КАЗНУ ИМ. АЛЬ-ФАРАБИ · ФАКУЛЬТЕТ МЕДИЦИНЫ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Доказательная медицина · Лекция 6

Систематические обзоры и метаанализ

Методология, интерпретация и критическая оценка

Раушанова А.М.
и.о. профессора кафедры ЭБиДМ ФМиЗ КазНУ им. аль-Фараби

Алматы · 2026

О ЗАНЯТИИ

Цель и вопросы занятия

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ

Сформировать понимание методологии систематических обзоров и метаанализа, научить интерпретировать их результаты и оценивать валидность и применимость выводов.

РАССМАТРИВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ

1. Систематический обзор: определение и отличия от традиционного обзора
2. Случайные и систематические ошибки
3. Метаанализ: цели, области применения, примеры
4. Алгоритм метаанализа: от постановки цели до анализа чувствительности
5. Отбор, сопоставимость и оценка качества исследований
6. Графическое представление результатов: forest plot
7. Кокрановское сотрудничество; критическая оценка обзора

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Что ожидаем по итогам занятия

Знать

- этапы систематического обзора и метаанализа
- отличия от нарративного обзора
- элементы forest plot

Уметь

- читать forest plot и интерпретировать суммарный эффект
- оценивать валидность обзора по контрольным вопросам
- судить о применимости выводов к пациенту

Владеть

- навыками работы со стандартами PRISMA 2020 и инструментом AMSTAR 2

Результаты занятия — часть итоговых компетенций цикла: сформулировать вопрос, найти и критически оценить доказательства, применить их на практике.

Систематический обзор

- это научная работа, где объектом изучения служат результаты ряда оригинальных исследований.
В обзоре анализируются результаты этих исследований с использованием подходов уменьшающих возможность систематических и случайных ошибок

Систематические обзоры

- являются обобщением результатов различных исследований на заданную тему и являются одними из наиболее “читаемых” вариантов научных публикаций, так как позволяют быстро и наиболее полно познакомиться с интересующей врача проблемой

Пирамида доказательной медицины




Определение ключевого вопроса
Определение стандартов отбора информации для обзора
Поиск всех данных, которые могут ответить на вопрос
Оценка качества обнаруженной информации
Компилляция обнаруженных данных, отсев данных в соответствии с критериями отбора информации

- Систематические обзоры проводят, чтобы найти ответы на определенные, часто довольно узкие клинические вопросы. В точной формулировке этих вопросов должны быть отражены 4 параметра: определенная популяция и клиническая база (например, пожилые амбулаторные больные), изучаемое заболевание (например, артериальная гипертония), используемый метод исследования или лечения (например, определенная лекарственная терапия), один или более определенный клинический исход (например, сердечно-сосудистая и цереброваскулярная заболеваемость и смертность)

Основные особенности систематических обзоров

- В систематических обзорах собираются, критически оцениваются и обобщаются результаты первичных исследований по определенной теме или проблеме.
- При подготовке систематических обзоров используются подходы, уменьшающие возможность систематических и случайных ошибок
- Систематические обзоры — аналитико-синтетические статьи; к ним относятся также экономические анализы, клинические рекомендации, анализы алгоритмов принятия клинических решений.
- Систематические обзоры помогают врачам быть в курсе современной информации, несмотря на огромное количество медицинских публикаций.
- Систематические обзоры могут помочь обосновать клинические решения результатами исследований, хотя сами по себе они не позволяют принимать решения и не заменяют клинического опыта.

Возможные недостатки качественных систематических обзоров

- Нередко рассматривают широкий спектр клинических вопросов
- Не используются строго научные методы
- Ошибки, связанные с преимущественным отбором положительных результатов
- Часто отражают лишь субъективное мнение авторов

Случайная ошибка

- **Отклонение результата наблюдения в выборке от истинного значения в популяции**

Заболевания изучаются на выборке пациентов, а не на генеральной совокупности всех лиц с рассматриваемым заболеванием
Применение статистики помогает минимизировать случайную ошибку путем выбора оптимальных методов исследования анализа данных

Систематическая ошибка (смещение, bias)

- **Систематическое отклонение результатов от истинных значений**

Наиболее подвержены систематическим ошибкам клинические исследования (доверие врачей определенным препаратам, эмоции, поведение, индивидуальные особенности пациентов)

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 (мета-анализ)
Выводы	Иногда научно обоснованные	Как правило, научно обоснованные

Мета-анализ

- Количественный систематический обзор литературы… или… количественный синтез первичных данных с целью получения суммарных статистических показателей

Chalmers I., Altman D.G. Systematic reviews. London: BMJ Publishing group; 1995:1

Мета-анализы

- являются вершиной иерархии доказательств и серьезными научными исследованиями



Для чего нужны мета-анализы?

