

Введение в анализ литературы и мета-анализ

Виды распространения знаний

- * Пропаганда**
- * Реклама**
- * Информационные материалы**
- * Научная литература**

Работа с медицинской литературой

- * **Формулировка задачи**
- * **Поиск**
- * **Оценка**
- * **Применение**

Типы исследований

- * **Исследования патогенеза и этиологии заболеваний**
- * **Исследования методов диагностики**
- * **Исследования методов лечения**

Общие методы поиска

* Новая тема

- Учебная литература (руководства)
- Система замкнутого цикла
- Использование Citation Index

* Известная тема

- "Снежный ком"
- "Огонь по площадям"

Поисковые (библиографические) системы

- * **Полнотекстовые базы**

- * **Библиографические базы**

- бумажные

- электронные

Электронные библиографические базы

* Российская медицина

* MEDLINE (MEDLARS On-Line)

– Ovid (CD-ROM)

– PubMed

– Internet Grateful Med (<http://www.nlm.nih.gov>)

– BioMedNet (<http://biomednet.com/db/medline>)

– Medscape (<http://www.medscape.com>)

• Специализированные базы МОД

Поиск в Medline

✦ **Характеристика базы (9 млн. ссылок, 7300 новых в неделю)**

✦ **Другие базы**

- *(AIDSDRUGS, AIDSLINE, AIDSTRIALS, AVLINE, BIOETHICSLINE, CANCERLIT, CATLINE, ChemID, CHEMLINE, DENTALPROJ, DIRLINE, DOCUSER, HealthSTAR, HISTLINE, HSPROJ, MEDLINE, OLDMEDLINE, PDQ, POPLINE, PREMEDLINE, SDILINE, SERLINE, SPACELINE, TOXLINE, TOXLIT, TOXNET, DART, EMIC, ETICBACK, GENE-TOX, HSDB, IRIS, RTECS, TRI, TRIFACTS)*

Поиск в Medline

* Словарь MESH

* Ключевые поля

- *(ALL, AFFL, AUTH, ECNO, JOUR, MESH, MAJR, PAGE, PDAT, PTYP, SUBS, TITL, WORD, VOL, LA)*

* Операторы

- **AND, OR, NOT=BUTNOT, скобки, кавычки, звездочка**

Поиск в Medline

* Пример

- *Статья Ф.Крика о ДНК в журнале Science*
 - Crick [AUTH] AND Science [JOUR] AND DNA [MAJR]
- *Обзоры на русском языке, посвященные инфаркту миокарда, опубликованные в 1991-1998 годах*
 - Myocardial infarction [MESH] AND Review [PTYPE] AND 1991:1998 [PDATE] AND Russian [LA]

Персональная библиографическая база

*** Карточная система**

*** Системы на PC**

- Reference Manager**
- End Note**

Оценка статей

- * **Реферат**
- * **Авторы**
- * **Материалы и методы**
- * **Таблицы и рисунки**
- * **Результаты и обсуждение**

Материалы и методы

- ✦ **Задача исследования и его тип**
- ✦ **Описание методики**
- ✦ **Описание методов статистического анализа**

Диагностика

- ✧ Имелось ли независимое сравнение с "золотым стандартом" диагностики?
- ✧ Оценивался ли диагностический тест на адекватной группе пациентов (такой же, с которой приходится сталкиваться в практике)?
- ✧ Проводилось ли сравнение со стандартом вне зависимости от результатов теста?
- ✧ Был ли тест проверен на другой группе пациентов?

Типы исследований (патогенез)

* **Описательные**

- **Экологические**
- **Демографические**
- **Витальная статистика**

* **Когортные**

- **Проспективные**
- **Ретроспективные**
- **одномоментные**

* **Исследования типа случай-контроль**

Оценка исследований патогенеза

- * **Четкие критерии отбора**
- * **Четко определенный причинный фактор**
- * **Стандартизированный сбор данных**
 - **Recall bias**
 - **Selection bias (Berkson's bias)**
- * **Отсутствие излишних ограничений при формировании групп сравнения**
 - **Overmatching**
- * **Отсутствие различий в демографических характеристиках и распространенности факторов риска**
 - **Confounding**



ЭТИОЛОГИЯ

- * Были ли анализируемые группы аналогичны во всем, кроме интересующего нас воздействия (этиологического агента)?
- * Изменялись ли воздействие и его результаты одинаково во всех группах?
- * Было ли наблюдение за пациентами достаточно длительным, а потери при наблюдении минимальными?

