť, kriticky zhodnotiť a začleniť platné vedecké dôkazy do vlastnej praxe.

2.1 Model praktickej aplikácie medicíny založenej na dôkazoch

V závislosti od úrovne granularity jednotlivých krokov aplikovaných pri praktizovaní princípov medicíny založenej na dôkazoch je možné v zahraničnej literatúre nájsť modely označované ako 4A, alebo ako 5A. Tieto skratky bývajú odvodené od začiatočných písmen označujúcich jednotlivé kroky praktického uplatnenia medicíny založenej na dôkazoch pri riešení konkrétneho problému konkrétneho pacienta. V prípade 4A to býva *Ask - Acquire - Assess - Apply*.

V prípade označenia 5A je to model postupnosti krokov *Ask - Acquire - Appraise - Apply - Asses*. Ako rozumný a všeobecne akceptovateľný postup môžeme odvodiť ten, ktorý je znázornený na obrázku 2.1.



Obr. 2.1: Všeobecný model postupnosti krokov aplikácie medicíny založenej na dôkazoch.

Postupnosť krokov, v rámci ktorých medicínski a zdravotnícki profesionáli aplikujú správne a kompletne informácie do procesov rozhodovania zahŕňa:

1. Zhodnotenie stavu pacienta (*Assess the patient*)
Začíname pacientom, ktorého klinický problém chceme riešiť. Získavame všetky dostupné informácie, ktoré ovplyvnia naše rozhodovanie i všetky nasledujúce kroky v starostlivosti o pacienta.
2. Formulácia otázky (*Ask the question*)
Na základe údajov pacienta, jeho histórie a charakteru jeho aktuálneho zdravotného problému zostavíme správne formulovanú klinickú otázku, t. j. otázku odvodenú z konkrétneho prípadu.
3. Získanie dôkazov (*Acquire the evidence*)
Vyberáme a prehľadávame relevantné informačné zdroje medicíny založenej na dôkazoch s cieľom zodpovedania klinickej otázky.
4. Ohodnotenie dôkazov (*Appraise the evidence*)
Vyhodnotíme kvalitu a relevantnosť dôkazov, ich platnosť, resp. blízkosť

k pravde, a samozrejme aj prípadnú použiteľnosť v riešení konkrétneho prípadu, či širšie súvislosti v spojení s užitočnosťou v klinickej praxi.

5. Použitie dôkazov (*Apply the evidence*)

Vrátime sa k pacientovi, integrujeme získané dôkazy s klinickými skúsenosťami a problémami pacienta a aplikujeme ich v praxi.

6. Zhodnotenie výsledku (*Self-evaluation*)

Ohodnotíme dopad zvolenej a aplikovanej intervencie, ako aj celkový progres v stave pacienta a v závislosti od aktuálneho stavu rozhodneme o ďalšom postupe.

2.2 Prínosy a obmedzenia

Vo všeobecnosti by sme mohli vyššie uvedený model postupnosti krokov realizácie medicíny založenej na dôkazoch považovať za zrozumiteľný a jednoduchý. No je potrebné si uvedomiť, že za každým realizovaným krokom stojí množstvo vedomostí, skúseností i schopností aplikovať všetky dostupné informácie na konkrétny prípad. Medicína založená na dôkazoch totiž vždy začína a končí pacientom, ktorý je stredobodom záujmu, a v ktorého prospech je potrebné zvažovať aj tie najmenšie detaily, ktoré sa objavujú v každom jednom z realizovaných krokov. Až pri ich praktickej realizácii totiž zistíme, ako náročné i zodpovedné je robiť správne rozhodnutia, ktoré sú integrované do manažmentu pacienta po tom, ako boli dôkladne zvážené všetky dostupné možnosti, ich pozitíva a negatíva, ako aj užitočnosť a použiteľnosť v konkrétnom prípade.

Tak ako sme to už uviedli, a ako to už vieme, praktické využívanie medicíny založenej na dôkazoch predstavuje logickú postupnosť po sebe nasledujúcich krokov. No v prípade, že sa v niektorom z nich objavia nové súvislosti, nie je ničím výnimočným, ba naopak je to priam žiadúce, aby boli jednotlivé informácie opakovane prehodnocované, a aby sme sa v prípade potreby znova vrátili k predošlým krokom, prípadne cyklus aplikácie krokov medicíny založenej na dôkazoch opakovali. Vychádzame pritom z toho, že pacient môže zareagovať na zvolenú intervenciu inak než väčšina pacientov s podobnými problémami, alebo sa problém po čase objaví znova.

Začína sa teda vyšetrením zdravotného stavu pacienta a získaním všetkých dostupných informácií, ktoré môžu mať vplyv na jeho aktuálne zdravotné problémy. Nasleduje formulácia klinickej otázky, ktorej zodpovedanie má priniesť najlepší spôsob riešenia daného problému. V závislosti od závažnosti problému a skúseností zdravotníckeho pracovníka, sú odpovede vyhľadávané v dostupných informačných zdrojoch. Získané informácie vo forme dôkazov, či výstupov

rôznych vedeckých štúdií sú vyhodnocované s ohľadom na ich platnosť, kvalitu a použiteľnosť. Najlepšie dôkazy sú následne integrované do starostlivosti o pacienta a teda do praktického riešenia jeho zdravotného problému. Aby bolo možné posúdiť správnosť rozhodnutí, nasleduje kontinuálny proces monitorovania stavu pacienta a vyhodnotenie úspešnosti, či neúspešnosti poskytnutej zdravotnej starostlivosti.

Kontinuálna analýza a následné používanie aktuálne dostupných informácií vychádza z potreby vyhľadávania, hodnotenia, overovania a uistenia sa, že dostupné vedecké dôkazy sú aktualizované. Každý lekár sa pritom snaží poskytnúť pacientom čo najlepšiu starostlivosť. Avšak, vzhľadom na množstvo dostupných výskumných informácií nie je vždy možné udržiavať krok so súčasným vývojom, alebo ho preniesť do klinickej praxe. Často je potrebné sa spoliehať aj na publikované vedecké práce, ktoré nie sú vždy prispôbobe konkrétnym potrebám lekára a jeho pacienta.

V každom prípade, námaha a úsilie investované do zvládnutia vyriešenia jedného prípadu sa vrátia v podobe profesionálneho rastu lekára a erudovanosti jeho rozhodnutí pri riešení toho ďalšieho. Ak sa teda zamyslíme nad prínosmi praktickej aplikácie medicíny založenej na dôkazoch, mohli by sme medzi nimi identifikovať nasledovné, prípadne aj ďalšie výhody.

- Prostredníctvom medicíny založenej na dôkazoch zdravotnícki pracovníci pravidelne aktualizujú svoju vedomostnú základňu.
- Medicína založená na dôkazoch prispieva k zlepšovaniu chápania podstaty, princípov a metód vedeckého výskumu.
- Medicína založená na dôkazoch zvyšuje dôveru pri zvládaní bežných i náročných klinických situácií.
- Praktické využívanie medicíny založenej na dôkazoch zlepšuje počítačovú gramotnosť a zručnosti pri vyhľadávaní klinicky relevantných informácií.
- Medicína založená na dôkazoch umožňuje tímové riešenie problémov a problémovo orientované vzdelávanie.
- Mladí absolventi a začínajúci lekári môžu prispieť k riešeniu problémov pacienta rovnako ako skúsení odborníci.
- Medicína založená na dôkazoch umožňuje využívať efektívne finančné zdroje vynakladané na liečbu pacienta.

- Medicína založená na dôkazoch umožňuje lepšiu komunikáciu s pacientom o dôvodoch a výbere konkrétnej liečby.
- Medicína založená na dôkazoch zlepšuje návyky čítať s porozumením a vyberať z prečítaných vedeckých prác požadované súvislosti.
- Medicína založená na dôkazoch vedie zdravotníckych pracovníkov k neustálemu kladeniu si rôznych cielených otázok a hľadaniu odpovedí, napríklad: *Čo lepšie ešte existuje?*
- Pôsobením medicíny založenej na dôkazoch a jej výstupov je možné upúšťať od neefektívnych a nehospodárnych praktík.
- Medicína založená na dôkazoch predpokladá, že lekári majú neustále aktuálne informácie, a preto im umožňuje rozširovať obzor ich vedomostí.
- Medicína založená na dôkazoch približuje pacientom procesy rozhodovania a prispieva k zlepšovaniu komunikácie lekár - pacient.

Medicína založená na dôkazoch, ak je chápaná a využívaná správne, má tiež tvoriť súčasť zložitého a mnohostranného procesu zabezpečovania klinickej efektivity, ktorého hlavnými prvkami sú:

- vytváranie dôkazov prostredníctvom výskumu a vedeckých recenzií,
- vypracovanie a šírenie klinických návodov a usmernení založených na dôkazoch,
- implementáciu nákladovo efektívnych a na dôkazoch založených postupov prostredníctvom vzdelávania a riadenia súvisiacich zmien,
- klinický audit v zmysle hodnotenia súladu dohodnutých praktických usmernení s dosiahnutými výsledkami pacientov.

Samozrejme, využívanie princípov a postupov medicíny založenej na dôkazoch vytvára aj mnoho otázok a v mnohých vyvoláva istý stupeň skepticizmu. Ten z časti pramení z nedostatku informácií a nepochopenia základnej podstaty medicíny založenej na dôkazoch, ale tiež aj z neochoty vystúpiť zo svojich zaužívaných stereotypov. Každopádne, medicína založená na dôkazoch nie je žiadnou kuchárskou knihou medicíny, a prirodzene má aj svoje obmedzenia. Medzi niektoré často uvádzané nevýhody, či otázky o skutočnom prínose by sme mohli zaradiť tie nasledovné.

- Schopnosť naučiť sa nové metódy a uviesť ich do reálnej praxe si vyžaduje vynaloženie istého časového úsilia.
- Ak sa má realizovať vedecký výskum, alebo ak sa majú zavádzať nové postupy, či nové vybavenie do praxe, vyžaduje si to finančné náklady spojené s ich nákupom alebo údržbou.
- Mnohé informačné zdroje a elektronické databázy, ako napríklad Medline a ďalšie nie sú vždy úplné.
- Ako vyvažovať náklady a kvalitu v systéme zdravotnej starostlivosti?
- Kde by sa mali investovať finančné prostriedky, aby sa zlepšila zdravotná starostlivosť nákladovo efektívnym spôsobom?
- Ako zapojíme pacientov a zabezpečíme ich väčšiu zodpovednosť za starostlivosť o ich zdravie?
- Ako udržíme a zvýšime profesionálnu integritu ošetrovateľských profesií?
- Ako znížime priepasť medzi znalosťami a praxou?

Zodpovedanie takýchto a podobných otázok nie je jednoduché, keďže okrem medicínskej stránky súvisí napríklad aj so spoločenskými, či ekonomickými ukazovateľmi. Praktizovanie medicíny založenej na dôkazoch v kombinácii so skúsenosťami pracovníkov v rezorte zdravotníctva však môže byť vhodným východiskovým bodom.

2.3 Mylné predstavy o medicíne založenej na dôkazoch

V súvislosti s praktickým využívaním medicíny založenej na dôkazoch sa objavujú rôzne interpretácie, ktoré majú buď prehnané očakávania, alebo naopak, považujú medicínu založenú na dôkazoch za niečo, čím v skutočnosti nie je. Medzi príklady takýchto mylných predstáv môžeme uviesť nasledovné.

- Klinická expertíza sa v medicíne založenej na dôkazoch ignoruje. Jedným z troch kľúčových prvkov medicíny založenej na dôkazoch je uplatňovanie vedomostí a zručností ošetrojúceho lekára, a preto nemôže byť nič ďalej od pravdy, ako to, čo naznačuje toto mylné tvrdenie. Bez odborných znalostí a praktických, spravidla dlhoročných skúseností nemôže začať ani len prvý krok ohodnotenia stavu pacienta a následná formulácia zodpovedateľnej klinickej otázky. Taktiež, špecifikácia klinicky významných výsledkov si

vyžaduje určitý stupeň klinickej odbornosti. Podobne je to pri hodnotení zlatého štandardu v diagnostike, určovaní prognostických faktorov, alebo robení záverov z rôznych analýz. V akejkolvek terapii je odborný úsudok nevyhnutný. Aj preto medicína založená na dôkazoch namiesto ignorovania kladie dôraz na integráciu klinickej odbornosti a skúseností s dostupnými externými dôkazmi.

- Pacient musí čakať, kým lekár vyhľadá a ohodnotí aktuálne dostupné dôkazy. Tento argument sa často objavuje u kritikov medicíny založenej na dôkazoch, ktorí zvyknú uvádzať urgentné prípady, ktoré nemôžu čakať na rozhodnutie a intervenciu, pokiaľ lekár vyhľadá dostupné dôkazy. Ale to je samozrejme typická mylná predstava. Urgentné prípady a naliehavé rozhodnutia musia byť urobené na základe toho, čo lekár vie, alebo čo získa od iných kolegov, ktorí sa podieľajú na starostlivosti o takéhoto pacienta. Ak však lekár má klinickú otázku, o ktorej dôkaze si nie je istý, môže uplatniť postup využívania medicíny založenej na dôkazoch vždy, keď mu to čas dovoľí. Po oboznámení sa s novými dôkazmi môže svoje predošlé rozhodnutie korigovať, resp. zmeniť. Očakáva sa, že lekári budú priebežne získavať aktuálne informácie o dôkazoch, ktoré sa týkajú nimi bežne riešených stavov, obzvlášť v urgentných situáciách, kedy nebudú musieť prechádzať procesom medicíny založenej na dôkazoch, zatiaľ čo pacient na urgentnom príjme by mal čakať na rozhodnutie.
- Len randomizované štúdie alebo meta-analýzy sú považované za významné a použiteľné dôkazy. Veľká časť kritiky proti medicíne založenej na dôkazoch býva kritika, že len randomizované štúdie a meta-analýzy sa počítajú medzi relevantné dôkazy. To však tiež samozrejme nie je pravda. V medicíne založenej na dôkazoch sú využívané všetky typy štúdií, ktoré prinášajú overené vedecké dôkazy. Tie môžu byť nachádzané tak v klinických skúsenostiach, štúdiách založených na pozorovaniach, základnom výskume, ako aj v laboratórnych štúdiách, či štúdiách na zvieratách. Medicína založená na dôkazoch tvrdí, že sa líši sila dôkazov vo vzťahu k ich platnosti, klinickej použiteľnosti, či primeranosti pomeru prínosov a rizík. Randomizované dôkazy sú v tomto kontexte často silnejšie ako iné druhy dôkazov, no klinická skúsenosť môže byť neraz dominantným faktorom pri rozhodovaní. Existuje mnoho ochorení, pre ktoré sú nerandomizované dôkazy najpriateľnejšou úrovňou dôkazov a nikto pri nich nikdy nežiadal o randomizované štúdie.

- Medicína založená na dôkazoch je metódou medicínskeho výskumu. Často sa stáva, že záujemcovia o medicínu založenú na dôkazoch očakávajú, že sa budú zaoberať štúdiom metód klinického výskumu. Toto býva tiež mylnou predstavou, keďže medicína založená na dôkazoch je určená používateľom výstupov vedeckého výskumu. Schopnosť realizovať rôzne výskumné úlohy si vyžaduje oveľa väčšie a aktívnejšie zapojenie, a tiež detailnejšie znalosti, ktoré bývajú predmetom štúdia iných oblastí. Ak sú záujemcovia o medicínu založenú na dôkazoch účastníkmi školení, či seminárov venovaných problematike medicíny založenej na dôkazoch, ktoré spravidla trvajú len niekoľko dní, tak potom sú takéto aktivity zamerané skôr na pochopenie jej hlavnej podstaty a princípov. Často sú iniciované schopnosti samostatne kriticky zhodnotiť literatúru, ale táto zručnosť sa musí kontinuálne a dlhodobo rozvíjať. Medicína založená na dôkazoch má teda za cieľ podporiť u odborníkov schopnosť stať sa informovanejšími používateľmi medicínskeho výskumu.

Kapitola 3

Klinické otázky

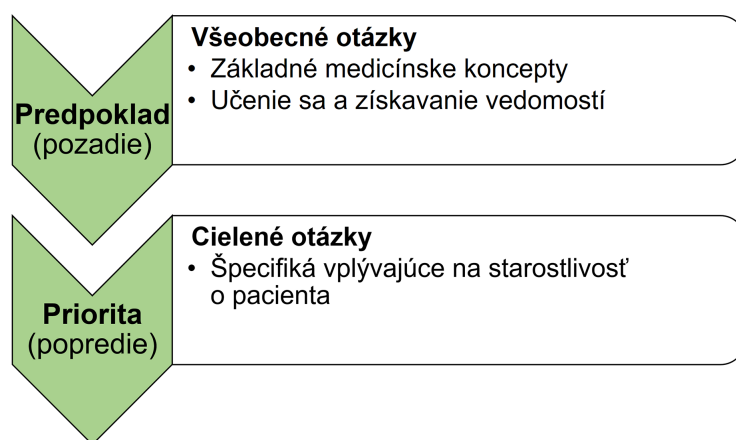
Praktickí lekári riešiaci rôzne klinické problémy sú počas práce s pacientom často konfrontovaní s množstvom otázok, ktoré sa objavujú v súvislosti s aktuálnym prípadom, alebo prichádzajú priamo od samotných pacientov zaujímajúcich sa o svoje zdravie, resp. o zdravie svojich príbuzných. Veľmi pravdepodobne mnoho základných, i časť klinických otázok býva zodpovedaných intuitívne a bez prípadných pochybností, no nezriedka stoja aj pred dilemou, ako čo najlepšie odpovedať na cielené klinické otázky, týkajúce sa špecifických problémov, či raritných prípadov. Otázky môžu tiež prichádzať od iných strán, ktoré sú zapojené do poskytovania zdravotnej starostlivosti.

Aby bolo možné vyhľadávať dôkazy týkajúce sa konkrétneho klinického problému, musí byť sformulovaná aj správna klinická otázka, na ktorú možno odpovedať prostredníctvom zdrojov vedecky overených informácií. Napriek tomu, že to môže vyzeráť jednoducho, nie vždy je tomu tak. Potom zisťujeme, že transformácia klinického problému do zodpovedateľnej otázky môže predstavovať jeden z najzložitejších krokov v praktickom využívaní medicíny založenej na dôkazoch. Už samotné riešenie situácie pacienta s konkrétnym zdravotným problémom môže priniesť rôzne otázky, na ktoré by sme chceli poznať odpovede. Mnoho z týchto otázok býva zvyčajne neštruktúrovaných a komplexných, pričom vôbec nemusia byť jednoznačné. Praktické využívanie medicíny založenej na dôkazoch by preto malo začať dobre formulovanou klinickou otázkou. Na to však taktiež potrebujeme skúsenosti, ktoré nám umožnia efektívnu konverziu našich informačných potrieb do zodpovedateľných otázok.

3.1 Všeobecné a cielené otázky

Správne klinické otázky by mali byť jasné, priamo zamerané na riešený problém a zodpovedateľné prehľadávaním vhodnej medicínskej literatúry. Avšak, v sú-

vislosti s problémom pacienta je možné riešiť množstvo rôznorodých otázok, ktoré sa môžu týkať napríklad anatómie, fyziológie, patológie, epidemiológie, diagnózy, liečby, farmakológie a mnohých ďalších oblastí. Potom otázky, ktoré sa vynárajú v klinickej praxi je možné vo všeobecnosti rozdeliť do dvoch základných skupín, tak ako je to znázornené na obrázku 3.1.



Obr. 3.1: Základné rozdelenie klinických otázok.

Klinické otázky podľa obrázka 3.1 rozdeľujeme na:

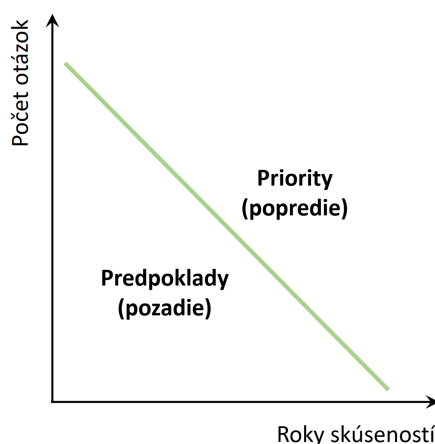
- **Všeobecné otázky** – sú to otázky, ktoré už boli zodpovedané v minulosti a aktuálne sú bežnou súčasťou medicíny a jej postupov. Odpovede na tieto otázky zvyčajne nachádzame v lekárskych učebniciach a odbornej medicínskej literatúre. Študent si musí uvedomovať, že odpovede na tieto otázky sú základom medicíny a má z nich vychádzať aj základné medicínske poznanie. Niektoré odpovede však môžu byť nepresné (s ohľadom na charakter otázky), príliš všeobecné pre riešenie konkrétneho problému pacienta, alebo aj nezaložené na žiadnych dôveryhodných dôkazoch, keďže neboli súčasťou žiadnych vedeckých výskumných úloh, či experimentov. Typické všeobecné (základné) otázky súvisia s predpokladmi riešenia problému pacienta a týkajú sa prevažne povahy ochorenia, obvyklej príčiny ochorenia, diagnózy, spôsobov liečby chorôb, všeobecne manažmentu pacienta a pod.
- **Cielené otázky** – sú otázky, ktoré vystupujú v popredí riešeného problému a také, ktoré sa zvyčajne nachádzajú na vrchole súčasnej medicíny. Patria sem otázky o najnovších terapeutických postupoch, diagnostických testoch a ich presnej interpretácii, rizikách a prínosoch konkrétnej liečby, súčasných teóriách o príčinnej súvislosti chorôb a pod. Toto sú otázky, ktoré sú jadrom praxe medicíny založenej na dôkazoch, a ich štruktúra je koncipovaná tak, aby umožnila čo najjednoduchšie vyhľadanie dôkazov.

Príklad rozdielov medzi týmito dvoma skupinami otázok je uvedený v tabuľke 3.1.

Tabuľka 3.1: Rozdiely medzi všeobecnými a cielenými otázkami.

	Všeobecné	Cielené
Činnosti, s ktorými súvisí:	poznanie základných vied ako sú napríklad anatómia, histológia, fyziológia, patofyziológia a pod.	starostlivosť o pacientov, často zameraná na individuálneho pacienta
Kto formuluje otázku a hľadá odpoveď?	Väčšinou študenti.	Väčšinou skúsení lekári.
Príklad 1: Diagnostika počiatočného štádia tehotenstva.	Aké sú klinické príznaky a dostupné testy na diagnostiku počiatočného štádia tehotenstva?	Aká je senzitivita a špecificita ultrazvuku v diagnostike počiatočného štádia tehotenstva?
Príklad 2: Liečba Guillain-Barrého syndrómu (GBS)	Aké sú dostupné možnosti liečby GBS?	Aké sú riziká a prínosy steroidov pri liečbe GBS, konkrétne u tohto pacienta?
Príklad 3: Prognóza pri GBS.	Aké sú prognostické faktory pri GBS?	Aká je prognóza tohto pacienta s GBS?

Určenie toho, či daná otázka súvisí s predpokladmi alebo prioritami riešenia konkrétneho klinického problému je závislé od úrovne skúseností klinického pracovníka. Skúsený klinický pracovník má zvyčajne veľmi málo s predpokladmi o ochorení súvisiacich otázok, ktoré potrebuje preskúmať. Naopak, „nováčik“ má veľa nezodpovedaných otázok, ktoré sú hlavne predpokladom pre riešenie problému. Túto súvislosť je možné znázorniť aj graficky, napríklad tak ako je to uvedené na obrázku 3.2.



Obr. 3.2: Vzťah medzi všeobecnými otázkami (predpoklady) a cielenými otázkami (priority) a skúsenosťami lekára.

Je zrejmé, že množstvo a typ otázok budú prípad od prípadu rôzne. Kedy potrebuje lekár získať najaktuálnejšie dôkazy? Ako často je potrebný prístup k medicíne založenej na dôkazoch pre bežného praktického lekára? Väčšina práce lekárov je založená na vedomostiach získaných zodpovedaním základných všeobecných otázok. Avšak, existujú situácie, pre ktoré sú súčasné dôkazy užitočnejšie. Patria sem otázky, ktoré budú mať zásadný vplyv na pacienta. Spôsobí ochorenie úmrtie pacienta? Ak áno, ako dlho ešte môže žiť? Aká bude kvalita života kým zomrie? Toto sú príklady typických otázok, ktoré by sa mohli týkať napríklad pacienta s rakovinou.

Medzi ďalšie dôvody na hľadanie najlepších aktuálnych dôkazov patria problémy, ktoré sa v klinickej praxi lekára bežne opakujú, alebo tie, ktoré ho obzvlášť zaujímajú, prípadne aj tie, na ktoré sa dajú ľahko nájsť odpovede. Prípad, v ktorom je lekár konfrontovaný s pacientom, ktorého problém nevie vyriešiť, a pre ktorý neexistujú žiadne dobré základné informácie, by mal byť taktiež dôvodom a stimulom pre zodpovedného lekára k hľadaniu najaktuálnejších cieľených dôkazov.

3.2 Formulácia zodpovedateľných klinických otázok

V predošlej kapitole sme sa pozreli na dve rôzne skupiny otázok, ktoré môžu byť „generované“ v súvislosti s riešením konkrétneho klinického problému. Pozrime sa teraz napríklad na otázku:

Aké sú najlepšie možnosti liečby migrény?

Takto formulovaná otázka je veľmi všeobecná a takmer výhradne súvisiaca s témou prehľadu dostupnej literatúry. Je zrejmé, že s podporou výpočtových nástrojov bude výsledkom hľadania relevantnej odpovede pravdepodobne veľké množstvo rôznorodých prác, v ktorých sa vyskytol problém súvisiaci s migrénou, no identifikovať tú relevantnú, alebo niekoľko málo relevantných prác bude zrejme náročné.

Skúsme sa teraz pozrieť na inú klinickú otázku, ktorá bude uvedená napríklad takto:

U tehotných žien je Sumatriptan lepší než iné lieky na zníženie frekvencie migrény alebo jej závažnosti?

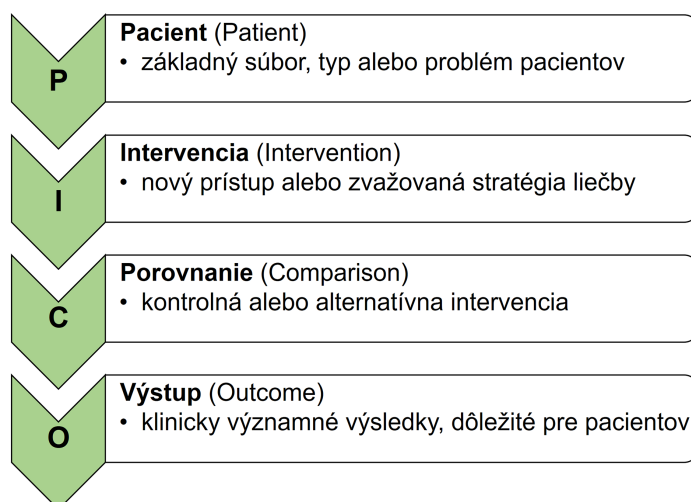
V porovnaní s prvou otázkou je táto otázka priamo cielená na konkrétnu skupinu pacientov, s uvažovaním o konkrétnom postupe i očakávanom výsledku,

a teda takáto otázka usmerňuje a núti lekára hľadať dôkaz, ktorý je zameraný priamo na jeho pacienta(-ku).

Správna formulácia klinickej otázky je teda dôležitým krokom v procese medicíny založenej na dôkazoch, pretože napomáha nájsť najrelevantnejšie informácie. Príklad týchto dvoch rôzne formulovaných otázok ilustruje potrebu hlbšieho sa zamyslenia nad riešeným problémom a až následne by malo dôjsť k formulácii samotnej klinickej otázky s určitou úrovňou špecifickosti. V opačnom prípade je možné mať na výstupe hľadania dôkazu veľké množstvo s prípadom nesúvisiacich výsledkov a záverov vedeckých prác, a ich štúdiom strácať (ak nás tieto výstupy priamo nezaujímajú v súvislosti s inými prípadmi) čas „prehadzovaním“ množstva irelevantných článkov. Na druhej strane, je potrebné mieru špecifickosti od prípadu k prípadu zvažovať, pretože sa môže stať, že pri vysokej špecifickosti nebude nájdený žiaden dôkaz. Vo všeobecnosti je možné začať so strednou špecifickosťou klinickej otázky, a v závislosti od počtu nájdených záznamov následne upravovať jej úroveň, tak aby výstupom bol zoznam relevantných výstupov.

3.3 Štruktúra klinických otázok

Veľmi užitočná koncepcia tvorby klinických otázok, ktoré sú viac zamerané a relevantné ku konkrétnemu prípadu vychádza z predpokladu, že zodpovedateľná otázka medicíny založenej na dôkazoch by mala obsahovať štyri zásadné zložky, tak ako je to znázornené na obrázku 3.3.



Obr. 3.3: Štyri základné zložky správne formulovanej klinickej otázky.

Klinická otázka (alebo dotaz použitý na vyhľadávanie dôkazov v informačných zdrojoch medicíny založenej na dôkazoch) by mala mať definovanú štruk-

túru. Model zobrazený na obrázku 3.3 je označovaný ako model PICO, ktorého názov bol odvodený z prvých písmen štyroch zložiek tvoriacich základ klinickej otázky (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*). Model klinickej otázky PICO sa stal štandardom pre stanovenie zodpovedateľnej otázky. Všetky jej zložky však musia byť jasne uvedené, aby bolo možné nájsť odpoveď na otázku, resp. presne vyhľadať existujúci vedecký dôkaz.

Prvá zložka **pacient** súvisí so skupinou populácie (v štatistike základný súbor), na ktorú sa majú vzťahovať získané informácie. Toto býva pacient, resp. jeho zdravotný problém, ktorý je potrebné riešiť, napríklad ambulantne, ústavne, operačne a pod. Ak je lekár príliš konkrétny v súvislosti so skupinou pacientov, je možné, že bude mať problém nájsť nejaké relevantné dôkazy pre túto osobu. Preto je vhodné byť pri počiatočnej špecifikácii tejto zložky klinickej otázky všeobecnejší, a v prípade veľkého počtu výsledkov vykonať následné upresnenie. Napríklad, ak je pacientom žena v strednom veku s diagnózou diabetes mellitus, môže existovať veľa štúdií o súčasnej najlepšej liečbe diabetu v tejto skupine pacientov. Avšak, ak bude pacientom muž v strednom veku zo strednej Európy, možno nebude možné nájsť štúdie, ktoré by sa obmedzovali na túto populáciu. V tomto prípade môže najviac dôkazov priniesť otázka všeobecnej liečby diabetes mellitus, ktoré je následne možné prezrieť a nájsť tie, ktoré sa vzťahujú na daného pacienta.

Intervencia bude predstavovať novú alebo efektívnejšiu terapiu, etiológiu alebo diagnostický test, ktoré zvažuje lekár aplikovať u svojho pacienta. Terapiou môže byť jednoducho nejaký nový liek, nová zdravotnícka pomôcka, nový operačný postup a pod. Ak sú hľadané odpovede na otázku o príčinách chorôb, o vystavení potenciálne škodlivým procesom alebo o rizikových faktoroch vedúcich k predčasnej úmrtnosti, budú hľadané dôkazy pre etiológiu. Prípadne na potvrdenie diagnózy pacienta budú hľadané dôkazy o nových diagnostických testoch.