- В настоящее время ежегодно публикуются более 2 млн медицинских статей, не считая материалов конференций. При таких условиях необходим синтез информации с использованием строго научных методов и статистической обработки

Примеры расхождения результатов качественных обзоров и мета-анализов

- Снижение заболеваемости простудой в результате применения витамина С

Pouling L. How to live longer and feel better.
New-York: Freeman; 1986
Kleijnen L., Knipschild P.
Pharm Wekbl (Sci) 1992; 14:316-320

Примеры расхождения результатов качественных обзоров и мета-анализов. Продолжение

- Эффективность лидокаина при ОИМ в мета-анализе не подтвердилась

  Antman EM et al. JAMA 1992; 268:240-8

- Рекомендации по применению гепарина при ишемическом инсульте варьируют. Мета-анализ не установил окончательно эффективность гепаринотерапии

  Sandercock PAG et al. J.Neurol Neuroserg Psych, 1993; 56:17-25

Примеры эффективности мета-анализов

- Мета-анализ показал, что в специализированных инсультных отделениях отношение шансов смерти или инвалидности ниже на 33%, хотя в ряде РКИ этого выявлено не было

Landhorne P. Cerebrovasc Dis 1994; 4:258

Примеры эффективности мета-анализов. Продолжение

- Снижение летальности в результате внутривенного введения стрептокиназы при ОИМ показано в мета-анализе 33 РКИ

Lau J et al. N Engl J Med 1992; 327:248-54

Области применения мета-анализов

- Предоставляют врачу максимально объективную информацию, включая оценку эффективности различных методов
- Помогают обосновать исследовательскую гипотезу, размер планируемого клинического исследования, а также определить важные побочные эффекты изучаемого препарата
- Помогают организаторам здравоохранения в выработке рекомендаций и законодательных актов (регулярно обновляемые рекомендации ААС по ведению больных)

Алгоритм проведения мета-анализа

- Установить целесообразность проведения мета-анализа и сформулировать цель
- Определить методы отбора и статистического анализа данных и качества публикаций, критерии включения оригинальных исследований
- Найти все исследования по теме, отвечающие критериям
- Оценить отобранные публикации

Алгоритм проведения мета-анализа. Продолжение

- Сформировать максимально полную базу данных по теме мета-анализа
- Объединить эти данные для анализа
- С помощью статистических методов учесть факторы влияющие на конечный результат, провести анализ чувствительности
- Описать все возможные ограничения и расхождения в базе данных

Алгоритм проведения мета-анализа. Продолжение

- Подготовить выводы и рекомендации для врачебной практики и дальнейших научных исследований
- Подготовить структурированный реферат

Формулирование цели мета-анализа

- Цель должна быть четко и конкретно сформулирована в виде клинического вопроса
- Правильно поставленная цель имеет большое значение для выработки стратегии отбора исследований и критериев включения данных
- Часто целью мета-анализа является определение сравнительной эффективности какого либо метода лечения или определение суммарного эффекта нескольких препаратов сходного действия

Основные этапы поиска данных по теме мета-анализа

1. Просмотр электронных баз данных (MEDLINE и многих других)
2. Просмотр библиографических ссылок в статьях и книгах, содержащих указания на интересующие публикации
3. Контакты с представителями фармфирм производящими оцениваемые препараты
4. Контакты с другими специалистами в данной области



Отбор исследований для включения в мета-анализ

1. Четкие критерии включения и исключения больных
2. Место проведения исследования
3. Продолжительность исследования
4. Основные характеристики больных
5. Диагностические критерия заболевания
6. Схема применения препарата

Отбор исследований для включения в мета-анализ. Продолжение

7. Дополнительное лечение и наличие сопутствующих заболеваний
8. Отклонения от протокола (если таковые имелись)
9. Изучавшиеся клинические исходы и критерии их оценки
10. Длительность периода наблюдения за больными
11. Наличие в исследованиях абсолютного числа больных и клинических исходов

Оценка качества клинических исследований

- При оценке исследования предпочтение следует отдавать работам которые содержат:

1. Критерии включения и исключения больных
2. Характеристики больных (например, прогностические факторы)
3. Сведения о соблюдении протокола исследования (например о полноте наблюдения)
4. Описание вмешательства и результаты слепой оценки этой интервенции

Сопоставимость включенных в анализ исследований

- Исследования, включенные в мета-анализ, должны быть максимально однородными по виду вмешательства, составу больных. Исходы также должны быть сходными
- Нельзя объединять исследования с различным лечением и рассматриваемыми исходами.
- Во всех оригинальных исследованиях должны приводиться сведения о факторах, имеющих значения для исхода (прогностические факторы)
- В мета-анализ обычно включают данные только РКИ.



