

# Od kontroliranih kliničnih raziskav do na dokazih temelječega zdravljenja z zdravili

## From controlled clinical trials to evidence-based pharmacotherapy

Iztok Grabnar

**Povzetek:** Članek predstavlja uvod v z dokazi podprto medicino. Predstavljena so načela za oceno veljavnosti klinične študije in presojo njenega praktičnega pomena. Opisan je pomen randomizacije in slepenja in postopek izračuna relativnega zmanjšanja tveganja, absolutnega zmanjšanja tveganja in potrebnega števila zdravljenih. Sposobnost kritične presoje klinične študije predstavlja osnovo za vseživljenjsko izobraževanje in boljše oskrbo bolnikov.

**Ključne besede:** z dokazi podprta medicina, kritična presoja, relativno zmanjšanje tveganja, potrebno število zdravljenih

**Abstract:** This article provides an introductory to evidence-based medicine. The process of assessing the validity of a clinical study and determining its importance is reviewed. To determine a study validity the concepts of randomization and blinding are discussed. Instruction on calculating relative risk reduction, absolute risk reduction, and number needed to treat is provided. The skills learned from appraising a clinical trial provides a basis for life-long learning and improved patient care.

**Key words:** evidence-based medicine, critical appraisal, relative risk reduction, number needed to treat

### 1 Uvod

Za današnje dobo je značilna velika količina informacij, ki je poplavila vsa področja človekovega delovanja, še posebej pa to velja za področje zdravstva. Informacijski tsunami na področju biomedicinskih znanosti lahko prikažemo s primerom poizvedbe po člankih, ki so izšli med 1. in 30. junijem 2012, v podatkovni zbirki Medline. Število biomedicinskih raziskav, ki so bile objavljene v znanstvenih revijah in potem v večini primerov dostopne tudi preko svetovnega spleta, 106.824, je res osupljivo. Pri taki produkciji biomedicinske literature je postalo temeljno vprašanje ali so naši nasveti bolniku in zdravljenje, ki mu ga nudimo, danes res optimalni.

To temeljno vprašanje rešuje z dokazi podprta medicina (ang. evidence-based medicine, EBM), ki jo lahko opredelimo kot vestno, nedvoumno in razumno uporabo trenutno najboljših izsledkov v odločanju o medicinski oskrbi posameznega bolnika, upoštevajoč njegove osebne vrednote in vse okoliščine (1). Zanimanje za EBM narašča vse od leta 1992, ko je delovna skupina za EBM tako poimenovala takšen način kliničnega dela (2). Dvajset let za tem nam da poizvedba v Medline z iskalnim profilom »evidence-based medicine« OR »EBM« kar 80.462 zadetkov. Ta porast literature s področja EBM je posledica večih vzokov. Prvi je nedvomno ta, da danes potrebujemo vsakodnevno množico informacij tako za diagnozo, prognozo in zdravljenje, kot tudi za preventivo bolezni. Z učbeniki si pri tem

lahko pomagamo zelo redko, predvsem pri iskanju odgovorov na osnovna vprašanja iz anatomije, fiziologije in patologije. Ti tradicionalni viri informacij so običajno neustrezni, bodisi zato ker so pomanjkljivi, zastareli in neučinkoviti, ali preobsežni, da bi bili uporabni. Nadalje, s pridobivanjem kliničnih izkušenj postajajo zdravstveni delavci vsemanj odvisni od formalnega znanja, ki so ga pridobili na fakultetah. S krepitvijo izkušenj pa se na drugi strani pogosto zmanjšuje aktualno znanje o boleznih in o možnostih njihovega zdravljenja. Nenazadnje je pomemben dejavnik tudi čas, ki ga ima na voljo zdravnik za obravnavo posameznega pacienta, ali farmacevt v lekarni za obravnavo posameznega recepta.

V tem prispevku bom opisal nekaj elementov kritične presoje medicinske literature, ki so bistveni za EBM pri zdravljenju z zdravili. Podrobnejši pregled splošnih načel EBM, njene klinične uporabe in kritike si bralci lahko ogledajo drugje (3, 4).