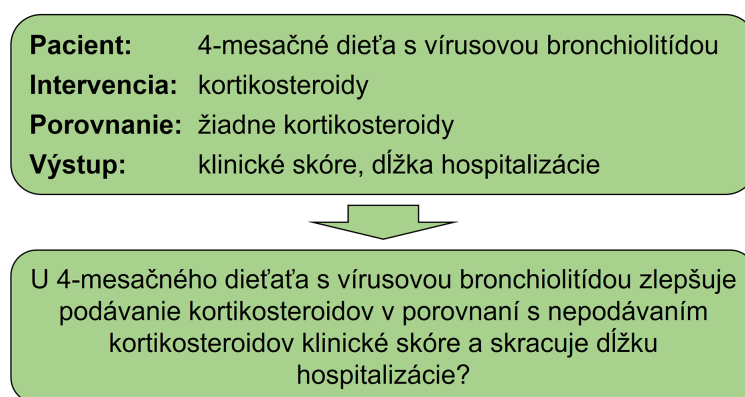
Porovnanie býva alternatívnou intervenciou (terapia, etiológia či diagnostický test), voči ktorej sa plánuje, resp. zvažovaná intervencia porovnáva a vyhodnocuje. Najrozumnejšou porovnávacou skupinou býva taká, s ktorou sa je možné bežne stretnúť v každodennej klinickej praxi, často to býva aj tzv. zlatý štandard. Testovanie nového lieku proti lieku, ktorý sa v súčasnej praxi nepoužíva, by totiž lekárovi v jeho rozhodovaní nijako nepomohlo. Porovnávacia skupina by preto mala byť skutočnou alternatívou a nie len fiktívnou referenciou. V súčasnosti sa používanie placebo na porovnanie v mnohých štúdiách nepovažuje za etické, pretože spravidla existujú prijateľné spôsoby liečby skúmaného problému.

Výstup predstavuje dosiahnutý, alebo presnejšie očakávaný výsledok, resp. konečný bod, ku ktorému sa lekár chce dopracovať, a ktorý lekára a jeho pacienta zaujíma. Najdôležitejšie výsledky sú tie, ktoré sú významnou záležitosťou pre samotného pacienta. Najčastejšie používané výstupy súvisia s úplným uzdravením, invaliditou alebo smrťou. No nie všetky výsledky sú pre pacienta zaujímavé, či dôležité. Napríklad tzv. náhradný výsledok, ktorý predstavuje špecifický typ výsledku v podobe rôznych markerov choroby, od ktorých sa očakávajú zmeny v procese danej choroby. Avšak, očakávané zmeny v procese choroby v skutočnosti nemusia nastať. Ak nenastanú, potom to pre pacienta nie je zaujímavé, no z pohľadu využiteľnosti informácií pre ďalších pacientov to môže mať významný prínos.

Výrazy, ktoré sú identifikované v tomto procese, tvoria základ pre:

- vyhľadávanie dôkazov, ako kľúčové slová použité vo vyhľadávacích nástrojoch informačných zdrojov medicíny založenej na dôkazoch,
- formovanie klinickej otázky, ako sprievodcu pri hodnotení relevantnosti nájdených dôkazov.

Príklad vytvorenia klinicky zodpovedateľnej otázky medicíny založenej na dôkazoch z identifikovaných zložiek modelu PICO je uvedený na obrázku 3.4.



Obr. 3.4: Príklad formovania zodpovedateľnej klinickej otázky pre medicínu založenú na dôkazoch.

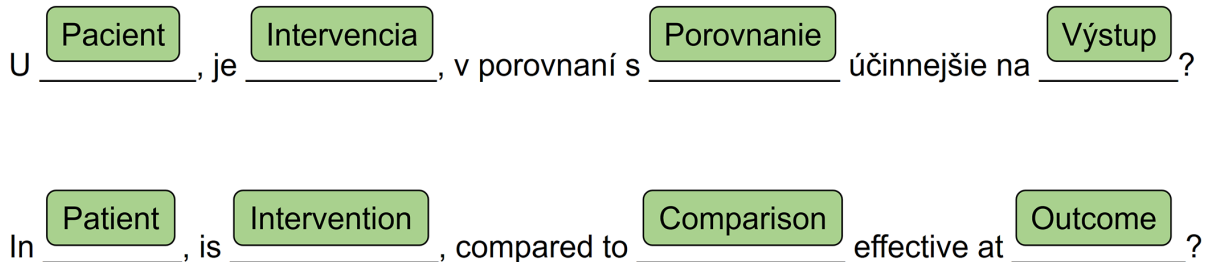
Lekár pri riešení problému 4-mesačného dieťaťa diagnostikoval vírusovú bronchiolitídu. V úvahách o možných riešeniach problému, a s ohľadom na históriu a ostatné charakteristiky pacienta, zvažuje použiť liečbu na báze kortikosteroidov. Ako alternatívou mu je možnosť liečenia bez kortikosteroidov, avšak domnieva sa, že pomocou kortikosteroidov by mohol u tohto konkrétneho pacienta dosiahnuť lepšie klinické výsledky, ako aj skrátenie doby hospitalizácie.

Jeho klinickou otázkou pri uplatnení medicíny založenej na dôkazoch je: *U 4-mesačného dieťaťa s vírusovou bronchiolitídou zlepšuje podávanie kortikosteroidov v porovnaní s nepodávaním kortikosteroidov klinické skóre a skracuje dĺžku hospitalizácie?* Vyhľadáním dôkazov pomocou vyššie uvedených kľúčových slov získa dostupné informácie – vedecké dôkazy, ktoré posúdi, vyhodnotí ich použiteľnosť, alebo nepoužiteľnosť a integruje do svojho rozhodnutia, ktorým sa bude snažiť zabezpečiť to najlepšie aktuálne riešenie pre daného pacienta.

Opäť pripomenieme, že detailnosť špecifikácie zložiek otázky modelu PICO ovplyvňuje aj proces hľadania výstupov, pričom:

- všeobecné pojmy spravidla rezultujú do rozsiahleho zoznamu vedeckých výstupov, čím tvoria celý proces identifikácie žiadaného dôkazu zdĺhavým a náročným,
- viac špecifické pojmy zužujú zoznam výstupov spravidla na práce, ktoré sú relevantné k riešenému problému.

Všeobecnú štruktúru klinickej otázky by sme mohli zapísať, tak ako je to znázornené na obrázku 3.5. Drvivá väčšina výstupov vedeckých štúdií je publikovaná v anglickom jazyku, a preto je na obrázku znázornená aj anglická verzia všeobecnej štruktúry klinickej otázky.



Obr. 3.5: Všeobecná štruktúra klinickej otázky.

Základnú štruktúru klinickej otázky medicíny založenej na dôkazoch je možné rozšíriť o ďalšiu zložku, ktorou je čas. Čas (*Time*) doplnený do modelu PICO sa vzťahuje na obdobie, počas ktorého sa intervencia študuje. Tento prvok sa zvyčajne z procesu vyhľadávania vynecháva, no môže sa však zväziť pri rozhodovaní, či sa štúdia vykonávala dostatočne dlho na to, aby jej výsledky boli relevantné.

3.4 Príklady klinických otázok

Schopnosť definovať jednotlivé zložky zodpovedateľných klinických otázok vychádza z poznatkov a skúseností ošetrojúceho lekára. Niekoľko tipov ako si

pomôcť v tomto štádiu praktickej realizácie medicíny založenej na dôkazoch je uvedených v tabuľke 3.2.

Tabuľka 3.2: Typy pre definovanie zložiek klinickej otázky modelu PICO.

Zložka	Tip	Príklad
Pacient	Začínajúc vašim pacientom sa pýtajte: „Ako by som mal(a) opísať skupinu pacientov podobnú môjmu?“ „Aké sú najdôležitejšie vlastnosti pacienta?“	starší pacienti s akútnou ischemickou mozgovou príhodou v dôsledku aterotrombózy
Intervencia	Pýtajte sa napríklad: „Aký hlavný zákrok zvažujem?“ „Ktorý diagnostický test plánujem použiť?“ „Čo chcete urobiť pre pacienta?“ „Predpísať liek?“ „Objednať test alebo operáciu?“	Aspirín plus Heparín
Porovnanie	Pýtajte sa: „Aká je hlavná alternatíva pre porovnanie s intervenciou (zákrokom)?“	samotný Aspirín
Výstup	Pýtajte sa napríklad: „Čo môžem dosiahnuť?“ „Čo by mohla táto expozícia v skutočnosti ovplyvniť?“	úplné zotavenie alebo samostatnosť v činnostiach každodenného života

V nasledujúcich príkladoch si ukážeme niekoľko klinických otázok zodpovedateľných prehľadávaním informačných zdrojov medicíny založenej na dôkazoch.

Pacient: ženy nad 40 rokov so srdcovým zlyhaním v dôsledku dilatačnej kardiomyopatie

Intervencia: pridanie antikoagulačnej liečby Warfarínom k štandardnej liečbe srdcového zlyhania

Porovnanie: štandardná terapia

Výstup: nižšia mortalita alebo chorobnosť na tromboembóliu

U žien nad 40 rokov so srdcovým zlyhaním v dôsledku dilatačnej kardiomyopatie by pridanie antikoagulácie s Warfarínom k štandardnej liečbe srdcového zlyhania v porovnaní so samotnou štandardnou liečbou viedlo k nižšej mortalite alebo chorobnosti na tromboembolizmus?

Pacient: srdcové zlyhanie, ejekčná frakcia 40%, starší pacienti

Intervencia: Irbesartan alebo Avapro

Porovnanie: žiadne, placebo, štandardná starostlivosť

Výstup: primárne znížiť potrebu hospitalizácie, sekundárne znížiť úmrtnosť
U starších pacientov so srdcovým zlyhaním a ejekčnou frakciou 40% je Irbesartan účinný pri znižovaní potreby rehospitalizácie?

Pacient: muži v produktívnom veku

Intervencia: Aspirín

Porovnanie: placebo

Výstup: prevencia kardiovaskulárnych príhod

U mužov v produktívnom veku je Aspirín účinný ako prevencia vzniku kardiovaskulárnych príhod?

Pacient: muž, 55 rokov, fajčiar, akútny koronárny syndróm

Intervencia: Heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou

Porovnanie: nefrakcionovaný Heparín

Výstup: recidíva angíny, úmrtnosť

U 55-ročného muža, fajčiara s akútnym koronárnym syndrómom je Heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou v porovnaní s nefrakcionovaným Heparínom účinnejší na zníženie recidívy angíny a úmrtnosti?

Pacient: 16-ročné dievča s aktívnou Crohnovou chorobou nereagujúcou na konvenčnú liečbu

Intervencia: Infliximab

Porovnanie: bez Infliximabu

Výstup: navodenie remisie

U 16-ročného dievčaťa s aktívnou Crohnovou chorobou, ktorá nereaguje na konvenčnú liečbu je Infliximab účinný na navodenie remisie?

3.5 Typy klinických otázok

Správne formulované klinické otázky je možné rozdeliť podľa typu otázky a typu štúdie, ktorá eventuálne poskytne najlepší dostupný dôkaz. Tieto informácie môžu byť užitočné pri definovaní zamerania otázky a určení najvhodnejšieho typu dôkazu alebo štúdie. Najbežnejšie typy otázok súvisiacich s klinickými úlohami sú nasledovné.

- **Terapia.** Otázky týkajúce sa terapie a prevencie zahŕňajú všetky druhy intervencií vrátane lekárskeho, chirurgického, poradenského, kognitívneho,

behaviorálnych či psychoterapeutických. Štúdie zamerané na terapiu alebo prevenciu majú tendenciu byť randomizovanými klinickými štúdiami, v ktorých niektorí pacienti dostanú testovanú terapiu alebo preventívnu modalitu a iní nie. Dosiahnutý výsledok sa analyzuje medzi týmito dvoma skupinami.

- **Diagnóza.** Otázky zaoberajúce sa diagnostikou, resp. diagnostickými testami zahŕňajú jednu alebo kombináciu viacerých stratégií (vrátane klinických, laboratórnych, zobrazovacích a pod.) používaných na rozlíšenie medzi tými osobami, resp. pacientmi, ktorí majú a ktorí nemajú dané ochorenie. Môžu sem patriť aj skriningové testy, ktoré sú vykonávané na zjavne zdravej populácii, ale charakteristiky požadované pre skriningový test sa líšia od diagnostického testu, ktorý je potrebný na odlíšenie pacientov s konkrétnym uvažovaným ochorením od pacientov s inými ochoreniami s podobnými príznakmi ako má uvažované ochorenie. Štúdie orientované na diagnostiku sú jedinečné v tom, že hľadáme nejaký spoľahlivý diagnostický postup, ktorý potvrdí uvažované ochorenie. Zvyčajne ide o kohortové, prípadovo-kontrolované alebo prierezoové štúdie.
- **Prognóza.** Otázky zaoberajúce sa prognózou na tej základnej úrovni majú za cieľ odhadnúť ďalší priebeh pacientov s určitými charakteristikami, napríklad tých, ktorí majú prvé štádium rakoviny prsníka. Prognostická otázka vyššej úrovne však môže zahŕňať viac informácií. Napríklad dôležité prognostické faktory (vek, pohlavie, fajčenie a pod.), spoľahlivosť a platnosť predikcie a jej faktorov, existujúce alternatívy prognóz a pod. Štúdie prognózy sledujú progresiu ochorenia v čase. Môžu to byť buď kohortové štúdie, alebo randomizované klinické štúdie, ktoré obsahujú prognosticky relevantné prvky.
- **Etiológia.** Otázky etiológii a škodlivosti sa týkajú nepriaznivých účinkov potenciálne škodlivých látok, ale aj nesprávnych liečebných postupov na pacientov. Štúdie zamerané na etiológiu, škodlivosť alebo riziká spravidla porovnávajú skupiny pacientov, ktorí majú alebo nemajú skúmaný výsledok, a hľadajú, či majú alebo nemajú nejaký rizikový faktor. Môžu byť skúmané aj opačným smerom, t. j. počnúc prítomnosťou alebo absenciou rizikového faktora a spätným zisťovaním, kto mal alebo nemal skúmaný výsledok. Užitočným spôsobom, ako si overiť túto kategóriu štúdií, je hľadať kohortové, prípadovo-kontrolované alebo prierezoové štúdie. V štúdiách etiológie je rizikový faktor ochorenia príčinou a prítomnosť ochorenia je výsledkom. V iných štúdiách môže byť príčinou terapia choroby a výsledkom môže byť zlepšenie choroby, resp. úplné vyliečenie pacienta.

Z predošlého rozdelenia klinických otázok je možné pozorovať, že medzi klinickou otázkou a typom štúdie existuje súvislosť. Vo všeobecnosti možno klinickú otázku napísať napríklad takto: U pacientov s konkrétnym ochorením (pacient), mení prítomnosť terapie alebo rizikového faktora (intervencia), v porovnaní s absenciou terapie alebo rizikového faktora (porovnanie) pravdepodobnosť nežiaducej udalosti (výsledok)? Pre štúdiu rizika alebo škodlivosti, by sme to mohli zapísať takto: U pacientov s chorobou, zhoršuje prítomnosť rizikového faktora v porovnaní s absenciou rizikového faktora výsledok? Môžeme to napísať aj takto: U pacientov s expozíciou alebo bez expozície rizikového faktora je pravdepodobnejšie, že budú mať sledovaný výsledok? Pokiaľ ide o terapiu, otázka by mohla byť zapísaná aj takto: U pacientov s ochorením, zlepšuje prítomnosť terapie v porovnaní s použitím placeba alebo štandardnej terapie výsledok? Forma otázky teda môže lekárovi pomôcť pri lepšom vyhľadávaní dôkazov. Ten sa zároveň pravidelným precvičovaním naučí písať lepšie otázky a následne aj nájsť lepšie odpovede. V nasledujúcej tabuľke je uvedený prehľad charakteristík jednotlivých typov klinických otázok.

Tabuľka 3.3: Typológia klinických otázok.

Typ otázky	Obsah	Typ štúdie/dôkazu
Terapia	<ul style="list-style-type: none"> - ako vybrať liečbu, ktorá pacientom prinesie viac úžitku ako škody, a ktorá stojí za vynaložené úsilie a náklady spojené s jej používaním - porovnanie dvoch liekov alebo liečebných metód - výber efektívnej liečby, ktorá vyhovuje stavu pacienta 	<ul style="list-style-type: none"> meta-analýza systematický prehľad randomizovaná kontrolovaná štúdia
Diagnóza	<ul style="list-style-type: none"> - ako vybrať a interpretovať diagnostické testy - senzitivita a špecificita diagnostických testov 	<ul style="list-style-type: none"> prospektívne zaslepené štúdie v porovnaní so „zlatým štandardom“
Prognóza	<ul style="list-style-type: none"> - ako odhadnúť pravdepodobný klinický priebeh pacienta v čase a predvídať pravdepodobné komplikácie ochorenia - predpokladaný klinický vývoj ochorenia v čase 	<ul style="list-style-type: none"> kohortova štúdia kontrolované prípady, kazuistiky
Etiológia	<ul style="list-style-type: none"> - ako identifikovať príčiny ochorenia - prípady ochorenia a módy ich operácie - riziká vzniku podmienok 	<ul style="list-style-type: none"> kohortova štúdia randomizovaná kontrolovaná štúdia

Kapitola 4

Úrovne dôkazov

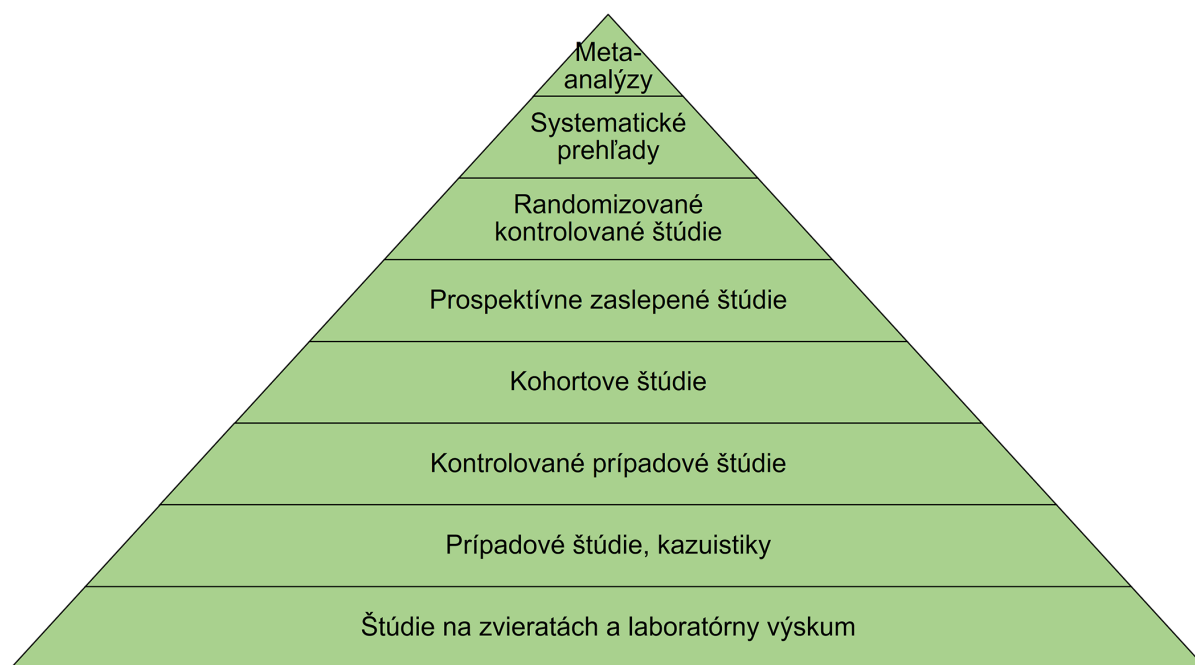
Pojem dôkaz vo všeobecnosti chápeme ako jednoznačné potvrdenie nejakej skutočnosti. Vo vzťahu k riešeniu medicínskych problémov má pomerne široký význam, pričom ním môže byť akýkoľvek poznatok o zjavných súvislostiach medzi udalosťami. Z toho vyplýva, že zdroje dôkazov môžu pochádzať tak od nesystematických klinických pozorovaní lekárov jednotlivcov, ako aj zo systematických prehľadov hromadných randomizovaných klinických štúdií. Aj keď každá forma dôkazu môže poskytovať odporúčania prospešné pre pacientov, je zrejmé, že niektoré formy dôkazov sú spoľahlivejšie než ostatné, pričom ponúkajú komplexné usmernenia pre lekárov a ich pacientov. Každá forma je takto reprezentovaná silou svojich dôkazov, na základe ktorej je možné definovať hierarchiu dôkazov.

4.1 Hierarchia dôkazov

Význam definovania hierarchickej štruktúry dôkazov vychádza z predpokladu, že čím je úroveň dôkazu silnejšia, tým je viac pravdepodobné, že navrhovaná liečba alebo diagnostický test bude viesť k očakávanému výsledku. Na druhej strane, silu dôkazov je potrebné vždy dôkladne vyhodnocovať, keďže aj silné odporúčania môžu vychádzať z dôkazov nízkej kvality, a rovnako tak, dôkazy vysokej kvality nemusia vždy navrhovať silné odporúčania. V každom prípade je preto potrebné, aby bola pri tvorbe hierarchických štruktúr dôkazov zohľadňovaná kombinácia zmysluplného uvažovania a skúmania rôznych metodických postupov používaných k štúdiu danej liečby. Aj tu platí, že neexistuje jedinečná liečba, ktorá je vždy efektívna u všetkých pacientov. Preto viaceré štúdie analyzujú a porovnávajú účinky rôznych liečebných metód, prípadne aj účinky placebo a následne vyhodnocujú či a ako boli účinné.

Základným stavebným kameňom hierarchie dôkazov je teda kvalita štúdie s akou boli dôkazy získavané i metodika akou boli získané údaje vyhodnoco-

vané. Je zrejmé, že rozsiahle cielené klinické štúdie budú v tejto hierarchii vyššie v porovnaní so základnými fyziologickými štúdiami alebo nesystematickými pozorovaniami. Nesystematické pozorovania, hoc sú to pozorovania skúseného klinického profesionála a prinášajú fundované klinické pohľady, bývajú obmedzené malou výberovou vzorkou, alebo nedokonalosťami subjektívneho odvodenia klinických záverov. Pacienti v týchto pozorovaniach takmer nikdy nie sú vyberaní náhodne, čo taktiež prináša vyššie riziko vzniku systematických chýb. U fyziologických štúdií síce získavame výstupy v podobe fyziologických parametrov akými je napríklad frekvencia srdca, krvný tlak, či objem výdychu, ale absentujú tu pre pacienta dôležité výstupy ako kvalita života, frekvencia hospitalizácií, chorobnosť alebo úmrtnosť. Rovnako je ale potrebné podotknúť, že hierarchia prístupu založeného na dôkazoch nie je absolútna a v závislosti od riešenia konkrétneho klinického problému, môžu aj štúdie založené na pozorovaní poskytovať nedocniteľné informácie a odporúčania, pričom dôkazy z hierarchicky vyšších úrovní nie sú potrebné.



Obr. 4.1: Hierarchia dôkazov.

Koncepcia „hierarchie dôkazov“, resp. hierarchie štúdií, tak ako je znázornená na obrázku 4.1 poskytuje všeobecný rámec poradia dôkazov, ktorý hodnotí intervencie zdravotnej starostlivosti a naznačuje, ktoré štúdie by mali mať väčšiu váhu pri hodnotení rôznych typov štúdií, ak tieto štúdie skúmali rovnakú klinickú otázku. Hierarchia má evolučné poradie, a to od jednoduchých pozorovacích metód umiestnených dole, až po dôkladnejšie metodológie umiestňované

vyššie. Tvar pyramídy sa používa na ilustráciu zvyšujúceho sa rizika systémových chýb, ktoré môžu byť súčasťou návrhov štúdií, pri klesaní po pyramíde. Smerom dole narastá aj čas strávený kritickým vyhodnocovaním získaných dôkazov. Naopak, smerom hore zasa stúpa použiteľnosť a sila vedeckých dôkazov. Pri stúpaní po pyramíde tiež klesá množstvo dostupnej literatúry, ale zvyšuje sa jej relevantnosť ku riešenej klinickej problematike. Vyššia úroveň pyramídy znamená, že štúdia je precíznejšia a minimalizuje systematické chyby či predsudky (bias), ktoré môžu odvádzať pozornosť od skutočnosti.

4.2 GRADE schéma

Dôkazy môžu byť prezentované v rôznych formách, a preto je dôležité pochopiť aj základ, resp. návrh štúdie, na ktorom sú dôkazy postavené. Silu a význam dôkazov možno zoradiť podľa nasledujúcej klasifikácie v zostupnom poradí dôveryhodnosti.

1. Silné dôkazy, ktoré pochádzajú z aspoň jedného systematického prehľadu viacerých dobre navrhnutých randomizovaných kontrolovaných štúdií.
2. Silné dôkazy, ktoré pochádzajú z aspoň jednej správne navrhutej randomizovanej kontrolovanej štúdie vhodnej veľkosti.
3. Dôkazy, ktoré pochádzajú z dobre navrhnutých štúdií, ako napríklad ne-randomizované štúdie, kohortové štúdie, časové série štúdií či prípadové kontrolované štúdie.
4. Dôkazy, ktoré pochádzajú z dobre navrhnutých neexperimentálnych štúdií z viac ako jedného centra alebo výskumnej skupiny.
5. Stanoviská uznávaných autorít, ktorých základom sú klinické dôkazy, popisné štúdie alebo správy odborných komisií.

Tento systém bol publikovaný Centrom medicíny založenej na dôkazoch Oxfordskej univerzity, pričom klasifikovaním štúdií do piatich úrovní vytvorili optimálnu schému hodnotenia zdrojov klinických dôkazov, keďže hodnotí štúdie podľa ich celkovej kvality a dizajnu.

Iná klasifikačná schéma používa úrovne A až D na označenie sily odporúčaní na základe dostupných dôkazov. Stupeň A je najsilnejší dôkaz a stupeň D najslabší. Napríklad pre štúdie terapie alebo prevencie je klasifikácia odporúčaní nasledovná.

- Stupeň A – odporúčanie je založené na najsilnejšom dizajne štúdie a pozostáva z podúrovní 1a až 1c. Úrovníou 1a sú systematické prehľady s homogenitou, bez znepokojujúcich variácií, známych aj ako heterogenita, v smere

a miere výsledkov medzi jednotlivými štúdiami. Heterogenita, či už je štatisticky významná alebo nie, nevyhnutne nediskvalifikuje štúdiu a mala by sa riešiť individuálne. Podúroveň 1b je individuálna randomizovaná klinická štúdia s úzkymi intervalmi spoľahlivosti. Štúdie so širokými intervalmi spoľahlivosti by sa mali posudzovať opatrne a nespĺňali by úroveň dôkazov 1b. Nakoniec, zahrnutie série prípadov typu všetko alebo nič ako dôkaz 1c je trochu kontroverzné. Tieto štúdie môžu byť užitočné pri skúmaní nových, uniformne smrteľných alebo veľmi zriedkavých porúch, ale mali by byť vnímané opatrne, pretože nie sú schopné preukázať žiadne prvky spolu pôsobiacej príčiny a považujú sa len za predbežné zistenia.

- Stupeň B – odporúčanie je založené na ďalšej úrovni sily dizajnu a zahŕňa podúrovne 2a, ako sú systematické prehľady homogénnych kohortových štúdií, 2b, ako sú silné individuálne kohortové štúdie alebo slabé randomizované kontrolované štúdie s menej ako 80% sledovaním a 2c, ako sú výsledky výskumu. Zahrnuté sú tu tiež 3a systematické prehľady homogénnych prípadových kontrolovaných štúdií a 3b individuálne prípadové kontrolované štúdie.
- Stupeň C – odporúčanie je založené na najslabšom dizajne štúdie a zahŕňa úroveň 4, t. j. sériu prípadov a kohortové a prípadové kontrolované štúdie nižšej kvality. Tieto štúdie nedokážu jasne definovať porovnávacie skupiny, merať expozície a výsledky rovnakým objektívnym spôsobom v oboch skupinách, identifikovať alebo primerane kontrolovať známe zmätočné premenné alebo vykonať dostatočne dlhé a úplné sledovanie pacientov.
- Stupeň D – odporúčania nie sú založené na žiadnych vedeckých štúdiách, a preto predstavujú najnižšiu úroveň dôkazov. Tiež sa označujú ako úroveň 5, tak ako to bolo uvedené vyššie a pozostávajú z odborného názoru bez explicitného kritického hodnotenia štúdií. Vychádza výlučne z osobných skúseností, aplikovanej fyziológie alebo výsledkov núteného výskumu.

Tieto odporúčania týkajúce sa sily dôkazov platia pre priemerných pacientov. Jednotliví lekári si ich môžu upraviť s ohľadom na jedinečné charakteristiky pacienta, rizikové faktory, schopnosti reagovať a preferencií v súvislosti so starostlivosťou, ktorú pacient dostáva. Úroveň, ktorá neposkytuje presvedčivú odpoveď, môže byť označená znamienkom mínus. Môže k tomu dôjsť v dôsledku širokých intervalov spoľahlivosti, ktoré vedú k nedostatku štatistickej významnosti, ale nevylučujú klinicky významný prínos alebo poškodenie. Taktiež k tomu môže

dôjsť aj pri systematickom prehľade so závažnou a štatisticky významnou heterogenitou. Dôkazy s týmito problémami sú nepresvedčivé a môžu generovať iba odporúčania stupňa C. Takéto odporúčania sú uvedené v schéme s názvom GRADE, čo je skratka pracovnej skupiny pre overovanie, rozvoj a hodnotenie klasifikácie odporúčaní (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Pracovná skupina bola založená v roku 2000 a pozostáva zo skupiny výskumníkov a odborníkov z praxe v oblasti EBM. Táto skupina vytvorila jednotnú schému na klasifikáciu kvality výskumných štúdií, a to na základe schopnosti dokázať vzťah medzi príčinou a následkom. Tabuľka 4.1 predstavuje prehľad štyroch kategórií dôkazov.

Tabuľka 4.1: Kvalita dôkazov podľa GRADE.

Stupeň	Vysvetlenie	Príklady
Vysoký	Je veľmi nepravdepodobné, že by ďalší výskum zmenil našu dôveru v odhad účinku.	Randomizované štúdie bez vážnych obmedzení a dobre vykonané pozorovacie štúdie s veľmi veľkými účinkami (alebo iné kvalifikačné faktory).
Stredný	Je veľmi pravdepodobné, že ďalší výskum bude mať významný vplyv na našu dôveru v odhad účinku a pravdepodobne ho zmení.	Randomizované štúdie s vážnymi obmedzeniami a dobre vykonané pozorovacie štúdie prinášajúce veľké účinky.
Nízky	Ďalší výskum bude mať pravdepodobne dôležitý vplyv na našu dôveru v odhad účinku a môže odhad zmeniť.	Randomizované štúdie s veľmi vážnymi obmedzeniami a observačné štúdie bez špeciálnej sily alebo dôležitých obmedzení.
Veľmi nízky	Akýkoľvek odhad účinku je veľmi neistý.	Randomizované štúdie s veľmi vážnymi obmedzeniami a nekonzistentnými výsledkami. Pozorovacie štúdie s vážnymi obmedzeniami. Nesystematické klinické pozorovania (napríklad série prípadov alebo kazuistiky).

Podľa pracovnej skupiny GRADE je možné hodnotenie znížiť, ak:

- sú prítomné vážne (-1) alebo veľmi vážne (-2) obmedzenia kvality štúdie,
- je obsiahnutá významná nezrovnalosť (-1),
- je zaznamenaná určitá (-1) alebo veľká (-2) neistota o smerovaní,
- sú poskytnuté nepresné alebo nereprezentatívne údaje (-1),

- je zrejmá vysoká pravdepodobnosť prezentovania systematickej chyby (-1).

V prípade kvalitných štúdií je naopak možné hodnotenie zvýšiť, ak:

- existuje silný dôkaz asociácie - významné relatívne riziko >2 ($< 0,5$) založené na konzistentných dôkazoch z dvoch alebo viacerých pozorovacích štúdií bez pravdepodobných zmätočných faktorov (+1),
- existujú veľmi silné dôkazy o asociácii - významné relatívne riziko >5 ($< 0,2$) založené na priamom dôkaze bez zjavných ohrození platnosti (+1),
- existuje dôkaz gradientu odozvy na dávku (+1),
- všetky možné mätúce faktory by znížili účinok (+1).