ЭТИОЛОГИЯ

- * Может ли считаться этиологический агент причиной данного заболевания?
 - Предшествовало ли воздействие результату/исходу?
 - Растет ли риск развития заболевания при усилении воздействия этиологического агента?
 - Имеются ли данные, что при удалении агента риск заболевания снижается?
 - Подтверждаются ли данные другими исследованиями?
 - Можно ли описать патологическое действие данного агента?

- * Следует отметить, что исследования побочных эффектов лекарственных средств оцениваются так же, как и исследования этиологии

Типы исследований (лечение)

* Клинические

- Контролируемые (плацебо/стандартное лечение/исторический)
- Степень слепоты
- Рандомизированные
- Перекрестный дизайн

* Модельные

Конечные точки

* Истинные

- Смерть
- Смертность по отдельным причинам
- Новые случаи заболевания
- Травматичные процедуры (?)

* Суррогатные

- Биохимические параметры

Оценка исследований методов лечения

* Структура исследования

- **Наличие контрольной группы**
- **Четкие критерии включения и исключения больных**
- **Адекватная рандомизация**

* Представление результатов

- **Есть информация об осложнениях и побочных эффектах**
- **Приведен процент выбывших**
- **Имеется информация о размере эффекта и статистической силе исследования**



Лечение

- * Имелась ли группа контроля?
- * Был ли отбор пациентов в группы лечения контролем случайным?
- * Было ли наблюдение достаточно длительным, а потери при наблюдении сведены до минимума?
- * Все ли пациенты анализировались в тех группах, в которые они были первоначально отнесены?



Лечение

- * Знали ли пациенты и их лечащие врачи о том, в какую группу включен пациент?
- * Получали ли группы одинаковое лечение (за исключением изучаемого препарата)?
- * Были ли группы одинаковыми в начале исследования?



Прогноз

- * Была ли репрезентативная группа пациентов отобрана вскоре после начала заболевания?
- * Было ли наблюдение достаточно длительным, а потери при наблюдении сведены до минимума?
- * Применялись ли объективные критерии оценки исхода?
- * Если были выявлены подгруппы с отличающимся прогнозом, проводилась ли коррекция по основным факторам риска?
- * Проводилась ли проверка полученных данных на другой группе пациентов?

Мета-анализ

- * **Суммарный анализ нескольких оригинальных статей (вторичный статистический анализ)**

Мета-анализ

- * Furberg и Morgan (1987) определяют шесть причин для того, чтобы проводить мета-анализ:
 - Получение более стабильной оценки эффекта терапии
 - Оценка различий между исследованиями и возможности генерализации результатов
 - Анализ эффекта терапии в отдельных подгруппах
 - Предоставление более надежных данных лицензирующим организациям для получения разрешения на использование препарата
 - Оценка потребности и планирование исследований
 - Сравнение результатов данного исследования с другими, проводившимися по данной теме.

Мета-анализ

* Этапы

- Поиск
- Кодировка
- Анализ

Мета-анализ

* Кодировочная схема

- Публикация
- Год
- Источник
- Методы
- Тип выборки
- Дополнительные данные (если есть)
- Статистика, суммарные данные



Мета-анализ

- ✦ **Особое внимание размеру эффекта**

Размер эффекта

- * Препарат А. $t(256)=4,0$, $p<0,001$
- * Препарат Б. $t(64)=2,0$, $p<0,05$
- * Препарат В. $t(4)=0,5$, $p<0.64$

Размер эффекта (d)

- * Согласно Cohen (1988) если размер эффекта не превышает 0,2, говорят о слабом эффекте терапии, если он оказывается равным 0,5 - говорят об эффекте средней силы и если он превышает 0,8 - то говорят о большом эффекте действия препарата.