### 2 Na dokazih temelječe zdravljenje z zdravili v praksi

Pri zdravljenju z zdravili lahko uporabimo splošna načela za učinkovito uporabo EBM v praksi, ki zahtevajo:

1. Oblikovanje kliničnega vprašanja.

2. Iskanje dokazov.
3. Kritična presoja.
4. Integracija kritične presoje z osebnimi izkušnjami in značilnostmi bolnika.
5. Ovrednotenje in izboljšanje učinkovitosti pri izvedbi zgornjih štirih korakov (1).

EBM se začne, ko se srečamo z bolnikom. Pri tem se pojavijo vprašanja povezana z diagnozo, prognozo, zdravljenjem, škodljivostjo in preventivo, na katera moramo poiskati odgovore, da mu lahko nudimo najboljšo oskrbo. Pomembno je, da so ta klinična vprašanja oblikovana tako, da omogočajo jasne odgovore. Ločimo lahko dve vrsti kliničnih vprašanj. Splošna klinična vprašanja iščejo splošno znanje o bolezni ali stanju in imajo dva dela:

1. Koren vprašanja (kdo, kaj, kdaj, kje, zakaj, kako).
2. Bolezen, diagnostični test, ali zdravljenje.

Primer splošnega kliničnega vprašanja je: »Zakaj hiperholesterolemija poveča tveganje za miokardni infarkt?«

Specifična klinična vprašanja pa iščejo odgovore, ki so potrebni za takojšnje klinične odločitve. Ta vprašanja imajo štiri dele:

1. Pacient ali problem (ang. **P**atient, **P**roblem) – Opredelimo, kdo je bolnik, ali kaj je problem.
2. Intervencija ali poseg (ang. **I**ntervention), lahko tudi izpostavitve (ang. **E**xposure), če nas zanima škodljivost diagnostičnega testa, zdravljenja ali drugega zdravstvenega postopka.
3. Primerjava (ang. **C**omparison) – Z drugim in tretjim delom opredelimo, katere načine zdravljenja bomo primerjali med seboj.
4. Klinični izid (ang. **O**utcome) – Opredelimo posledice posega za bolnika.

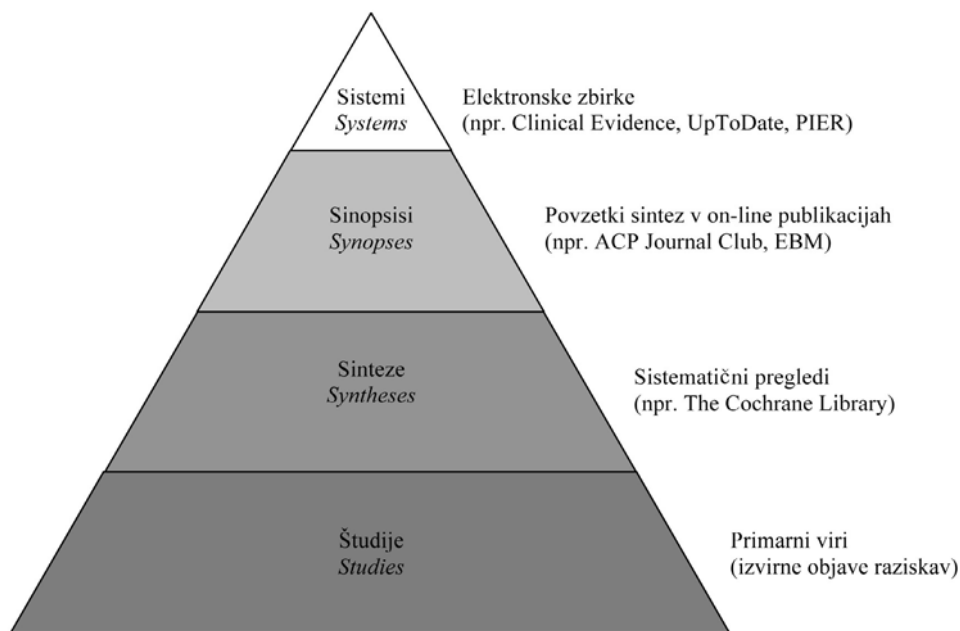
Specifično klinično vprašanje mora biti oblikovano tako, da je mogoče najti nanj odgovor v medicinski literaturi. Zelo pomembno je, da ima vprašanje »piko«, to je, da so v njem jasno opredeljeni vsi štirje deli (P, I, C in O), saj