4.3 Štúdie na zvieratách a laboratórny výskum

Pyramída dôkazov, resp. hierarchia dizajnov štúdií zobrazená na obrázku 4.1 je názorným príkladom vývoja výskumu, ale aj dostupnej literatúry o skúmaných problémoch. Základňa pyramídy je miestom pre základný laboratórny výskum, v rámci ktorého sa prvotné informácie získavajú z overovania ideí a nápadov výskumníkov a ďalších tvorivých pracovníkov. Keď sa tieto myšlienky pretavia do návrhov terapií alebo diagnostických postupov, prechádzajú testovaním na laboratórnych modeloch. Po prvotných výsledkoch, kedy je minimálne potvrdená správnosť predpokladov sa potom testujú na zvieratách a napokon aj na ľuďoch. Testovanie na ľuďoch môže začať s dobrovoľníkmi a prejsť niekoľkými fázami klinických skúšok predtým, ako môže byť terapia alebo diagnostický nástroj schválený na použitie v bežnej populácii. Následne sú vykonávané ďalšie pozorovania i rôzne kontrolované štúdie s cieľom monitorovania, resp. testovanie efektívnosti a účinnosti lieku alebo terapie.

Mnohé štúdie, skôr ako sú realizované na ľuďoch, sa opierajú o prvotné výsledky výskumu realizovaného na zvieratách. Vychádza sa hlavne z predpokladov, že ľudský organizmus bude reagovať podobne ako organizmus zvierat (cicavcov), keďže evolučne prechádzajú podobnými štádiami. Napríklad aj v súčasnej dobe zažívame, že vírusy dýchacích ciest prenášajúce chrípku či koronavírusové ochorenia si vyberajú za hostiteľov tak ľudí, ako aj zvieratá. Pri samotnej realizácii výskumných štúdií s využitím zvierat však musia platiť prísne legislatívne i etické pravidlá. Už v roku 1959 Russel a Birch v súvislosti s výskumom na zvieratách navrhli tzv. 3R princíp, t. j. nahradenie, zníženie a zjemnenie (*replacement, reduction, refinement*). Dnes by bolo možné doplnenie ďalších R, ako reprezentáciu odmietnutia a zodpovednosti (*refusal,*

responsibility), aby sa zlepšil vedecký prínos a zároveň, aby sa minimalizovalo poškodzovanie laboratórnych zvierat.

Princípy realizácie štúdií na zvieratách by mali byť založené na vyhodnocovaní prospechu pre ľudstvo aj dôstojnosti života zvierat. Okrem samotnej etiky sa hodnotenie experimentálneho protokolu vykonáva z hľadiska vedeckého prínosu voči nákladom na laboratórne zdroje. Vďaka moderným technológiám sa pokusy na zvieratách čoraz častejšie vykonávajú nahradením zvierat počítačovými modelmi, tkanivovými alebo bunkovými kultúrami a celkovo sa znižuje počet zvierat používaných na získavanie cenných poznatkov nahrádzaním menej škodlivými praktikami. Navyše, aj verejnosť pozorne sleduje pokusy na zvieratách a výskumy, ktoré nie sú v súlade s medzinárodnými pravidlami a usmerneniami nie sú akceptované. Etické komisie, by mali rázne odmietat experimentálne protokoly, ak je získanie vedomostí neopodstatnené a za cenu poškodenia zvierat, ktoré nemožno dobre objasniť. Odmietnutie môže byť odôvodnené možnosťami nahradenia niektorých experimentov *in vivo* testami *in vitro*. Odmietnutie však znamená, že zvieratá sa nesmú používať bez primeraného prínosu.

Pre zabezpečenie optimálnych podmienok výskumu na zvieratách musia byť pre vnímajúce zvieratá zabezpečené správna výživa, životné prostredie, zdravie, správanie a mentálny stav. Dobré životné podmienky laboratórnych zvierat sa môžu líšiť od voľne žijúcich alebo spoločenských zvierat. Avšak, dobrá humánna starostlivosť o zvieratá a laboratórne prostredie by mali byť zabezpečené, pretože aj od nich závisí spoľahlivosť údajov vo výskume. V prípade zlých životných podmienok laboratórnych zvierat môžu do výsledkov výskumu vstupovať faktory ako bolesť, úzkosť či stres. Tieto nie je možné merať, ale nepriaznivo ovplyvňujú vedecký výsledok. Pre laboratórne štúdie na zvieratách tak platí, že kvalita vedeckého výsledku závisí od správneho plánovania a realizácie. Podrobne spracované správy z experimentov tiež umožnia reprodukovateľnosť štúdií na zvieratách. Aj keď sa etické chápanie princípov môže trochu líšiť od právneho výkladu, experimentovanie na zvieratách by malo byť morálne prípustné, aby pomohlo výskumníkom upraviť počiatočný plán výskumu.

4.4 Prípadové štúdie a kazuistiky

Kazuistiky, resp. individuálne prípady a prípadové štúdie môžeme zaradiť k popisným štúdiám. Predstavujú záznamy udalostí, ktoré skúmajú individuálne prípady s cieľom hľadať konkrétne charakteristiky. Ak získané informácie od jedného, alebo niekoľkých prípadov naznačujú, že napríklad nová liečba pri-

náša sľubné výsledky, potom sa kazuistiky a prípadové štúdie zverejňujú, aby o liečbe a jej sľubných výsledkoch vedeli aj ostatní lekári.

Kazuistiky popisujú jednotlivých pacientov a prípadové štúdie popisujú ochorenie alebo liečbu v malej skupine pacientov. V prierezočných štúdiách sa súčasne pozorujú zaujímavé aspekty skupiny pacientov vrátane potenciálnych príčin a následkov.

Kazuistiky alebo dokumentácie niekoľko málo individuálnych prípadov sú často prvým popisom nového ochorenia, klinického príznaku, symptómu, liečby alebo diagnostického testu. Napriek tomu, že sú na najnižších úrovniach pyramídy dôkazov medicíny založenej na dôkazoch, majú dôležitú úlohu aj v edukačnej oblasti, keďže bývajú aj opisom učebného plánu, operácie, stratégie starostlivosti o pacienta alebo iného procesu zdravotnej starostlivosti. Niektoré kazuistiky môžu upozorniť lekárov na novú chorobu, ktorá sa čoskoro môže stať veľmi dôležitou. Napríklad COVID-19 bol pôvodne identifikovaný v čínskom Wu-chane, kde sa na trhu predávali živé i mŕtve voľne žijúce zvieratá, ktoré tamojší ľudia konzumovali. Z pôvodne niekoľkých prípadov sa COVID-19 stal rýchlo celosvetovou hrozbou v podobe globálnej pandémie. Kazuistiky však majú svoj význam a užitočnosť aj v dokumentovaní ojedinelých prípadov. Mnoho kazuistík je totiž opisom zriedkavých chorôb alebo zriedkavých prejavov bežných chorôb, kedy je nepravdepodobné, že by sa mohli v krátkom čase opakovať, ak vôbec niekedy. Preto sú kazuistiky užitočným spôsobom, ako poskytnúť správu o neobvyklých symptómoch bežnej choroby, avšak majú limitovanú hodnotu. Do kategórie kazuistík a prípadových štúdií patria aj nové liečebné metódy alebo testy opísané v štúdiu bez akejkoľvek kontrolnej skupiny. V najlepšom prípade môžu takéto popisné štúdie predstavovať návrh budúceho smerovania výskumu o predmetnej liečbe alebo diagnostickom teste.

Prípadové štúdie majú z pohľadu realizácie určité silné stránky. Sú lacné, dajú sa relatívne ľahko vykonať s existujúcimi zdravotnými záznamami, pričom potenciálne použiteľného klinického materiálu je veľa. Ak lekár vidí, resp. rieši nové ochorenia alebo zaujímavé prípady, môže jednoducho napísať kazuistiku. Avšak, ich slabé stránky prevyšujú tie silné. Prípadové štúdie neposkytujú vysvetlenia a nemôžu preukázať súvislosť medzi príčinou a následkom. Preto ani neposkytujú veľa užitočných dôkazov. Keďže sa neuskutočňuje žiadne porovnanie s akoukoľvek kontrolnou skupinou, nemôže byť preukázaná ani prispievajúca príčina. Lekár by mal byť s prípadovými štúdiami oboznamovaný, avšak nikdy by nemal meniť svoju prax len na základe jednej prípadovej štúdie alebo série, pretože pravdepodobnosť, že uvidí rovnaký zriedkavý prípad alebo zriedkavé ochorenie je veľmi malá.

Na druhej strane, existujú situácie, kedy sú prípadové štúdie veľmi užitočné. Býva to v prípadoch označovaných ako „všetci alebo nikto“, kedy dochádza k veľmi dramatickej zmene vo výsledku pacientov zahrnutých do prípadovej štúdie. K takejto dramatickej zmene môže dôjsť vtedy, ak predtým ako bola liečba dostupná všetci pacienti zomreli, ale v prípadovej štúdii s liečbou niektorí pacienti prežili, alebo vtedy, ak predtým ako bola liečba dostupná niektorí pacienti zomreli, ale v prípadovej štúdii s liečbou žiaden pacient nezomrel. Typickým prípadom bolo napríklad objavenie penicilínu. Predtým väčšina pacientov so zápalom pľúc zomrela, ale keď sa penicilín začal prvýkrát podávať, väčšina pacientov prežila. Dôveryhodnosť takýchto „všetci alebo nikto“ prípadových štúdií závisí od počtu zahrnutých prípadov, relatívnej závažnosti ochorenia a presnosti a podrobností opisov prípadov uvedených v správe zo štúdie.

V praktickej aplikácii medicíny založenej na dôkazoch si musíme uvedomiť, že sila dôkazov prípadových štúdií je malá, a preto je potrebné interpretovať výsledky opatrne. Často sa totiž objavujú prípadové štúdie, ktoré poukazujú na zjavné zlepšenie stavu niekoľkých pacientov vplyvom konkrétnej terapie a autori dospeli k záveru, že to znamená, že by sa mala používať ako nový štandard starostlivosti. Skutočnosť, že sa stav pacientov zlepšil ešte nie je dôkazom toho, že terapia alebo intervencia je príčinná.

Ako sme už naznačili vyššie, k popisným štúdiám môžeme zaradiť aj **prierezové štúdie**, ktoré skúmajú vzorku populácie, aby zistili, koľko ľudí v tejto populácii je postihnutých konkrétnou chorobou a koľkí majú konkrétny rizikový faktor. Prierezové štúdie zaznamenávajú udalosti a pozorovania a popisujú choroby, príčiny, následky, účinky alebo rizikové faktory v jednej populácii v istom časovom období. Silnou stránkou prierezových štúdií je, že sú relatívne lacné, jednoduché a rýchle. Údaje sú zvyčajne dostupné prostredníctvom zdravotných záznamov alebo štatistických databáz. Sú užitočné ako počiatočné prieskumné štúdie, najmä ak sa jedná o skrining alebo klasifikáciu aspektov sledovaného ochorenia. Sú schopné iba preukázať asociáciu medzi príčinou a následkom, avšak nemajú schopnosť určiť ostatné prvky prispievajúcej príčiny. Aby bolo možné vyvodiť závery z tejto štúdie, vystavenie pacienta skúmanému rizikovému faktoru musí pokračovať až kým nenastane skúmaný výsledok. Ak sa expozícia začala dlho pred dosiahnutím výsledku a je prerušovaná, bude tiež ťažšie asociovať príčinu a následok.

Pri správnom vykonaní sú prierezové štúdie schopné určiť prevalenciu ochorenia v populácii, t. j. percento ľudí v populácii s výsledkom záujmu v ktoromkoľvek okamihu. Keďže všetky prípady sú skúmané v jednom časovom okamihu, prierezové štúdie nedokážu určiť incidenciu, t. j. mieru výskytu nových

prípadoch v priebehu času. Ďalšou silnou stránkou prierezných štúdií je, že sú ideálnymi návrhmi štúdií na štúdium operačných charakteristík diagnostických testov. Analyzovaný test je porovnávaný s testom „zlatého štandardu“ na priereze pacientov, u ktorých by sa test mohol použiť.

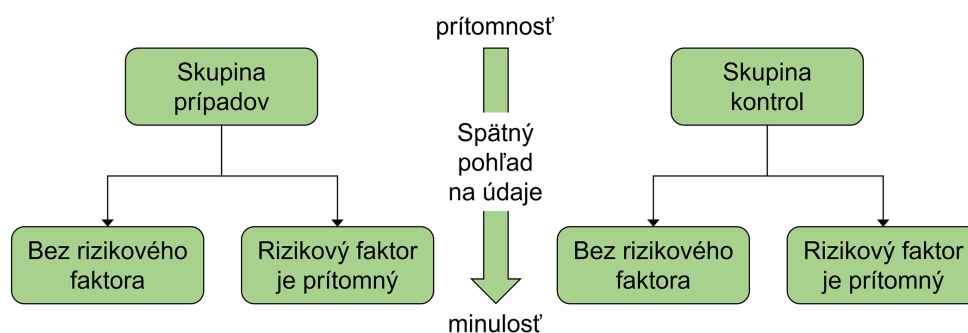
Kompromisom jednoduchosti tohto typu štúdie je, že nie je možné naplniť pravidlá príčiny a následku pre prispievajúcu príčinu. Keďže rizikový faktor a výsledok sú merané súčasne, nie je možné s istotou určiť, čo je príčinou a čo dôsledkom. Pri absencii časového odstupu nie je možné povedať, či príčina predchádzala účinku, či bol za príčinu zodpovedný účinok, alebo oboje súvisí s neznámym tretím faktorom nazývaným zmätočná alebo náhradná premenná. Zmätočné alebo náhradné premenné sa s väčšou pravdepodobnosťou uplatnia, ak je čas od príčiny po následok krátky. Napríklad je bežné, že ľudia navštívia svojho lekára tesne pred smrťou. Návšteva lekára nie je rizikovým faktorom smrti, ale je náhradným ukazovateľom závažných a potenciálne život ohrozujúcich ochorení. Títo pacienti navštevujú svojich lekárov kvôli symptómom spojeným s ich blížiacou sa smrťou.

4.5 Kontrolované prípadové štúdie

Kontrolované prípadové štúdie patria do skupiny tzv. pozdĺžnych štúdií, čo je všeobecný pojem opisujúci pozorovania alebo intervencie uskutočnené počas daného časového obdobia. Sem patria aj dizajny štúdií akými sú kohortové štúdie a klinické štúdie. U týchto štúdií sa jedná o analytické alebo inferenčné štúdie, čo znamená, že štúdie hľadajú štatistické súvislosti medzi rizikovými faktormi a výsledkami.

Tento typ štúdií je označovaný aj ako retrospektívne štúdie, ale spätný pohľad na údaje nie je ich jediným atribútom. Ich ďalšou charakteristikou je, že pacienti sú na začiatku vybraní, pretože buď majú výsledok, ktorý výskumníkov zaujíma (prípady), alebo taký výsledok nemajú (kontroly). Pacienti sú teda na začiatku štúdie zoskupení podľa prítomnosti alebo absencie výsledku, napríklad tí, ktorí majú určité ochorenie a tí, ktorí toto ochorenie nemajú. Kontrolované prípadové štúdie sú vhodné ako skrining potenciálnych rizikových faktorov ochorenia realizovaný preskúmaním prvkov, ktoré sa vyskytli v minulosti a porovnávaním ich výsledkov. Pomer zastúpenia medzi skupinou prípadov a kontrolnou skupinou býva zvyčajne stanovený svojvoľne, pričom spravidla neodráža ich skutočný pomer zastúpenia vo všeobecnej populácii. Kontrolovaná prípadová štúdia potom skúma pravdepodobnosť vystavenia sa rizikovému faktoru medzi prípadmi a porovnáva ju s pravdepodobnosťou vy-

stavenia sa rizikómu faktoru medzi kontrolami. Schematické znázornenie kontrolovanej prípadovej štúdie je uvedené na obrázku 4.2.



Obr. 4.2: Schematické znázornenie kontrolovanej prípadovej štúdie.

Silné stránky kontrolovaných prípadových štúdií spočívajú v tom, že sú relatívne jednoduché, lacné a rýchlo vykonateľné na základe existujúcich údajov. Môžu sa vykonávať pomocou aktuálnych pacientov, pričom sa overujú udalosti, ku ktorým došlo v minulosti. Sú veľmi vhodné na štúdium zriedkavých ochorení, pretože štúdia začína subjektmi, ktoré už majú sledovaný výsledok. Každý pacient, ktorý je prípadom môže byť potom porovnávaný s jedným alebo viacerými vhodnými kontrolnými pacientmi. V ideálnom prípade sú kontroly čo najviac podobné prípadom, s výnimkou sledovaného výsledku. Potom je možné vypočítať mieru ich vystavenia sledovanému rizikómu faktoru. Kontrolované prípadové štúdie sú dobrými prieskumnými štúdiami, ktoré môžu byť zamerané na mnohé rizikové faktory súvisiace s jedným výsledkom. Ich zistenia je možné použiť na návrh nových hypotéz pre následné ďalšie štúdie so silnejším dizajnom, ako sú napríklad kohortové alebo klinické štúdie.

Kontrolované prípadové štúdie však majú aj mnohé potenciálne závažné nedostatky, ktoré z nich vo všeobecnosti robia len prijateľné zdroje dôkazov pre medicínu založenú na dôkazoch. Keďže sa údaje zbierajú retrospektívne, ich kvalita môže byť nízka. Údaje často pochádzajú z detailného prehľadávania zdravotných záznamov prípadov aj kontrol, avšak výhoda ľahkej dostupnosti týchto záznamov býva potlačená spochybniteľnou, alebo prinajmenšom otáznou spoľahlivosťou v nich obsiahnutých údajov. Tieto štúdie sa pri určovaní expozície a výsledku spoliehajú na subjektívne opisy záznamov, a tiež na subjektívne štandardy hodnotiteľov týchto záznamov, ktorí určujú prítomnosť príčiny a následku. Takéto hodnotenie označujeme aj ako implicitné hodnotenie zdravotných záznamov, ktoré môže byť zaťažené systematickou chybou výskumníka pri interpretácii meraní alebo výsledkov. Silnejšie kontrolované prípadové štúdie využívajú explicitné hodnotenia, ktoré sú založené iba na jasne defino-

vaných objektívnych kritériách, alebo sa záznamy prehodnocujú zaslepeným spôsobom pomocou vopred určených charakteristík výsledkov. Tieto explicitné hodnotenia bývajú lepšie, ale ich praktické vykonávanie je náročnejšie.

Istý stupeň neistoty a rizika hodnovernosti informácií prichádza aj od pacientov, ktorí, ak sú požiadaní, aby si spomenuli na niečo o zdravotnom stave z minulosti môžu opomenúť niektoré dôležité faktory, alebo naopak uviesť mnohé s ochorením nesúvisiace faktory. Ďalším problémom býva aj to, že pacienti vo výberovej skupine štúdie nemusia byť náhodným výberom a nemusia byť reprezentatívnou vzorkou všetkých pacientov so sledovaným výsledkom. Z pohľadu štatistického hodnotenia údajov je to označované ako systematická chyba náhodného výberu, ktorá sa bežne objavuje v štúdiách vykonávaných v špecializovaných referenčných centrách. Pacienti v týchto centrách sa môžu líšiť od tých, ktorí sú pozorovaní v ambulantnej primárnej starostlivosti, keďže v referenčných centrách sa často vyskytujú len najzávažnejšie prípady sledovaného ochorenia, čím sa zároveň obmedzuje aj prípadné zovšeobecnenie zistení.

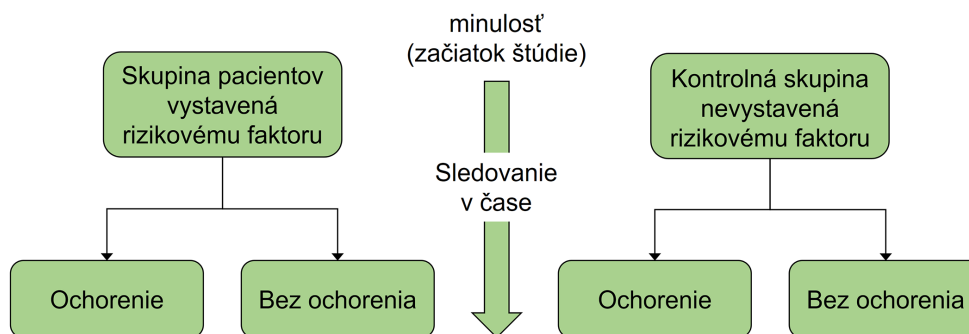
Výsledkom hodnotenia kontrolovaných prípadových štúdií býva súbor, resp. zoznam zistení popisujúcich to, ktorý z mnohých potenciálnych rizikových faktorov je spojený s výsledkom. Takýto zoznam výsledkov a zistení je potrebné používať opatrne, pretože akákoľvek objavená asociácia sa mohla objaviť len na základe náhody. V prípade perspektívnych zistení sa štúdia môže následne zrealizovať ako kohortová štúdia, ktorá by overila faktory s najvyššou koreláciou s príslušným výsledkom, a závery ktorej by mali väčšiu mieru zovšeobecniteľnosti na populáciu.

Je potrebné si uvedomiť tiež to, že kontrolované prípadové štúdie môžu v danom čase študovať iba jedno ochorenie alebo jeden výsledok. Tiež pri nich nie je možné určovať prevalenciu alebo incidenciu, pretože pomer prípadov ku kontrolám je vopred vybraný výskumníkmi. Z podstaty týchto štúdií je tiež zrejmé, že nemôžu dokázať ani prispievajúcu príčinu, pretože nemôžu preukázať, že zmena príčiny zmení následok a samotná štúdia nemôže preukázať, že príčina predchádzala následku. Príčina a následok bývajú v takomto type štúdií často extrapolované z poznatkov biológie, fyziológie či patofyziológie.

4.6 Kohortové štúdie

Kohortové štúdie majú názov odvodený z latinského slova *cohors*, čo znamená desatina légie pochodujúca spoločne v čase. Niekedy sú preto označované ako prospektívne štúdie, ktoré sa zvyčajne vykonávajú od minulosti po súčasnosť. Môžu sa však robiť, a často sa aj robia retrospektívne, kedy ich označujeme

ako nesúbežné kohortové štúdie. Kohorta je teda skupina pacientov, ktorí sú vybraní na základe prítomnosti alebo absencie rizikového faktora a sledujú sa v čase, aby sa určilo, u ktorých z nich sa vyvinie sledovaný výsledok alebo choroba. Pravdepodobnosť vývoja výsledku je incidenciou alebo rizikom, pričom ju možno vypočítať pre každú skupinu. Následne je možné mieru rizika použiť na porovnanie týchto dvoch skupín. Schematické znázornenie kohortovej štúdie by sme mohli načrtnúť tak, ako je to uvedené na obrázku 4.3.



Obr. 4.3: Schematické znázornenie kohortovej štúdie.

Kohortová štúdia patrí k silnejším návrhom výskumných štúdií, a je teda významným zdrojom dôkazov pre medicínu založenú na dôkazoch. Kohortové štúdie dokážu určiť incidenciu chorôb a sú schopné preukázať, že príčina je spojená s následkom častejšie ako len náhodou. Taktiež môžu preukázať, že príčina predchádzala následku. Nepokúšajú sa manipulovať s príčinou a nemôžu dokázať, že zmena príčiny mení následok.

Kohortové štúdie sú ideálnym dizajnom štúdie na zodpovedanie otázok etiológie, škodlivosti alebo prognózy, pretože zhromažďujú údaje objektívnym a jednotným spôsobom. Výskumníci alebo lekári môžu v rámci realizácie štúdie vopred určiť vstupné kritériá, to aké merania sa majú vykonať, a aj to za akých podmienok a ako sa majú vykonať. V dôsledku tohoto návrhu zvyčajne nedochádza k systematickým chybám, s výnimkou nesúbežných kohortových štúdií, v ktorých sa výskumníci pýtajú na subjektívne informácie od subjektov zahrnutých do štúdie.

Realizačnou nevýhodou kohortových štúdií je, že sú časovo a finančne nákladné. Náklady na rozbehnutie a následné priebežné monitorovanie môžu byť vysoké a odradzujúce. Toto býva veľkým problémom najmä pri štúdiách zriedkavých alebo menej častých chorôb, pretože môže byť ťažké až nemožné získať dostatok pacientov na nájdenie klinicky alebo štatisticky významných rozdielov medzi pacientmi, ktorí sú vystavení rizikovému faktoru a tými, ktorí nie sú vystavení riziku. Keďže kohorta musí byť zostavená prospektívne podľa prítom-

nosti alebo neprítomnosti rizikového faktora, kohortové štúdie nie sú vhodnými štúdiami na odhaľovanie nových rizikových faktorov.

U kohortových štúdií si je tiež potrebné uvedomiť, že rizikový faktor aj výsledok môžu byť ovplyvnené zmätočnými premennými. Tieto môžu ovplyvniť exponovanú aj neexponovanú skupinu pacientov odlišne, čo môže viesť ku skresleniu záverov štúdie. Často existujú dôvody, prečo sú pacienti vystavení rizikovému faktoru, čo môže viesť k rozdielom vo výsledku. Napríklad, pacienti môžu byť vybraní na konkrétnu terapiu podľa toho, že sú viac alebo menej chorí, čo potom spôsobí rozdiely vo výsledkoch, ktoré z toho vyplývajú. Keďže pacienti sú sledovaní v čase, nezriedka sa stáva, že pacienti z rôznych dôvodov opustia štúdiu. To môže spôsobiť stratu údajov o výsledkoch, a preto je nevyhnutné, aby výskumníci počas realizácie štúdie zodpovedali za všetkých pacientov. V praxi je prijateľná úroveň opustenia štúdie, ak je menej ako 20%, čo je však len orientačnou hodnotou. Dôležité sú tu dôvody opustenia štúdie, pretože ak dôvod, prečo pacienti vypadli zo štúdie, súvisí s rizikovým faktorom, potom to môže zásadným spôsobom skresliť celú štúdiu. Napríklad, pri dlhodobých štúdiách môžu pacienti po počiatočnom zaradení do skupiny zmeniť niektoré aspekty svojho správania alebo vystavenia sa rizikovému faktoru, čo vedie k nesprávnej klasifikácii. Kroky na predchádzanie takýmto problémom by mali byť jasne zadané, a mali by byť súčasťou protokolu štúdie.

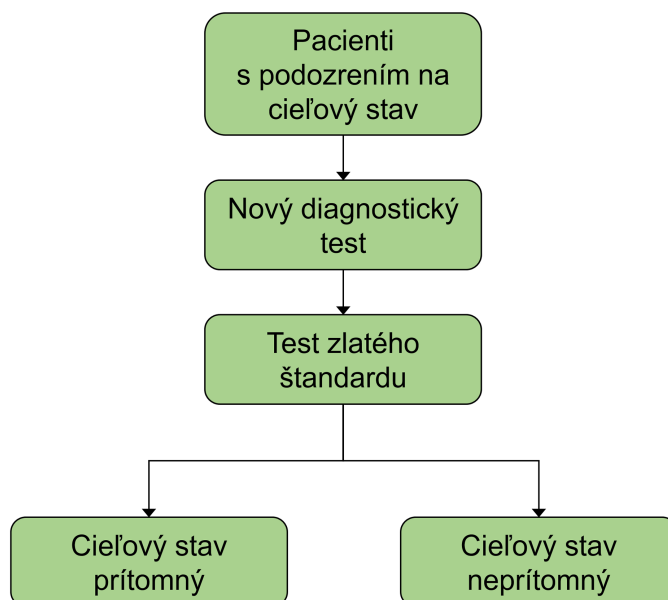
Ako už bolo naznačené vyššie, špecifickým prípadom kohortovej štúdie je nesúbežná kohortová štúdia. Vo svojej všeobecnej podstate, je to štúdia, ktorá začína v súčasnosti a využíva údaje o udalostiach, ktoré sa odohrali v minulosti. Kohorta je stále rozdelená podľa prítomnosti alebo absencie skúmaného rizikového faktora, hoci tento rizikový faktor zvyčajne nie je pôvodným dôvodom, prečo boli pacienti zaradení do štúdie. Nesúbežné kohortové štúdie skúmajú udalosti z minulosti, avšak nie sú to retrospektívne štúdie. Majú v podstate rovnaké silné a slabé stránky ako kohortové štúdie, ale sú viac závislé od kvality zaznamenaných údajov. V typickom dizajne nesúbežnej kohortovej štúdie, sa kohorta zostaví spoločne v minulosti a vykoná sa viacero základných meraní. Monitorovacie merania a určenie originálnych výsledkov sa vykonávajú spoločne s finálnou analýzou údajov na konci štúdie. Takéto údaje sa potom použijú na ďalšiu, neskoršiu štúdiu, a na analýzu nového rizikového faktora, ktorý je iný ako bol ten, pre ktorý bola vykonaná pôvodná štúdia. Údaje pre rôzne rizikové faktory môžu byť zbierané ako súčasť pôvodnej štúdie.

Vo všeobecnosti pre nesúbežnú kohortovú štúdiu bývajú údaje dostupné z databáz, ktoré už boli v minulosti vytvorené. Dôležité je, aby boli údaje zhromažďované objektívnym spôsobom, alebo aspoň bez ohľadu na hľadajú

asociáciu. V ideálnom prípade sú výskumníci a lekári zbierajúci údaje zaslepení voči výsledkom (nepoznajú cieľ štúdie). Keďže nesúbežné kohortové štúdie sa opierajú o historické údaje, môžu trpieť niektorými slabunami kontrolovaných prípadových štúdií, vrátane systematických chýb, nedostatočnej jednotnosti zaznamenaných údajov alebo subjektívnej interpretácie.

4.7 Prospektívne zaslepené štúdie

Prospektívne zaslepené štúdie, resp. prospektívne zaslepené porovnania sú štúdie, ktoré sa spravidla vzťahujú na hodnotenie účinnosti nového diagnostického testu porovnávaného so zlatým štandardom (všeobecne akceptovaným účinným diagnostickým testom pre konkrétny problém). Jedná sa o kontrolované štúdie, ktoré sa zameriavajú na pacientov s rôznym stupňom ochorenia, ktorým sa poskytuje tak nový diagnostický test, t. j. skúmaný test, ako aj test „zlatého štandardu“. Oba testy sa poskytujú všetkým pacientom zahrnutým do študovanej skupiny. Senzitivita a špecificita nového testu sú hodnotené voči zlatému štandardu tak, aby bolo možné určiť jeho potenciálnu užitočnosť.



Obr. 4.4: Schematické znázornenie diagnostickej štúdie.

Stanovenie hodnoty konkrétného diagnostického testu, t. j. určenie jeho vlastností alebo prevádzkových charakteristík si vyžaduje samostatný dizajn štúdie. V prípade diagnostických testovacích štúdií výskumníci najskôr identifikujú skupinu pacientov, u ktorých majú podozrenie na chorobu alebo stav, ktorý je predmetom ich záujmu. Môže to byť napríklad tuberkulóza, rakovina

pľúc, anémia z nedostatku železa a pod., ktoré označujeme aj ako cieľový stav. Títo pacienti podstúpia nový diagnostický test aj referenčný štandard tak, ako to schematicky znázorňuje obrázok 4.4.

Štúdie diagnostických testov vo všeobecnosti merajú stupeň asociácie medzi prediktorovou veličinou alebo výsledkom testu a sledovaným cieľovým výsledkom alebo ochorením. Prítomnosť alebo absencia výsledku alebo choroby je určená výsledkom referenčného testu, resp. testu zlatého štandardu. Študovaný diagnostický test nemožno použiť na určenie prítomnosti alebo neprítomnosti ochorenia. To by bolo príkladom zapojenia systematickej chyby do diagnostickej štúdie. Ak sa na určenie neprítomnosti ochorenia použije dlhšie monitorovacie obdobie pacientov, ktorí sa zjavne cítia dobre, potom toto obdobie monitorovania musí byť primerané, aby sa takmer všetky latentné prípady daného ochorenia rozvinuli do štádia, v ktorom možno ochorenie ľahko identifikovať.