Выбор данных из оригинальных исследований

- Для исключения системных ошибок при отборе данных из оригинальных исследований необходимо:

1. Участие в отборе по крайней мере двух, самостоятельно работающих авторов
2. Сравнение результатов по каждому исследованию, в случае расхождения принимается согласованное решение
3. Разработать унифицированную форму и стандартизированную форму отбора

Статистическая обработка данных

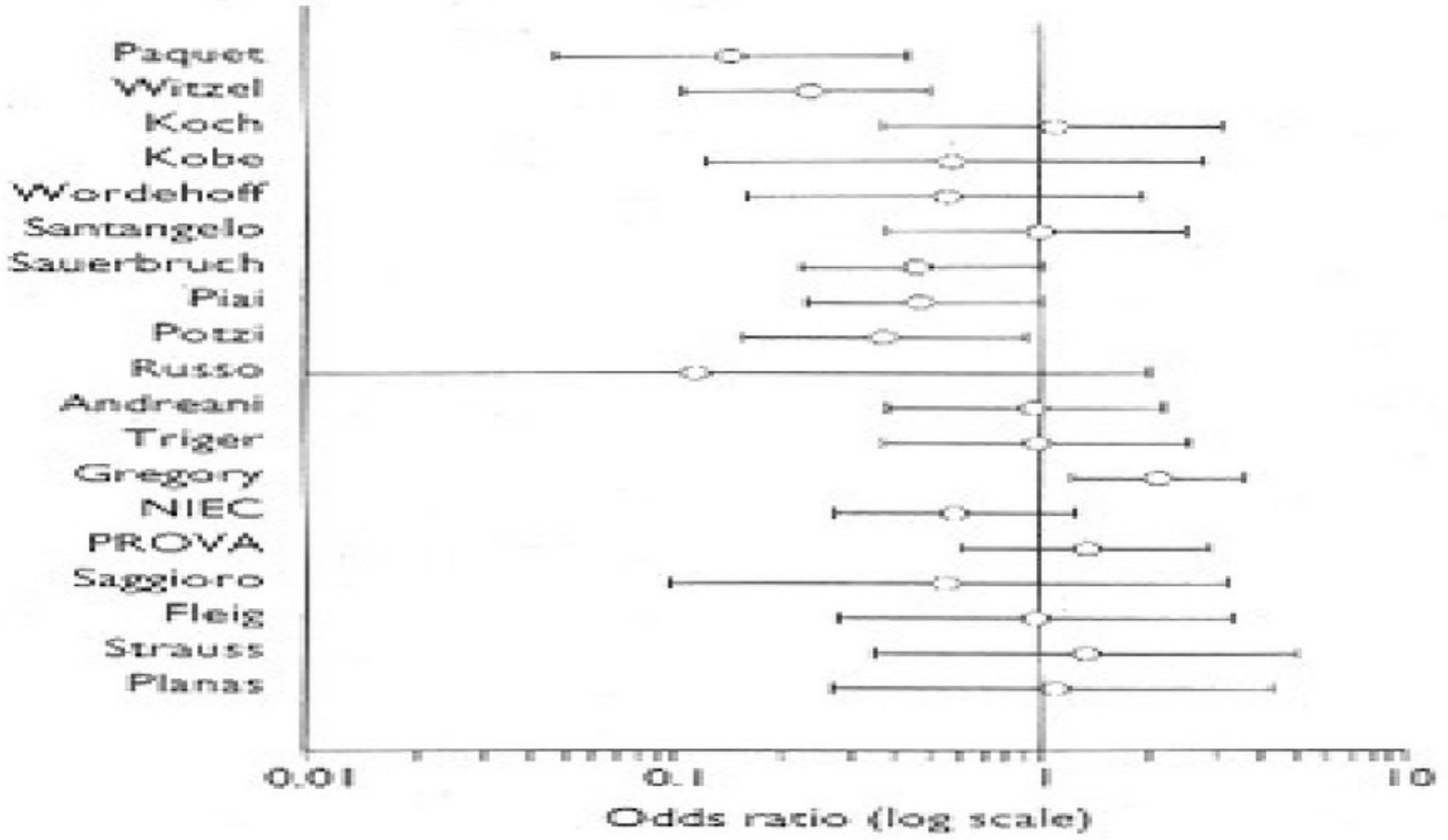
- В мета-анализе можно использовать различные статистические методы и программы (например EpiInfo). Желательно представлять результаты как в относительных показателях (отношение шансов-ОШ, относительный риск-ОР, снижение относительного риска-СОР и т.д.), так и абсолютных (снижение абсолютного риска-САР, число больных, которых необходимо лечить-ЧБНЛ и т.д.)

Анализ чувствительности

- Проводится для проверки степени надежности выводов мета-анализа. Его можно проводить разными способами:

1. Включение и исключение исследований с низким методологическим уровнем
2. Изменение параметров данных, отбираемых из каждого исследования, например при различных сроках наблюдения
3. Исключение из мета-анализа наиболее крупных исследований. Если результат не меняется есть основания полагать, что выводы мета-анализа обоснованы