to olajša iskanje dokazov in izbiro tistih, ki so najpomembnejši za oblikovanje odgovora. Primer specifičnega kliničnega vprašanja je: »Ali pri odraslem s hiperholesterolemijo zdravljenje s statini zniža tveganje za miokardni infarkt v primerjavi z dieto z nizko vsebnostjo maščob in holesterola?«. Število specifičnih kliničnih vprašanj je pogosto zelo veliko in čas, ki ga imamo na voljo ne omogoča iskanje vseh odgovorov. Pri odločitvi kateremu vprašanju bomo dali prednost si lahko pomagamo s kriteriji Strausa in sodelavcev (1): katero vprašanje je za bolnika trenutno najpomembnejše, ali je na vprašanje mogoče odgovoriti v času, ki ga imamo na voljo, katero vprašanje je najbolj zanimivo, s katerim vprašanjem se bomo najverjetneje še večkrat srečali. Oblikovanje jasnih kliničnih vprašanj omogoča, da se osredotočimo na najpomembnejše probleme, hkrati pa je tudi koristna vaja s katero lahko izboljšamo komunikacijo s kolegi in bolniki in razvijemo veščine, ki so pomembne za vseživljenjsko učenje.

### 3 Iskanje dokazov

Ko smo oblikovali jasno klinično vprašanje, moramo v literaturi poiskati odgovore. Učinkovit način iskanja dokazov je uporaba 4S hierarhične strukture (Slika 1) (1).

4S hierarhično strukturo sestavljajo sistemi, sinopsisi, sinteze in študije. Najvišji nivo imajo izsledki z vrha piramide, zato začnemo z iskanjem v sistemih in z iskanjem nadaljujemo na nižjih nivojih le, če je potrebno. Idealni sistem na zgoščen način povzema izsledke, ki so potrebni za oblikovanje odgovora na katerokoli klinično vprašanje. Izsledki so dostopni on-line, v obliki, ki je primerna za reševanje konkretnih problemov ob bolniku. Nekateri najpogosteje uporabljeni sistemi so BMJ Clinical Evidence (<http://www.clinicalevidence.com>), UpToDate (<http://www.uptodate.com>) in PIER: The Physician's Information and Education Resource (<http://pier.acponline.org>).



**Slika 1:** Prikaz 4S hierarhije (sistemi, sinopsisi, sinteze in študije) iskanja dokazov za odgovor na klinično vprašanje.

**Figure 1:** A presentation of the 4S hierarchy (systems, synopsis, syntheses, and studies) of searching the evidence for an answer to a clinical question.

Sinopsisi so kratki, na izsledkih temelječi povzetki sintez izvernih kliničnih raziskav, npr. ACP (American College of Physicians) Journal Club (<http://acpjonline.org/>) in EBM (<http://ebm.bmj.com>). Dober sinopsis vsebuje le informacije, ki so potrebne za klinično odločitev.

Na naslednjem nivoju so izsledki iz sintez ali sistematičnih pregledov literature, npr. The Cochrane Library (<http://www.cochrane.org/>), ki je najbolj razširjena. Kljub temu, da je sistematični pregled na voljo, pa se moramo pri oblikovanju odgovora na klinično vprašanje zavedati časovnega zamika med samo izvedbo neke klinične raziskave in potem izvirno objavo njenih rezultatov ter objavo sistematičnega pregleda literature.

Zgornji trije nivoji 4S hierarhije iskanja izsledkov predstavljajo skupno delo informatikov, knjižničarjev, zdravnikov in epidemiologov, ki medicinsko literaturo skrbno pregledajo in izberejo samo metodološko najmočnejše in klinično najpomembnejše študije, ki opravijo strogi postopek validacije (3). Baze teh virov so pripravljene tako, da se lahko redno obnavljajo in je iskanje po njih čim lažje.