Размер эффекта (r)

- * Согласно Cohen (1988) значения коэффициента корреляции около $\pm 0,1$ считаются "малыми", около $\pm 0,3$ - "средними и, если они превышают $\pm 0,5$ то их можно считать "большими".

Размер эффекта

- * Средние значения в группе контроля и лечения в сочетании с стандартным отклонением или ошибкой средних
- * Значения частот четырехпольной таблицы (например, количество умерших и общая численность групп контроля и наблюдения)
- * Значения отношения шансов или относительного риска
- * Абсолютное снижение риска или показатель количества лиц, которых необходимо лечить (NNT) в сочетании с частотой наступления неблагоприятного исхода в контрольной группе.
- * Коэффициенты корреляции r Пирсона



Размер эффекта

- * Значения критерия t Стьюдента
- * Значения критерия F Фишера
- * Значения критерия U Мэнна-Уитни
- * Значения критерия χ^2
- * Коэффициенты ранговой корреляции R Спирмена
- * Точные значения доверительной вероятности p

Размер эффекта

$$d = 2 * r / \sqrt{1 - r^2}$$

$$r = \sqrt{t^2 / (t^2 + df)}$$

$$t = \sqrt{F}$$

Мета-анализ

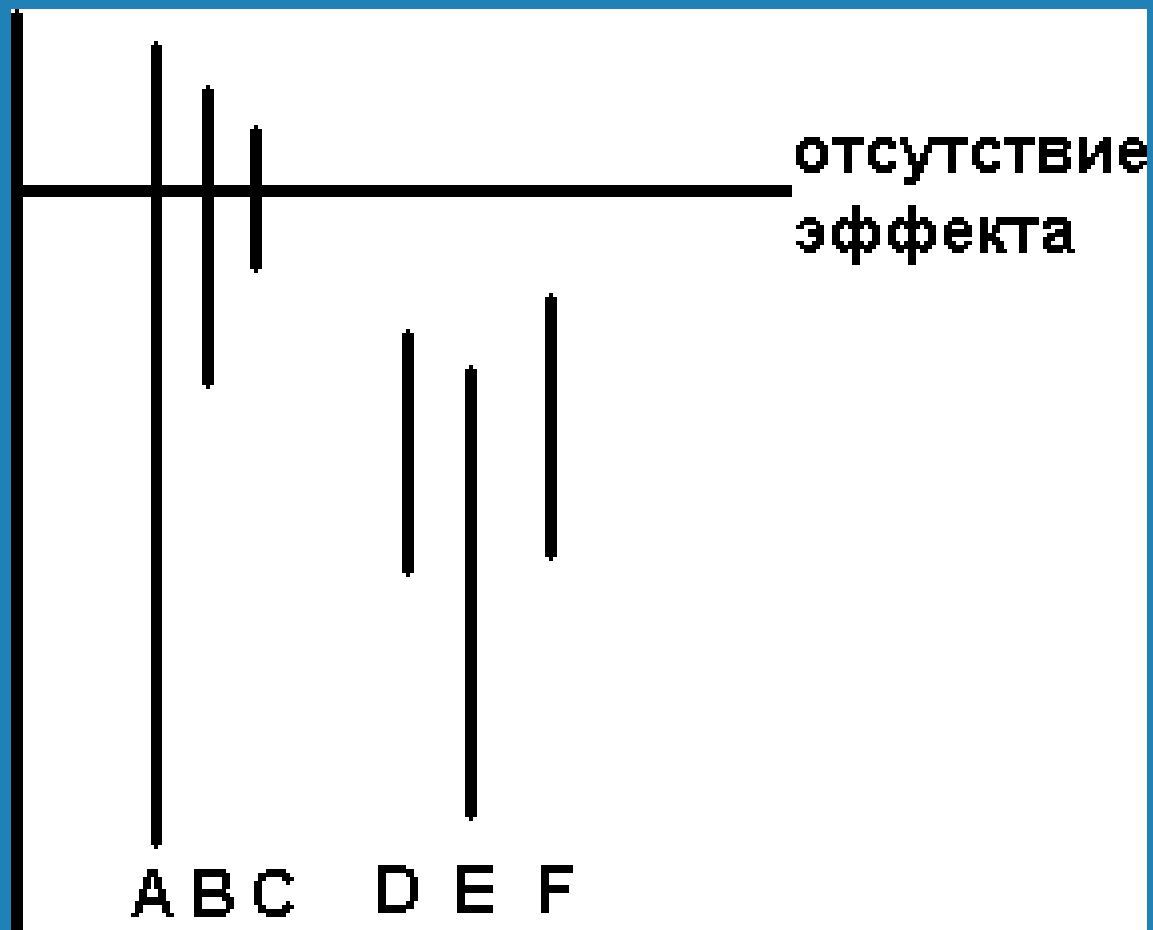
* Показатели эффекта лечения

- **Относительный риск**
- **Снижение относительного риска**
- **Снижение абсолютного риска**
- **Количество пролеченных для предотвращения одного случая (NNT-number needed to treat)**

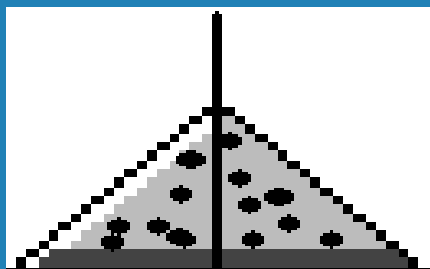


“Лишнего вон”