Графическое представление результатов мета-анализа

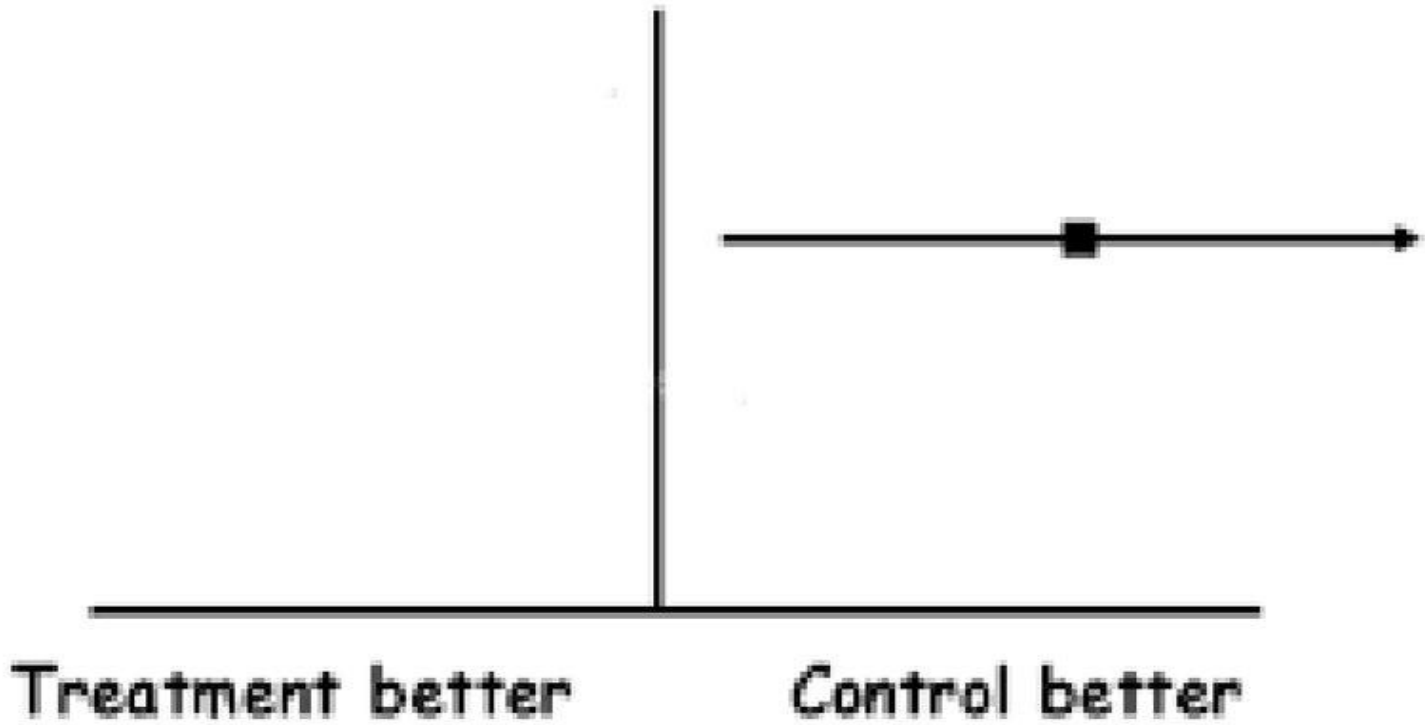


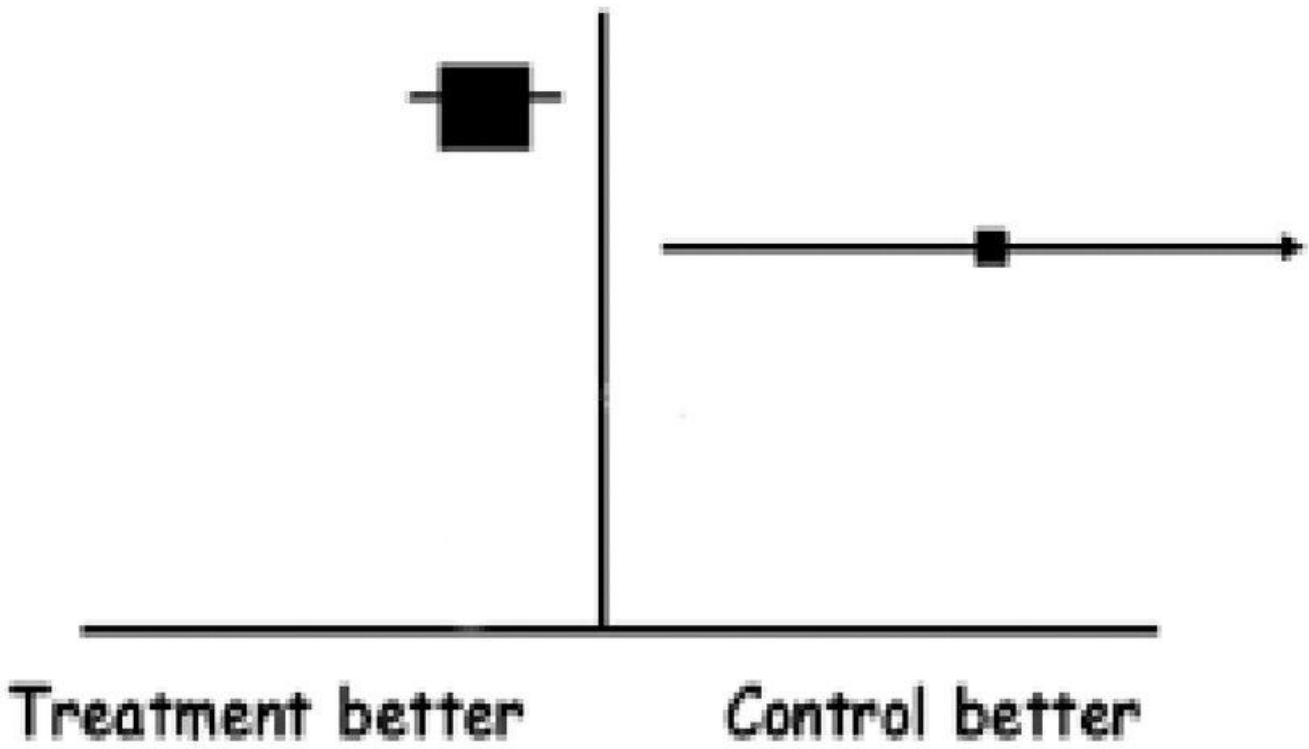
Кохрановское Сотрудничество

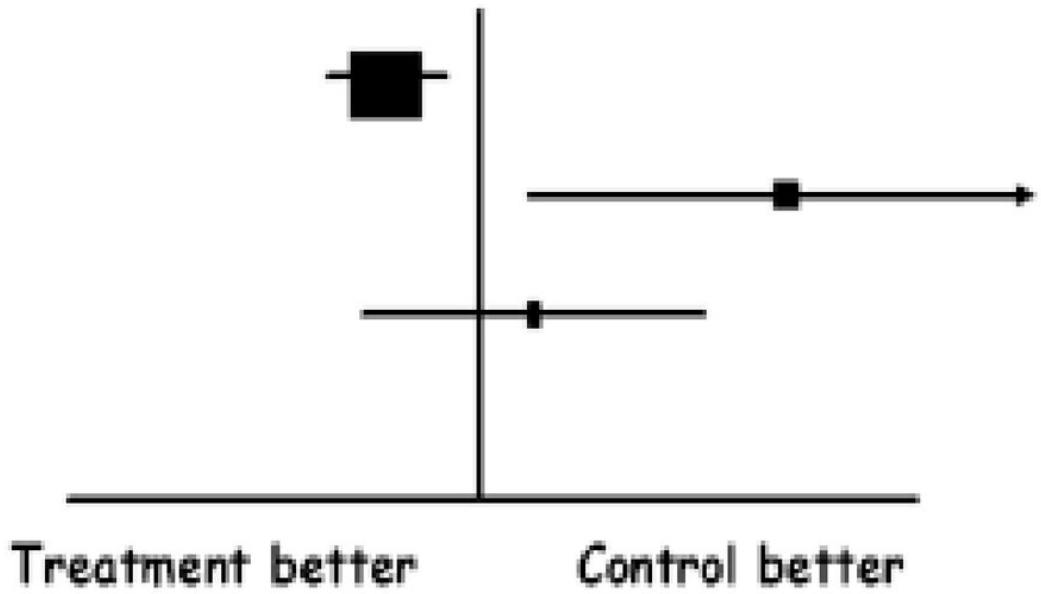
международная некоммерческая организация, изучающая эффективность медицинских средств и методик путем проведения рандомизированных контролируемых исследований. Результаты исследований в виде систематических обзоров, мета-аналитические материалы публикуются в базе данных Сотрудничества - Cochrane Library. Центры Кохрановского Сотрудничества также занимаются созданием клинических руководств на научно-обоснованной базе.