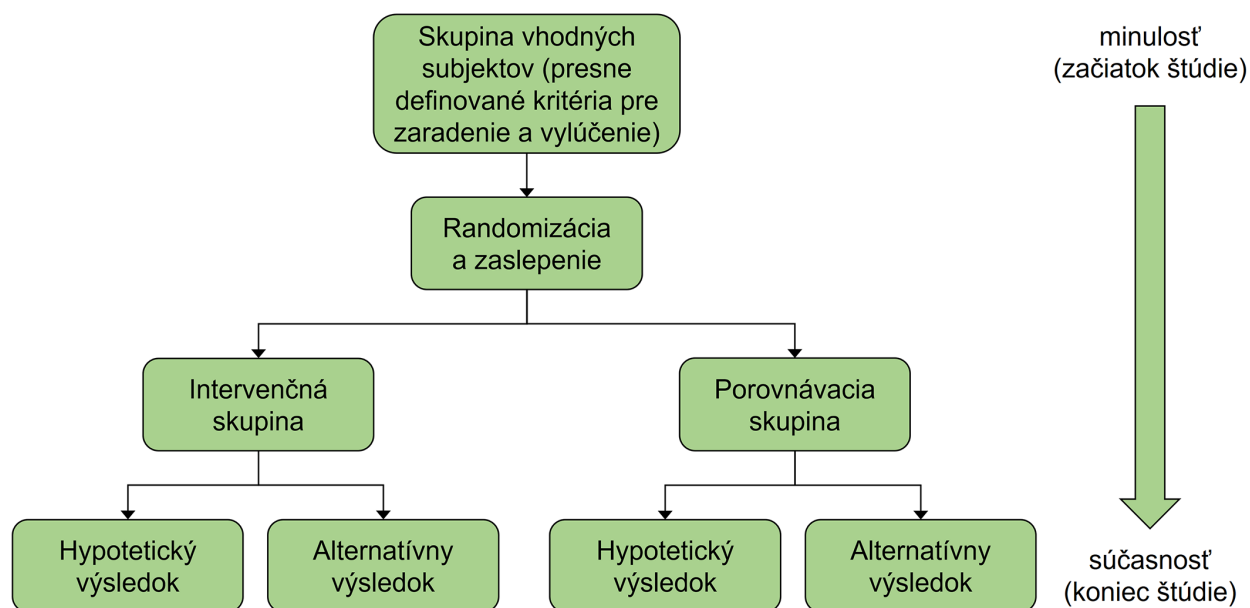
Študovaný diagnostický test aj zlatý štandard sa musia aplikovať na skúmané a kontrolné subjekty štandardizovaným a zaslepeným spôsobom. Malo by sa to robiť podľa štandardizovaného protokolu a pomocou vyškolených pozorovateľov, aby bola zabezpečená čo najlepšia spoľahlivosť. Porovnanie nového testu so zlatým štandardom hodnotí presnosť aj platnosť. Zaslepenie znižuje vplyv skreslenia merania. V ideálnom prípade by mal byť diagnostický test automatizovaný a nezávislý od operátora, mali by sa vykonať mnohonásobné merania a mali by byť zapojení aspoň dvaja nezávislí výskumníci. Jeden by mal aplikovať alebo interpretovať nový diagnostický test na zapojených subjektoch, zatiaľ čo druhý by mal na tých istých subjektoch aplikovať alebo interpretovať test zlatého štandardu.

4.8 Randomizované kontrolované štúdie

Randomizované kontrolované štúdie, resp. randomizované klinické štúdie sú štúdie, do ktorých výskumníci zasahujú manipuláciou prítomnosti alebo neprítomnosti rizikového faktora, zvyčajne ide o terapeutický manéver.

Takéto klinické štúdie reprezentujú experimentálne postupy na ľuďoch, ktoré kvôli pôsobeniu zásahov na organizmus označujeme aj ako intervenčné štúdie. Tradičné kohortové a kontrolované prípadové štúdie sú pozorovacie štúdie, v ktorých nedochádza k úmyselnému zásahu. Naopak, príkladom klinickej štúdie môže byť štúdia, v ktorej bola mužom v strednom veku, fajčiarom, podávaná strava s vysokým obsahom sójových bielkovín a normálna strava, aby sa zistilo, či sa vplyvom takejto stravy znižuje riziko vzniku cukrovky. Strava, resp. diéta je zásahom. Pre porovnanie, kohortová štúdia rovnakého rizikového faktora by

sa zameriavala na skupinu mužov v strednom veku, fajčiarov a zisťovala by, ktorí z nich jedli stravu s vysokým obsahom sójových bielkovín a potom ich určitý čas sledovala, aby sa zistila miera vzniku cukrovky. Schematické znázornenie randomizovanej kontrolovanej štúdie je na obrázku 4.5.



Obr. 4.5: Schematické znázornenie randomizovanej kontrolovanej štúdie.

Randomizované kontrolované štúdie sú charakterizované prítomnosťou kontrolnej skupiny identickej s experimentálnymi pacientmi vo všetkých ohľadoch, okrem ich vystavenia študovanej intervencii. Pacienti vstupujúci do kontrolovaných randomizovaných štúdií by mali byť náhodne vyberaní, t. j. všetci pacienti zaradení do takejto klinickej štúdie by mali mať rovnakú šancu byť zaradení buď do kontrolnej skupiny (nazývanej aj porovnávacia skupina, pričom to môže byť skupina s placebom alebo skupina so štandardizovanou terapiou), alebo do experimentálnej skupiny (intervenčnej), ktorá dostane testovanú intervenciu (liek, liečbu a pod.).

Pacienti aj výskumníci, resp. lekári realizujúci štúdiu by mali byť počas štúdie v ideálnom prípade zaslepení voči terapii aj prideleniu skupiny tak, aby ani pacienti a ani experimentátori nevedeli, či je pacient v kontrolnej alebo experimentálnej skupine, a teda nevedeli, či dostávajú experimentálnu liečbu alebo porovnanie. Podľa toho či sú zaslepení pacienti, výskumníci alebo obe tieto skupiny sa používajú pojmy jednoduché a dvojité zaslepenie. Avšak v literatúre sa neuvádzajú konzistentne, a preto je lepšie uviesť, kto je zaslepený.

Randomizované kontrolované štúdie sú jediným dizajnom štúdie, ktorý môže spĺňať všetky pravidlá prispievajúcej príčiny. Môžu preukázať, že príčina a ná-

sledok spolu súvisia viac než len náhodou, že príčina predchádza následku, a že zmena príčiny mení následok. Keď sa uskutočnia správne, budú mať menej metodologických chýb ako ktorýkoľvek iný dizajn štúdie.

Aj tu si však musíme uvedomiť, že nič nie je ideálne a aj randomizované kontrolované štúdie môžu mať ďaleko od dokonalosti. Ich najčastejšou slabosťou je, že sú veľmi nákladné. Kvôli vysokým nákladom sú často realizované ako multicentrické, ktoré využívajú spoluprácu medzi mnohými výskumnými centrami a sú financované priemyslom alebo vládou. Žiaľ, vysoké náklady na tieto štúdie vedú aj k tomu, že ich častejšie platia veľké biomedicínske (farmaceutické alebo technologické) spoločnosti, v dôsledku čoho hrozí, že by dizajn týchto štúdií mohol uprednostňovať výsledok, ktorý si želala sponzorská agentúra. To by mohlo predstavovať konflikt záujmov aj pre výskumníka, ktorého plat a podpora výskumu závisia od veľkosti spoločnosti poskytujúcej peniaze.

V súvislosti s klinickými štúdiami sa môžu vyskytnúť aj etické problémy, a to vtedy, keď štúdia obsahuje poskytovanie potenciálne škodlivej terapie alebo zadržiavanie potenciálne prospešnej terapie. Preto by príslušné etické komisie mali dôkladne zvážiť schválenie alebo zamietnutie každej navrhovanej klinickej štúdie. Napokon to, že daná etická komisia štúdiu schváli ešte neznamená, že čitateľ by si ju nemal prečítať a posúdiť kriticky. Je stále na zodpovednosti čitateľa, aby určil, do akej miery je štúdia založená na zvolenej metodológii platná. Okrem toho skutočnosť, že štúdia je randomizovanou kontrolovanou štúdiou, sama osebe nezaručuje 100% platnosť, pričom stále môžu existovať vážne metodologické problémy, ktoré môžu spôsobovať skreslenie získaných výsledkov.

4.9 Systematické prehľady

Systematické prehľady predstavujú spoločne s meta-analýzami vrchol pyramídy dôkazov, keďže poskytujú sumárne informácie o skúmanom probléme, ktoré sú odvodené z viacerých relevantných klinických štúdií. Systematické prehľady sa zameriavajú na konkrétnu klinickú tému a odpovedajú na konkrétnu klinickú otázku. Na identifikáciu vhodných štúdií so správnou metodológiou vykonávajú autori systematických prehľadov rozsiahly prieskum literatúry s presne definovanými podmienkami ich zahrnutia alebo vylúčenia. Relevantné štúdie sú následne posudzované, hodnotené a výsledky sú sumarizované podľa vopred stanovených kritérií posudzovanej otázky.

Vďaka veľkému počtu dostupných štúdií rôznych dizajnov, ktoré sa zaoberajú mnohými klinickými otázkami, predstavujú prehľadové práce efektívny a rýchly spôsob získavania informácií o relevantných dôkazoch. Rovnako ako je

dôležité používať presné metódy v primárnom výskume na zníženie systematických a náhodných chýb, je dôležité používať presné metódy aj pri sumarizácii výsledkov z viacerých štúdií. Tradičné prehľady literatúry, ktoré sa bežne vyskytujú v časopisoch a učebniciach, zvyčajne poskytujú naratívne prehľady choroby alebo stavu. Tieto prehľady často zahŕňajú diskusiu o jednom alebo viacerých aspektoch etiológie choroby, diagnózy, prognózy alebo manažmentu pacienta a riešia množstvo základných všeobecných otázok, cielených otázok, ale aj teoretických otázok.

Autori tradičných prehľadov sa zvyčajne vôbec nepokúšajú byť systematickí pri formulovaní otázok, ktorými sa zaoberajú, pri hľadaní a výbere dôkazov, pri hodnotení kvality primárnych štúdií a ani pri zhrnutí výsledkov týchto štúdií. Študenti medicíny a lekári, ktorí hľadajú základné informácie často považujú naratívne prehľady za užitočné na získanie všeobecného prehľadu o klinickom stave. Na druhej strane, expertní posudzovatelia často vytvárajú protichodné odporúčania a ich rady sú často oneskorené alebo sú v rozpore s najlepšimi dostupnými dôkazmi. Dôležitým dôvodom tohto fenoménu je používanie nesystematických prístupov k zhromažďovaniu a sumarizovaniu dôkazov.

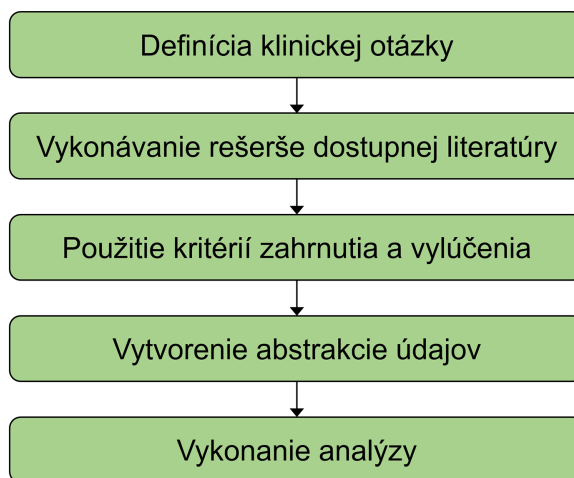
Hoci sa väčšina systematických prehľadov zameriava na otázky účinku intervencií, môžu sa tiež zaoberať aj otázkami diagnózy a prognózy, a dokonca aj otázkami, ako a prečo ich riešia pomocou kvalitatívnych výskumných štúdií. Autori niekedy nesprávne zamieňajú pojmy systematický prehľad a meta-analýza. Termín systematický prehľad používame pre akýkoľvek súhrn výskumu, ktorý sa pokúša riešiť cielenú klinickú otázku systematickým, reprodukovateľným spôsobom a termín meta-analýza používame pre kvantitatívnu syntézu, ktorá poskytuje jeden najlepší odhad, napríklad účinku liečby. Väčšina článkov označených ako meta-analýza, ktoré sú publikované v biomedicínskej literatúre sú v skutočnosti systematickými prehľadmi, ktoré štatisticky zhromažďujú výsledky dvoch alebo viacerých primárnych štúdií. Vlastnosti, ktoré odlišujú naratívne prehľady od systematických prehľadov sú uvedené v tabuľke 4.2.

So stúpajúcim množstvom a dostupnosťou odborných a vedeckých prác sa rozrástla aj literatúra popisujúca optimálne metódy pre systematické prehľady, a dnes už sú dostupné prepracované štúdie, ktoré poskytujú empirický základ pre usmerňovanie rozhodnutí o metódach používaných pri sumarizovaní dôkazov. Nás samozrejme zaujímajú kľúčové body z pohľadu lekára, ktorý sa potrebuje rozhodnúť o ďalšej starostlivosti o svojho pacienta. Pri používaní systematických prehľadov je pre výskumníkov, lekárov a pracovníkov, ktorí chcú zabezpečiť najlepšiu dostupnú zdravotnú starostlivosť pre svojich pacientov vhodné pochopiť proces vykonávania systematických prehľadov, aby ich

Tabuľka 4.2: Rozdiely medzi naratívnym a systematickým prehľadom.

Charakteristika	Naratívny prehľad	Systematický prehľad
Klinická otázka	Zriedkavo publikované alebo riešia niekoľko všeobecných otázok.	Cielená otázka špecifikujúca populáciu, intervenciu alebo expozíciu a výsledok.
Vyhľadávanie primárnych článkov	Zriedkavo publikované, a ak sa uvádza, nie je úplné.	Komplexné vyhľadávanie viacerých zdrojov dôkazov.
Výber primárnych článkov	Zriedkavo publikované, a ak sa uvádza, tak často skreslená vzorka štúdií.	Explicitné kritériá zaradenia a vylúčenia pre primárne štúdie.
Hodnotenie kvality primárnych článkov	Zriedkavo publikované, a ak sa uvádza, zvyčajne nie systematické.	Hodnotí sa metodologická kvalita primárnych článkov.
Súhrn výsledkov primárnych štúdií	Zvyčajne kvalitatívne nesystematické zhrnutie.	Syntéza je systematická (kvalitatívna alebo kvantitatívna, ak je kvantitatívna označujeme to ako meta-analýza).

vedeli kriticky zhodnotiť a následne rozhodnúť o prípadnej aplikácii dôkazov na riešenie stanoveného klinického problému. Na obrázku 4.6 je zobrazená schéma procesu realizácie systematického prehľadu.



Obr. 4.6: Schématické znázornenie realizácie systematického prehľadu.

Proces realizácie systematického prehľadu sa začína definíciou otázky, ktorá je synonymom špecifikácie kritérií oprávnenosti na rozhodovanie o tom, ktoré štúdie zahrnúť do hodnotenia. Tieto kritériá definujú populáciu, expozície alebo intervencie a výstupy záujmu. V závislosti od zámeru a rozsahu ich preskúma-

nia sa autori možno budú musieť v tejto fáze rozhodnúť, ktoré charakteristiky výstupov (výsledkov pre pacienta) budú kľúčové pre osoby s rozhodovacou právomocou v klinickej praxi (lekárov robiacich rozhodnutie), a tiež zabezpečiť, aby boli zhrnuté dôkazy pre každý z týchto výsledkov. Systematický prehľad zahŕňa len tie štúdie, ktoré spĺňajú minimálne metodologické štandardy. Napríklad systematické prehľady, ktoré sa zaoberajú otázkou terapie, budú často zahŕňať iba randomizované kontrolované štúdie.

Po zadaní kritérií výberu musia recenzenti vykonať komplexné vyhľadávanie, ktoré prinesie veľké množstvo potenciálne relevantných názvov prác a ich abstraktov. Pri vyhľadávaní sa rozhodujú o použití vhodných zdrojov informácií, ktorými môžu byť databázy, experti, financujúce agentúry, farmaceutické spoločnosti, ručné vyhľadávanie, osobné súbory, registre klinických štúdií, Cochranova databáza randomizovaných kontrolovaných štúdií, citačné zoznamy vyhladaných článkov a pod.

Po získaní relevantných názvov prác a ich abstraktov na nich autori systematického prehľadu aplikujú výberové kritériá, čím sa dostanú k menšiemu počtu článkov, ktoré môžu získať a použiť. Následne opäť aplikujú výberové kritériá, ale tentoraz na kompletne plno-textové práce (nie len abstrakty). Po dokončení procesu vyraďovania posúdia metodologickú kvalitu článkov a urobia abstrakciu údajov z každej zahrnutej štúdie. Nakoniec zhrnú všetky údaje, vrátane, ak je to potrebné, kvantitatívnej syntézy alebo meta-analýzy. Takáto analýza zahŕňa skúmanie rozdielov medzi zahrnutými štúdiami, pokus o vysvetlenie rozdielov vo výsledkoch (skúmanie heterogenity), zhrnutie celkových výsledkov a celkové hodnotenie metodologickej kvality. Tomuto procesu zodpovedajú usmernenia na hodnotenie platnosti prehľadov a používanie výsledkov, tak ako sú uvedené v prehľade tabuľky 4.3.

4.9.1 Sú výsledky platné?

Zahrňal prehľad explicitné a vhodné kritériá oprávnenosti?

Systematický prehľad by nemal byť príliš všeobecný, napríklad popisujúci všetky typy rakoviny a rôzne účinky na úmrtnosť pacientov. Takýto prehľad by nebol užitočný pre lekárov a zodpovedanie ich klinickej otázky. Systematický prehľad by tiež nemal byť príliš stručný, v zmysle jednostrannej zaujatosti, či obmedzeniu sa na úzky výber prác vynechaním ďalších relevantných a s klinickou otázkou súvisiacich štúdií, ktoré spĺňajú podmienky zahrnutia. Pri rozhodovaní o tom, či je otázka položená v systematickom prehľade rozumná, si lekári musia položiť otázku, či základná podstata je taká, akú by viac-menej očaká-

Tabuľka 4.3: Usmernenia pre používanie prehľadových prác.

Platnosť	Použitelnosť
Sú výsledky platné?	Zahrňal prehľad explicitné a vhodné kritériá oprávnenosti? Boli výber a správy o štúdiách objektívne? Mali primárne štúdie vysokú metodologickú kvalitu? Boli hodnotenia štúdií reprodukovateľné?
Aké sú výsledky?	Boli výsledky naprieč štúdiami podobné? Aké sú celkové výsledky systematického prehľadu? Ako presné boli výsledky?
Je možné aplikovať výsledky v starostlivosti o pacienta?	Boli zohľadnené všetky pre pacienta dôležité výsledky? Sú akékoľvek predpokladané účinky dôveryhodné? Aká je celková kvalita dôkazov? Prevažuje hodnota prínosov náklady a potenciálne riziká?

vali, t. j. rovnaký očakávaný účinok liečby v celom rozsahu pacientov. Mali by sa tiež zaujímať o ostatné zložky hodnotenej klinickej otázky, vrátane spôsobov testovania, referenčného diagnostického testu, zlatého štandardu a pod.

Úlohou lekára je rozhodnúť, či je pravdepodobné, že intervencia bude mať podobný účinok v rámci rozsahu pacientov, intervencií alebo expozícií a dosiahnutých výsledkov. Toto posúdenie je možné len vtedy, ak hodnotitelia v systematickom prehľade poskytnú presné vyhlásenie o tom, aký rozsah pacientov, expozícií a výsledkov sa rozhodli zahrnúť. Inými slovami povedané, použili explicitné kritériá oprávnenosti na ich preskúmanie v ich systematickom prehľade. Explicitné kritériá oprávnenosti nielen uľahčujú rozhodnutie o tom, či bola otázka rozumná, ale tiež znižujú pravdepodobnosť, že autori prednostne zahrnú štúdie, ktoré podporujú ich vlastné predchádzajúce závery. Okrem toho musia recenzenti špecifikovať metodologické kritériá na zahrnutie štúdií do hodnotenia. Vo všeobecnosti by mali byť podobné najdôležitejším kritériám platnosti pre primárne štúdie, napríklad tak ako je to uvedené v tabuľke 4.4.

Ako už bolo naznačené vyššie, lekári sa môžu legitímne pýtať, dokonca aj v rámci relatívne úzko definovanej otázky, či si môžu byť istí, že výsledky budú u pacientov, intervencií a meraní výsledkov podobné. Je však potrebné uviesť, že kritérium platnosti nemôže byť 100%, kým sa nepreskúmajú výsledky všetkých pacientov, čo býva v praxi nerealizovateľné. Pri predpokladaní možnej variability výsledkov by preto recenzenti mali vytvoriť a uviesť hypotézy o charakteristikách populácie, intervencie, výsledku a metodológii, ktoré by vysvetľovali možnú mieru variability.

Tabuľka 4.4: Usmernenia pre štúdie, ktoré veľmi pravdepodobne poskytnú platné výsledky.

Typ	Obsah
Terapia	Boli pacienti randomizovaní? Bolo sledovanie dokončené?
Diagnóza	Bola použitá reprezentatívna vzorka pacientov s daným ochorením? Bola diagnóza overená pomocou dôveryhodných kritérií, ktoré boli nezávislé od skúmaných položiek anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia, laboratórnych testov alebo zobrazovacích postupov?
Prognóza	Bola použitá reprezentatívna vzorka pacientov? Bolo sledovanie pacientov dostatočne presné a úplné?
Etiológia	Preukázali vyšetrovatelia podobnosť vo všetkých známych determinantoch výsledku, alebo boli prispôbené rozdielom v analýze? Bolo sledovanie pacientov dostatočne presné a úplné?

Boli výber a správy o štúdiách objektívne?

Systematické prehľady sú vystavené riziku, že poskytnú zavádzajúce výsledky, ak sa im nepodarí zabezpečiť úplnú, alebo aspoň reprezentatívnu vzorku dostupných relevantných klinických štúdií. Na dosiahnutie tohto cieľa recenzenti často prehľadávajú bibliografické databázy, ako sú MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials a ďalšie databázy aktuálneho výskumu. Kontrolujú aj zoznamy literatúry v získaných štúdiách a vyhľadávajú osobné kontakty s odborníkmi v danej oblasti. Môže byť tiež dôležité preskúmať aktuálne publikované abstrakty, ktoré boli prezentované na vedeckých podujatiach a pozrieť sa do menej často používaných databáz, vrátane tých, ktoré registrujú doktorandské práce či databázy prebiehajúcich štúdií realizovaných farmaceutickými spoločnosťami. Avšak, pokiaľ samotní autori neuvedú, aké kroky urobili, aby našli relevantné štúdie, je ťažké vedieť, aká je pravdepodobnosť, že relevantné štúdie vynechali.

Systematická chyba pri sumárnych prehľadoch sa môže objavovať v mnohých podobách, z ktorých najznámejšie je zlyhanie pri publikovaní alebo zverejnení štúdií s negatívnymi výsledkami. Toto publikačné skreslenie môže viesť k zavádzajúcim výsledkom systematických prehľadov, ktoré nezahŕňajú nepublikované štúdie. Ak výskumníci zahrnú do prehľadu nepublikované štúdie, mali by získať ich úplné správy a mali by na nich použiť rovnaké kritériá na posúdenie platnosti, ako v prípade publikovaných štúdií.

Na preskúmanie možnosti publikačných skreslení existuje množstvo techník, z ktorých však žiadna nie je úplne uspokojivá. Preto aj systematické prehľady

založené na množstve malých štúdií s obmedzenými celkovými veľkosťami výberových súborov pacientov sú obzvlášť náchylné na publikačnú chybovosť, najmä ak väčšina alebo všetky štúdie boli sponzorované komerčným subjektom, ktorý má na výsledkoch vlastný záujem. Zistenia, ktoré sa zdajú byť príliš dobré na to, aby boli pravdivé, nemusia byť pravdivé.

Iná, často rozpoznávaná forma publikačnej zaujatosti nastáva, keď výskumníci merajú množstvo výsledkov, ale uvedú len tie, ktoré uprednostňujú experimentálny zásah alebo tie, ktoré najviac uprednostňujú intervenciu (selektívne výsledky). Ak recenzenti uvádzajú, že úspešne kontaktovali autorov primárnych štúdií, ktorí zabezpečujú úplné zverejnenie výsledkov, potom obavy zo zaujatosti pri sumárnom prehľade sa znižujú. Recenzenti môžu zájsť ešte ďalej než len kontaktovať autorov primárnych štúdií. Môžu týchto výskumníkov zapojiť ako spoluriešiteľov ich prehľadu, a v ďalšom procese môžu získať záznamy o jednotlivých pacientoch, čím umožnia ich detailnú analýzu a posilnenie záverov systematického prehľadu.

Mali primárne štúdie vysokú metodologickú kvalitu?

Aj keď systematický prehľad zahrnie iba randomizované kontrolované štúdie, je dôležité vedieť, či boli tieto štúdie dostatočne kvalitné. Samotné nezávislé recenzie ešte nemusia zaručovať platnosť publikovaného výskumu. Avšak, porovnanie rozdielov v metódach štúdií môže často identifikovať a vysvetliť dôležité rozdiely v prezentovaných výsledkoch. Napríklad, menej precízne štúdie majú tendenciu preceňovať účinnosť terapeutických a preventívnych intervencií. Aj keď výsledky rôznych štúdií sú konzistentné, určenie ich platnosti je stále nesmierne dôležité. Konzistentné výsledky sú menej presvedčivé, ak pochádzajú zo slabých štúdií, ako keď pochádzajú zo silných štúdií.

Konzistentné výsledky získané z pozorovacích štúdií, ktoré sa údajne zaoberajú cieľenými otázkami liečby, by mali byť pre hodnotiteľa, ale aj lekára, ktorý v nich hľadá dôkaz pre svoj klinický prípad, obzvlášť podozrivé. Lekári v pozorovacej štúdii totiž môžu systematicky vyberať pacientov s dobrou prognózou na liečbu, a potom táto vzorka môže byť prezentovaná ako konzistentná v čase i geografickom prostredí.

Neexistuje však jednotný správny spôsob hodnotenia kvality štúdií a lekári by preto mali byť opatrní pri používaní hodnotiacich škál určených na hodnotenie kvality štúdií. Niektorí recenzenti používajú dlhé kontrolné zoznamy na hodnotenie metodologickej kvality, zatiaľ čo iní sa zameriavajú na niekoľko kľúčových aspektov štúdie. Preto ak lekár zvažuje, či dôverovať výsledkom recenzie, mal by skontrolovať, či autori dodržali kritériá výskumu kladené na terapiu, etiológiu a škodlivosť, diagnostické testy alebo prognózy.

Boli hodnotenia štúdií reprodukovateľné?

Autori systematických prehľadov sa musia rozhodnúť, ktoré dostupné štúdie zahrnú a ktoré nie. Rozhodujú sa jednak na základe toho, nakoľko sú štúdie platné, ako aj na základe toho, aké údaje abstrahujú. Tieto rozhodnutia si vyžadujú expertné posúdenia zo strany recenzentov, a ako také tiež podliehajú chybám, ktoré môžu byť náhodné alebo systematické. Zahrnutie dvoch alebo viacerých výskumníkov do každého rozhodnutia prispieva k znižovaniu takýchto chýb. Ak je medzi recenzentmi dobrá zhoda, ktorá vylučuje náhodu, potom lekár môže mať väčšiu dôveru aj vo výsledky takéhoto systematického prehľadu.

4.9.2 Aké sú výsledky?*Boli výsledky naprieč štúdiami podobné?*

Väčšina systematických prehľadov dokumentuje dôležité rozdiely medzi pacientmi, expozíciami, mierami výsledkov a metódami výskumu tak, ako sú publikované v jednotlivých štúdiách. Ako výsledok tak očakávajú odpoveď na otázku, či boli kritériá oprávnenosti výberu štúdií vhodné, aby bolo možné dospieť k záverom, že budú získané podobné výsledky naprieč rozsahom pacientov, intervencií a výsledkov. Oprávnenosť výberu je teda vždy predmetom pochybností. Avšak, túto pochybnosť je možné vyriešiť tak, že po dokončení hodnotenia systematického prehľadu výskumníci prezentujú výsledky spôsobom, ktorý lekárom umožní skontrolovať, či sa výsledky v jednotlivých štúdiách ukázali ako podobné.

Pri rozhodovaní o tom, či sú výsledky dostatočne podobné, aby zaručovali súlad s jediným súhrnným odhadom účinkov liečby, ktorý sa vzťahuje na všetky skúmané populácie, intervencie a výsledky, je potrebné vziať do úvahy nasledovné faktory.

- Hodnotenie, do akej miery sú podobné odhady účinku liečby špecifické pre jednotlivé štúdie (bodové odhady). Čím sú rozdielnejšie, tým viac by autori mali spochybňovať rozhodnutie spojiť výsledky naprieč štúdiami.
- Hodnotenie, do akej miery sú rozdiely medzi výsledkami jednotlivých štúdií väčšie, než aby mohli byť len výsledkom náhody. Autori môžu vykonať počiatočné hodnotenie preskúmaním rozsahu, v akom sa intervaly spoľahlivosti prekrývajú. Čím väčšie je prekrytie, tým skôr je možné spájanie výsledkov. Široko oddelené intervaly spoľahlivosti signalizujú prítomnosť dôležitej variability výsledkov, ktorá si vyžaduje vysvetlenie.
- Hodnotenie formálnej štatistickej analýzy využívajúce testy heterogenity s nulovou hypotézou, ktorá predpokladá, že základné účinky liečby sú

v skutočnosti podobné v rámci štúdií, a že pozorované rozdiely vo veľkosti účinku medzi štúdiami sú spôsobené náhodou. Keď je hodnota P spojená s testom heterogenity malá (napríklad $P < 0,05$), potom náhoda sa stáva nepravdepodobným vysvetlením pozorovaných rozdielov veľkosti účinku liečby.

- Hodnotenie percenta variability v odhadoch účinku, ktoré je spôsobené základnými rozdielmi v účinku a nie náhodou. Hodnota menšia ako 20% predstavuje minimálnu variabilitu, 20% až 50% variabilita vzbudzuje obavy, a hodnoty väčšie ako 50% predstavujú podstatnú heterogenitu, ktorá vyvoláva vážne obavy hodnovernosti jediného súhrnného odhadu.

Recenzenti by sa mali pokúsiť vysvetliť variabilitu zistení medzi štúdiami skúmaním rozdielov u pacientov, intervencií, meraní výsledkov a metodológie. Hoci je toto hľadanie vysvetlení heterogenity výsledkov štúdie vhodné a skutočne nevyhnutné, môže byť niekedy zavádzajúce. Okrem toho stále nevysvetlenou zostáva tzv. reziduálna heterogenita výsledkov štúdie.

Aké sú celkové výsledky systematického prehľadu?

V prípade, ak sa výskumníci rozhodnú, že združovanie výsledkov na vytvorenie jediného odhadu účinku je nevhodné, systematický prehľad pravdepodobne skončí tabuľkou alebo tabuľkami popisujúcimi výsledky jednotlivých štúdií. Avšak, autori v takýchto prípadoch často predložia meta-analýzu s jediným najlepším odhadom účinku, ktorý vznikne z vážených priemerov výsledkov jednotlivých štúdií. Proces váhovania závisí od veľkosti vzorky štúdií alebo konkrétnejšie od počtu udalostí.

Na celkové výsledky systematického prehľadu by sa lekári mali pozerieť rovnakým spôsobom, akým sa pozerajú na výsledky primárnych štúdií. Pri systematickom prehľade terapeutickej otázky, ktorá sleduje dichotomické (áno/nie) výsledky, by mali hľadať relatívne riziko a redukciu relatívneho rizika alebo pomer šancí a redukciu šancí. V systematických prehľadoch týkajúcich sa diagnózy by zasa mali hľadať súhrnné odhady pomerov pravdepodobnosti. V podmienkach kontinuálnych sledovaných veličín výskumníci zvyčajne používajú jednu z dvoch možností na agregáciu údajov v rámci štúdií. Ak sa výsledok meria rovnakým spôsobom v každej štúdii, potom sa výsledky z každej štúdie spriemerujú, pričom sa berie do úvahy presnosť každej štúdie na výpočet váženého priemerného rozdielu.