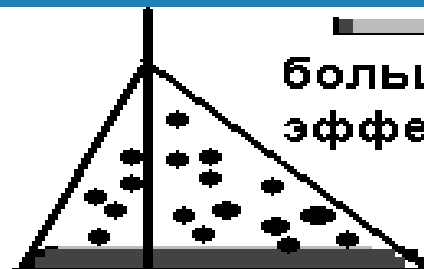
Гетерогенность исследований



Публикационные ошибки



симметричный
график

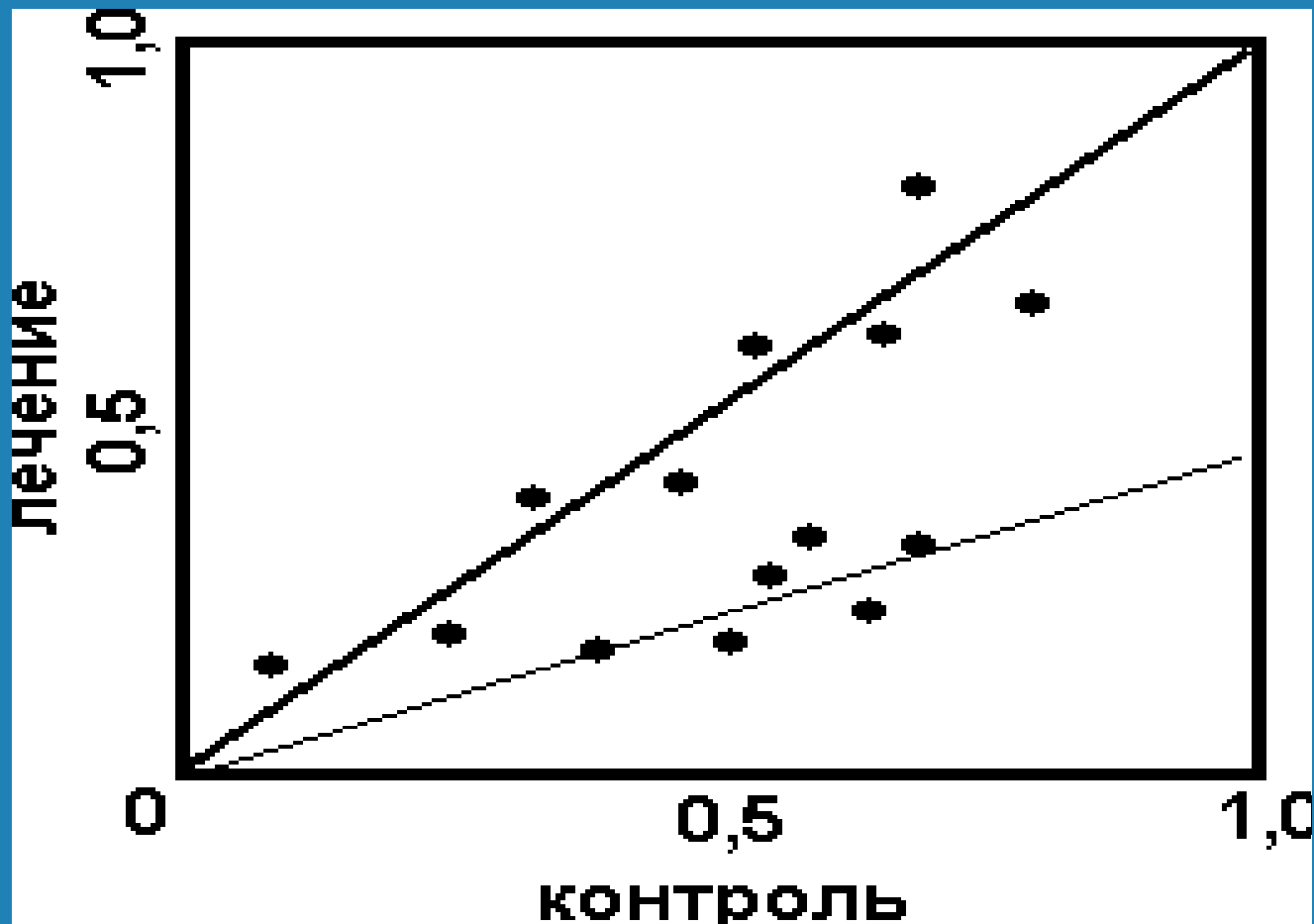


большой терапевтический
эффект

отсутствие
симметрии

• - индивидуальные исследования

Гетерогенность данных (L'Abbe)