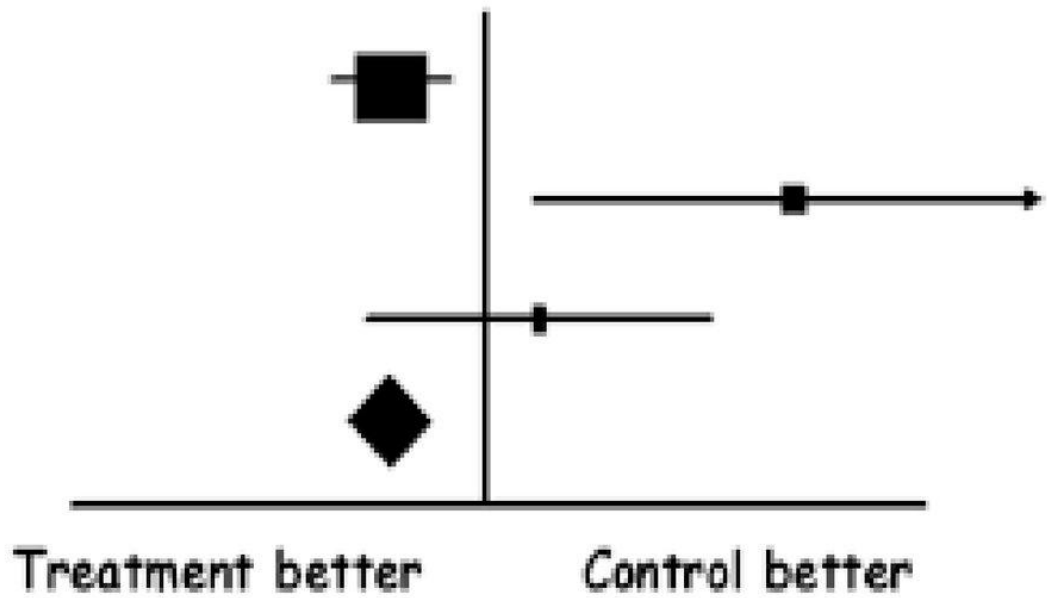
MyShared

Результаты мета-анализа, как их понять?




Treatment better
Control better


Treatment better
Control better


Treatment better
Control better

Систематические обзоры

Цель

Научиться оценивать валидность и приложимость систематических обзоров и соответственно использовать результаты в принятии решений

Валидны ли результаты?

1. Ясный клинический вопрос избран?
2. Критерии выбора статей на включение - правильные?
3. Насколько вероятно, что нужные статьи/исследования пропущены?
4. Оценена ли валидность включенных исследований?
5. Воспроизводима ли оценка статей?
6. Совпадают ли результаты исследований, близки ли они?

Каковы результаты?

1. Каков общий результат обзора?
2. Как точна оценка различия (эффекта)?

Помогают ли эти результаты вести моих пациентов?

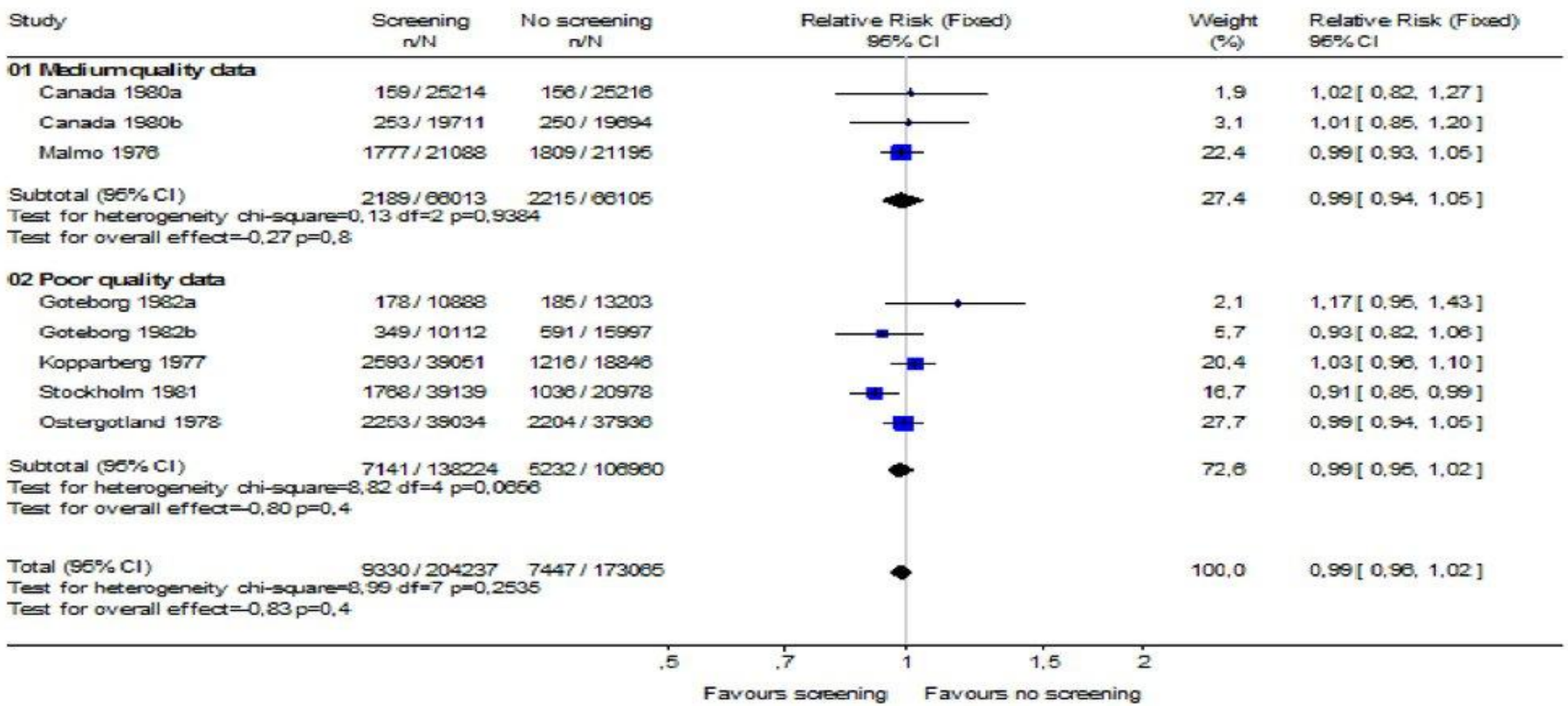
1. Приложимы результаты к моим пациентам?
2. Все ли важные исходы рассмотрены?
3. Стоят ли возможные преимущества лечения возможных расходов и вреда?