Niekedy sú charakteristiky výsledkov používané v primárnych štúdiách podobné, ale nie identické. Napríklad jedna štúdia môže merať cvičebnú kapacitu pomocou bežeckého pásu, druhá bicyklovým ergometrom a tretia šesť minúto-

vým testom chôdze. Ak sú pacienti a intervencie primerane podobné, potom odhad priemerného účinku intervencie na cvičebnú kapacitu môže byť stále zaujímavý. Jedným zo spôsobov, ako to urobiť, je štandardizovať charakteristiky tak, že priemerný rozdiel medzi liečbou a kontrolou vydelíme štandardnou odchýlkou. Veľkosť účinku, ktorá je výsledkom tohto výpočtu, poskytuje súhrnný odhad účinku liečby vyjadrený v jednotkách štandardnej odchýlky. Pre lekára môže byť náročné interpretovať klinický význam veľkosti účinku, no vo všeobecnosti hodnoty okolo 0,2 smerodajnej odchýlky predstavujú malé účinky, 0,5 stredné a 0,8 veľké. Autori systematického prehľadu však môžu interpretovať výsledky spätným prevedením veľkosti súhrnného účinku do prirodzených jednotiek skúmanej veličiny.

Ako presné boli výsledky?

Rovnakým spôsobom, ako je možné odhadnúť priemerný účinok intervencie v rámci štúdií, je možné odhadnúť aj intervaly spoľahlivosti okolo tohto odhadu. V praxi to znamená určenie rozsahu hodnôt so špecifikovanou pravdepodobnosťou (zvyčajne 95%), ktorá vyjadruje, že tento interval zahŕňa skutočný účinok pozorovanej intervencie.

4.9.3 Je možné aplikovať výsledky v starostlivosti o pacienta?

Boli zohľadnené všetky pre pacienta dôležité výsledky?

Aj keď je dobré vyhľadávať cielené systematické prehľadové články, pretože je pravdepodobnejšie, že poskytnú presné výsledky, neznamená to však, že by lekári mali ignorovať ostatné dostupné výsledky, ktoré neboli zahrnuté do systematických prehľadov. Napríklad klinický problém pacienta spočíva v kombinácii viacerých ochorení a nájsť systematické prehľady skúmajúce všetky z nich nemusí byť jednoduché, alebo ani neboli vytvorené. V takom prípade si klinické rozhodnutie vyžaduje zváženie rôznych dostupných dôkazov, prezentovaných v rôznych dizajnoch štúdií.

Systematické prehľady často neuvádzajú nežiaduce účinky terapie. Jedným z dôvodov je, že jednotlivé štúdie často merajú tieto nepriaznivé účinky buď rôznymi spôsobmi, alebo vôbec, čo sťažuje zhromažďovanie alebo dokonca efektívnu sumarizáciu. Náklady sú ďalším výstupom, ktorý často v systematických prehľadoch chýba.

Sú akékoľvek predpokladané účinky dôveryhodné?

Miera, do akej lekár zhodnotí, že sú analýzy dôveryhodné, je často kľúčová pri interpretácii výsledkov systematických prehľadov. Aj keď je skutočný základný účinok identický v každej zo súboru zahrnutých štúdií, faktor náhody

spôsobuje, že sa pozorované výsledky líšia. Výsledkom je, že systematické prehľady riskujú zdôraznenie výsledkov, ktoré môžu byť dielom náhody. Napríklad, štúdie, v ktorých boli zahrnutí len pacienti s ťažším priebehom ochorenia sa možno touto náhodou (nezahrnutí pacienti s ľahším priebehom ochorenia) stali tými, ktoré mali väčšie liečebné účinky. Recenzent môže mylne dospieť k záveru, že liečba je účinnejšia u tejto skupiny pacientov. Čím viac podskupinových analýz recenzent vykoná, tým väčšie je riziko falošného záveru.

Lekári môžu použiť množstvo kritérií na rozlíšenie toho, ktoré z podskupinových analýz sú dôveryhodné a ktoré nie. Ak tieto kritériá nie sú splnené, potom je menej pravdepodobné, že výsledky podskupinovej analýzy budú dôveryhodné. Lekári by mali preto predpokladať, že na daného pacienta a na liečbu sa vzťahuje celkový účinok u všetkých pacientov a všetkých liečebných postupov, a nie účinok podskupiny. Zodpovedať je potrebné napríklad tieto otázky:

- Predchádzala hypotéza analýze alebo nasledovala až po nej?
- Bol rozdiel v podskupine jedným z malého počtu testovaných predpokladaných účinkov?
- Je rozdiel v podskupinách naznačený porovnaním v rámci štúdií a nie medzi štúdiami?
- Je veľkosť rozdielu podskupiny veľká?
- Je rozdiel v podskupinách konzistentný naprieč štúdiami?
- Bol rozdiel podskupiny štatisticky významný?
- Podporujú externé dôkazy predpokladaný podskupinový rozdiel?

Ak analýzy podskupín neposkytnú adekvátne vysvetlenie nevysvetlenej heterogenity výsledkov štúdie, potom je možné zistenia nezdužovať, prípadne opierať sa len o súhrnné zistenia zo všetkých najlepších dostupných štúdií.

Aká je celková kvalita dôkazov?

Pre systematické prehľady, ktoré sa zameriavajú na alternatívne stratégie manažmentu pacienta, čo vo väčšine prípadov predstavuje rozhodnutia o liečbe jednotlivých pacientov, je užitočné zhodnotiť celkovú kvalitu dôkazov pre každý dôležitý výsledok pacienta. Prípadne aj pre každú podskupinu pacientov, ak je identifikovaná jedna alebo aj viac podskupinových analýz ako dôveryhodných. Medzinárodná skupina lekárov-metodológov a tvorcov smerníc, t. j. pracovná skupina GRADE, navrhla rámec na vykonanie tohto hodnotenia. Systém GRADE (viď kapitola 4.2) tak poskytuje definíciu kvality dôkazov a teda rozsah, v akom si lekári môžu byť istí odhadmi účinku intervencie.

V tomto systéme hodnotenia kvality dôkazov štyroch stupňov (vysoký, stredný, nízky a veľmi nízky) majú pozorovacie štúdie len nízku kvalitu dôkazov, pokiaľ rozsah účinku nie je veľký. Randomizované kontrolované štúdie začínajú ako vysokokvalitné dôkazy, ale množstvo obáv môže hodnotiteľov i používateľov dôkazov viesť k zníženiu hodnotenia. Pozorovacie štúdie zasa začínajú s nízkou kvalitou, ale ak je hodnota účinku dostatočne veľká, môžu prejsť na strednú alebo dokonca vysokú kvalitu. Niektoré aplikácie tohto prístupu (napríklad UpToDate) spájajú dve najnižšie úrovne dôkazov, t. j. nízku a veľmi nízku kvalitu do jednej kategórie, a podľa toho potom uvádzajú svoje odporúčania.

Prevažuje hodnota prínosov náklady a potenciálne riziká?

V rámci konečného klinického rozhodnutia musia lekári zvážiť, či už explicitne alebo implicitne, a aj s ohľadom na preferencie pacienta, očakávané prínosy voči nákladom a potenciálnym rizikám. Platný súbor systematických prehľadov porovnávajúcich účinkov alternatívnych stratégií manažmentu na všetky výsledky dôležité pre pacienta poskytuje najlepší možný základ pre rozhodovanie, ale lekári musia stále posudzovať výsledky v kontexte hodnôt a preferencií pacientov a v kontexte možností konkrétneho systému zdravotnej starostlivosti poskytovať služby a prípadne garantovať krytie nových alebo alternatívnych postupov.

4.10 Meta-analýzy

Meta-analýzy dôkladne preskúmavajú množstvo existujúcich platných štúdií na danú tému a kombinujú výsledky pomocou akceptovaných štatistických postupov tak, aby boli výsledky prezentované ako keby sa jednalo o jednu veľkú štúdiu. V oblastiach meta-analýz a systematických prehľadov vykonala veľa práce Cochrane Collaboration.

Meta-analýza je komplexnejšia ako bežné prehľadové práce, alebo systematické prehľady, keďže svojím prístupom presahuje tradičnú analýzu údajov. Meta-analýza sa zvyčajne zameriava na údaje z viacerých štúdií tej istej klinickej otázky a využíva rôzne štatistické techniky na integráciu ich zistení. Možno ju nazvať aj kvantitatívnym systematickým prehľadom, pričom predstavuje dôslednú aplikáciu výskumných techník a štatistickej analýzy, ktorej cieľom je poskytnúť prehľad danej témy.

Meta-analýza sa zvyčajne vykonáva na zosúladenie štúdií s rôznymi výsledkami. Môže byť zameraná na viaceré negatívne štúdie na odhalenie chýb druhého druhu, alebo na klinické problémy, kde sú nejaké negatívne aj nejaké

pozitívne štúdie na odhalenie chýb prvého druhu alebo chýb druhého druhu. Môže dokonca pomôcť odhaliť jediné štúdiu, ktorá má úplne odlišné výsledky, napríklad z dôvodu systematickej chyby alebo zaujatosti vo výskumnom procese. Veľké intervaly spoľahlivosti prítomné v niektorých štúdiách možno zúžiť ich kombináciou.

V niektorých veľkých klinických štúdiách je možné pozorovať opačný účinok ako je prezentovaný v niekoľkých malých štúdiách. Je to často spôsobené rozdielmi v procedurálnom alebo metodologickom dizajne štúdií. Vo všeobecnosti však platí, že správne vykonané veľké kooperatívne štúdie sú spoľahlivejšie ako meta-analýza mnohých malých štúdií. Na druhej strane je potrebné povedať, že použitie meta-analýzy neobmedzuje kritériá zahrnutia štúdií na veľké dobre vykonané štúdie primárnych klinických modalít.

V meta-analýze, rovnako ako pri systematickom prehľade by mal proces výberu a analýzy relevantných prác prebiehať podľa vopred nastaveného protokolu. Zmenou procesu počas riešenia analýzy, by totiž mohlo dôjsť k riziku zvýšenia chýb zaujatosti autorov, ako aj k retrospektívnej systematickej chybe. To znamená, že definície výsledkov a prediktor alebo terapeutické veličiny analýzy sa v priebehu analýzy nemenia. Rovnako musí byť jasne definovaná výskumná otázka, vrátane definovanej populácie pacientov a presných a konzistentných definícií choroby, intervencií a výsledkov.

Proces vyhľadávania, výberu a vylúčenia štúdií, abstrakcie údajov a nezáujatého hodnotenia získaných informácií je analogický, ako v prípade systematických prehľadov. Tak ako to bolo uvedené v úvode tejto kapitoly, na rozdiel od systematického prehľadu, u meta-analýzy prechádzajú všetky získané údaje štatistickou analýzou, ktorej závery sú prezentované vo výstupe a prípadných odporúčaníach.

Niekoľko vybraných usmernení na vytváranie a preskúmanie meta-analýz, ktoré je užitočné dodržiavať obsahujú nasledovné odporúčania.

- Je potrebné stanoviť a uviesť presné kritériá pre zaradenie alebo vylúčenie príslušných klinických štúdií do pripravovanej meta-analýzy. To môže v procese jej realizácie viesť k vyriešeniu podstatných a koncepčných otázok, ako je napríklad spôsob spracovania štúdie s chýbajúcimi alebo neúplnými údajmi.
- Kategórie kódovania by sa mali vypracovať spôsobom, ktorý pojme najväčšiu časť identifikovanej literatúry. Jemnejšie kódovanie charakteristík štúdií je lepšie ako hrubé kódovanie. Mali by byť kódované charakteristiky ako je napríklad typ a dĺžka intervencie, charakteristika vzorky, charakte-

ristika a kvalita výskumného dizajnu, zdroj štúdie (napríklad publikovaná, dizertačná práca, interná správa a pod.), dátum štúdie atď.

- Viacnásobné nezávislé a závislé premenné by sa mali samostatne vyhodnotiť pomocou analýzy citlivosti.
- Mali by sa hľadať interakcie aj medzi premennými mimo hlavného skúmaného vzťahu.
- Rozdelenie výsledkov by sa malo preskúmať a znázorniť graficky. Zvlášť je potrebné sa detailne pozrieť na odľahlé hodnoty.
- Je potrebné vykonať štatistické testy na overenie prípadnej heterogenity výsledkov pre všetky zahrnuté štúdie. Ak sa zistí, že štúdie sú heterogénne, potom by sa mala vykonať aj analýza citlivosti na identifikáciu odľahlej štúdie, resp. štúdií.
- Je potrebné špecifikovať veľkosť účinku a uviesť hladinu významnosti, prípadne aj intervaly spoľahlivosti. Veľkosti účinku by sa mali prepočítavať, aby boli získané neupravené aj upravené výsledky. V prípade potreby by sa mali vypočítavať neparametrické a parametrické odhady veľkosti účinku.
- V záveroch meta-analýzy by sa autori mali venovať aj preskúmaniu iných prístupov k rovnakému problému.
- Kvantitatívne hodnotenie všetkých štúdií by malo byť kombinované s kvalitatívnymi prehľadmi danej témy. Toto hodnotenie by sa malo zamerať na porovnateľnosť liečených aj kontrolných skupín naprieč všetkými zahrnutými štúdiami.
- Autori meta-analýzy by sa mali tiež pozrieť na ďalšie potenciálne zaujímavé a hodnotné dostupné štúdie, ktoré nie sú súčasťou ich kvantitatívneho prehľadu.
- V diskusii, resp. v závere by mali byť prediskutované obmedzenia vykonanej analýzy, ako aj nápady, či odporúčania pre prípadný ďalší výskum.

Pre čitateľa meta-analýz je dobré si zapamätať, že analýza údajov je „pomôckou“ pri myslení a nie jeho „náhradou“. Vo všeobecnosti to isté platí aj o medicíne založenej na dôkazoch. Mala by byť pomôckou pri uvažovaní o riešení problému a povzbudením k integrácii vedy o medicínskom výskume do klinickej praxe. Nie je to však náhrada za kritické myslenie a umenie medicíny.

Existuje veľká tendencia akceptovať meta-analýzy ako konečné slovo v dôkazoch. Avšak, výsledky takejto analýzy sú len také kvalitné, ako kvalitné sú dôkazy, na ktorých je meta-analýza postavená. Toto však platí pre všetky dôkazy v medicíne. Napokon, lekári a zdravotnícky personál bude vždy čeliť náročným rozhodnutiam a neistote. V tomto prostredí sú preto nevyhnutné klinické skúsenosti, intuícia, zdravý rozum, triezvy úsudok a dobrá komunikácia s pacientmi, aby mohlo byť zvolené správne rozhodnutie pre najlepší spôsob použitia najlepších aktuálne dostupných dôkazov.

Kapitola 5

Všeobecná štruktúra medicínskej literatúry

Medicínska literatúra býva zdrojom väčšiny informácií tak o odborných témach, ako aj o osvedčených lekárskejších postupoch a výstupoch vedeckých výskumov, vhodných pre študentov, lekárov aj zdravotníckych pracovníkov riešiacich klinické problémy svojich virtuálnych pacientov, ak sa jedná o výučbové účely, alebo reálnych pacientov, ak sa jedná o bežnú klinickú prax. Takáto literatúra pozostáva z mnohých typov publikácií a článkov, z ktorých najdôležitejšie pre účely medicíny založenej na dôkazoch sú výskumné štúdie. Aby mohli lekári vyhodnotiť výsledky výskumnej štúdie, mali by pochopiť, na čo sú články klinického výskumu určené, a čo môžu obsahovať. Každá časť štúdie prispieva ku konečným výsledkom publikovaného výskumu, preto je dobré vedieť, ktoré typy článkov poskytnú aké informácie.

5.1 Kde hľadať články klinického výskumu?

Počas svojej kariéry bude lekár, ktorý sa kontinuálne vzdeláva veľmi pravdepodobne čítať a možno aj sám publikovať mnohé odborné alebo výskumné práce. Takmer s istotou bude aj členom nejakej lekárskej spoločnosti, zvyčajne viacerých, ktoré obyčajne mávajú aspoň jeden svoj hlavný recenzovaný časopis. Niektoré spoločnosti majú vlastných časopisov viac. Okrem toho existuje veľa medicínskych a zdravotníckych časopisov so všeobecným zameraním, pričom nie všetky časopisy sú publikované rovnakým spôsobom a s obsahom rovnakej kvality. Napríklad recenzované časopisy bývajú hodnotené lepšie ako nerecenzované, pretože ich obsah, t. j. články a štúdie sú dôkladnejšie kontrolované a obsahujú (mali by) menej problematických častí, v zmysle metodologických alebo systematických chýb. Mnohé recenzované časopisy majú v svojich radách aj odborníka na štatistiku, ktorý zabezpečuje overenie správnosti použitých šta-

tistických metód. Lekár v priebehu svojho kontinuálneho vzdelávania tak časom väčšinou sám identifikuje, ktorý z odborných či vedeckých časopisov je pre jeho prax relevantný, s obsahom užitočných informácií a eventuálne aj vedeckých dôkazov.

Na medzinárodnej úrovni a s medicínou založenou na dôkazoch súvisiace časopisy sú napríklad „*New England Journal of Medicine*“ a „*Journal of the American Medical Association*“, ktoré patria k najčítanejším a najprestížnejším všeobecným medicínskym časopisom. Podobne „*Lancet*“ a „*British Medical Journal*“ sú ďalšie najlepšie časopisy publikované v anglickom jazyku na svete. Stáva sa však, že aj tieto vynikajúce časopisy odpublikujú nie celkom dokonalé štúdie. Preto by si každý čitateľ mal uvedomiť, že schopnosť kriticky posúdiť obsah publikovaných informácií je veľmi dôležitá. Rovnako tak je potrebné dôsledne zvážiť spôsob použitia výsledkov klinického výskumu z tejto literatúry, keďže konečná zodpovednosť za rozhodnutie v danom klinickom prípade zostáva stále na ošetrovajúcom lekárovi.

Ak nie sú vedecké práce publikované v najprestížnejších časopisoch, neznamená to, že nie sú kvalitné, alebo, že neobsahujú hodnoverné informácie. Aj nerecenzované a menšie časopisy môžu stále obsahovať články a štúdie, ktoré poskytujú kvalitné informácie. Mnohé z článkov v týchto časopisoch majú tendenciu byť odbornými recenziami alebo kazuistikami. Všetky štúdie majú určitý stupeň užitočných informácií, ktoré sú vhodné na preskúmanie alebo opätovné získanie základných informácií. Je tiež potrebné mať na pamäti, že bez ohľadu na to, aký prestížny je časopis, žiadna štúdia nie je dokonalá.

5.2 Typy publikácií

Ak sa lekári zaujímajú o publikácie v medicínskej literatúre, zvyčajne hovoria o klinických výskumných štúdiách, ktoré obsahujú tak epidemiologické štúdie, ako aj kontrolované prípadové štúdie, kohortové alebo prierezové štúdie, či randomizované kontrolované štúdie (pôvodné vedecké práce). Avšak, toto nie sú jediné typy článkov, ktoré sú dôležité pre čitateľa medicínskej literatúry. Existuje viacero iných typov článkov, ktoré by výskumníci mali poznať, pričom každý z nich má svoje silné aj slabé stránky.

Základný vedecký výskum

Výskum na zvieratách alebo základný vedecký výskum sú zvyčajne považované za výskum, ktorý nemá použiteľné dôkazy pre zodpovedanie aktuálne riešenej klinickej otázky. Sú však užitočnými predbežnými štúdiami, ktoré môžu

odôvodniť klinické štúdie u ľudí. Navyše, prostredníctvom týchto typov štúdií môže medicína naďalej posúvať hranice svojich vedomostí o fyziologických a biochemických mechanizmoch chorôb. Prostredníctvom výskumu na zvieratách alebo iných laboratórnych výskumných postupov je možné overovať racionalizáciu určitých liečebných postupov. Bez takéhoto výskumu, ktorý dokáže odhaliť, alebo overiť mnohé súvislosti v stále nezmapovaných biologických či fyziologických procesoch by mohlo dochádzať k potenciálne veľkým poškodeniam zdravia ľudí. Základný vedecký výskum je preto dôležitý pre zvyšovanie biomedicínskych poznatkov.

Úvodníky

Úvodníky, resp. editoriály sú názory na danú tému napísané uznávaným odborníkom. Najčastejšie sú publikované ako reakcia na štúdiu v tom istom čísle časopisu. Úvodníky sú prostriedkom, ktorý dáva štúdii perspektívu a ukazuje jej užitočnosť v klinickej praxi. Poskytujú kontextový komentár k štúdii, ale keďže sú napísané odborníkom, ktorý poskytuje názor, takýto článok môže zahŕňať predsudky tohto odborníka. Úvodníky by mali byť správne citované, mali by sa čítať skeptickým pohľadom a nemali by byť jediným článkom, ktorý bude formovať názor lekára.

Klinické recenzie

Klinický prehľadový článok, resp. klinická recenzia sa snaží zhodnotiť všetky doteraz publikované dôležité štúdie o danej téme. Je napísaný odborníkom alebo niekým, kto má o danú tému osobitný záujem a spravidla je aktuálnejší ako učebnice. Klinické recenzie sú najužitočnejšie pre nových študentov, ktorí aktualizujú svoje základné informácie. Keďže klinickú recenziu píše jeden autor, podlieha zaujatosti autora pri hodnotení výsledkov referenčných štúdií. Z tohto dôvodu by mala byť prijímaná kriticky. Ak však čitateľ pozná podkladovú literatúru a vie určiť presnosť citácií a následné odporúčania, prehľad môže pomôcť uviesť klinické problémy do perspektívy. Celková sila recenzie závisí od sily (platnosti a vplyvu) každej individuálnej štúdie.

Systematické prehľady a meta-analýzy

Systematické prehľady a meta-analýzy predstavujú práce, ktoré sumarizujú výsledky z pôvodných vedeckých štúdií na danú tému a poskytujú ich komplexnú a objektívnu analýzu. Ich cieľom je skombinovať relevantné klinické štúdie a pri-niesť čitateľom ucelené objektívne závery. U meta-analýzy autori navyše aplikujú štatistické techniky na údaje zahrnutých vedeckých štúdií, aby kvantitatívne spojili a vyhodnotili ich výsledky. Podrobnosti o hodnotení týchto typov štúdií sú uvedené v kapitolách 4.9 a 4.10.

5.3 Komponenty klinickej výskumnej štúdie

Jednotlivé typy klinických štúdií by sa mali vykonávať štandardizovaným spôsobom a rovnako tak by mali byť prezentované. Najdôležitejším štýlom publikovania býva štýl, ktorý označujeme ako IMRAD, čo znamená úvod, metódy, výsledky a diskusia (*Introduction, Methods, Results, and Discussion*) a je zaužívaným štandardom pre všetky klinické štúdie publikované v anglickej literatúre. Väčšina lekárskeho časopisov si dnes už vyžaduje štruktúrované abstrakty, ktoré zodpovedajú štruktúre plno-textového článku. Komponentami publikovaných klinických štúdií sú nasledovné.

Abstrakt

Abstrakt predstavuje zhrnutie štúdie. Mal by presne odrážať to, čo sa v štúdiu skutočne realizovalo a zistilo. Jeho účelom je poskytnúť čitateľom prehľad o výskume a nechať ho rozhodnúť sa, či si chce prečítať celý článok. Abstrakt obsahuje jednu alebo dve vety o každom prvku článku. Patria sem úvod, návrh štúdie, študovaná populácia, intervencie a porovnania, merané výsledky, primárne alebo najdôležitejšie výsledky a závery. Abstrakt nemusí úplne alebo presne reprezentovať skutočné zistenia článku a často neobsahuje dôležité informácie nachádzajúce sa v článku. Preto by sa nikdy nemal používať ako jediný zdroj informácií o štúdiu.

Úvod

V úvode je obsiahnuté stručné vyjadrenie o probléme, ktorý sa má riešiť, ako aj samotný účel výskumu. Opisuje dôležitosť štúdie buď tým, že čitateľovi poskytne stručný prehľad predchádzajúceho výskumu na rovnaké alebo súvisiace témy, alebo poskytne vedecké odôvodnenie vykonania štúdie. Testované hypotézy by mali byť v úvode presne uvedené. Príliš často je hypotéza len naznačená, čo môže viesť k nesprávnemu výkladu štúdie. Pripomeňme, že v rámci štatistického testovania hypotéz je priamo testovaná len nulová hypotéza. Preto by mala byť nulová hypotéza buď explicitne uvedená, alebo by mala byť zrejmá z vyjadrenia očakávaného výsledku výskumu, ktorý spravidla predstavuje alternatívnu hypotézu.

Metódy

Časť popisu článku označovaná ako metódy je najdôležitejšou časťou výskumnej štúdie a mala by byť prvou časťou štúdie, ktorú si čitateľ prečíta. Žiaľ, v praxi je často najmenej čítaná. Zahŕňa podrobný popis dizajnu výskumu, vzorky populácie, procesu výskumu a štatistických metód. Mala by obsahovať dostatok detailov, aby každý, kto číta štúdiu, mohol experiment zopakovať.

Pozorné prečítanie tejto časti ukáže potenciálne skreslenia, systematické chyby a ohrozenia platnosti štúdie.

- Výberový súbor, resp. vzorku pacientov autori detailne popíšu, aby bolo zrejmé, na ktorý základný súbor, resp. populáciu sa budú závery štúdie zovšeobecňovať. Procesy výberu a/alebo priradovania vzoriek musia byť primerane opísané. Patria sem aj požiadavky oprávnenosti alebo kritériá zaradenia (kto by mohol byť zaradený do experimentu) a kritériá vylúčenia (kto sa nemôže zúčastniť štúdie a prečo). Zahŕňa aj popis prostredia, v ktorom sa štúdia vykonáva. Miesto výskumu, ako je komunitná ambulancia, špecializovaná prax, nemocnica alebo iné, môže ovplyvniť typy pacientov zaradených do štúdie, preto by aj tieto podmienky mali byť uvedené v časti o metódach.
- Postup realizácie štúdie popisuje experimentálne procesy aj charakteristiky výstupu. Zahŕňa získavanie údajov, randomizáciu a podmienky zaslepenia. Randomizácia sa týka toho, ako boli skúmané subjekty rozdelené do rôznych skupín. Zaslepujúce podmienky by mali zahŕňať informácie, či si ošetrojúci lekári, pozorovatelia alebo účastníci boli vedomí povahy štúdie, a či je štúdia vzhľadom na tieto skupiny jednoducho prípadne dvojito zaslepená. Mali by sa preskúmať všetky dôležité výstupné charakteristiky a mal by sa explicitne opísať proces, akým sa merajú, a aj to aká je kvalita týchto charakteristík. Táto časť metód sa tiež označuje ako prístroje a merania alebo prístroje a vybavenie. V štúdiách, ktoré závisia od hodnotenia záznamov pacienta, by sa mal explicitne opísať proces, akým sa toto hodnotenie vykonalo.
- Časť o štatistickej analýze zahŕňa typy sledovaných údajov, ako sú nominálne, ordinálne, intervalové, pomerové, spojité alebo dichotomické, tiež ako sú údaje opísané, vrátane mier centrálnej tendencie a rozptylu údajov, ako aj to, aké analytické štatistické testy sa použijú na posúdenie štatistických vzťahov medzi dvoma alebo viacerými premennými. Tiež by mali byť uvedené úrovne chýb prvého druhu a druhého druhu.

Výsledky

Časť výsledkov by mala zhrnúť všetky údaje týkajúce sa účelu štúdie. Mala by tiež poskytnúť vysvetlenie štatistickej významnosti údajov. Táto časť článku nie je miestom pre komentáre alebo názory, ale len pre skutočnosti a zistené fakty. Mali by tu byť zahrnuté všetky dôležité charakteristiky výberového súboru, prípadne podskupiny a výsledky všetkých dôležitých výstupov výskumu. Opis

meraní by mal zahŕňať štatistické charakteristiky polohy a variability (napríklad smerodajné odchýlky alebo štandardnú chybu priemeru) a P hodnoty alebo intervaly spoľahlivosti. Tieto hodnoty by mali byť uvedené tak, aby čitatelia mohli sami určiť, či sú výsledky štatisticky a/alebo klinicky významné. Okrem toho by mali byť jasne a presne označené všetky tabuľky a grafy.

Diskusia

Diskusia zahŕňa interpretáciu údajov a polemiku o klinickom význame výsledkov. Mala by logicky vychádzať z prezentovaných údajov a zahŕňať ďalší výskum na danú tému, vysvetľujúc, prečo táto štúdia potvrdila alebo nepotvrdila výsledky týchto štúdií. Žiaľ, táto časť sa často používa na „ohýbanie“ výsledkov štúdie určitým smerom, pričom niektoré výsledky nadhodnocuje alebo podceňuje. To je tiež dôvod, prečo je kritické hodnotenie čitateľa také dôležité. Diskusná časť by mala zahŕňať diskusiu o štatistickej a klinickej významnosti výsledkov, nevýznamných výsledkoch a potenciálnych skresleniach v štúdii.

- Štatistická významnosť býva matematickým javom, ktorý závisí spravidla len od veľkosti výberového súboru, presnosti údajov a veľkosti rozdielu medzi skupinami, známeho aj ako veľkosť účinku. Keď sa veľkosť vzorky zväčší, sila štúdie sa zvýši a menšia veľkosť účinku sa stane štatisticky významnou.
- Klinická významnosť znamená, že výsledky sú dôležité a budú užitočné v klinickej praxi. Ak sa zistí malá veľkosť účinku, liečba nemusí byť klinicky dôležitá. Štúdia s dostatočným počtom subjektov môže tiež nájsť štatistickú významnosť, ak sa zistí čo i len malý rozdiel vo výsledkoch skupín. V týchto prípadoch nemusí mať výsledok štúdie pre konkrétneho pacienta žiadny klinický rozdiel. Dôležitá je zmena stavu ochorenia, ktorá je významná pre pacienta čakajúceho na vyriešenie jeho zdravotného problému.
- Interpretácia výsledkov, ktoré nie sú štatisticky významné, musí byť tiež súčasťou diskusie. Výsledok štúdie, ktorý nie je štatisticky významný, neznamená, že neexistuje žiadny vzťah alebo asociácia. Je možné, že štúdia nemala dostatočnú silu na to, aby zistila, že tieto výsledky sú štatisticky významné. Toto sa často stáva v štúdiách s malými výberovými súbormi. Napokon, absencia dôkazu o účinku vo všeobecnosti nie je to isté ako dôkaz o absencii účinku.
- V diskusii nesmie chýbať ani časť so všetkými možnými skresleniami v realizovanej štúdii, ako aj predpoklady o ich možnom vplyve na odvodené

závery realizovanej klinickej štúdie. Tiež by malo byť určené, alebo aspoň naznačené smerovanie budúceho výskumu v tejto oblasti.

Záver

Výsledky klinickej štúdie by sa mali presne a korektne odraziť v záverečnej časti, ktorá spravidla tvorí jeden odstavec zhrnutia konečného dosiahnutého výstupu. V tejto časti by sa autori mali venovať viacerým bodom. Určite by tu mali byť uvedené zdroje prípadných chýb a zaujatosti, a to vo forme odmietnutia zodpovednosti. Čitateľ by si mal uvedomiť, že medzi úskaliami v interpretácii záverov štúdie patrí použitie nesprávnych, či nejednotných pomenovaní a nesprávna interpretácia výsledkov, ktoré nie sú podložené údajmi. Štúdie sponzorované farmaceutickými spoločnosťami, alebo napísané autormi s nejakým konfliktom záujmov môžu byť náchylnejšie na vplyv zaujatosti, a preto mali by sa posudzovať opatrne. Všetky zdroje konfliktu záujmov by mali byť uvedené na začiatku alebo na konci článku.

