

Систематические обзоры и метаанализ

Систематический обзор

Систематический обзор

Персональный клинический опыт

- субъективен
- смещение оценок



Сопоставление доказательств

Главный недостаток описательных обзоров - их подверженность к смещению оценок. Для минимизации смещения необходимо приблизить обзор к доступным доказательствам с помощью научно-систематического подхода, получившего название метаанализа и мощное развитие в работах Кокрановского сотрудничества.

Систематические обзоры - главный результат деятельности Кокрановского сотрудничества, они регулярно публикуются в электронном виде под названием «The Cochrane Database of Systematic Reviews» (Кокрановская база данных систематических обзоров).

Систематический обзор

Систематический обзор включает 6 основных этапов

1. Определение основной цели обзора.
2. Определение способов оценки результатов.
3. Систематический информационный поиск.
4. Суммирование количественной информации.
5. Суммирование доказательств с использованием подходящих статистических методов.
6. Интерпретация результатов.

Этапы фиксируются в протоколе



Систематический обзор



Систематический обзор – это

разновидность научного исследования с заранее спланированными методами, где объектом изучения служат результаты исследований. Систематический обзор синтезирует результаты ряда оригинальных исследований, используя подходы, уменьшающие возможность систематических и случайных ошибок. В большинстве систематических обзоров используют статистические методы обобщения данных - метаанализ.

По мере поступления новых данных их выводы могут меняться.

Систематический обзор – это:

- правильно сформулированный вопрос;
- полноценный и профессиональный поиск информации;
- несмещенный (безошибочный) процесс отбора публикаций и извлечения фактических данных из них;
- критическая оценка данных;
- синтез данных

Систематический обзор



Правильно сформулированный клинический вопрос –

основа высококачественного систематического обзора. При плохо сформулированном вопросе обзор вряд ли будет достаточно информативным. Кроме того, четко сформулированный вопрос позволяет врачу быстро понять, применимы ли результаты обзора в его клинической практике. На основе такого обзора делают соответствующие выводы:

- вмешательство, несомненно, эффективно, необходимо применять;
- вмешательство неэффективно, его не следует применять;
- вмешательство наносит вред, его следует запретить;
- польза или вред не доказаны, требуются дальнейшие исследования.

Систематические обзоры рассматривают результаты только хорошо спланированных научных исследований, которые проходят экспертизу на достоверность.

Систематический обзор



Казанский Государственный
Медицинский Университет



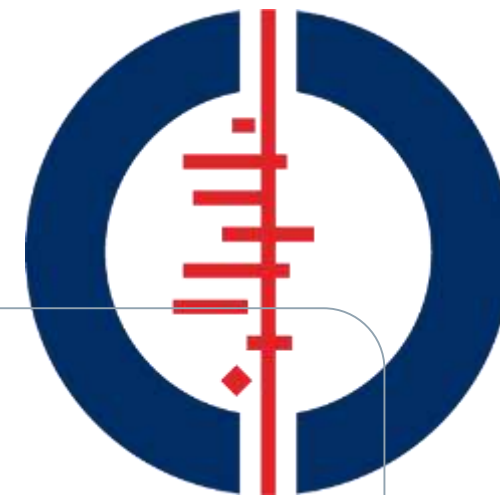
Систематические обзоры

проводят, чтобы найти ответы на часто довольно узкие клинические вопросы, в точной формулировке которых должны быть отражены следующие параметры:

- определенная популяция и клиническая база, например дети, амбулаторные больные;
- изучаемое заболевание, например бронхиальная астма;
- используемый метод исследования или лечения, например определенная лекарственная терапия;
- один определенный клинический исход или более, например частота приступов, качество жизни.

Количественный систематический обзор литературы или количественный синтез первичных данных для получения суммарных статистических показателей называют метаанализом.

Систематический обзор



История одного из первых систематических обзоров

Результаты первого клинического испытания, посвященного эффективности недорогого короткого курса кортикостероидов, который назначали беременным с высоким риском преждевременных родов, были опубликованы в 1972 г. Установлено, что кортикостероиды снижают вероятность смерти новорожденных от осложнений, обусловленных недоношенностью. К 1991 г. опубликованы сообщения еще о 7 КИ, посвященных той же теме, подтвердившие и уточнившие результаты первого КИ. Было доказано, что риск смерти у таких детей можно снизить на 30-50%.