Скрининг на рак молочной железы

Скрининг на рак молочной железы

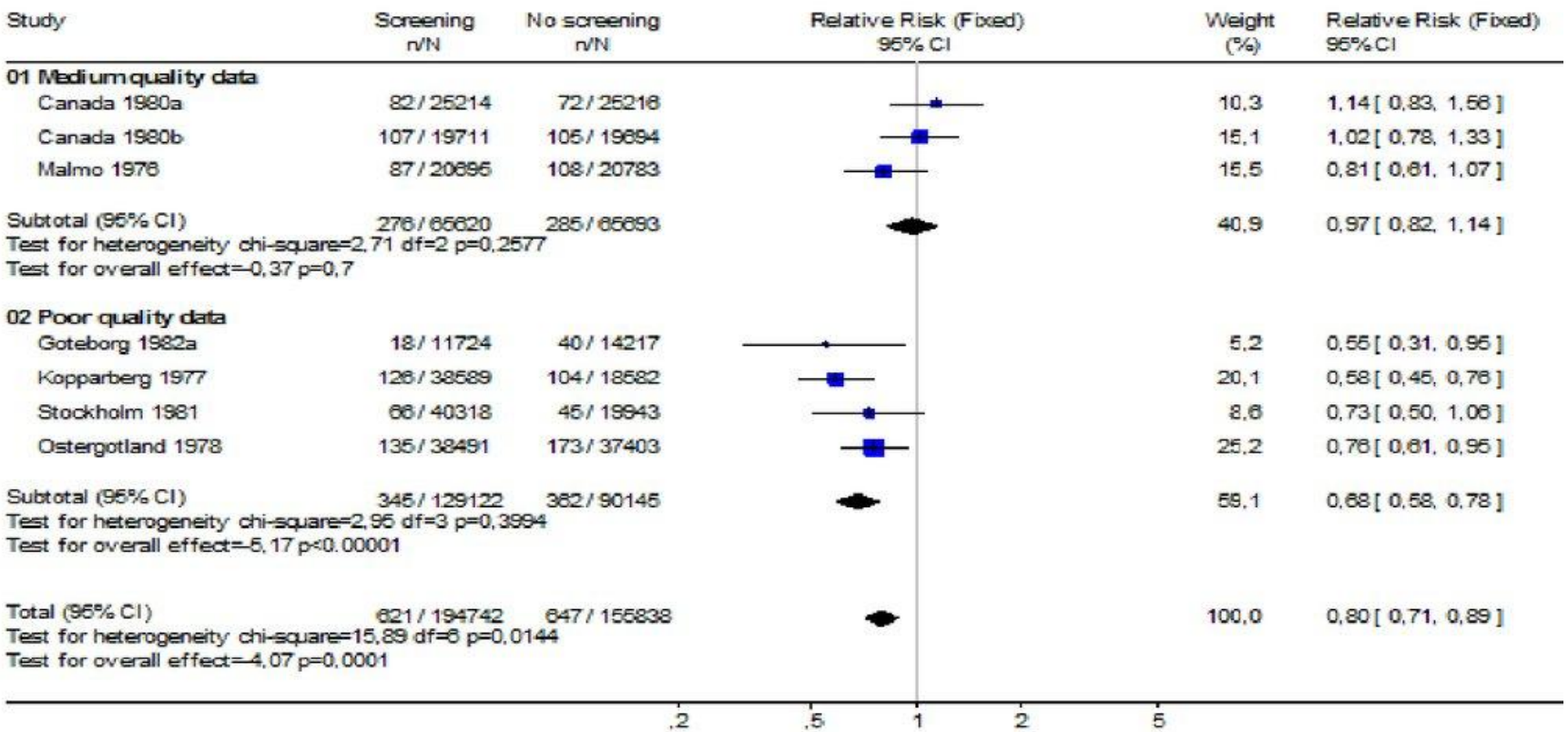
(смертность за 7 лет) Кокрейновский систематический обзор, P. Gotzsche, O. Olsen, 2002

Review: Screening for breast cancer with mammography
Comparison: 01 Screening with mammography versus no screening
Outcome: 02 Overall mortality, 7 years followup