Literatúra

Sekcia zoznamu použitej literatúry poukazuje na to, koľko práce od iných výskumníkov autori využili a ocenili s pohľadu významnosti pre ich štúdiu. Tento zoznam zahŕňa prehľad všetkých dôležitých štúdií rovnakého alebo podobného problému. Úplnosť literatúry bude lepšie interpretovaná, ak sa čitateľ pozrie aj na odkazovanú literatúru a porovná s ňou získané informácie a výsledky. Zvýšenú opatrnosť je potrebné venovať prácam, ktoré obsahujú viacero citácií diel len od jedného alebo dvoch autorov, najmä ak ide o autora (autorov) aktuálnej štúdie.

Kapitola 6

Informačné zdroje

Medzi tradičné metódy získavania základných poznatkov pre zodpovedanie všeobecných otázok patrí štúdium tradičných kníh a odbornej literatúry. Ak sa k tomu pridá potreba zodpovedania cielenej klinickej otázky, potom sú prehľadávané rôzne študentom i výskumníkom dostupné medicínske časopisy. Nevýhodou je, že v takýchto tradičných prevažne tlačенých zdrojoch informácie rýchlo zastarávajú. Súčasným trendom pre lekárov, aj vzhľadom na v predošlých kapitolách už vysvetleným možnostiam medicíny založenej na dôkazoch je byť stále aktuálny. Tento cieľ môže byť napĺňaný vďaka rozvoju moderných technológií, ktorý umožňuje jednoduchý a rýchly prístup k plno-textovým internetovým zdrojom. Vďaka tomu je dnes neustále zvyšujúci sa počet zaneprázdnených lekárov a zdravotníckych pracovníkov schopných získavať aktuálne dôkazy pre svoju klinickú prax.

6.1 Hierarchia zdrojov

Po tom, ako lekár vyšetřil svojho pacienta a správne formuloval svoju cieľnú klinickú otázku (viď kapitola 3), bude sa snažiť nájsť aktuálne najlepšie dôkazy, ktoré by mu pomohli získať informácie potrebné na jej zodpovedanie. Vo všeobecnosti, aby sa tak stalo a bolo to efektívne, môže lekár urobiť dve veci.

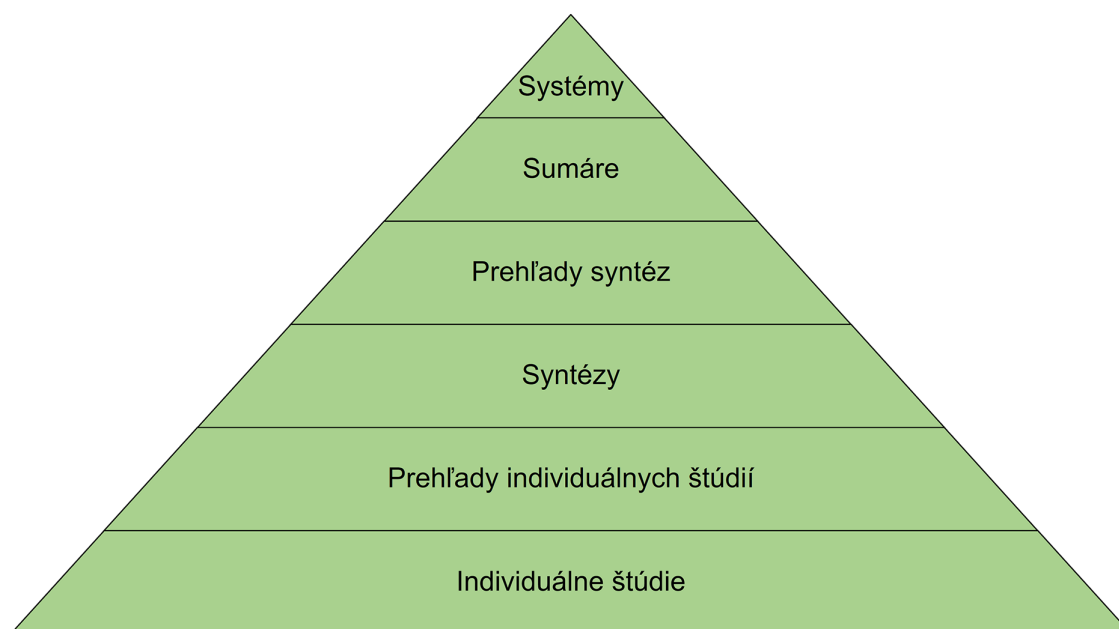
- Tou prvou je, že požiada o radu alebo informácie o možnom riešení klinického problému svojho kolegu alebo kolegyňu.
- Druhou je, že začne sám vyhľadávať dôkazy v aktuálne dostupných informačných zdrojoch.

Skúsení kolegovia môžu lekára viesť k najnovším a najlepším dôkazom, alebo poskytnú nejaké užitočné informácie, ktoré lekárovi uľahčia hľadanie. Avšak, aby lekár získal najnovší dôkaz, alebo aktuálne publikovanú štúdiu, o ktorej

skúsenejší kolegovia ešte nemusia vedieť, určite by vyhľadávanie v online zdrojoch nemal vynechať. Na základe kombinácie skúseností a nájdených externých dôkazoch, by mal byť proces jeho rozhodovania o vyriešení klinickej otázky jednoduchší.

Iným zdrojom informácií by pre lekára mohli byť zástupcovia rôznych spoločností, ktorí prídu lekára informovať o svojich najnovších produktoch, pričom tvrdia, že ich produkty sú najlepšie alebo najúčinnšie. Lekár by ich v takomto prípade mal požiadať, aby mu predložili výsledky aktuálnych štúdií, ktoré by tieto tvrdenia dokumentovali. V každom prípade je vždy vhodné overovať informácie z viacerých online dostupných zdrojov. Niektoré významné informačné zdroje budú uvedené v nasledujúcich kapitolách.

Vo všeobecnosti sú v literatúre venovanej medicíne založenej na dôkazoch jednotlivé informačné zdroje rozdelené do kategórií a hierarchicky usporiadané. Takáto hierarchia informačných zdrojov je znázornená na obrázku 6.1.



Obr. 6.1: Hierarchia informačných zdrojov medicíny založenej na dôkazoch.

Pyramídu informačných zdrojov zobrazenú na obrázku 6.1 označujeme aj ako 6S pyramída, pričom písmená S reprezentujú anglické názvy jej jednotlivých úrovní (*Single Studies*, *Synopses of Single Studies*, *Syntheses*, *Synopses of Syntheses*, *Summaries*, *Systems*).

Informačné zdroje nachádzajúce sa v 6S pyramíde obsahujú dôkazy, ktoré pomôžu lekárom odpovedať na ciele klinické otázky. Lekár získava dôkazy zadávaním požiadaviek – dotazov, ktoré spájajú viaceré koncepty súvisiace s konkrétnou klinickou situáciou alebo témou výskumu. Ako už bolo nazna-

čené v kapitole 3.3, výskumník by sa mal pri využívaní takýchto zdrojov opierať o koncept identifikovaný v jeho PICO klinickej otázke, ktorý mu pomôže stanoviť vhodné výrazy pre vyhľadávanie, pričom by si mal uvedomiť, že:

- schopnosť dôkazu usmerniť klinické rozhodovanie a podporiť klinickú akciu v riešení problému pacienta sa zvyšuje so stúpaním v pyramíde informačných zdrojov smerom k vyšším úrovňam,
- pri klesaní v pyramíde informačných zdrojov smerom dole, sa zasa klinické témy stávajú viac špecifickými.

Vo všeobecnosti je možné povedať, že lekári používajú zdroje zodpovedajúce všetkým úrovňam 6S pyramídy, aby našli informácie, ktoré potrebujú počas klinickej starostlivosti. Nie všetky zdroje však musia poskytnúť užitočné odpovede na ich konkrétnu klinickú otázku. Niekoľko štúdií poukázalo na to, že keď lekári používajú informačné zdroje na zodpovedanie ich klinických otázok, zdroje, ktoré si zvolia, poskytujú najlepšie dôkazy len v približne 50% prípadov. Napriek tomu niektoré dôkazy naznačujú, že vyhľadávanie externých informácií zlepšuje procesy starostlivosti o pacienta a môže zlepšiť aj dosiahnuté výstupy v oblasti zdravia.

6.1.1 Individuálne štúdie

Individuálne štúdie predstavujú charakteristiku a výsledky originálnych a primárnych výskumov, ktoré sú uskutočňované s cieľom zodpovedať špecifické klinické otázky. Rozsah a sila ich dôkazov závisia od typu realizovanej štúdie, tak ako sme to naznačili v kapitole 4. Informačné zdroje poskytujú doslova milióny štúdií, avšak informácie, ktoré tieto štúdie obsahujú, si vyžadujú individuálne hodnotenie pred tým, ako by mohli byť aplikované na riešené klinické problémy.

Medzi významné databázy článkov publikujúcich výsledky individuálnych štúdií patria:

- CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)
<http://www.cinahl.com>
- ClinicalTrials
<https://clinicaltrials.gov>
- EMBASE
<https://www.embase.com>
- HRS (Health Services Research)
<https://www.hsr.org>

- ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform)
<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>
- OVID databázy (vrátane Medline)
<http://www.ovid.com>
- Pubmed
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Pubmed Clinical Queries
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/clinical/>
- ProQuest
<https://www.proquest.com/>

U väčšiny týchto databáz je možné vyhľadávať pomocou filtra klinických dotazov (*Clinical Queries*), čím sa výsledky vyhľadávania obmedzia na konkrétne oblasti klinického výskumu ako sú terapia, prognóza, etiológia, prehľad či kvalitatívna štúdia.

6.1.2 Prehľady individuálnych štúdií

Prehľady individuálnych štúdií zhrňajú dôkazy z vysokokvalitných štúdií. Často bývajú doplnené o nezávislé hodnotenia a odporúčania pre klinickú prax. Nasledujúce časopisy založené na dôkazoch sú najlepším miestom na nájdenie tohto typu informácií.

- ACP Journal Club
<https://www.acponline.org>
- BMJ Evidence-Based Medicine
<https://ebm.bmj.com>
- BMJ Journals – rôzne špecializácie
<https://journals.bmj.com/home>
- Cancer Treatment Reviews
<https://www.cancertreatmentreviews.com/>
- ClinicalKey
<https://www.clinicalkey.com>
- Free medical journals
<http://www.freemedicaljournals.com>
- Journal Watch
<https://www.jwatch.org/>
- OrthoEvidence
<https://myorthoevidence.com/>

6.1.3 Syntézy

Syntézy, ktoré sa bežne označujú ako systematické prehľady, predstavujú komplexné súhrny všetkých dôkazov (aj meta-analýzy) týkajúcich sa konkrétnej výskumnej otázky. Medzi predstaviteľov tejto úrovne pyramídy informačných zdrojov patria:

- Cochrane Library
<https://www.cochranelibrary.com>
- Essential Evidence Plus
<https://www.essentialevidenceplus.com>
- Evidence-based Practice Center (EPC) Reports
<https://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports>
- Ovid's Evidence-Based Medicine Reviews
<https://tools.ovid.com/ebmr/lsmuni>
- The Canadian Cochrane Centre
<https://canada.cochrane.org>

6.1.4 Prehľady syntéz

Prehľady syntéz sumarizujú informácie nájdené v systematických prehľadoch. Ponúkajú závery a odporúčania z nižších úrovní pyramídy, ktoré často poskytujú dostatočné informácie na podporu klinických činností. Zaradujeme tu napríklad:

- Cochrane Podcasts
<https://www.cochrane.org/evidence/podcasts>
- Cochrane Summaries
<https://www.cochrane.org/evidence>
- HealthEvidence.org
<https://www.healthevidence.org>
- NHS Centre for Reviews and Dissemination (dostupný archív)
<https://www.crd.york.ac.uk/crdweb>
- The Community Guide
<https://www.thecommunityguide.org>
- Trip Pro
<https://www.tripdatabase.com/>

Okrem týchto zdrojov je možné ako prehľady syntéz čiastočne považovať aj už vyššie uvedené abstraktné časopisy založené na dôkazoch.

6.1.5 Sumáre

Sumáre sú pravidelne aktualizované klinické usmernenia, odporúčania alebo učebnice, ktoré integrujú informácie založené na dôkazoch o konkrétnych klinických problémoch. K zdrojom usmernení pre klinickú prax patria:

- ACCESSSSS
<https://www.accesssss.org/>
- Best Practice Guidelines
<https://rnao.ca/bpg/guidelines?items=75>
- BestBETs
www.bestbets.org
- BMJ Best Practice
<https://bestpractice.bmj.com/info/>
- Canadian Task Force on Preventive Health Care
<https://canadiantaskforce.ca/>
- CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines
<https://joulecma.ca/cpg/homepage>
- HSTAT (Health Services/Technology Assessment Texts)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK16710>
- National Guideline Clearinghouse
<https://www.ahrq.gov/gam/index.html>
- Natural Standard
<https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/>
- NICE Clinical Guidelines
<https://www.nice.org.uk/guidance>

6.1.6 Systémy

Systémy predstavujú integráciu informácií z nižších úrovní hierarchie informačných zdrojov s individuálnymi záznamami pacientov, a sú ideálnym zdrojom dôkazov pre klinické rozhodovanie. Sú založené na automatizovanej počítačovej podpore rozhodovania riešenej pomocou softvérových nástrojov.

- BMJ Best Practice
<https://bestpractice.bmj.com>
- Cochrane Clinical Answers
<https://www.cochranelibrary.com/cca>

- DynaMed
<https://www.dynamed.com/>
- EBM Guidelines
<https://www.ebm-guidelines.com>
- UpToDate
<https://www.uptodate.com>

Veľmi užitočnými nástrojmi sú tzv. meta-vyhľadávače, ktoré používateľom umožňujú z jedného miesta vyhľadávať dôkazy vo viacerých zdrojoch, pričom vracajú informácie zo všetkých úrovní pyramídy informačných zdrojov.

- CEBM
<https://www.cebm.net>
- Epistemonikos
<https://www.epistemonikos.org>
- MedScape
<https://emedicine.medscape.com/>
- UK National Library for Health
<https://library.nhs.uk>
- VisualDX
<https://www.visualdx.com>

6.2 Kritériá výberu informačných zdrojov

Pred samotným zahájením procesu vyhľadávania je vhodné, aby sa lekár zamyslel aj nad tým, ako mohli iní výskumníci riešiť podobný klinický problém, aké mohli mať možnosti a alternatívy jeho vyriešenia, aké bolo spektrum základných informácií o probléme, ako mohli rozlišovať medzi rôznymi skupinami pacientov a pod. Je to dôležité aj preto, že žiadna metóda výskumu a ani žiadna metóda riešenia problému nebýva 100%-ná a vyhľadávanie tak môže byť odsúdené na neúspech ešte skôr, ako sa vôbec začne. Poukazuje to aj na to, že zdroje medicínskej literatúry nám nepomôžu, ak neexistuje uskutočniteľný návrh štúdie, ktorý by výskumníci mohli použiť na vyriešenie problému. Úsilie lekára bude tiež márne, ak sa doposiaľ nenašiel žiaden tím výskumníkov, ktorí venovali svoj čas a úsilie realizácii výskumnej štúdie a zverejneniu jej výsledkov. Odporúča sa tiež dôkladne zvážiť, či prínos hľadania bude stáť za vynaložený čas.

Efektívnosť vyhľadávania dôkazov závisí aj od výberu správnych informačných zdrojov, ktoré sú vhodné pre danú klinickú otázku. Dalo by sa to prirovnať k výberu správneho diagnostického testu, ktorý je vhodný pre symptómy daného pacienta. Ak je pravdepodobné, že klinickú otázku vyrieši plne integrovaný a spoľahlivý informačný zdroj (systém), mal by sa stať súčasťou vyhľadávania dôkazu. Avšak, v závislosti od úrovne požadovaných podrobností môžu byť ďalšou najlepšou možnosťou praktické usmernenie alebo systematický prehľad, či dobre urobený prehľad usmernení. Pre niektoré otázky bude potrebné vyhľadávať individuálne štúdie.

Tabuľka 6.1 poskytuje počiatočný návod a usmernenie na výber a rozhodovanie sa o optimálnom informačnom zdroji. Aj keď v ideálnom prípade by väčšina lekárov chcela mať k dispozícii aspoň jeden komplexný zdroj informácií, na ktorý by sa mohli vždy spoľahnúť, väčšinou si riešenie klinickej otázky vyžaduje čerpanie informácií z viacerých rôznych zdrojov.

Tabuľka 6.1: Kritériá výberu a hodnotenia informačných zdrojov.

Kritérium	Popis
Spoľahlivosť prístupu založeného na dôkazoch	Aký silný je záväzok informačného zdroja ku dôkazom na podporu záverov? Do akej miery naznačuje informačný zdroj silu dôkazov, ktorá stojí za odporúčaniami alebo iným obsahom? Poskytuje informačný zdroj odkazy pre tých, ktorí si chcú pozrieť dôkazy?
Komplexnosť a špecifickosť	Pokrýva informačný zdroj primerane danú disciplínu alebo oblasť obsahu? Zahŕňa informačný zdroj otázky riešeného typu (napríklad terapia, diagnóza, prognóza, etiológia)? Zameriava sa informačný zdroj na konkrétnu oblasť praxe lekára, ktorý vyhľadáva dôkaz?
Jednoduchosť použitia	Poskytuje informačný zdroj lekárovi informácie, ktoré potrebuje rýchlo a konzistentne?
Dostupnosť	Je informačný zdroj ľahko dostupný všade, kde by ho mohol lekár použiť? Môže si lekár informačný zdroj ľahko dovoliť?

Spoľahlivosť prístupu založeného na dôkazoch má informačný zdroj vtedy, ak poskytuje prístup k reprezentatívnej vzorke najkvalitnejších dôkazov zaoberajúcich sa klinickou otázkou. Spoľahlivé sú také informačné zdroje založené na dôkazoch, ktoré sumarizujú dôkazy, explicitne definujú svoju otázku, vykonávajú komplexné vyhľadávanie, posudzujú platnosť jednotlivých štúdií,

a tam kde je to vhodné, poskytujú sumárny odhad vplyvu sledovaných výstupov. Informačné zdroje založené na dôkazoch poskytujúce odporúčania využívajú existujúce systematické prehľady, alebo vykonávajú svoje vlastné, tak aby poskytovali najlepšie odhady prínosu a rizika alternatívnych stratégií manažmentu všetkých pre pacienta dôležitých výstupov. Taktiež používajú vhodný systém klasifikácie odporúčaní a explicitne vyjadrujú podkladové hodnoty a preferencie.

Komplexnosť a špecifickosť spĺňa taký informačný zdroj, ktorý pokryje väčšinu otázok relevantných pre prax daného lekára. Informačné zdroje obmedzené na oblasť praxe lekára by mali poskytovať zbierky prehľadov, ktoré lekárovi v danej oblasti (špecializácii) pomôžu udržiavať krok s najnovším vývojom. Môže to byť napríklad špecifický informačný zdroj pre kardiológiu založený na dôkazoch, urológiu založený na dôkazoch, onkológiu založený na dôkazoch a pod. Takéto informačné zdroje môžu poslúžiť potrebám lekára najefektívnejšie. Niektoré zdroje môžu byť špecifické pre konkrétne typy otázok. Napríklad *Clinical Evidence* a *Cochrane Database of Systematic Reviews* sa zameriavajú na otázky manažmentu, databázy *Cochrane Library* sú zamerané na kontrolované štúdie a systematické prehľady takýchto štúdií.

Väčšina lekárov očakáva od informačných zdrojov taktiež **jednoduchosť použitia**. Viaceré dostupné informačné zdroje sa túto vlastnosť snažia dosiahnuť znížením objemu a zvyšovaním relevantnosti publikovaných dôkazov. Napríklad relatívne malá veľkosť databázy *ACP Journal Club* a prehľadný vyhľadávací nástroj uľahčujú lekárom proces vyhľadávania v tomto informačnom zdroji. Databáza obsahuje zbierku prehľadov najrelevantnejších vysokokvalitných štúdií objavujúcich sa v približne 140 časopisoch súvisiacich s internou medicínou. Na druhej strane, napríklad používanie MEDLINE je oveľa náročnejšie kvôli jeho veľkosti. Vďaka PubMed-u, rozhrania pre MEDLINE, je používanie MEDLINE o niečo jednoduchšie, keďže PubMed obsahuje funkcie klinických dotazov, ktoré obmedzujú vyhľadávanie na tie články, u ktorých je vysoká pravdepodobnosť, že budú relevantné pre klinické rozhodnutia. Náročné pre lekárov môžu byť aj *Cochrane reviews*, v ktorých je zvyčajne možné rýchlo nájsť relevantný prehľad, za predpokladu, že existuje, avšak prehľady sú tak obsiahle, komplexné a premenlivé v kvalite ich prezentácie, že si často vyžadujú dlhší čas na prečítanie, pochopenie a rozhodnutie o použiteľnosti v riešenom klinickom probléme.

Dostupnosť niektorých informačných zdrojov je pre lekárov zabezpečená univerzitnými alebo nemocničnými knižnicami. Iné sú dostupné prostrední-

tvom odborných spoločností, ktorých sú lekári členmi, alebo je prístup riešený individuálne, podľa záujmov a možností lekára. Najdôveryhodnejšie a najúčinnnejšie informačné zdroje sú často drahé, čo môže pre mnohých predstavovať výraznú prekážku. Niektoré zdroje, ako je *PubMed* a mnohé časopisy, ako napríklad *Canadian Medical Association Journal* a väčšina časopisov *BioMed Central* sú však voľne dostupné¹. Veľa ďalších časopisov poskytuje bezplatný prístup k obsahu s časovým oneskorením, napríklad 6 alebo 12 mesiacov po vydaní (napríklad *BMJ*, *JAMA*, *Mayo Proceedings* a pod.), alebo k časti ich obsahu v čase vydania. *Merck Manual*², často používaná online učebnica, je tiež voľne dostupná, avšak vo veľkej miere nespĺňa kritériá prístupu založeného na dôkazoch. Môže však byť veľmi užitočným zdrojom na zodpovedanie všeobecných klinických otázok.

6.3 Základné princípy vyhľadávania

Online elektronické informačné zdroje a bibliografické databázy umožňujú ich používateľom vyhľadať tisíce článkov v relatívne krátkom čase. Avšak schopnosť efektívne prehľadávať tieto databázy je dôležitým aspektom medicíny založenej na dôkazoch. Efektívne vyhľadávanie maximalizuje potenciál na získanie relevantných článkov s vynaložením minimálneho úsilia a času. Ukazuje sa, že aj keď lekári majú zabezpečený prístup na internet a sprístupnené rôzne elektronické databázy, mnohí nie sú oboznámení s procesom vykonávania efektívneho vyhľadávania. Potom je výsledkom ich snaženia príliš málo užitočných, alebo príliš veľa neužitočných článkov.

Základné princípy efektívneho vyhľadávania v medicíne založenej na dôkazoch by sme mohli stručne zhrnúť do nasledujúcich krokov.

- **Transformujte klinický problém na zodpovedateľnú otázku.** Vytvorenie otázky vo formáte PICO býva často riešením väčšiny problémov spojených s vyhľadávaním relevantných štúdií.
- **Vytvorte vhodné kľúčové slová.** Základný zoznam kľúčových slov, reflektujúcich cieľnú klinickú otázku PICO je vhodné doplniť o typ odporúčaných štúdií.
- **Vyberte informačný zdroj alebo bibliografickú databázu.** K dispozícii je množstvo online informačných zdrojov, tak ako sme to už uviedli

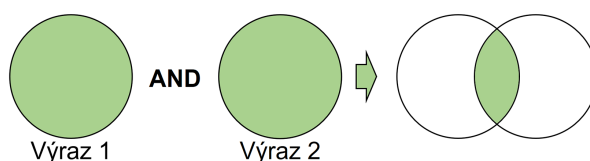
¹Free Medical Journals: https://www.gfmer.ch/Medical_journals/Free_medicalTemplate.htm

²Merck Manual: <https://www.merckmanuals.com/>

vyššie. Podľa dostupnosti môžete použiť napríklad Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL a mnohé ďalšie.

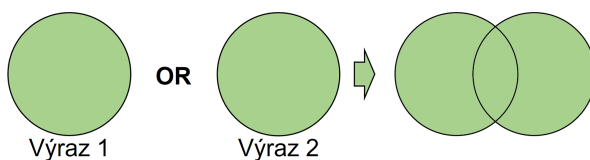
- **Vykonajte vyhľadávanie.** Pri vyhľadávaní kombinujte všetky kľúčové slová z klinickej otázky. Obmedzením sa len na niektoré, napríklad len ochorenie, resp. problém pacienta, vám prinesie obrovské množstvo výsledkov, ktoré bude potrebné pracne prechádzať a vyhodnocovať ich relevantnosť. V prípade, že pre kombináciu všetkých kľúčových slov nenájdete vhodnú štúdiu, skúste použiť iný informačný zdroj. Ak sa nenájde žiadna relevantná práca ani v iných zdrojoch, potom začnite upravovať, prípadne redukovať kľúčové slová vášho dotazu.

Pri vyhľadávaní je vhodné jednotlivé kľúčové slová alebo výrazy kombinovať pomocou booleovských operátorov „AND“ a „OR“. Ak kombinujete dva výrazy, potom operátor AND umožňuje získať iba články obsahujúce obidva výrazy. Týmto sa selekcia štúdií súži na pravdepodobne tie najrelevantnejšie práce, tak ako je to naznačené na obrázku 6.2.



Obr. 6.2: Diagram použitia Booleovského operátora AND.

Na druhej strane, operátor OR umožňuje získať články obsahujúce ktorýkoľvek z hľadaných výrazov. Výsledkom však veľmi pravdepodobne bude aj viac prác, ktoré s riešeným klinickým problémom nebudú súvisieť. Ilustrácia tohto princípu pri hľadaní dvoch výrazov je uvedená na obrázku 6.3.



Obr. 6.3: Diagram použitia Booleovského operátora OR.

Keď sa po úvodnom vyhľadávaní objaví príliš veľa štúdií, čo sa v závislosti od použitého zdroja aj často stáva, je možné použiť pokročilé vyhľadávanie s funkciami filtrovania záznamov, ktoré sú súčasťou väčšiny informačných zdrojov. Napríklad PubMed umožňuje obmedziť výsledky vyhľadávania podľa typu publikácie, dátumu zverejnenia, jazyka publikovanej práce, študovanej populácie a pod. Súčasťou medicínskych informačných zdrojov býva aj funkcia

klinických dotazov (*Clinical Queries*), ktorá používateľom poskytuje jednoduchý prístup k vyhľadávaniu založenému na dôkazoch. Napríklad cez PubMed je takto možné vyhľadávať v databáze Medline. Klinické dotazy (otázky) predstavujú vlastne predprogramovaný filter metodológie výskumu, ktorý pomáha zaneprázdneným odborníkom získať prístup k najlepším dostupným dôkazom tým, že poskytuje rýchly prístup k spoľahlivým klinickým štúdiám týkajúcim sa terapie, diagnózy, etiológie alebo prognózy.

Kapitola 7

Hodnotenie dôkazov

Samotné nájdenie jedného, či viacerých výstupov vedeckých štúdií a výskumných úloh, ktoré nám majú slúžiť ako externý dôkaz na riešenie konkrétneho klinického problému ešte neznamená, že prezentované výstupy sú správne a budú môcť byť použiteľné. Vo všeobecnosti je možné pre kritické hodnotenie vedeckých prác definovať štyri hlavné oblasti prípadných problémov, medzi ktoré patria:

- relevantnosť,
- platnosť,
- konzistentnosť,
- dôležitosť, resp. významnosť výsledkov.

7.1 Relevantnosť dôkazov

Relevantnosť dôkazu sa vzťahuje na rozsah, akým sa daná vedecká práca zhoduje s potrebami lekára pri riešení konkrétneho klinického prípadu. Porovnanie výskumnej otázky skúmanej v nájdenom príspevku s formulovanou klinickou otázkou lekára by mu malo pomôcť určiť relevantnosť takejto práce. Opäť, model PICO otázky by mal celé rozhodovanie o relevantnosti významne uľahčiť. Často je možné nájsť zhodu medzi pacientom a intervenciou, ale výstupy bývajú odlišné. Ak sa nenájde iná práca s požadovanými výstupmi, potom lekár môže zvážiť, či je vhodné pokračovať vo vyhodnocovaní užitočnosti dôkazov aj takéhoto vedeckého článku, v kontexte riešenej klinickej otázky.

7.2 Platnosť dôkazov

Platnosť, resp. validita dôkazov sa vzťahuje na rozsah, v akom je možné považovať výsledky za neskreslené, t. j. nezaťažené systémovou chybou (bias). V šta-

tistickom hodnotení považujeme skreslenie za systematickú tendenciu, ktorá spôsobuje rozdiely medzi výsledkami a skutočnosťou. Hlavné typy skreslenia môžu súvisieť so:

- skreslením výberu – overuje sa, či boli do skupín vybraní prognosticky podobní pacienti, či pacienti predstavujú široké spektrum daného ochorenia, či v rámci meta-analýz boli štúdie vyberané vyčerpávajúco a reprodukovateľne a pod.
- skreslením merania – overuje sa, či boli pozorovania a merania kompletne vykonané, či v diagnostickom procese podstúpili všetci nový test aj zlatý štandard, či hodnotenie výsledkov robili zaslepení pozorovatelia, či bolo hodnotenie výsledku objektívne a nezáujaté a pod.
- skreslením analýzy – overuje sa, či bola analýza založená na princípe so zámerom liečiť, či pri porovnávaní viacerých štúdií boli výsledky podobné a pod.

Vo všeobecnosti je pri posudzovaní platnosti dôkazov potrebné posúdiť všetky druhy štúdií z hľadiska vyššie uvedených skreslení. Ak je prítomné skreslenie výsledkov štúdie, mala by byť zodpovedaná otázka, či má toto skreslenie vplyv na internú alebo externú platnosť?

Interná platnosť sa týka otázky, či sú výsledky pre subjekty zahrnuté v štúdií správne? Toto je primárna, resp. prvá otázka každej štúdie.

Externá platnosť si zasa kladie otázku, na ktorú skupinu pacientov sú výsledky štúdie aplikovateľné alebo zovšeobecniteľné? Externá platnosť býva posudzovaná z hľadiska času, miesta a osoby. Môžu byť výsledky extrapolované na súčasný alebo budúci čas? Na rôzne geografické oblasti? Alebo na pacientov mimo štúdie?

Interná platnosť dôkazov býva základnou požiadavkou štúdie, avšak je to len ideál, o ktorý sa treba usilovať, keďže v praxi je takmer nemožné dosiahnuť 100% internú platnosť. Snahy o zabezpečenie maximálnej internej platnosti však môžu ohroziť externú platnosť. Preto je pri realizácii výskumu potrebné dosiahnuť primeranú rovnováhu medzi internou a externou platnosťou.

7.3 Konzistentnosť dôkazov

Konzistentnosť dôkazov sa týka miery, do akej sú výsledky výskumu podobné naprieč rôznymi analýzami vykonanými v štúdií a eventuálne, či sú výsledky v súlade s dôkazmi mimo štúdie. Konzistentnosť môže byť interná alebo externá.

Interná konzistentnosť sa zameriava na rôzne analýzy vykonané v štúdií. Napríklad v článku venovanom terapeutickému postupu môže byť realizovaná a popísaná upravená a neupravená analýza, určité analýzy citlivosti, analýzy pre podskupiny alebo analýzy primárnych a sekundárnych výsledkov. Ak tieto analýzy prinesú rovnakú odpoveď, povedzme napríklad v prospech novej liečby, potom je možné výsledky považovať za vnútorne konzistentné.

Externá konzistentnosť sa týka súladu zistení danej vedeckej štúdie napríklad s existujúcimi dôkazmi z biológie, z iných štúdií alebo dokonca aj so skúsenosťami samotných klinických pracovníkov. Ak zistenia nie sú v súlade s jedným alebo viacerými z nich, je potrebné preskúmať dôvody. Poznatky z biológie sú rozsiahle, vyvíjajúce sa a napriek tomu (do veľkej miery) neúplné. Preto sa väčšinou vždy dajú nájsť nejaké biologické vysvetlenia na vysvetlenie výsledkov výskumu. Ak nie, mali by sme tiež pamätať na obmedzenia našich vedomostí o samotnej biológii človeka.