Схематическое изображение результатов исследования стало эмблемой Кокрановского сотрудничества. Поскольку до 1989 г. не было опубликовано ни одного систематического обзора данных клинических испытаний, большинство врачей считали такую терапию неэффективной. Таким образом, прошло около 20 лет со времени публикации первых результатов исследования до широкого их внедрения в практику. По приблизительной оценке, десятки тысяч детей пострадали и умерли от отсутствия необходимой терапии. Это впечатляющая иллюстрация необходимости внедрения принципов доказательной медицины в практику.

Систематический обзор: основные характеристики



Цель	Характеристики
Ясность цели обзора	Протокол, содержащий задачи исследования, описание объектов и методов исследования
Избежать не включения в обзор релевантных исследований	Исчерпывающие, чувствительные и документированные стратегии исследования с использованием библиографических баз данных, ключевых слов, возможностью ручного поиска. Возможны попытки включения неопубликованных исследований, не ограниченных страной или языком
Избежать случайного выбора/исключения исследований	Подробные и верифицированные критерии выбора и исключения, разработанные для оценки результатов исследования
Тщательное резюмирование данных исследований	Использование таблиц отбора данных с проверкой их полноты
Оценить валидность результатов исследования	Разработать и использовать критерии качества для оценки валидности исследований с помощью оценки дизайна, проведения и анализа исследований с оценкой размера ошибки, смещений и шансов

Систематический обзор: основные характеристики

Цель	Характеристики
Оценить размер ассоциаций и источника разнообразия данных исследования 	Обзор оснований. Почему результаты исследования могут использовать различные соответствующие количественные модели для оценки роли таких факторов, как состояние пациента, дозы, продолжительности и природы вмешательства. Там, где это возможно, исследования объединяют для получения общего эффекта
Оценить качество результатов обзора 	Проверка чувствительности результатов выборов и предположений, сделанных в обзоре, таких, как критерии включения и валидности, которые влияют на исследование, метод, использованный для объединения данных
Критическая оценка или повторение обзора 	Отчет о ключевых аспектах создания обзора, методах, анализе и результатах. Он должен включать резюме протокола, стратегию поиска, таблицу основных элементов каждого включенного исследования. Отчет может дополняться графическим описанием

Систематический обзор: основные характеристики

Цель

Помочь читателю оценить применение обзора для нужд организаторов здравоохранения, практикующих врачей, исследователей

Характеристики

Обсуждение методологических ограничений как в отношении первичных исследований, так и обзора. Обеспечить использование доказательств исследования, в том числе путем разработки рекомендаций по применению результатов исследования



Систематический обзор



Преимущества систематических обзоров и синтетического подхода к анализу результатов исследований:

- помогают демократизировать научные исследования и использование их результатов, способствуют большей открытости базы знаний, в том числе для общественности. Это может уменьшить значение «экспертов» как сосредоточения знаний, что в прошлом приводило к увеличению числа ошибок;
- предоставляют научной общественности бесценный источник информации, который позволяет обобщать накопленный в прошлом материал, упорядочивать новые материалы и разрабатывать методологию определения тем и ключевых направлений научных исследований. Это позволяет обеспечить применение результатов исследований и проведение оценки теорий во всем мире;
- дают возможность ученым определить основные пробелы в исследованиях, предлагать новые решения в рамках накопленных знаний и избежать их ненужного дублирования;
- предоставляют базу знаний для практикующих врачей и организаторов здравоохранения, которые могут использовать обзоры для оценки эффективности различных форм и видов оказания медицинской помощи;
- содействуют кумулятивному развитию науки. Крайне редко исследование проводится на совершенно новой почве, мы стоим на плечах предыдущих исследований;
- помогают ясно определить то, чего мы не знаем и степень неясности.

Систематический обзор

Find 8 differences



Систематический обзор

Различия между обзорами литературы и систематическими обзорами

Характеристика	Обзор литературы	Систематический обзор
Освещаемые вопросы	Часто рассматривается широкий спектр вопросов	Часто посвящен определенному клиническому вопросу
Источники данных и стратегия поиска	Источники не всегда указаны, стратегия может быть ошибочной	Источники обычно всеобъемлющи, а стратегия поиска точно изложена
Принцип отбора данных	Не всегда указан, может быть ошибочным	Отбор основан на определенных критериях, применяемых одинаковым образом
Методы оценки данных	Различные	Строгие, критические методы оценки
Обобщение данных	Часто качественное	Количественное (метаанализ)
Выводы	Иногда научно обоснованные	Как правило, научно обоснованные