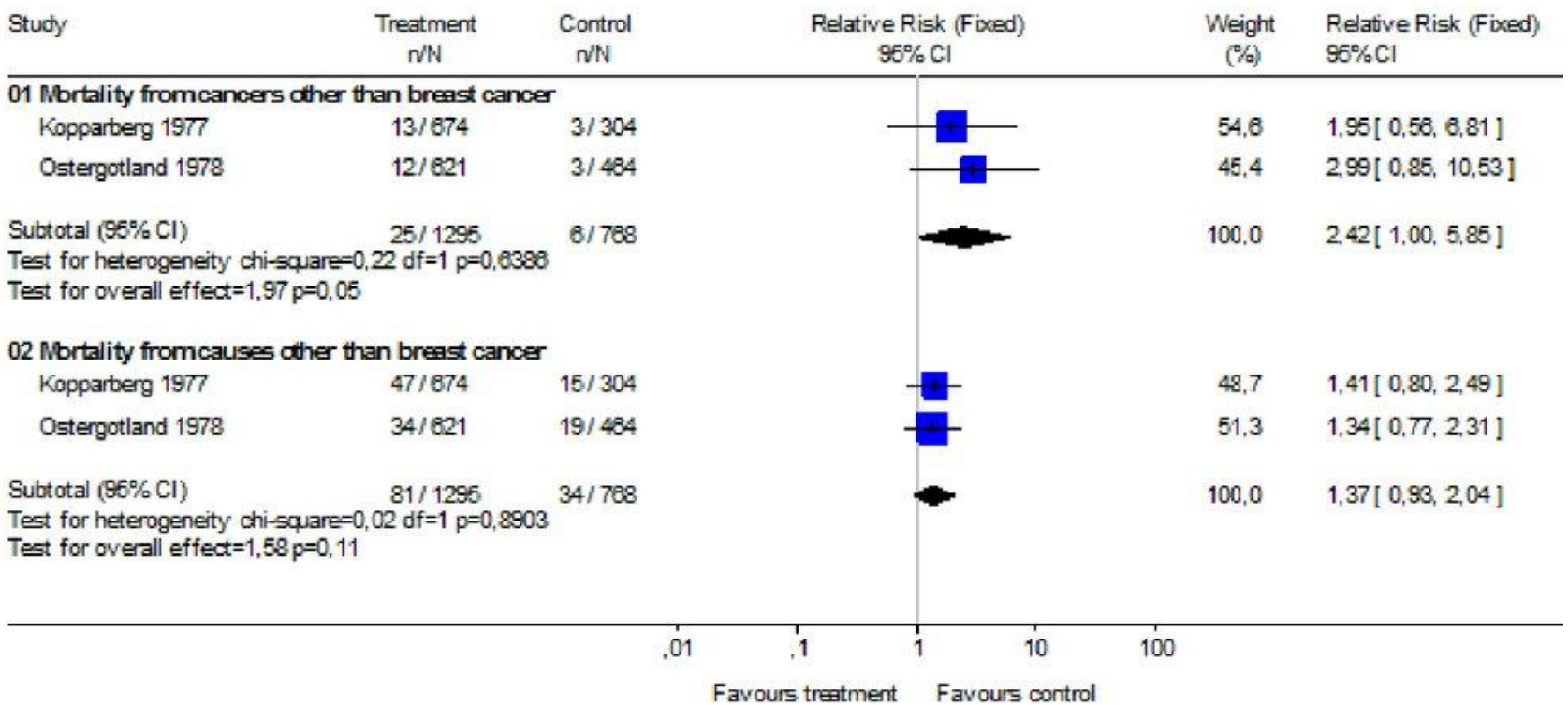
Скрининг на рак молочной железы
(смертность, приписываемая РМЖ за 13 лет)

Review: Screening for breast cancer with mammography
Comparison: 01 Screening with mammography versus no screening
Outcome: 09 Deaths ascribed to breast cancer, 13 years followup



Скрининг на рак молочной железы
(смертность у пациентов с РМЖ за 7 лет)

Review: Screening for breast cancer with mammography
Comparison: 01 Screening with mammography versus no screening
Outcome: 20 Mortality among breast cancer patients, 7 years followup



ИТОГИ

Ключевые выводы

01 Систематический обзор отвечает на узкий вопрос по заранее зарегистрированному протоколу (PROSPERO).

02 Исчерпывающий поиск и отбор двумя рецензентами уменьшают систематическую ошибку.

03 Метаанализ — статистическое объединение результатов; не каждый обзор содержит метаанализ.

04 Оценивайте гетерогенность (I^2) и устойчивость вывода в анализе чувствительности.

05 Обзор не надёжнее включённых исследований. Отчёт — PRISMA 2020, оценка качества — AMSTAR 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы для обсуждения материала

1. Почему традиционный обзор может прийти к выводу, противоположному метаанализу? (пример с витамином C)
2. Почему эффект стрептокиназы при ОИМ был признан позже, чем его показал кумулятивный метаанализ?
3. Можно ли объединять в метаанализ исследования с разными популяциями и дозами?
4. Что означает ромб, пересекающий линию «нет эффекта»?
5. Как публикационное смещение искажает выводы метаанализа и как его выявить?
6. Почему кохрановский обзор скрининга рака молочной железы вызвал широкую дискуссию?
7. Как применить результаты систематического обзора к конкретному пациенту?