7.4 Dôležitosť dôkazov

Dôležitosť dôkazov a samotný význam prezentovaných záverov a informácií odvodených z výsledkov vedeckého experimentu, resp. vedeckej štúdie je potrebné posúdiť vzhľadom na typ daného vedeckého alebo odborného článku.

Napríklad články týkajúce sa terapie (liečby) a diagnostických testov si vyžadujú zodpovedanie otázok ako sú:

- Ako dopadla nová liečba alebo test v štúdií?
- Boli výsledky štatisticky významné a klinicky dôležité?
- Aké informácie je možné zo štúdie preniesť do praxe lekára alebo priamo na riešenie problému konkrétného pacienta?

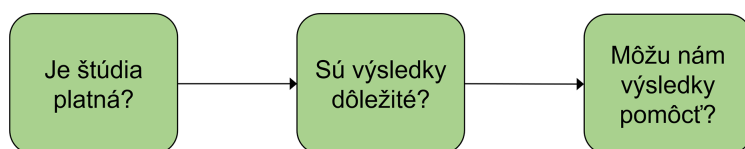
Po zistení, že informácie v danej vedeckej práci, ktorá poskytuje dôkazy o hľadanom klinickom probléme sú relevantné, platné, konzistentné a dôležité, je otázkou, či bude test alebo liečba pre konkrétného pacienta užitočná. Je teda potrebné určiť (alebo čo najlepšie odhadnúť) pravdepodobnosť ochorenia pacienta alebo riziko prípadného nepriaznivého výsledku, a potom zvážiť, ako sa tieto faktory zmenia pri použití nového testu alebo novej liečby.

Lekár napokon rozhodne, či táto zmena stojí za prípadné riziko (ak existuje v porovnaní so štandardne používaným postupom, ktorý spravidla taktiež obsahuje istú, všeobecne akceptovanú mieru rizika), alebo za prípadné zvýšené náklady spojené s aplikáciou nových intervencií. O výhodách a rizikách spojených s novým testom alebo novou liečbou informuje aj svojho pacienta,

s ktorým nový postup intenzívne diskutuje. Vždy pritom berie do úvahy jeho zdravotný stav, históriu, ale aj reakcie na možné zmeny v riešení problému. Tieto úvahy by mu mali v konečnom dôsledku pomôcť uplatniť (alebo neuplatniť) získané výsledky vedeckého výskumu a prijať definitívne rozhodnutie, čo je aj podstatou samotnej klinickej praxe založenej na dôkazoch.

7.5 Kritické hodnotenie terapeutických štúdií

Vo všeobecnosti sa pri hodnotení ktoréhokoľvek typu vedeckých štúdií snažíme ohodnotiť tri hlavné oblasti, ktorými sú platnosť danej štúdie, dôležitosť jej výsledkov a záverov, ako aj to, či nám môžu odvodené dôkazy pomôcť v riešení klinického problému. Tento všeobecný postup je naznačený na obrázku 7.1.



Obr. 7.1: Principiálny postup kritického hodnotenia dôkazov v medicíne založenej na dôkazoch.

Je štúdia platná?

Na potvrdenie platnosti štúdie je potrebné overiť najmä nasledujúce otázky.

Bola výskumná otázka štúdie jasne definovaná? Na zodpovedanie akej otázky bola výskumná štúdia navrhnutá? Bola otázka zameraná z hľadiska skúmanej populácie, prijatej intervencie a zvažovaných výstupov?

Boli skupiny randomizované? Hlavným dôvodom randomizácie (náhodného výberu) je vytvorenie dvoch (alebo viacerých) porovnávacích skupín, ktoré sú na začiatku štúdie podobné. Aby sa čo najviac znížila zaujatosť a systematické chyby, rozhodnutie o tom, akú liečbu pacient dostane by sa malo určiť náhodným pridelením. Randomizácia je dôležitá, pretože rozloží všetky matúce premenné rovnomerne (veľmi pravdepodobne) medzi študijné skupiny, dokonca aj tie, ktoré nie sú známe. Na doplnenie je možné uviesť, že lekári, ktorí zahŕňajú pacientov do štúdie, môžu vedome alebo nevedome narušiť rovnováhu medzi skupinami, ak poznajú liečbu, ktorá bola poskytnutá predchádzajúcim pacientom. Z tohto dôvodu je vhodné, aby bol randomizačný zoznam pred klinickými lekármi „skrytý“.

Boli do záverov štúdie započítaní všetci pacienti? Je dôležité overiť tri hlavné aspekty hodnotenia monitorovania štúdií, ktorými sú: Vypadlo zo štúdie tak veľa pacientov, že sú jej výsledky pochybné? Bola štúdia dostatočne dlhá na

to, aby sa výsledky prejavili? Boli pacienti analyzovaní v tých skupinách, do ktorých boli pôvodne zaradení? Vykonanie klinických štúdií je časovo náročné a preto ich nie je jednoduché realizovať a ukončiť so všetkými zahrnutými pacientami. Ak je primerane sledovaných menej ako 80% pacientov pôvodne zahrnutých do štúdie, potom by sa výsledky mali ignorovať. Treba sa totiž pozerať na mieru sledovania uvádzanú v štúdiu a pýtať sa, či každý, kto bol zo štúdie vylúčený nemal zlý výsledok. Štúdie tiež musia poskytnúť dostatočný čas na to, aby sa výsledky reálne prejavili, aj s prípadnými nežiaducimi účinkami. Liečiť so zámerom znamená, že všetci pacienti by mali byť analyzovaní v skupinách, do ktorých boli pôvodne zaradení, aj keď počas štúdie zmenili liečbu. Je to dôležité, pretože je to jediný spôsob ako zaručiť, že bude zachovaná pôvodná randomizácia, t. j. že skupiny sú porovnateľné.

Boli účastníci výskumu „zaslepení“? V ideálnom prípade by pacienti a lekári nemali vedieť, či pacienti dostávajú experimentálnu, alebo referenčnú liečbu. Hodnotitelia totiž môžu nevedome skresliť svoje hodnotenie výsledkov, ak sú si vedomí liečby. Ideálna štúdia by teda zaslepila pacientov, ošetrojúci personál, hodnotiteľov aj analytikov. Na opis týchto permutácií sa niekedy používajú výrazy jednoduché, dvojité či trojitú zaslepené štúdie. Existujú však rozdiely v ich použití, a preto je potrebné kontrolovať, kto presne bol v štúdiu zaslepený. Samozrejme, reálne je nemožné zaslepiť určité skupiny účastníkov, a to v závislosti od typu intervencie. Výskumníci by sa to mali snažiť vyriešiť zaslepením hodnotiteľov výsledkov pri prideliťovaní liečby pacientom.

Rovnaké zaobchádzanie. Zo štúdie by malo byť zrejmé, že neexistovali žiadne rozdielne prístupy, okrem sledovanej intervencie, ktoré by boli aplikované na jednu skupinu, ale nie na druhú, resp. ostatné skupiny v štúdiu, a že skupiny boli sledované podobne s podobnými kontrolami.

Sú výsledky dôležité?

Na posúdenie dôležitosti dôkazov je potrebné zvážiť jednak to, aký veľký je účinok liečby, ako aj to aké presné je zistenie zo štúdie. V každej klinickej terapeutickú štúdiu existujú tri vysvetlenia pozorovaného účinku, ktorými sú zaujatosť, náhodná variácia medzi skupinami a účinok liečby.

Mohol by k tomuto výsledku dôjsť, keby medzi skupinami nebol rozdiel? Po vylúčení zaujatosti (štúdia je platná), musíme zvážiť možnosť, že výsledky sú výsledkom náhody. Popri iných výsledkoch by preto štúdia mala uvádzať aj mieru pravdepodobnosti, že by k tomuto výsledku mohlo dôjsť, ak by liečba nebola lepšia, ako tá kontrolná. Bežne používanou mierou tejto pravdepodobnosti je p hodnota. Napríklad hodnota $p=0,01$ znamená, že existuje pravdepodobnosť 1 ku 100 (1%), že k výsledku dôjde náhodne, $p=0,05$ znamená, že pravdepo-

dobnosť je 1 ku 20. Bežne sa ako hladina štatistickej významnosti stanovuje hodnota 0,05. Potom ak je hodnota p nižšia ako 0,05 výsledok je štatisticky významný a je nepravdepodobné, že by sa to stalo, ak by medzi skupinami nebol rozdiel. Rovnako je potrebné skontrolovať, či interval spoľahlivosti neprekračuje hodnotu, ktorá určuje, že medzi skupinami nie je rozdiel. Ak áno, potom výsledok nie je štatisticky významný. Interval spoľahlivosti je lepší ako hodnota p , pretože ukazuje, aká veľká neistota je okolo uvedeného výsledku.

Kvantifikácia rizika prínosu a poškodenia. Po vylúčení náhody a zaujatosti je potrebné preskúmať aj rozdiel v mierach udalostí medzi kontrolnou a experimentálnou skupinou, ktoré poukazujú na to, či existujú významné rozdiely. Tieto miery udalostí možno vypočítať, pričom uvažujeme možnosti udalostí (výsledkov) podľa tabuľky 7.1.

Tabuľka 7.1: Možnosti udalostí v experimentálnej štúdií.

	Kontrolná skupina	Experimentálna skupina	Spolu
Udalosť	a	b	$a + b$
Bez udalosti	c	d	$c + d$
Spolu	$a + c$	$b + d$	

Potom mieru udalostí v kontrolnej skupine (*Control Event Rate*) a mieru udalostí v experimentálnej skupine (*Experimental Event Rate*) vypočítame ako:

$$CER = \frac{a}{a + c}, \text{ a } EER = \frac{b}{b + d} \quad (7.1)$$

Relatívne riziko (*Relative risk*):

$$RR = \frac{EER}{CER} \quad (7.2)$$

Redukcia absolútneho rizika (*Absolute risk reduction*):

$$ARR = CER - EER \quad (7.3)$$

Redukcia relatívneho rizika (*Relative risk reduction*):

$$RRR = \frac{CER - EER}{CER} \quad (7.4)$$

Porovnanie a význam mier udalostí je uvedené v tabuľke 7.2.

Tabuľka 7.2: Interpretácia mier udalostí v experimentálnej štúdii.

RR	ARR	RRR	Popis
< 1	> 0	> 0	Menej udalostí v experimentálnej skupine.
1	0	0	Žiadny rozdiel medzi skupinami.
> 1	< 0	< 0	Viac udalostí v experimentálnej skupine.

ARR je klinicky relevantnejšiou mierou ako RR alebo RRR. Je to preto, že relatívne miery „vyvažujú“ základné riziko, takže malé rozdiely v riziku sa môžu zdať významné v porovnaní s malým základným rizikom. Počet pacientov potrebných na liečbu (NNT) je najužitočnejšou mierou prínosu, pretože hovorí o absolútnom počte pacientov, ktorí musia byť liečení, aby sa predišlo jednému zlému výsledku, alebo dosiahol jeden dobrý výsledok, a je prevrátenou hodnotou ARR:

$$NNT = \frac{1}{ARR} \quad (7.5)$$

Môžu nám výsledky pomôcť?

Aký veľký prínos by sme očakávali pre svojho pacienta? Mohli by sme to odhadnúť hodnotou NNT:

$$NNT_P = \frac{1}{((PEER \times RR) - PEER)} \quad (7.6)$$

a použiteľnosť zvažovať tak, ako je to uvedené v kapitole 8.

7.6 Kritické hodnotenie diagnostických štúdií

Hodnotenie nových diagnostických testov a postupov je dôležité najmä z pohľadu overenia, či budú presnejšie, spoľahlivejšie a prípadne aj rýchlejšie v poskytovaní výsledkov, ako sú aktuálne dostupné možnosti.

Je štúdia platná?

Na hodnotenie platnosti diagnostickej štúdie je potrebné overiť najmä nasledovné otázky.

Bola jasne definovaná výskumná otázka? Na akú otázku má výskum odpovedať? Bola otázka zameraná na skúmanú populáciu, sledované ochorenie a zvažovaný test?

Bola prítomnosť alebo neprítomnosť sledovaného ochorenia potvrdená validovaným testom (zlatým štandardom)? Ako výskumníci vedeli, že pacient v štúdii

skutočne mal alebo nemal túto chorobu? Použili na to nejaký referenčný štandardný test, o ktorom vedia, že „vždy“ potvrdí správny výsledok? Je potrebné zvážiť, či je použitý referenčný štandard dostatočne presný. Boli referenčný štandard a diagnostický test interpretované zaslepene a nezávisle? Ak výskumníci poznajú výsledok referenčného štandardného testu, môže to ovplyvniť ich interpretáciu diagnostického testu a naopak.

Bol test hodnotený na vhodnom spektre pacientov? Test môže fungovať odlišne v závislosti od druhu pacientov, ale aj od štádia ochorenia. Lepšie výsledky budú u pacientov, ktorých ochorenie je závažnejšie alebo pokročilejšie. Podobne test prinesie viac falošne pozitívnych výsledkov, ak sa vykoná na pacientoch s inými ochoreniami, ktoré by mohli mať podobné príznaky. Bol test hodnotený na typickom type pacientov, na ktorých by sa mal používať v reálnej praxi?

Bol referenčný test aplikovaný na všetkých pacientov? V ideálnom prípade by sa hodnotený test aj referenčný štandard mali vykonať u všetkých pacientov v štúdiu. Mohlo by sa stávať, že ak sa nový diagnostický test ukáže ako pozitívny, nevykoná sa referenčný test. To však môže byť vážnou chybou štúdie. Je potrebné tiež overiť, aké kroky výskumníci urobili u pacientov, ktorí nemali referenčný test, aby zistili, že výsledok je pravdivý.

Je výsledok testu reprodukovateľný? Dôležité je aj overenie toho, či bude získaný rovnaký výsledok, ak bude test vykonávaný rôznymi pracovníkmi, alebo ak sa test vykoná v rôznych časoch na tej istej osobe. Mnohé štúdie tento faktor posudzujú tak, že test vykonajú rôzni pozorovatelia a následne vyhodnotia zhodu medzi nimi pomocou kappa štatistiky. Štatistika kappa zohľadňuje mieru zhody, ktorá by bola očakávaná v závislosti na náhode. Kappa skóre 0 neznamena väčšiu zhodu, ako by priniesla náhoda, kým dokonalá zhoda prinesie kappa skóre 1. Vo všeobecnosti kappa skóre nad 0,6 znamená dobrú zhodu.

Sú výsledky dôležité?

Z pohľadu presnosti testu sú dôležité jednotlivé možnosti výsledkov. Ak test dokáže správne odhaliť prítomné ochorenie, je to skutočne pozitívny výsledok. Ak test dokáže odhaliť ochorenie, keď v skutočnosti chýba, je to falošne pozitívny výsledok. Ak test môže nesprávne identifikovať osobu, ako osobu bez choroby, ak je prítomná, potom je to falošne negatívny výsledok. Ak test dokáže správne identifikovať, že niekto nemá chorobu, je to skutočne negatívny výsledok. Jednotlivé možnosti, ktoré slúžia na výpočet hodnotiacich mier sú uvedené v tabuľke 7.3.

Senzitivita (citlivosť testu) predstavuje podiel osôb s ochorením, ktorí majú pozitívny test a odráža, aký dobrý je test pri zachytávaní osôb s ochorením.

Tabuľka 7.3: Možnosti udalostí v diagnostickom rozhodovaní.

	Ochorenie prítomné	Ochorenie neprítomné	Spolu
Test pozitívny	a	b	$a + b$
Test negatívny	c	d	$c + d$
Spolu	$a + c$	$b + d$	

Vypočíta sa ako:

$$Sens = \frac{a}{a + c} \quad (7.7)$$

Špecificita predstavuje podiel osôb bez ochorenia, ktorí majú negatívny test a odráža, aký dobrý je test pri identifikácii osôb bez ochorenia. Určíme ju ako:

$$Spec = \frac{d}{b + d} \quad (7.8)$$

Tieto charakteristiky sa kombinujú do celkovej miery účinnosti diagnostického testu nazývanej pravdepodobnostný pomer (LR, *Likelihood Ratio*), t. j. pravdepodobnosť, že daný výsledok testu by sa očakával u pacienta s daným ochorením v porovnaní s pravdepodobnosťou, že rovnaký výsledok by sa očakával u pacienta bez ochorenia.

Pozitívna prediktívna hodnota (*Positive Predictive Value*) a negatívna prediktívna hodnota (*Negative Predictive Value*) sú vypočítané ako:

$$PPV = \frac{a}{a + b}, \text{ a } NPV = \frac{d}{c + d} \quad (7.9)$$

Prevalencia, alebo pravdepodobnosť pred testom (*Pre-test Probability*) bude:

$$Prev = \frac{a + c}{a + b + c + d} \quad (7.10)$$

Pravdepodobnostný pomer pre pozitívne výsledky:

$$LR_P = \frac{Sens}{1 - Spec} \quad (7.11)$$

Pravdepodobnostný pomer pre negatívne výsledky:

$$LR_N = \frac{1 - Sens}{Spec} \quad (7.12)$$

Pravdepodobnosť pred testom (*Pre-test Odds*):

$$PreO = \frac{Prev}{1 - Prev} \quad (7.13)$$

Potom pre pozitívne výsledky testov platia pravdepodobnosti po teste (*Post-test Odds*) a pravdepodobnosť po teste:

$$PostO = PreO \times LR_P \quad (7.14)$$

$$PostP = \frac{PostO}{PostO + 1} \quad (7.15)$$

V ideálnom prípade by sme chceli test, ktorý produkuje vysoký podiel *a* a *d* a nízky podiel *b* a *c*. Ak má test vysokú špecificitu, je nepravdepodobné, že prinesie falošne pozitívne výsledky. Preto, ak je test pozitívny, diagnóza je veľmi pravdepodobná. Podobne je nepravdepodobné, že test s vysokou senzitivitou (citlivosťou) poskytne falošne negatívne výsledky. Pozitívna prediktívna hodnota, ktorá predstavuje percento pacientov s pozitívnym testom, ktorí skutočne majú ochorenie je ovplyvnená prevalenciou ochorenia. T. j. ak je ochorenie zriedkavejšie, pozitívna prediktívna hodnota bude nižšia, pričom senzitivita a špecificita sú konštantné. Keďže prevalencia sa mení v rôznych podmienkach zdravotnej starostlivosti, prediktívne hodnoty nie sú vo všeobecnosti veľmi užitočné pri charakterizácii presnosti testov. Meradlom presnosti testu, ktoré je najužitočnejšie, pokiaľ ide o interpretáciu výsledkov testov pre jednotlivých pacientov, je pomer pravdepodobnosti (LR).

7.7 Kritické hodnotenie prognostických štúdií

Hodnotenie prognostických predpokladov má špecifický význam, keďže môže ovplyvniť jednak prax lekára, ako aj dôležité rozhodnutia v živote pacienta.

Je štúdia platná?

Na potvrdenie platnosti prognostických účinkov sú hodnotené obdobné otázky, ako v predošlých prípadoch. Lekár posudzuje napríklad to, či: Je výberový súbor pacientov zahrnutých do štúdie reprezentatívny? Boli pacienti zahrnutí v bežnom štádiu ich ochorenia? Zohľadnila štúdia ďalšie dôležité faktory? Sú podmienky v štúdiu identické s reálnou praxou? Bolo sledovanie dostatočne dlhé na potvrdenie klinického výsledku? Bolo monitorovanie pacientov dokončené? Boli výsledky merané zaslepene?

Sú výsledky dôležité?

Aké je riziko výsledku v priebehu času? Výsledky prognostickej štúdie možno prezentovať tromi spôsobmi, a to ako percento prežitia v určitom časovom okamihu, ako medián prežitia, t. j. čas, počas ktorého 50% pacientov v štúdií dosiahlo výsledok, a ako krivku prežitia, ktorá v každom časovom bode zobrazuje podiel (vyjadrený v percentách) pôvodnej vzorky štúdie, ktorá ešte nedosiahla špecifikovaný výsledok. Krivky prežitia poskytujú pozorovateľovi možnosť vidieť, ako sa riziko pacienta vyvíja v čase.

Aké presné sú odhady? Prognostické odhady by mali byť dopĺňané intervalmi spoľahlivosti. Tento rozsah by mal lekár brať do úvahy pri získavaní odhadov pre jeho pacienta. Ak je veľmi široký, potom by sa mal pýtať, či štúdiá mala dostatok pacientov na poskytnutie užitočných informácií. Využíva sa štandardná chyba pre podiel p :

$$SE = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \quad (7.16)$$

kde p je podiel pôvodnej vzorky štúdie, ktorá ešte nedosiahla špecifikovaný výsledok a n je počet subjektov v štúdií.

Ak predpokladáme normálne rozdelenie, potom 95% interval spoľahlivosti je 1,96-násobkom tejto štandardnej chyby na oboch stranách odhadu.

7.8 Kritické hodnotenie etiologických štúdií

Je štúdiá platná?

U štúdií zameraných na etiológiu, príčiny ochorení, škodlivosti a pod., pozorovateľ hodnotí napríklad aj to, či: Bola jasne definovaná výskumná otázka? Boli jasne definované podobné skupiny pacientov? Boli expozície a klinické výsledky merané rovnakým spôsobom v oboch skupinách? Bolo sledovanie dokončené a dostatočne dlhé? Má navrhovaná príčinná súvislosť zmysel? Je jasné, že expozícia predchádzala nástupu výsledku? Existuje vzťah medzi dávkou a odozvou? Je asociácia konzistentná medzi štúdiami? Má asociácia biologický zmysel?

Sú výsledky dôležité?

Vyhodnotenie dôležitosti pre lekára znamená pozrieť sa na riziko alebo pravdepodobnosť (šancu) nežiaduceho účinku z vystavenia sa liečbe (v porovnaní s výsledkami bez nej). Čím vyššie je riziko alebo šanca, tým silnejšia je asociácia, ktorá by lekára mala zaujímať. Na určenie, či sú výsledky štúdie dôležité, je možné použiť tabuľku 7.4.

Tabuľka 7.4: Možnosti udalostí v etiologickej štúdii.

	Nežiaduci účinnok prítomný	Nežiaduci účinnok neprítomný	Spolu
Expozícia	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
Bez expozície	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
Spolu	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	

V randomizovanej kontrolovanej štúdii alebo kohortovej štúdii je možné určiť relatívne riziko:

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} \quad (7.17)$$

V kontrolovaných prípadových štúdiách je možné určiť pomer pravdepodobnosti:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c} \quad (7.18)$$

Na výpočet NNH (*Number Needed to Harm*), a teda určenie škodlivých vedľajších účinkov pre ľubovoľné OR a PEER je možné použiť vzťah:

$$NNR = \frac{(PEER(OR - 1)) + 1}{PEER(OR - 1)(1 - PEER)} \quad (7.19)$$

U kohortových štúdií je porovnávané riziko nežiaducej udalosti medzi pacientmi, ktorí boli vystavení expozícii záujmu s rizikom v podobnej skupine, ktorá ju nedostala. Preto lekár posudzuje relatívne riziko (alebo pomer rizika). V kontrolovaných prípadových štúdiách sú prezentované výsledky a výskumníci pracujú spätne pri pohľade na expozície. Preto je tu možné porovnať len dve skupiny z hľadiska ich relatívnej pravdepodobnosti. Rovnako ako pri iných mierach účinnosti je potrebné sledovať 95% interval spoľahlivosti, či už relatívneho rizika alebo pomeru pravdepodobnosti. Ak prekročia hodnotu 1, potom to znamená, že nemusí dôjsť k žiadnemu účinku.

7.9 Kritické hodnotenie systematických prehľadov

Systematický prehľad je prehľad jasne formulovanej otázky, ktorý využíva systematické a explicitné metódy na identifikáciu, výber a kritické hodnotenie

relevantného výskumu a na zhromažďovanie a analýzu údajov zo štúdií, ktoré sú zahrnuté v prehľade. Na analýzu a zhrnutie výsledkov zahrnutých štúdiách sa môžu, ale nemusia použiť štatistické metódy. Ak sa pri syntéze výsledkov použijú štatistické metódy, hovoríme, že bola vykonaná meta-analýza. Jedným z najlepších zdrojov systematických prehľadov je knižnica Cochrane Library. Takýto a jemu podobné informačné zdroje kritické hodnotenie vykonávajú, no lekár by aj pri tomto type prác mal poznať, ktoré dôležité faktory systematických prehľadov by mal zvážiť pri riešení klinického problému.

Je systematický prehľad platný?

Ide o systematický prehľad správneho typu štúdií, ktoré sú relevantné pre klinickú otázku?

Áno, ak platí, že sa zameriava na jasne definovanú otázku, ktorá je pre lekára relevantná, zahŕňa štúdie, ktoré sa zaoberajú aj touto otázkou, a štúdie sú tým správnym návrhom na riešenie tejto otázky. Prehľady nekvalitných štúdií veľmi pravdepodobne nebudú použiteľné. Je preto potrebné preveriť, či autori poskytnú informácie o type zahrnutých štúdií.

Opisuje časť o metódach, ako boli nájdené a vyhodnotené všetky relevantné štúdie?

Prehľad by mal poskytnúť komplexný sumár zdrojov použitých pri hľadaní relevantných prác, informácie o stratégii vyhľadávania použitej na ich nájdenie, ako aj o kritériách kvality a relevantnosti použitých pri rozhodovaní o ich zahrnutí do prehľadu. Autori by mali zahŕňať ručné vyhľadávanie časopisov a vyhľadávanie nepublikovanej literatúry. Boli vynechané nejaké vhodné databázy? Skontrolovali autori zoznamy použitej literatúry jednotlivých štúdií? Kontaktovali odborníkov?

Sú štúdie klinicky aj štatisticky konzistentné?

Lekár by mal využiť svoje klinické znalosti, aby rozhodol, či boli skupiny pacientov, intervencie a výsledné charakteristiky dostatočne podobné, aby mohli byť zahrnuté do výsledkov prehľadu. Ak nie, potom táto klinická heterogenita by mala negatívne ovplyvniť hodnotenie prehľadu. Podobne je potrebné postupovať, ak si výsledky štúdií navzájom odporujú. Pokiaľ túto štatistickú heterogenitu nemožno uspokojivo vysvetliť (napríklad rozdielmi medzi pacientmi, dávkovaním alebo trvaním liečby), potom by to malo viesť k spochybneniu akýchkoľvek celkových záverov prehľadu.

Sú výsledky dôležité?

Pretože systematické prehľady zvyčajne skúmajú veľa rôznych výsledkov, pr-
vým krokom je, aby lekár zvážil, ktorá skupina pacientov, intervencia a výsle-

dok sú preňho najdôležitejšie. Najužitočnejším spôsobom skúmania výsledkov systematických prehľadov je pozrieť sa na prehľady zahrnutých štúdií a ich charakteristiky vo vzťahu ku skúmanej otázke. Väčšinou sú uvedené vo forme sumárnej tabuľky, a je z nich možné vyčítať napríklad to, či získané výsledky boli v prospech intervencie alebo kontroly.

Ako už bolo naznačené u vyššie uvedených typov štúdií, mali by byť prístupné aj informácie o pomeroch pravdepodobnosti (pomer šancí) a relatívnych rizikách, ktoré sú relatívnymi mierami účinnosti. Sice nemôžu definovať, koľkým pacientom intervencia pravdepodobne pomôže, no môžu byť použité na odvodenie NNT, ako absolútnej miery prínosu.

Samotná štatistická významnosť výsledkov bude závisieť od rozsahu intervalov spoľahlivosti okolo výsledku. Preto by ani v systematických prehľadoch nemalo chýbať ich preskúmanie a prehľad. Pre komplexné posúdenie dôležitosti je potrebné zhodnotiť intervaly spoľahlivosti tak jednotlivých štúdií, ako aj akejkolvek celkovej meta-analýzy (ak bola vykonaná).

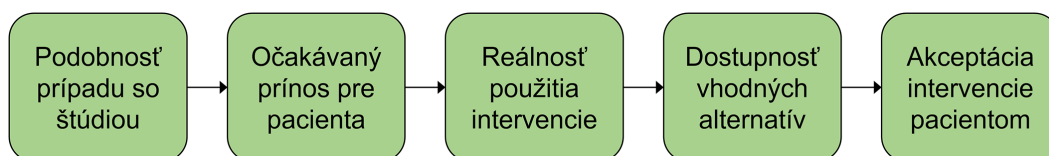
Kapitola 8

Použitie dôkazov v praxi

Dôležitým konceptom medicíny založenej na dôkazoch je, že lekár by mal rozhodovať o tom, či sú platné výsledky vedeckej štúdie použiteľné pre jeho pacientov. Po zistení, že informácie nájdené ako externý dôkaz v identifikovanej štúdii sú relevantné, platné, konzistentné a dôležité, nastáva otázka, či budú liečba alebo test užitočné aj pre pacienta, ktorého klinický problém lekár začal riešiť, a na základe ktorého odvodil klinickú otázku, prípadne všeobecne, či budú liečba alebo test užitočné aj pre jeho prax. Lekár musí určiť, resp. čo najlepšie odhadnúť riziko prípadného nepriaznivého výsledku alebo pravdepodobnosť ochorenia pacienta, a potom zvážiť, ako sa zmenia s aplikovaním novej liečby alebo aplikovaním nového testu.

V každom prípade lekár rozhoduje vždy v prospech pacienta, pričom zvažuje všetky možnosti, a to s ohľadom na jeho súčasný zdravotný stav, anamnézu i ďalšie známe a relevantné okolnosti. V súvislosti s aplikáciou nového dôkazu sa tiež pýta, či táto zmena stojí za prípadné riziko a náklady spojené s novými intervenciami? Zvažuje tiež to, čo si jeho pacient myslí o výhodách a rizikách spojených s novou liečbou alebo novým testom. Aj tieto úvahy by mu mali pomôcť uplatniť (alebo neuplatniť) výsledky relevantnej vedeckej štúdie a prijať rozhodnutie. Prax, ktorá je založená na takýchto úvahách sa výstižne označuje aj ako klinická prax založená na dôkazoch.

Oblasti úvah lekára o vhodnosti aplikácie externého relevantného dôkazu na riešenie konkrétného prípadu jeho pacienta sú schematicky znázornené na obrázku 8.1.



Obr. 8.1: Schéma procesu využitia externého dôkazu pri riešení klinického problému.

Zo schémy na obrázku 8.1 je zrejmé, že skutočnosť, že existujú dobré a relevantné dôkazy o konkrétnej liečbe nemusí nevyhnutne znamenať, že túto liečbu môžu, alebo by mali dostať všetci pacienti. Niektoré z problémov, ktoré je potrebné zvážiť pred rozhodnutím, či začleniť konkrétny výskumný dôkaz do klinickej praxe, sú stručne naznačené v nasledujúcich úvahách.

8.1 Podobnosť pacientov

Jednou z prvých otázok, ktoré by si lekár mal položiť pri zvažovaní použitia externého dôkazu je, či je jeho pacient, resp. či sú jeho pacienti dostatočne podobní pacientom, ktorí boli účastníkmi štúdie?

Napríklad, ak sa zistilo, že konkrétny liek je účinný u dospelých s meningitídou v Spojených štátoch amerických, je potrebné sa rozhodnúť, či existuje nejaký biologický, geografický alebo aj kultúrny dôvod, prečo tento konkrétny liek nebude účinný u detí s meningitídou na Slovensku.

Ak je charakteristika pacientov zahrnutých do štúdie dostatočne podobná pacientom v klinickej praxi lekára, potom sa lekár zameriava na identifikáciu potenciálnych rizík, ktoré by mohli ohroziť jeho pacientov. Na druhej strane, ak sú pacienti v štúdií iní, potom by si mal položiť otázku, či sú až natoľko rozdielni, že mu výsledky štúdie nemôžu pomôcť. Vtedy by sa mal zamerať na hľadanie použiteľných faktorov a vyhodnocovať ich vo vzťahu k tým, ktoré sú v jeho praxi používané aktuálne. Túto dilemu rieši, alebo nerieši podľa závažnosti klinického problému.