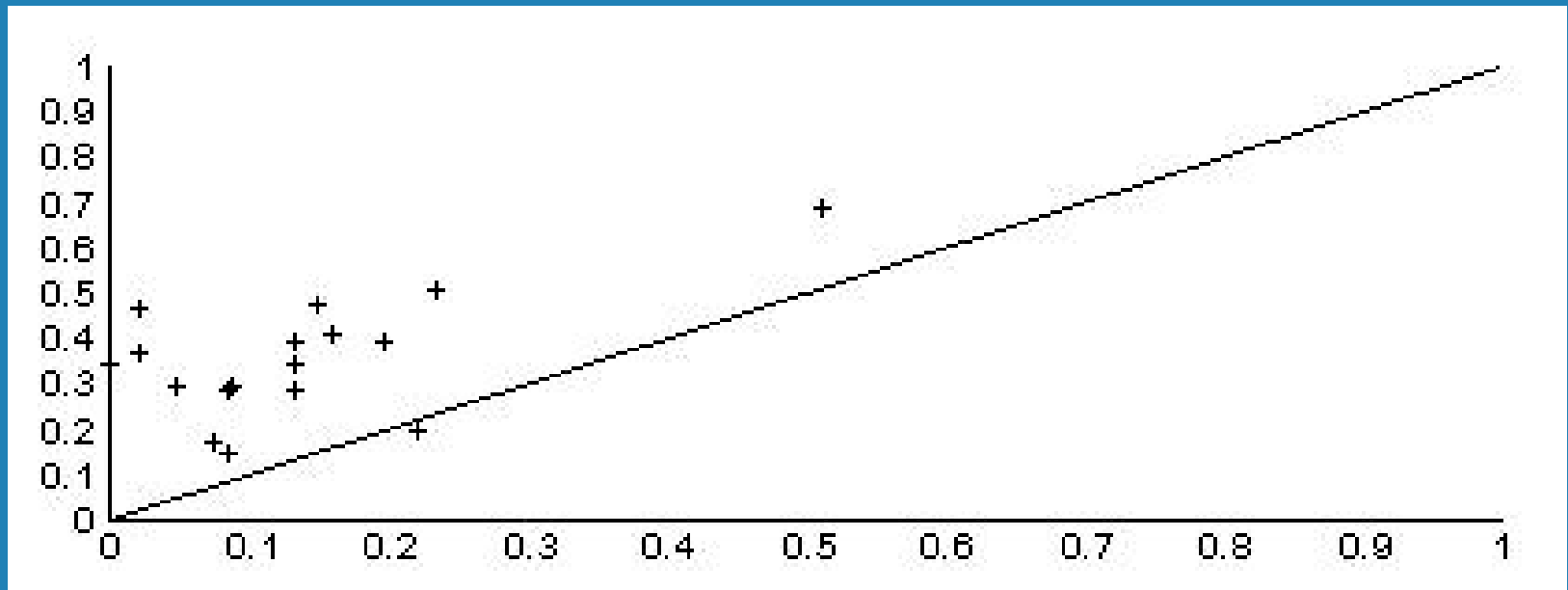


Пример (трансдермальный никотиновый пластырь)

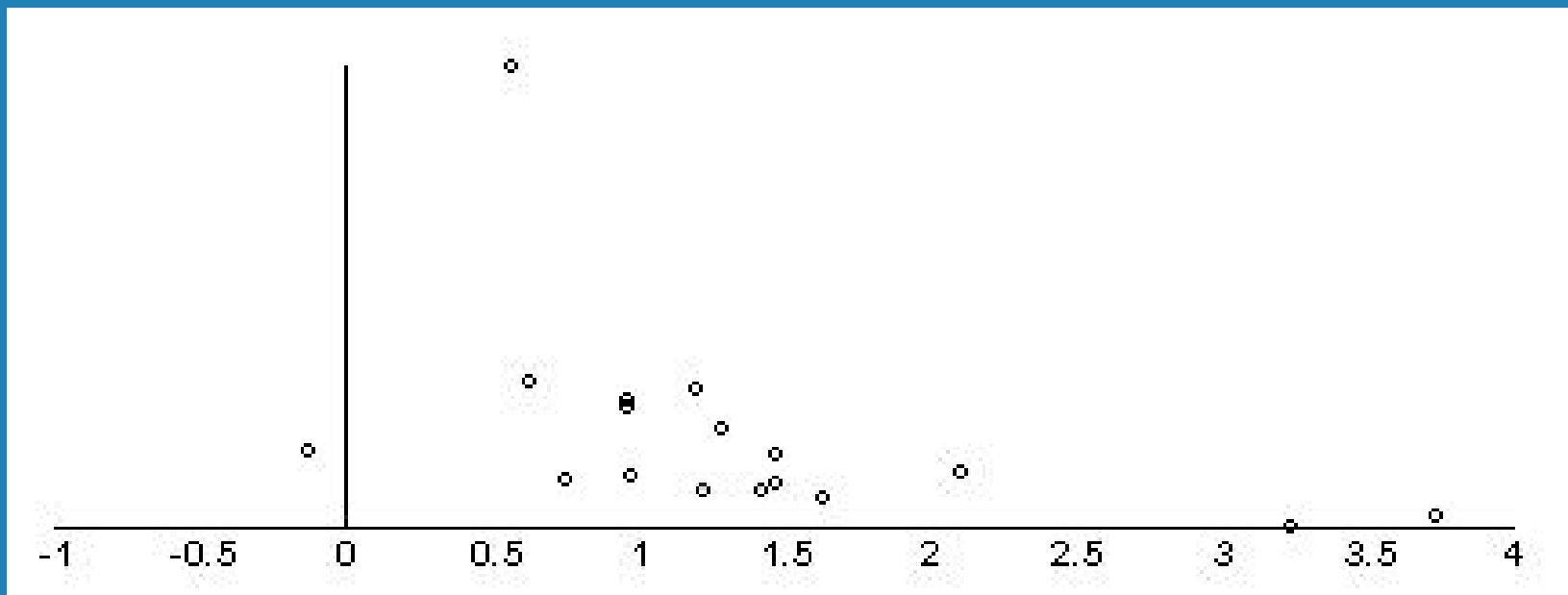
SID	LCI	LODDS	UCI	SAS	22:32 Friday, September 1, 2000	1
				min		max
				-0.939361005		3.2169155741