Систематический обзор

Обзоры литературы

Большинство обзоров литературы чаще посвящены широкому диапазону проблем, связанных с темой, а не глубокому анализу конкретного вопроса. Например, обзор литературы по диабету, напоминающий главу из учебника, может содержать разделы по физиологии и патофизиологии обмена углеводов, жиров и белков; эпидемиологии диабета и прогнозу; диагностическим и скрининговым методам; профилактическим, лечебным, реабилитационным и паллиативным вмешательствам. Таким образом, обзоры литературы наиболее полезны для получения широкого представления по теме; они менее полезны при поиске конкретного ответа на определенный клинический вопрос. Обзоры литературы хороши для описания истории развития вопроса и его решения, они могут лучше представить новейшие достижения, если проведенные исследования были немногочисленными, предварительными или не очень достоверными из-за недостатков в их организации или исполнении. Они могут быть особенно полезны для обсуждения данных в свете основной теории.



Систематический обзор



Обзоры литературы

В обзорах литературы допустимы аналогии, умозрительное объединение исследований в двух независимых областях, например посвященных раку и синдрому приобретенного иммунодефицита. Однако в таких обзорах связь между клиническими рекомендациями и фактами слабая, неполная или, что еще хуже, основана на предвзятом цитировании определенных оригинальных исследований. В результате рекомендации в обзорах литературы, публикуемых в журналах или руководствах, часто отличаются от рекомендаций систематических обзоров. Например, обзоры литературы могут с опозданием на десятилетие рекомендовать методы лечения, эффективность которых доказана, или приводить доводы в защиту методов лечения, которые бесполезны или вредны. Кроме того, систематические обзоры, использующие количественные методы, скорее, чем обзоры литературы, позволят обнаружить небольшие, но клинически значимые эффекты лечения.

Систематический обзор



Возможности и ограничения систематических обзоров

Значение хорошо проведенного систематического обзора для практического врача переоценить трудно. Многие из нас перегружены объемом выпускаемой медицинской литературы и в результате часто предпочитают просматривать обзорные сообщения, а не публикации оригинальных исследований. Обзорные статьи позволяют нам оставаться на уровне современных знаний. Высококачественные систематические обзоры помогают определить границы известного и узнавать обо всех научно доказанных фактах. Отдельные исследования редко дают точные ответы на определенные клинические вопросы, а систематические обзоры могут помочь практическим врачам решать их. Критически анализируя первичные исследования, систематические обзоры помогают также выявить противоречия между результатами различных исследований. Количественно объединяя результаты нескольких небольших исследований, метаанализ позволяет делать более точные, разносторонние и убедительные выводы. Примером тому служит недавно опубликованный обзор, подчеркнувший благоприятное влияние ограничения белков в пище на прогрессирование заболеваний почек диабетической и иной этиологии. Кроме того, систематический обзор нескольких исследований помогает лучше определить, для каких подгрупп больных применимы полученные результаты.

Систематический обзор



Возможности и ограничения систематических обзоров

Систематические обзоры нужны и исследователям, так как позволяют суммировать существующие данные, усовершенствовать гипотезы, определять необходимые размеры выборки для исследования, помогают выработать план будущих исследований. Без этих обзоров исследователи могут пройти мимо многообещающих направлений или изучать уже решенные вопросы. Организаторам здравоохранения обзоры и другие обобщающие публикации необходимы для выработки политики оказания медицинских услуг, обеспечивающей оптимальные результаты при имеющихся ресурсах.

Систематические обзоры могут помочь в решении клинических проблем, но никогда не заменят клинического опыта. Врачи дают рекомендации конкретным больным, основываясь на аналогиях, опыте, логических построениях и теории, равно как и на научно обоснованных результатах исследований. Осведомленность об эффективности какой-либо терапии не заменит знания о том, как использовать ее для лечения конкретных больных. Научно обоснованные рекомендации могут привести к плохим практическим результатам, если применяются некритически или неосознанно. Структура принятия решений в медицине сложна, для этого требуется объединять воедино знания, навыки, морально-этические ценности и научно обоснованные факты при каждой встрече больного с врачом.