Vo všeobecnosti však platí, že pacienti daného lekára sa nezúčastnili štúdie (bol nájdený a zvažuje sa externý dôkaz), takže lekár musí použiť svoju klinickú odbornosť, aby sa rozhodol, či sú pacienti dostatočne podobní, aby sa na nich výsledky štúdie mohli vzťahovať. Medzi hlavné faktory, ktoré môžu ovplyvniť toto rozhodnutie, patria napríklad tie nasledovné.

- Vekové rozpätie pacientov zahrnutých do klinickej štúdie. Mnohé štúdie vylučujú starších pacientov, prípadne sa obmedzujú len na určitú vekovú kategóriu. Skupina pacientov ošetrojúceho lekára môže mať preto odlišný rizikový profil. Napríklad, hoci u mnohých liekov existuje zvýšené riziko nežiaducich účinkov na seniorov, ktorí sa v štúdií nemuseli brať do úvahy, môžu mať aj väčšie výhody, ktorými by toto riziko mohlo byť vyvážené.
- Mnohí z pacientov ošetrojúceho lekára budú mať nejakú komorbiditu, ktorá môže ovplyvniť liekové interakcie a nežiaduce udalosti, ako aj celkové prínosy.

- Budú pacienti ošetrojúceho lekára schopní dodržiavať dávkovanie a trvanie liečby? Napríklad, súlad s výsledkami štúdie sa môže znížiť, ak pacient užíva aj iné lieky, alebo ak si liečba vyžaduje viac dávok denne namiesto jednej.
- Ak sú hodnoty NNT (*Number Needed to Treat*) podobné pre rôzne spôsoby liečby, potom budú hodnoty NNH (*Number Needed to Harm*) pre škodlivé vedľajšie účinky dôležitejšie. Menšie vedľajšie účinky môžu zvýšiť súlad s výsledkami štúdie.

Ako východiskový bod pre klinický úsudok môžu byť použité kritériá zahrnutia alebo vylúčenia zo štúdie. Je však nepravdepodobné, že pacient ošetrojúceho lekára bude mať presnú zhodu so štúdiou. A preto, tak ako sme naznačili vyššie, je potrebné sa pýtať: Ako veľmi odlišný by musel byť pacient, aby mu výsledky štúdie nepomohli?

8.2 Očakávaný účinok

Ďalším kľúčovým faktorom, ktorý je potrebné zvážiť je to, aký veľký účinok vedeckej štúdie je možné očakávať u pacienta, alebo pacientov ošetrojúceho lekára?

Ak chce lekár zistiť, aký veľký účinok môže jeho pacient očakávať od novej intervencie, potrebuje odhad rizika výsledku. Tieto informácie môžu byť dostupné z mnohých externých zdrojov, ako sú napríklad tabuľky kardiovaskulárneho rizika v *British National Formulary*, systematické prehľady, údaje ministerstva zdravotníctva alebo dokonca údaje z miestnych auditov.

Kontrolná skupina použitá v štúdiu môže tiež poskytnúť dobrý východiskový bod. Avšak, lekár by mal využiť svoj vlastný klinický úsudok na to, aby došiel k riziku jednotlivca, berúc do úvahy jeho alebo jej individuálne klinické charakteristiky.

V prípade štúdií zameraných na terapiu je možné použiť dva spôsoby odhadu možného prínosu pre jednotlivých pacientov:

- f metóda
- *PEER* metóda

f metóda si od lekára vyžaduje, aby odhadol riziko jeho pacienta v porovnaní s kontrolnou skupinou zo štúdie. Preto, ak je jeho pacient dvakrát náchylnejší ako pacienti v štúdiu, potom $f=2$, ak je polovične náchylný, potom $f=0,5$. Ak predpokladáme, že liečba prináša rovnaké zníženie relatívneho rizika (RRR -

Relative Risk Reduction) pre pacientov s rôznymi úrovňami rizika, potom NNT pre lekárovho pacienta je možné určiť ako podiel hodnoty NNT publikovanej v štúdiu k f :

$$NNT_p = \frac{NNT}{f} \quad (8.1)$$

Avšak je potrebné poznamenať, že ak sú intervaly spoľahlivosti NNT blízko k úrovni bez rozdielu, potom sa táto metóda stáva menej spoľahlivou, pretože nezistí bod, v ktorom tieto intervaly spoľahlivosti prekročia túto úroveň.

Alternatívne je možné použiť *PEER* (*Patient Expected Event Rate*) metódu, kedy lekár môže začať odhadom rizika udalosti u jeho pacienta (očakávaná frekvencia udalostí – *Expected Event Rate*) bez liečby. Tento odhad môže byť založený na kontrolnej skupine zo štúdie, alebo iných prognostických dôkazoch, ale lekár by mal použiť svoj vlastný klinický úsudok. Hodnota PEER sa potom vynásobí hodnotou RRR pre štúdiu. Výsledkom je hodnota ARR (*Absolute Risk Reduction*) lekárovho pacienta, ktorú možno prevrátiť a získať tak NNT pacienta:

$$NNT_p = \frac{1}{PEER \times RRR} \quad (8.2)$$

Je možné predpokladať, že rovnaký relatívny prínos by sa týkal aj pacientov pri rôznych úrovniach rizika.

8.3 Reálnosť intervencie

Ošetrojúci lekár vyhodnocuje aj okolnosti, za akých by mohla byť nová intervencia alebo nový diagnostický test realizovateľný v podmienkach jeho klinickej praxe. Ako realistická je vôbec použiteľnosť dôkazu?

Lekár musí zvážiť, či by liečba, test, prognostický faktor alebo príčinný faktor opísaný v relevantnej vedeckej štúdiu boli porovnateľné v jeho klinickom prostredí, s jeho vybavením a možnosťami zdravotného systému jeho krajiny, a do akej miery by prípadné rozdiely ovplyvnili jeho úsudok.

Medzi faktory, ktoré by mal zvážiť, patria napríklad nasledovné okolnosti.

- Uskutočnila sa vedecká štúdia v inej krajine s odlišnou demografiou?
- Bol klinický výskum realizovaný v inom klinickom prostredí (špecializovaný liečebný ústav, obvodný praktický lekár, fakultná nemocnica, urgentný príjem, ambulancia, všeobecná prax a pod.)?

- Niektoré intervencie, najmä diagnostické testy, môžu byť nedostupné alebo sú vyhodnocované tak, že ich výsledky sú známe s dlhým časovým oneskorením.
- Bude lekár, alebo jeho tím schopný zabezpečiť porovnateľnú úroveň monitorovania?
- Spôsob, akým lekár pacientovi predstaví možnosti novej liečby, sa môže líšiť od vedeckej štúdie. To môže tiež významne ovplyvniť súlad s jeho pacientom.

Napokon, ošetrojúci lekár posudzuje aj to, či je liečba dostupná, a či je jeho ambulancia, klinika alebo nemocnica pripravená ju financovať. Nemalo by totiž zmysel predpisovať liečbu, ktorú nie je možné získať, alebo ktorú nemocnica alebo prax nie je schopná zabezpečiť z akéhokoľvek dôvodu, vrátane finančných nákladov.

Samotná realizovateľnosť by mala zohľadniť aj to, či neprevažujú potenciálne vedľajšie účinky liečby nad jej výhodami. Napríklad, ak sa v štúdiu zistí, že konkrétna liečba je účinná, ale sú známe aj jej vedľajšie účinky, potom je potrebné vyhodnotiť, či u daného pacienta tieto riziká nemôžu prevážiť potenciálne prínosy. Pacient môže mať nejaké komorbidity, ktoré môžu zmeniť pomer prínosov a rizík, čo bude viesť k rozhodnutiu takú liečbu pacientovi neponúknuť.

8.4 Dostupné alternatívy

Lekár by mal pri svojom rozhodovaní vyhodnotiť aj potenciálne prínosy alternatívnych možností. Odráža porovnávacia intervencia v štúdiu jeho súčasnú prax? Ak štúdia porovnáva prínosy novej intervencie s kontrolnou intervenciou, potom lekár posudzuje aj to, či sa kontrolná intervencia zhoduje s tým, čo v súčasnosti robí. Ak nie, mal by sa zamyslieť nad tým, ako by sa porovnávala jeho súčasná prax, a či by to mohlo ovplyvniť rozsah prínosu pre pacienta.

Použitie novej intervencie v riešení klinického prípadu by tiež mohlo otvoriť celý rad problémov. Mohli by to byť napríklad:

- Bude potrebné zriadiť špecializovanú ambulanciu?
- Vyžiada si zmena potrebu školení?
- Bude možné zaviesť protokoly založené na dôkazoch tak, aby boli všeobecne akceptované?
- Môžu byť nové usmernenia prenosné medzi rôznymi ambulanciami a oddeleniami?

- Bude potrebné urobiť analýzu nákladov a výnosov?
- Vyžiada si zmena potrebu intenzívnejšieho monitorovania pacientov?
- Ako bude realizovaná kontrola dosiahnutých výsledkov?

Aké iné alternatívy sú ešte k dispozícii? Vo všeobecnosti môžu existovať rôzne spôsoby riešenia toho istého klinického problému. Napríklad pri konkrétnom ochorení môžu existovať dôkazy o účinkoch jedného lieku, ako aj dôkazy o účinkoch kombinácie liekov. Samotné dávkovanie pravdepodobne ovplyvní zhodu so štúdiou, a potom môžu byť alternatívne intervencie účinnejšie.

- Boli zvážené nepriaznivé účinky súčasnej liečby v porovnaní s účinkami alternatívnych liečebných postupov?
- Je možnosťou nerobiť nič? Bude to mať lepší dopad na pacienta v porovnaní s rizikami?
- Je prínos viazaný na konkrétny liek, alebo platí na celú generickú triedu?
- Užíva pacient viacero liekov? Stálo by za to prestať niektoré, alebo aj všetky užívať, ak sa objavia nežiaduce účinky?
- Uvedomuje si pacient zmeny životného štýlu, ktoré môžu byť prospešné?

Sú výsledky štúdie vhodné pre pacienta? Lekár by sa mal pýtať aj na to, čo si myslí jeho pacient. Chápe pacient dôsledky intervencie? Niektoré lieky si na udržanie účinnosti budú vyžadovať dlhodobé, prípadne aj doživotné užívanie. Výsledky, ktoré sú pre lekára dôležité, tak nemusia byť nevyhnutne tie, ktoré sú najdôležitejšie pre pacienta, najmä ak je ovplyvnená kvalita jeho života. Medzi ďalšie dôležité otázky, ktoré je potrebné prediskutovať s pacientom, patria:

- Niektoré z nežiaducich účinkov nemusia byť v štúdiách uvedené, ale môžu byť veľmi dôležité pre pacienta. Napríklad poruchy nálady, spánku, pozornosti a pod. Dokáže ich pacient prijať?
- Aké istoty získa pacient z výsledkov nových testov alebo prognostických odhadov?
- Invazívnosť testu alebo terapeutického postupu môže ovplyvniť ochotu pacienta ich akceptovať.
- Aké budú dôsledky nových intervencií pre ďalšie testovanie alebo ďalšiu liečbu?

Kapitola 9

Vybrané pojmy a termíny používané v medicíne založenej na dôkazoch

Absolute Risk Increase (ARI)

Zvýšenie absolútneho rizika je absolútny rozdiel v mierach škodlivých výsledkov medzi experimentálnymi skupinami a kontrolnými skupinami, ktorý je vypočítaný ako miera škodlivého výsledku v experimentálnej skupine mínus miera škodlivého výsledku v kontrolnej skupine ($ARI = EER - CER$). Zvyčajne sa používa na opis škodlivej expozície alebo intervencie (napríklad, ak má 20% pacientov v experimentálnej skupine nežiaducu udalosť, a ak má takúto nežiaducu udalosť 10% pacientov v kontrolnej skupine, potom ARI by bolo 10%).

Absolute Risk Reduction (ARR)

Redukcia absolútneho rizika je absolútny rozdiel v mierach škodlivých výsledkov medzi experimentálnymi skupinami a kontrolnými skupinami, ktorý je vypočítaný ako miera škodlivého výsledku v kontrolnej skupine mínus miera škodlivého výsledku v experimentálnej skupine ($ARR = CER - EER$). Zvyčajne sa používa na opis priaznivej expozície alebo intervencie.

All-or-none

Všetci alebo nikto predstavuje prínos intervencie (liečby), kde predtým všetci pacienti bez intervencie zomreli, ale teraz niektorí prežili, alebo predtým mnohí pacienti zomreli, ale teraz všetci prežili.

Bias

Zaujatosť, alebo systematická chyba, ktorá predstavuje akúkoľvek tendenciu ovplyvňovať (vedome alebo nevedome) výsledky štúdie, alebo ich interpretáciu, ktorá je iná ako skutočná experimentálna intervencia.

Blinding

Zaslepenie je technika používaná vo výskume na odstránenie zaujatosti skrytím

intervencie pred pacientom, lekárom a/alebo inými výskumníkmi, ktorí interpretujú výsledky. Zaslepením by osoby participujúce na výskume nemali vedieť, ktorí pacienti boli zaradení do experimentálnej alebo kontrolnej skupiny. V prípade diagnostických testov tí, ktorí interpretujú ich výsledky, nevedia o výsledku referenčného štandardu a naopak.

Boolean Operators

Booleovské, resp. logické operátory používané pri vyhľadávaní v elektronických informačných zdrojoch a databázach. Operátory AND, OR a NOT sa používajú na kombinovanie výrazov (AND, OR), alebo na vylúčenie výrazov (NOT) zo stratégie vyhľadávania.

Clinical guideline

Klinické usmernenie predstavuje algoritmus používaný pri prijímaní klinických rozhodnutí (spravidla ako praktická príručka).

Comorbidity

Komorbidity predstavuje koexistenciu inej choroby alebo iných chorôb u účastníka štúdie, a ktoré nie sú predmetom štúdie.

Confidence interval (CI)

Interval spoľahlivosti, ktorý reprezentuje rozsah hodnôt, v ktorom je pravdepodobné, že leží skutočná hodnota sledovaného parametra (napríklad priemer, relatívne riziko).

Control Event Rate (CER)

Miera kontrolných udalostí je riziko škodlivého výsledku v kontrolnej skupine (napríklad, ak má nežiaducu udalosť v kontrolnej skupine 10 zo 100 pacientov, potom absolútne riziko je 10%, resp. 0,10 vyjadrené ako podiel).

Correlation

Korelácia vyjadruje veľkosť vzťahu (závislosti) medzi dvoma veličinami. Číselné vyjadrenie veľkosti a smeru vzťahu medzi dvoma veličinami je korelačným koeficientom, ktorý môže nadobúdať hodnoty od -1 (dokonalý negatívny vzťah) cez 0 (žiadny vzťah) až po 1 (dokonalý pozitívny vzťah).

Critically appraised topic (CAT)

Kriticky hodnotená téma predstavujúca krátke zhrnutie článku z literatúry, vytvorené s cieľom zodpovedať špecifickú klinickú otázku.

Degrees of Freedom (DF)

Stupne voľnosti v štatistickej analýze súvisia so silou analýzy. Čím viac stupňov voľnosti, tým výkonnejšia je analýza. Zvyčajne sa vzťahujú na počet pozorovaní vo vzorke mínus počet neznámych parametrov odhadnutých pre štatistický

model. Napríklad v t teste s dvoma vzorkami sú stupne voľnosti $n_1 + n_2 - 1 - 1$, pretože spolu je $n_1 + n_2$ subjektov a 1 priemer odhadnutý v jednej skupine a 1 priemer odhadnutý v druhej skupine.

Effect Size

Veľkosť účinku, ktorá je rozdielom vo výsledkoch medzi experimentálnou a kontrolnou skupinou vydeleným mierou variability, zvyčajne smerodajnou odchýlkou.

Experimental Event Rate (EER)

Miera experimentálnych udalostí je riziko škodlivého výsledku v experimentálnej skupine (napríklad, ak má nežiaducu udalosť v experimentálnej skupine 10 zo 100 pacientov, potom absolútne riziko je 10%, resp. 0,10 vyjadrené ako podiel).

Intention-to-treat

Zámer liečiť je charakteristika štúdie, v ktorej sú pacienti analyzovaní v skupinách, do ktorých boli pôvodne zaradení, aj keď mohli počas štúdie z klinických dôvodov zmeniť liečbu.

Likelihood ratio (LR)

Pomer pravdepodobnosti, ktorý predstavuje pravdepodobnosť, že daný výsledok testu by sa očakával u pacienta s cieľovou poruchou v porovnaní s pravdepodobnosťou, že by sa rovnaký výsledok očakával u pacienta bez tejto poruchy.

N-of-1

N z 1 je dizajn experimentu na určenie účinku intervencie alebo expozície na jedného účastníka štúdie. Pacient podstúpi viacero liečebných období organizovaných napríklad tak, že prvé obdobie zahŕňa použitie experimentálnej liečby a druhé obdobie zahŕňa použitie alternatívnej liečby alebo placebo. Ak je to možné, pacient a lekár sú zaslepení a výsledky sa monitorujú. Obdobia liečby sa opakujú, až kým lekár a pacient nie sú s istotou presvedčení, že liečby sú alebo nie sú odlišné.

Number Needed to Harm (NNH)

Počet pacientov, ktorí, ak by dostali experimentálnu intervenciu, by viedli k poškodeniu 1 ďalšieho pacienta počas určitého obdobia. Je to inverzná hodnota k zvýšeniu absolútneho rizika ARI.

Number Needed to Screen (NNS)

Počet pacientov, ktorí by potrebovali skrining, aby sa predišlo 1 nežiaducej udalosti.

Number Needed to Treat (NNT)

Počet pacientov, ktorí musia byť liečení počas určitého obdobia, aby sa dosiahol 1 ďalší dobrý výsledok. Keď sa hovorí o NNT, je dôležité špecifikovať intervenciu, jej trvanie a požadovaný výsledok. Je prevrátenou hodnotou redukcie absolútneho rizika ARR.

Odds

Šance, resp. pravdepodobnosť koľkokrát sa udalosť vyskytla, vydelená počtom prípadov, keď sa tak nestalo. Napríklad pomer počtu účastníkov štúdie, ktorí mali výsledok záujmu, k počtu účastníkov štúdie, ktorí nemali výsledok záujmu. Ak je miera výskytu choroby 0,1 (10%), potom jej miera, že sa nevyskytne je 0,9, a preto je jej pravdepodobnosť (šanca) 1/9.

Patient expected event rate (PEER)

Miera experimentálnych udalostí pacienta, ktorá predstavuje odhad rizika výsledku pre konkrétneho pacienta (napríklad pri zvažovaní o využití dôkazu v riešení klinického problému).

Relative Risk (RR)

Relatívne riziko je pomer rizika udalosti medzi exponovanou populáciou k riziku medzi neexponovanou populáciou.

Relative Risk Increase (RRI)

Zvýšenie relatívneho rizika je proporcionálne zvýšenie miery škodlivých výsledkov medzi experimentálnymi a kontrolnými účastníkmi. Vypočítava sa vydeľením miery škodlivého výsledku v experimentálnej skupine mínus miera škodlivého výsledku v kontrolnej skupine mierou škodlivého výsledku v kontrolnej skupine ($RRI = (EER - CER) / CER$). Zvyčajne sa používa v spojení so škodlivou expozíciou.

Relative Risk Reduction (RRR)

Redukcia relatívneho rizika je proporcionálne zníženie miery škodlivých výsledkov medzi experimentálnymi a kontrolnými účastníkmi. Vypočítava sa vydeľením miery škodlivého výsledku v kontrolnej skupine mínus miera škodlivého výsledku v experimentálnej skupine mierou škodlivého výsledku v kontrolnej skupine ($RRR = (CER - EER) / CER$). Používa sa s prospešnou expozíciou alebo intervenciou.

Subjective, Objective, Assessment, and Plan (SOAP)

Subjektívne, objektívne, hodnotenie a plán je typický formát pre problémovo orientované zdravotné záznamy.

Literatúra

- [1] Akobeng A.K.: *Principles of evidence based medicine*, Arch Dis Child, 2005, Volume 90, 837-840, DOI: 10.1136/adc.2005.071761.
- [2] Akobeng A.K.: *Understanding randomised controlled trials*, Arch Dis Child, 2005, Volume 90, 840-844. doi: 10.1136/adc.2004.058222.
- [3] Akobeng A.K.: *Understanding systematic reviews and meta-analysis*, Arch Dis Child, 2005, Volume 90, 845-848. doi: 10.1136/adc.2004.058230.
- [4] Akobeng A.K.: *Evidence in practice*, Arch Dis Child, 2005, Volume 90, 849-852. doi: 10.1136/adc.2004.058248.
- [5] Asai N.: *To what degree could clinical trials in evidence based medicine reflect reality in the treatment of candidemia?*, Journal of Microbiology, Immunology and Infection, Available online, December 2020.
- [6] Beckers G.M.A. et al.: *Evidence Based Medicine IV: how to find an evidence-based answer to a clinical question? Make a critically appraised topic!*, Journal of Pediatric Urology, Volume 15, Issue 4, 2019, pp. 409-411.
- [7] Bagli D. et al.: *Further medical experience will be required to validate these results: How experience -based medicine shapes the validity of medical evidence*, Journal of Pediatric Urology, Volume 16, Issue 1, 2020, pp. 112-113.
- [8] Běhounek P., Hora M., Klečka J.: *Medicína založená na důkazech*, Ces Urol 2011; 15(1): 10-14.
- [9] Daly J.: *Evidence-based medicine and the Search for a Science of Clinical Care*, Berkeley, CA:University of California Press, 2005.
- [10] Felder M. et al.: *Who contextualises clinical epidemiological evidence? A political analysis of the problem of evidence-based medicine in the layered Dutch healthcare system*, Health Policy, Volume 125, Issue 1, 2021, pp. 34-40.
- [11] Fossum M. et al.: *Evidence-based medicine V: how to use in clinical practice*, Journal of Pediatric Urology, Volume 15, Issue 5, 2019, pp. 568-569.
- [12] Gibbons R.C., Costantino T.G.: *Evidence-Based Medicine Improves the Emergent Management of Peritonsillar Abscesses Using Point-of-Care Ultrasound*, The Journal of Emergency Medicine, Volume 59, Issue 5, 2020, pp. 693-698.

- [13] Goodman S.N.: *Toward Evidence-Based Medical Statistics. 1: The P Value Fallacy*, Annals of Internal Medicine, 1999, 130(12), 995-1004.
- [14] Green M.L.: *Evidence-based medicine training in graduate medical education: past, present and future*, Journal of Evaluation in Clinical Practice, 6 (2), 121-138.
- [15] Greenhalgh T.: *How to Read a Paper: The Basics of Evidence-Based Medicine*, 4th edition, John Wiley & Sons, Ltd., 2010, ISBN: 978-1-4443-3436-4.
- [16] Grondin S.C., Schieman C.: *Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence and Evaluation Systems*, In: Ferguson M.K. (ed.), *Difficult Decisions in Thoracic Surgery*, Springer-Verlag London Limited, 2011, 13-22, DOI: 10.1007/978-1-84996-492-0_2.
- [17] Guyatt G.H. et al.: *Users' Guides to the Medical Literature: Essentials of Evidence-Based Clinical Practice*, Second edition, American Medical Association, 2008, DOI: 10.1036/0071590382.
- [18] Guyatt G.H. et al.: *Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-Based Medicine: Principles for Applying the Users' Guides to patient Care*, Journal of American Medical Association, 2000, Vol. 284, No. 10, 1290-1296.
- [19] Hadvani T. et al.: *Effectiveness of Modalities to Teach Evidence Based Medicine to Pediatric Clerkship Students: A Randomized Controlled Trial*, Academic Pediatrics, Volume 21, Issue 2, 2021, pp. 375-383.
- [20] Heneghan C., Badenoch D.: *Evidence-based Medicine Toolkit*, Second edition, BMJ Books, Blackwell Publishing, 2006, ISBN: 978-0-7279-1841-3.
- [21] Horwitz R.I., Singer B.H.: *Why evidence-based medicine failed in patient care and medicine-based evidence will succeed*, Journal of Clinical Epidemiology, Volume 84, 2017, pp. 14-17.
- [22] Ioannidis J.P.A.: *Why Most Published Research Findings Are False*, PLoS Medicine, 2005, Volume 2, Issue 8:e124.
- [23] Ioannidis J.P.A.: *Hijacked evidence-based medicine: stay the course and throw the pirates overboard*, Journal of Clinical Epidemiology, Volume 84, 2017, pp. 11-13.

- [24] Irwig L., Irwig J., Trevena L., Sweet M.: *Smart Health Choices*, Hammersmith Press, London, UK, 2008, ISBN: 978-1-905140-17-6.
- [25] Kaefer M. et al.: *Evidence-based medicine III: level of evidence*, Journal of Pediatric Urology, Volume 15, Issue 4, 2019, pp. 407-408.
- [26] Khoja T.A.M., Dashash N.A., Al-Ansary L.A., Al-Khenizan A.: *Highlights on Evidence-Based Medicine*, Executive Board of the Health Ministers, 2010, ISBN: 603-90062-3-9.
- [27] Kuhn G.J. et al.: *A survey to determine the prevalence and characteristics of training in Evidence-Based Medicine in emergency medicine residency programs*, The Journal of Emergency Medicine, Volume 28, Issue 3, 2005, pp. 353-359.
- [28] Kuzma N. et al.: *Evidence-Based Medicine in the Clinical Learning Environment of Pediatric Hospital Medicine*, Pediatric Clinics of North America, Volume 66, Issue 4, 2019, pp. 713-724.
- [29] Lacka J.: *Miesto medicíny založenej na dôkazoch na rozhodovanie v klinickej praxi*, Súč Klin Pr 2017; 2: 19-23.
- [30] Lebedev G. et al.: *Technology of Supporting Medical Decision-Making Using Evidence-Based Medicine and Artificial Intelligence*, Procedia Computer Science, Volume 176, 2020, pp. 1703-1712.
- [31] Lee K.H., Lee D.W., Kang B.C.: *The R principles in laboratory animal experiments*, Laboratory Animal Research, Volume 36, Article number: 45 (2020).
- [32] Li B. et al.: *Clinical Epidemiology in China series. Paper 1: Evidence-based medicine in China: An oral history study*, Journal of Clinical Epidemiology, Volume 140, 2021, pp. 165-171.
- [33] Manchikanti L.: *Evidence-Based Medicine, Systematic Reviews, and Guidelines in Interventional Pain Management, Part I: Introduction and General Considerations*, Pain Physician, ISSN 1533-3159, 2008, 11:161-186.
- [34] Mayer D.: *Essential Evidence-Based Medicine*, Second Edition, Cambridge University Press, 2010, ISBN: 978-0-521-71241-5.
- [35] Oetgen M.E.: *Current Use of Evidence-Based Medicine in Pediatric Spine Surgery*, Orthopedic Clinics of North America, Volume 49, Issue 2, 2018, pp. 191-194.

- [36] Paravattil K. et al.: *Evaluating knowledge, skills, and practice change after an accredited evidence-based medicine course for community pharmacy preceptors*, Currents in Pharmacy Teaching and Learning, Volume 11, Issue 8, 2019, pp. 802-809.
- [37] Prasad K.: *Fundamentals of Evidence-Based Medicine*, Second Edition, Springer, 2013, ISBN: 978-81-322-0830-3.
- [38] Puljak L.: *The difference between evidence-based medicine, evidence-based (clinical) practice, and evidence-based health care*, Journal of Clinical Epidemiology, Available online 13, November 2021.
- [39] Qadhi I. et al.: *Knowledge, attitude, practice, and barriers of evidence-based medicine among physicians in general hospitals in Kuwait: A cross-sectional study*, Annals of Medicine and Surgery, Volume 72, 2021, 103081.
- [40] Ranganathan P., Pramesh C.S., Aggarwal R.: *Common pitfalls in statistical analysis: Absolute risk reduction, relative risk reduction, and number needed to treat*, Perspect Clin Res, 2016, 7(1): 51-53.
- [41] Safari A., Safari Y.: *The availability of health information system for decision-making with evidence-based medicine approach-a case study: Kermanshah, Iran*, Data in Brief, Volume 19, 2018, pp. 890-895.
- [42] Serrano-Guerrero J., Romero F.P., Olivas J.A.: *A relevance and quality-based ranking algorithm applied to evidence-based medicine*, Computer Methods and Programs in Biomedicine, Volume 191, 2020, 105415.
- [43] Shah S., Pigarelli W.D., Margolis A.: *Longitudinal evaluation of pharmacy students' metacognition in interpretation of evidence-based medicine*, Currents in Pharmacy Teaching and Learning, Volume 12, Issue 8, 2020, pp. 1021-1027.
- [44] Stylianou N. et al.: *EBM+: Advancing Evidence-Based Medicine via two level automatic identification of Populations, Interventions, Outcomes in medical literature*, Artificial Intelligence in Medicine, Volume 108, 2020, 101949.
- [45] Stylianou N., Vlahavas I.: *CTransformMED: End-to-End Transformers for Evidence-Based Medicine and Argument Mining in medical literature*, Journal of Biomedical Informatics, Volume 117, 2021, 103767.

Register

A

alternatívna hypotéza, 78

B

bias, 95

bodový odhad, 67

C

cielená otázka, 32

D

diagnostický test, 57

diagnóza, 41

dôkaz, 43

dôležitosť dôkazov, 97

E

EBCP, 13

EBM, 13

editoriál, 77

etiológia, 41

experimentálna skupina, 59

externá konzistentnosť, 97

externá platnosť, 96

F

falošne negatívny výsledok, 102

falošne pozitívny výsledok, 102

H

hierarchia dôkazov, 43, 44

Ch

chyba 1. druhu, 72

chyba 2. druhu, 71

I

IMRAD, 78

incidencia, 51

incidenciu, 54

individuálna štúdia, 85

informačný zdroj, 90

interná konzistentnosť, 97

interná platnosť, 96

interval spoľahlivosti, 67

K

kappa štatistika, 102

kazuistika, 49

klinická otázka, 31

kohortova štúdia, 46, 54

kontrolná skupina, 59

kontrolovaná prípadová štúdia, 52

konzistentnosť dôkazov, 96

L

laboratórny výskum, 48

M

meta-analýza, 71

model PICO, 36

N

nulová hypotéza, 78

O

otázka

cielená, 32

klinická, 31

všeobecná, 32

P

placebo, 36, 43
platnosť dôkazov, 95
popisná štúdia, 49
populácia, 79
pozdĺžna štúdia, 52
pravdepodobnostný pomer, 103
prehľad individuálnych štúdií, 86
prehľad syntéz, 87
prevalencia, 51, 54
prevencia, 40
prierezová štúdia, 51
prípadová kontrolovaná štúdia, 46
prípadová štúdia, 49
prognóza, 41
prospektívne zaslepená štúdia, 57

R

randomizovaná klinická štúdia, 46
randomizovaná kontrolovaná štúdia,
58
relevantnosť dôkazu, 95
retrospektívna štúdia, 52

S

senzitivita, 102
schéma GRADE, 47
skutočne negatívny výsledok, 102
skutočne pozitívny výsledok, 102
sumár, 88
syntéza, 87
systém, 88
systematický prehľad, 45, 60
systematický prístup, 16

Š

škodlivosť, 41
špecificita, 103
štúdia na zvieratách, 48

T

terapia, 40

U

úvodník, 77

V

všeobecná otázka, 32
výberový súbor, 79
vzorka, 79

Z

základný súbor, 79
zlatý štandard, 36, 52

Úvod do medicíny založenej na dôkazoch pre študentov lekárskeho fakúltu

Vysokoškolská učebnica

Autor: doc. Ing. Jaroslav Majerník, PhD.

Vydavateľ: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

Vydavateľstvo ŠafárikPress

Rok vydania: 2021

Náklad: 100 ks

Rozsah strán: 126

Rozsah: 6,3 AH

Vydanie: prvé

Tlač: EQUILIBRIA, s.r.o.

Účelová publikácia, nepredajná.

ISBN 978-80-574-0065-3