Rezultate kliničnih raziskav iz izvernih objav pogosto ne moremo ekstrapolirati na konkretnega bolnika, saj je načrt raziskave običajno zelo različen od našega kliničnega vprašanja. Po primarnih virih zato običajno iščemo le v primerih, ko ne najdemo odgovora v drugih virih. Najbolj razširjena je bibliografska zbirka Medline, za katero skrbi Nacionalna medicinska knjižnica ZDA in je prosto dostopna preko spleta (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

## 4 Kritična presoja dokazov

Kritično presojo dokazov lahko definiramo kot strategijo vrednotenja dokazov s katero določimo njihove dobre in slabe strani ter implikacije za klinično prakso in raziskave (3). Težo sklepov iz študije pri tem razvrstimo glede na vrsto študije iz katere izhajajo. Največjo težo imajo randomizirane klinične raziskave (RCT), ki jih bomo nekoliko podrobneje razčlenili v nadaljevanju. Kljub temu, da so sistemi, sinopsisi in sinteze pri praksi EBM pomembnejši, se moramo zavedati, da je njihova zanesljivost omejena z zanesljivostjo posameznih študij. Poznavanje osnov kritične presoje dokazov je zato nujno tudi za oceno zanesljivosti sistematičnih pregledov literature.

Kritične presoje dokazov se lahko lotimo v treh korakih:

1. Ali so rezultati študije veljavni?
2. Kakšni so rezultati?
3. Kako rezultate študije uporabiti pri obravnavi konkretnega bolnika?

## 5 Ocena veljavnosti rezultatov študije

Veljavnost rezultatov študije preverimo tako, da ocenimo ali so nanje lahko vplivali poznani ali nepoznani vzroki pristranskosti. Pristranskost lahko ugotovimo z iskanjem odgovorov na naslednja vprašanja.

### 1. Ali je bil izbor bolnikov v testno in kontrolno skupino slučajen?

Za veljavnost rezultatov je randomizacija bistvenega pomena (5). Randomizacija nam zagotavlja, da je pri vsakem bolniku, ki je vključen v raziskavo, verjetnost, da bo izbran v testno skupino enaka verjetnosti izbire v kontrolno skupino. Omogoča tudi generalizacijo rezultatov raziskave na

večjo populacijo bolnikov. Randomizacija je lahko zelo enostavna, kot je na primer metanje kovanca ali uporaba generatorja naključnih števil.

Če ne najdemo ustrezne RCT, seveda pregledamo tudi rezultate nerandomiziranih raziskav. Zavedati pa se moramo, da z opazovalnimi raziskavami (npr. študije primera s kontrolo in kohortne študije) ne moremo ugotoviti vzročnosti temveč v večini primerov le povezanost med posegom in izidom (6).

### 2. Kakšen delež bolnikov ni zaključil raziskave?

Pomembno je, da klinični raziskovalci ob rezultatih raziskave podajo tudi jasno bilanco med bolniki, ki so bili vključeni v raziskavo in bolniki, ki so raziskavo zaključili. Velik izpad bolnikov (ang. dropout) je lahko vzrok za pristranskost, saj večji izpad hudo bolnih oseb iz kontrolne skupine kot iz testne skupine lahko pomembno vpliva na rezultat raziskave.

Pri analizi rezultatov moramo upoštevati vse osebe, tako kot so bile randomizirane. Tovrstno analizo imenujemo tudi analiza glede na namen zdravljenja (ang. intention-to-treat, ITT). S tako analizo, za razliko od analize po protokolu (ang. per-protocol), ohranimo randomizacijo, vpliv poznanih in nepoznanih dejavnikov na izid zdravljenja pa je v testni in kontrolni skupini enak.

### 3. Ali je raziskava slepa?

Pomembno je, da tako bolniki, kot tudi izvajalci raziskave na kliniki in raziskovalci ne vedo v katero skupino (testno ali kontrolno) je vključen posamezen bolnik. Bolniki se lahko odzivajo drugače, če vedo, da so vključeni v testno ali kontrolno skupino, hkrati pa tudi zdravniki lahko hote ali nehote bolnike v testni skupini obravnavajo drugače od tistih v kontrolni skupini. Oboje je lahko vzrok za pristranskost. Najbolj zaželeno so zato dvojno slepe raziskave. Te pa včasih zaradi narave posega (npr. kirurški poseg) niso izvedljive. V takih primerih je smiselno, da razvrstitev bolnika v testno ali kontrolno skupino ostane prikrita primarnim raziskovalcem pri oceni izida posega.