Систематический обзор

Возможности и ограничения систематических обзоров

Если в нескольких обзорах результаты похожи, а клинические рекомендации различаются. Такое случилось с пятью метаанализами по ведению больных в отделениях интенсивной терапии, изданными в течение 5 лет (причем два из них были опубликованы в одном выпуске журнала). Разрешить разногласия между метаанализами можно, проведя на высоком методологическом уровне новый систематический обзор, в котором будут синтезированы все существующие данные.

Были разработаны методические рекомендации, помогающие критически оценивать и применять обзорные статьи. Схема интерпретации данных оригинальных исследований и создания систематических обзоров с использованием уровней доказательности и степени обоснованности рекомендаций была с успехом использована несколькими группами исследователей. На согласительных конференциях Американской коллегии пульмонологов по предотвращению тромбозов лечебные рекомендации обычно классифицируются по степени их научной доказательности в зависимости от того, основаны ли они на результатах крупных строгих рандомизированных исследований, метаанализов, наблюдательных исследований или на мнении экспертов.

Мета-анализ

Определение мета-анализа

Цель проведения мета-анализа

Стадии мета-анализа

Мета-анализ

Мета-анализ (meta-analysis) -

Метаанализ — это исследовательский процесс, используемый для объединения результатов отдельных независимых исследований с использованием статистических методов для расчета общего эффекта.

Метаанализ объединяет данные из двух и более исследований для получения большего размера выборки.



Мета-анализ

Мета-анализ (meta-analysis) -

Метаанализ — это статистический анализ, объединяющий результаты нескольких научных исследований, посвященных одному и тому же вопросу. Каждое отдельное исследование сообщает об измерениях, которые, имеют некоторую степень ошибки.

Цель состоит в том, чтобы использовать статистические подходы для получения сводной оценки.

Результаты метаанализа считаются наиболее надежным источником доказательств в доказательной медицине.

Мета-анализ

Преимущества и недостатки мета-анализа

Преимущества:

- получение достоверных результатов;
- устранение возможных ошибок;
- точность оценок;
- прозрачность.

Сложности:

- выявление и отбор исследований;
- неоднородность представленной информации;
- вероятность потери важной информации;
- неадекватный анализ сравниваемых подгрупп;
- неадекватный анализ чувствительности метода.

Мета-анализ

Разновидности мета-анализа

Кумулятивный мета-анализ позволяет построить кумулятивную кривую накопления оценок при появлении новых данных.

Проспективный мета-анализ - попытка разработки мета-анализа планируемых испытаний. Такой подход может оказаться приемлемым в областях медицины, где уже существует сложившаяся сеть обмена информацией и совместных программ.

Проспективно-ретроспективный мета-анализ часто применяют вместо проспективного мета-анализа, объединяя новые результаты с ранее опубликованными.

Мета-анализ индивидуальных данных основан на изучении результатов лечения отдельных больных.

Мета-анализ

Этапы мета-анализа. Шаг 1: исследовательский вопрос

Определяется вопрос клинического исследования и выдвигается гипотеза. Объясняется вероятное клиническое значение, а также обосновывается дизайн исследования и аналитический план.



Мета-анализ

Этапы мета-анализа. Шаг 2: систематический обзор

Систематический обзор специально разработан для решения вопроса исследования и проводится для выявления всех исследований, которые считаются актуальными и достаточно хорошего качества, чтобы оправдать включение. Часто выявляются только исследования, опубликованные в авторитетных журналах, но идентификация «неопубликованных» данных важна, чтобы избежать «предвзятости публикации» или исключения исследований с отрицательными результатами. для доказательства высочайшего качества. Другие типы «экспериментальных» и «квазиэкспериментальных» исследований могут быть включены, если они удовлетворяют установленным критериям включения/исключения.

Мета-анализ

Этапы мета-анализа. Шаг 3: извлечение данных

После выбора исследований для включения в метаанализ из каждого исследования извлекаются сводные данные или исходы. Кроме того, требуются размеры выборки и показатели изменчивости данных как для группы вмешательства, так и для контрольной группы.

В зависимости от исследования и исследовательского вопроса показатели результатов могут включать числовые показатели или категориальные показатели. Например, различия в баллах по вопроснику или различия в уровне измерения, таком как кровяное давление, будут представлены как среднее числовое значение. Однако различия в вероятности попадания в одну категорию по сравнению с другой (например, вагинальные роды по сравнению с кесаревым сечением) обычно описываются с точки зрения показателей риска, таких как ОШ или относительный риск (ОР).