1	-0.94	-0.13	0.67	[-----*0-----]		
2	-0.02	0.97	1.97	[-----*-----]		
3	-0.13	0.76	1.64	[0-----*-----]		
4	0.04	1.22	2.41	[-----*-----]		
5	0.23	1.42	2.61	0 [-----*-----]		
6	0.29	0.97	1.66	0 [-----*-----]		
7	0.02	0.63	1.25	[-----*-----]		
8	-0.15	0.85	1.84	[-0-----*-----]		
9	0.58	1.25	1.92	0 [-----*-----]		
10	0.20	0.57	0.95	0 [--*--]		
11	0.34	1.63	2.93	0 [-----*-----]		
12	0.20	0.96	1.72	0 [-----*-----]		
13	0.52	1.29	2.06	0 [-----*-----]		
14	1.00	2.11	3.22	0 [-----*-----]		
15	0.58	1.20	1.83	0 [-----*-----]		
16	0.55	1.47	2.39	0 [-----*-----]		
17	0.32	1.47	2.63	0 [-----*-----]		
19	0.74	0.93	1.11	0 [-*]		

Пример (трансдермальный никотиновый пластырь)



Пример (трансдермальный никотиновый пластырь)



Этапы мета-анализа

- * Получить суммарные данные.
- * Оценить их гетерогенность
- * Если гетерогенность присутствует, произвести поиск данных, которые могли бы объяснить ее.
- * Построить модель, корректирующую разницу в дизайне исследований

Этапы мета-анализа

- * Снова оценить гетерогенность
- * Если гетерогенность отсутствует произвести анализ возможности наличия публикационных ошибок и, при необходимости, провести коррекцию
- * Оценить суммарный показатель терапевтической эффективности.