### 4. Ali sta testna in kontrolna skupina primerljivi ob začetku raziskave?

Opis demografskih značilnosti bolnikov je običajno predstavljen v prvi preglednici objavljene klinične študije. Ker skoraj vedno obstajajo neki dejavniki, ki lahko vplivajo na izid zdravljenja, je pomembno, da so ti enakomerno porazdeljeni med testno in kontrolno skupino. Velika razlika v starosti ali pogostnosti neke sočasne bolezni med testno in kontrolno skupino je zopet lahko vzrok za pristranskost. Primerljivost testne in kontrolne skupine ni vedno zagotovljena z randomizacijo, zlasti pri manjših raziskavah.

### 5. Ali sta bili v raziskavi testna in kontrolna skupina obravnavani enako?

Pomembno je, da so bolniki v testni in kontrolni skupini obravnavani enako v vseh pogledih. Če so pregledi bolnikov v kontrolni skupini pogostejši kot v testni skupini, lahko to razkrije razvrstitev posameznega bolnika (raziskava ni slepa), hkrati pa imajo v tem primeru bolniki v kontrolni skupini tudi več priložnosti za poročanje o neželenih učinkih, kar je ponovno lahko vzrok za pristranskost.

## 6 Ocena učinka zdravljenja

V večini primerov so izidi kliničnih raziskav dihonomni (npr. smrt da/ne, srčno žilni dogodki da/ne,...). V tem primeru lahko primerjamo pogostnost izida v testni (ang. experimental event rate, EER) in kontrolni skupini (ang. control event rate, CER). CER torej predstavlja osnovno verjetnost izida, to

**Tabela 1:** Matematične formule za izračun učinka v kontroliranih kliničnih študijah in kohortnih študijah.

**Table 1:** Simple calculations used to analyse the results of controlled clinical trials and cohort studies.

Zdravljenje <i>Treatment</i>	Izid Outcome (Število bolnikov <i>Number of patients</i> )		
	Da Yes	Ne No	Skupaj Sum
Da (Testna skupina) <i>Yes (Test group)</i>	$n_{11}$	$n_{12}$	$n_{11} + n_{12}$
Ne (Kontrolna skupina) <i>No (Control group)</i>	$n_{21}$	$n_{22}$	$n_{21} + n_{22}$
Skupaj Sum	$n_{11} + n_{21}$	$n_{12} + n_{22}$	$n$
<b>Izračun učinka zdravljenja</b>			
Tveganje v kontrolni skupini <i>Control event rate</i>	$CER = n_{21} / (n_{21} + n_{22})$		
Tveganje v testni skupini <i>Experimental event rate</i>	$EER = n_{11} / (n_{11} + n_{12})$		
Absolutno zmanjšanje tveganja <i>Absolute risk reduction</i>	$ARR = CER - EER = n_{21} / (n_{21} + n_{22}) - n_{11} / (n_{11} + n_{12})$		
Relativno tveganje <i>Relative risk</i>	$RR = EER / CER = [n_{11} / (n_{11} + n_{12})] / [n_{21} / (n_{21} + n_{22})]$		
Relativno zmanjšanje tveganja <i>Relative risk reduction</i>	$RRR = (CER - EER) / CER = \frac{n_{21} / (n_{21} + n_{22}) - n_{11} / (n_{11} + n_{12})}{n_{21} / (n_{21} + n_{22})}$		
Potrebno število zdravljenih <i>Number needed to treat</i>	$NNT = 1 / ARR = \frac{1}{n_{21} / (n_{21} + n_{22}) - n_{11} / (n_{11} + n_{12})}$		

je tveganje, pri določenih pogojih vključitve in ne vključitve v raziskavo (Tabela 1). V naslednjem koraku primerjamo med seboj tveganje v testni in kontrolni skupini. Prva možnost je razlika med tveganjem v kontrolni in testni skupini, ki predstavlja absolutno zmanjšanje tveganja (ang. absolute risk reduction, ARR). Težava z razliko pa je v tem, da pri redkih pojavih ne pove veliko. Ker je v kliničnih raziskavah verjetnost izida običajno nizka, se za primerjavo tveganj zato pogosteje uporablja relativno tveganje (ang. relative risk, RR). RR seveda ni nič drugega kot razmerje dveh tveganj ( $RR = EER / CER$ ). Če je tveganje v obeh skupinah enako, je RR enak 1, sicer pa tem bolj daleč stran od 1, čim večja je razlika med skupinama. Včasih pa so rezultati predstavljeni z relativnim zmanjšanjem tveganja (ang. relative risk reduction, RRR) (Tabela 1).