Мета-анализ

Этапы мета-анализа. Шаг 4: исследования по стандартизации и взвешиванию



Собрав все необходимые данные, четвертым шагом является расчет соответствующих сводных показателей по каждому исследованию для дальнейшего анализа. Эти меры обычно называются размерами эффекта и представляют собой разницу в средних баллах между экспериментальной и контрольной группами. Например, разница в изменении артериального давления между участниками исследования, принимавшими препарат X, по сравнению с участниками, принимавшими плацебо. Поскольку единицы измерения обычно различаются во включенных исследованиях, их обычно необходимо «стандартизировать», чтобы получить сопоставимые оценки этого эффекта. Когда используются разные показатели результатов, например, когда исследователи используют разные тесты, стандартизация является обязательной. Стандартизация достигается путем получения для каждого исследования среднего балла для группы вмешательства, вычитания среднего значения для контрольной группы и деления этого результата на соответствующую меру изменчивости в этом наборе данных.

Мета-анализ

Этапы мета-анализа. Шаг 4: исследования по стандартизации и взвешиванию

Результаты одних исследований должны иметь больший вес, чем другие. Считается, что более крупные исследования (измеряемые размерами выборки) дают более точные оценки размера эффекта, чем более мелкие исследования. Во-вторых, исследования с меньшей изменчивостью данных, например, с меньшим стандартным отклонением или более узкими доверительными интервалами, часто считаются «более качественными» в дизайне исследования. Обычно используется взвешивающая статистика, которая стремится включить оба этих фактора, известная как обратная дисперсия.



Мета-анализ

Этапы мета-анализа. Шаг 5: окончательная оценка эффекта

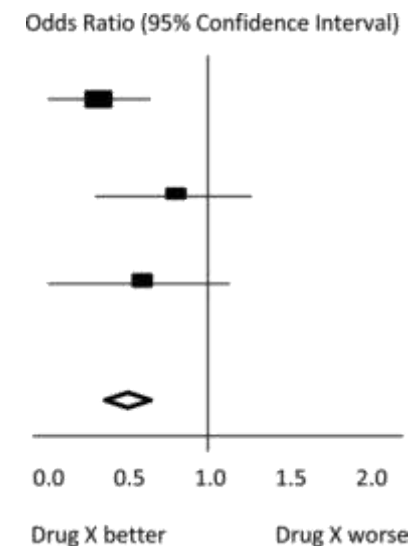
Последним этапом является выбор и применение подходящей модели для сравнения величины эффекта в разных исследованиях. Наиболее распространенными моделями являются модели с фиксированными эффектами и случайными эффектами. Модели с фиксированными эффектами основаны на «предположении, что каждое исследование оценивает общий эффект лечения»⁵. Это означает, что предположение состоит в том, что все исследования будут оценивать одинаковую величину эффекта, если бы не разные уровни вариабельности выборки в разных исследованиях. Напротив, модель случайных эффектов «предполагает, что истинные эффекты лечения в отдельных исследованиях могут отличаться друг от друга», и пытается учесть этот дополнительный источник вариаций между исследованиями в величинах эффекта. Вероятность важности этого последнего источника вариабельности часто оценивается в рамках метаанализа путем тестирования на «гетерогенность».

Мета-анализ

Этапы мета-анализа. Лесовидная диаграмма

Окончательные оценки метаанализа часто представляются графически в виде «Лесовидной диаграммы».

Для каждого исследования горизонтальная линия указывает стандартизированную оценку размера эффекта (прямоугольный прямоугольник в центре каждой линии) и 95% ДИ для используемого отношения рисков. В каждом из исследований препарат X снижал риск смерти (отношение рисков менее 1,0). Однако первое исследование было больше, чем два других (размер прямоугольников представляет собой относительный вес, рассчитанный с помощью метаанализа). Возможно, из-за этого оценки для двух небольших исследований не были статистически значимыми (линии, исходящие из их прямоугольников, включают значение 1). Когда все три исследования были объединены в мета-анализе, представленном ромбом, мы получили более точную оценку эффекта препарата, где ромб представляет как комбинированную оценку отношения рисков, так и пределы 95% ДИ.



<https://ebn.bmj.com/content/16/1/3>

Мета-анализ

Качество мета-анализа

Информативность мета-анализа зависит от качества систематического обзора, на основании которого его проводят.

Качественный мета-анализ предполагает:

- изучение всех исследований, посвященных соответствующей проблеме,
- оценку неоднородности,
- определение информативности результатов.