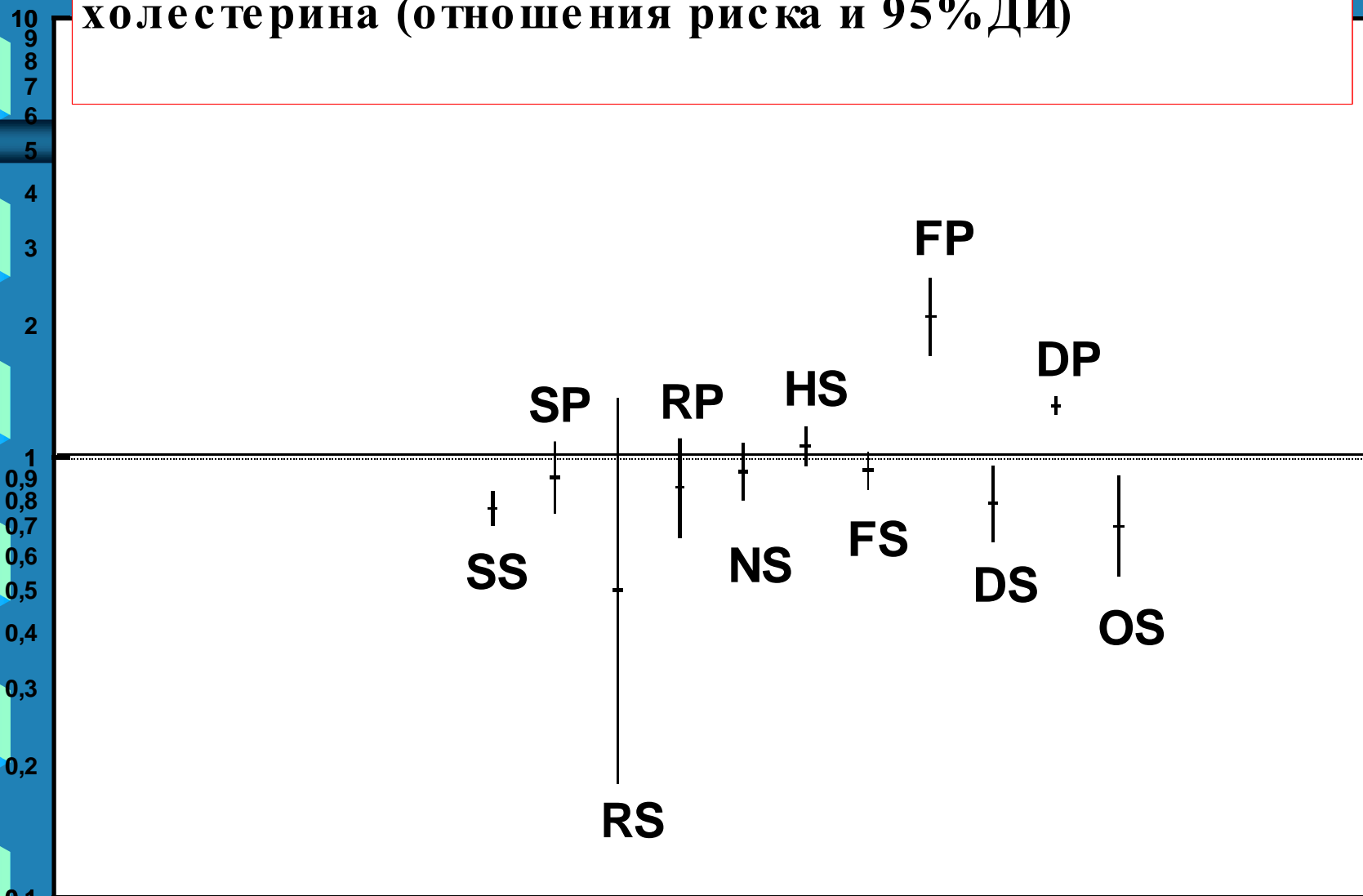
Мета-анализ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- * поиск в системе **MEDLINE**, с использованием различных комбинаций ключевых слов "гиполипидемическая терапия", "рандомизированные контролируемые клинические испытания" и "смертность". После исключения из списка обзорных статей, была создана библиографическая база, включавшая 334 статьи, посвященных рандомизированным клиническим испытаниям гиполипидемической терапии.
- * Кроме того, было проанализировано библиографическое издание "**What's what**" издательства "**Perfusion**" (совместно с группой "**Elsevier**", издание 1999 года), содержащее краткую информацию о важнейших исследованиях в области кардиологии.
- * Анализ был дополнен просмотром опубликованных другими авторами мета-анализов, из которых наибольшее количество дополнительной информации было представлено в работе **Bucher, Griffith** и **Guyatt (Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999)**, основывавших свой анализ на 59 исследованиях.

Мета-анализ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- * Всего было выявлено 78 оригинальных исследований, данные о которых были доступны в форме, позволяющей проводить мета-анализ.
- * Эти исследования были разделены, по использованной методике борьбы с гиперлипидемией, на **8** групп: исследования терапии статинами **(1)**, фибратами **(2)**, ионообменными смолами **(3)**, препаратами никотиновой кислоты **(4)**, гормонами **(5)**, полиненасыщенными жирными кислотами **(6)**, диетическими методами **(7)** и прочие исследования **(8)**.

Мета-анализ исследований по снижению холестерина (отношения риска и 95% ДИ)



S-статины R-смолы N-никотиновая к-та H-гормоны F-ф ибраты
D-диета O-другие S-вторичные P-первичные

Вороночный график