Sedaj si zamislimo, da smo ravnokar odkrili, da imamo nek dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni (npr. povišano vrednost LDL holesterola). Obstaja zdravilo, ki zniža tveganje tega dejavnika, pogostnost neželenih učinkov pa je razmeroma majhna. Ali bi jemali to zdravilo, če je njegov učinek značilen v primerjavi s placebom v RCT in če:

1. Bolniki, ki so dobivali to zdravilo 5 let so imeli 34% manj srčnih infarktov, kot bolniki, ki so dobivali placebo. Ali:
2. 2,7% bolnikov, ki so dobivali to zdravilo je imelo srčni infarkt, v primerjavi s 4,1% bolnikov, ki so dobivali placebo. Razlika v pogostnosti srčnega infarkta je torej 1,4%. Ali:
3. Če s tem zdravilom zdravimo 71 bolnikov, pri enem v petih letih preprečimo srčni infarkt. Seveda pri tem ne vemo vnaprej, kateri bolnik je to.

Kako ste se odločili sedaj ni pomembno, pomembno pa je, da ste se pri vseh treh scenarijih odločili enako. Sicer so vas prevarali s številkami. Vsi trije scenariji namreč opisujejo rezultate iste klinične raziskave na tri različne načine (7, 8).

Sedaj si pogledjmo rezultate te klinične raziskave (9) nekoliko podrobneje. Raziskava je trajala 5 let. Verjetnost srčnožilnega dogodka (tveganje) v skupini, ki je dobivala placebo, je bila 4,1%, v skupini, ki je dobivala gemfibrozil pa 2,7%. CER je torej 4,1%, EER pa 2,7%. Z enačbami iz Tabele 1 lahko izračunamo RR (66%) in RRR (34%). Kljub temu, da sta ti številki kar impresivni, saj nakazujeta na razmeroma velik učinek zdravljenja, bralcu ne posredujeta popolne informacije, če ta ne pozna osnovnega tveganja, to je CER. Samo z RR in RRR ne moremo ločiti velikega učinka zdravljenja od majhnega. Pri 100-krat manjših vrednostih CER (0,027%) in EER (0,041%) namreč dobimo enak RR in RRR. Ker je osnovno tveganje (CER) v tem primeru majhno ima dodatno znižanje tveganja v tem primeru zelo majhen klinični pomen. RR in RRR sta zato le malo uporabna v klinični praksi. Nasprotno, pa je v absolutnem zmanjšanju tveganja (ARR) zajeto tudi osnovno tveganje. V našem primeru je ARR 1,4%, kar lahko zdravnika prepriča v bistveno drugačno odločitev kot podatek, da je RR 66% ali RRR 34%. Večina med nami pa si vrednost ARR težko predstavlja. Pomembno je tudi, da razloge za naše odločitve znamo razložiti bolniku. V tem primeru si lahko pomagamo s potrebnim številom zdravljenih (ang. number needed to treat, NNT). NNT je enostavno inverzna vrednost ARR, v našem primeru je 71. Z gemfibrozilom moramo torej zdraviti 71 bolnikov s povišanim LDL- holesterolom, da v petih letih pri enem preprečimo srčnožilni dogodek.

Sedaj se moramo le še odločiti ali je NNT 71 dovolj majhen. To lahko naredimo v primerjavi z NNT drugih intervencij s podobnim trajanjem. V obzir pa moramo seveda vzeti tudi bolezen in resnost izida. Če smo na primer pripravljeni začeti enoletno zdravljenje pljučnega raka pri NNT 100, bomo pri isti vrednosti NNT antibiotičnega zdravljenja blage okužbe zgornjih dihal verjetno mnogo bolj zadržani, če zdravljenje skrajša simptomatično fazo bolezni za 1 do 2 dneva.

Na podoben način lahko ovrednotimo tudi neželene učinke zdravljenja. Izid je v tem primeru neželeni učinek. Ker je EER sedaj večji kot CER, ARR zamenjamo z ARI (absolutno povečanje tveganja, ang. absolute risk increase), RRR z RRI (ang. relative risk increase) NNT pa z NNH (ang. number needed to harm). NNH torej predstavlja število bolnikov, ki jih je potrebno zdraviti, da pride do enega neželenega učinka. Pomembna pa je še ena razlika. Neželene učinke zdravil pogosto raziskujemo s študijami primera s kontrolo. Ker verjetnosti pojava neželenega učinka v tem primeru ne moremo oceniti, rezultate običajno podamo kot razmerje obetov (ang. odds ratio). Relacija med razmerjem obetov in relativnim tveganjem je predstavljena drugje (10).

## 7 Natančnost ocene učinka zdravljenja

Ko izračunamo učinek zdravljenja (CER, EER, RRR, RR, ARR, ali NNT) ta predstavlja neko oceno teoretične prave vrednosti. Želimo si seveda, da bi bile naše ocene pravim vrednostim čim bližje. Natančnost ocene lahko podamo z intervalom zaupanja, običajno 95% (95% interval zaupanja, ang. 95% confidence interval, CI). Tega lahko interpretiramo kot območje znotraj katerega je prava vrednost s 95% verjetnostjo. Ožji kot je interval zaupanja, bolj natančna je naša ocena. Kljub temu, da v statistiki s P vrednostjo opredelimo značilnost (npr.  $P < 0,05$ ), pa z njo ne moremo opisati niti ocene velikosti učinka, niti njene natančnosti.

## 8 Namesto razpravljanja

Ocena praktične uporabnosti rezultatov klinične študije je pomemben korak k EBM, ki ga avtorji raziskav pogosto zanemarjajo, premajhno

pozornost pa ji namenjajo tudi uredniki revij v postopkih recenzije. Kot smo že omenili, prva preglednica v večini objavljenih kliničnih študij predstavlja demografske značilnosti bolnikov. Iz nje torej lahko bralec hitro oceni ali so rezultati prenosljivi na »realne« bolnike v klinični praksi. Pri generalizaciji rezultatov za klinično prakso pa ne smemo zgolj enostavno slediti kriterijem vključitve in nevključitve. Bolje se je vprašati ali se naš bolnik v čem tako razlikuje, da to ne omogoča uporabe izsledkov iz študije. Poleg ocene koristi in tveganja pa je pomembno vzeti v obzir tudi bolnikove osebne občutke, želje in nazore. Za nekatere namreč predstavlja vsakodnevno jemanje tablet preostanek življenja večje tveganje kot, če se sploh ne zdravi. Pri končni odločitvi o zdravljenju ima zato pomembno vlogo zdrav razum.

## 9 Literatura

1. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 3rd ed. London: BMJ Books; 2005.
2. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420-2425.
3. Čuk A. Na izsledkih temelječa medicina – I. Splošna načela. Zdrav Vestn 2003; 72: 695-699.
4. Čuk A. Na izsledkih temelječa medicina – II. Klinična uporaba in kritike. Zdrav Vestn 2004; 73: 19-23.
5. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ; Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? JAMA 1993; 270: 2598-2602.
6. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference. In: Rothman KJ, Greenland S, eds. Modern Epidemiology. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1998: 7-28.
7. Bucher HC, Weinbacher M, Gyr K. Influence of method of reporting study results on decision of physician to prescribe drugs to lower cholesterol concentration. BMJ 1994; 309: 761-4.
8. Hux JE, Naylor CD. Communicating the benefits of chronic preventive therapy: does the format of efficacy data determine patients' acceptance of treatment? Med Decis Making 1995; 15:152-157.
9. Heikki Frick M, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987; 317:1237-45.
10. Stare J. Relativno tveganje in razmerje obetov. Zdrav Vestn 1998; 67: 297-299.