

Miesto medicíny založenej na dôkazoch na rozhodovanie v klinickej praxi

J. Lacka

Súhrn

Medicína založená na dôkazoch (Evidence-Based Medicine – EBM) je systematický prístup k liečbe, ktorý prepája najlepšie dostupné vedecké dôkazy s klinickou skúsenosťou lekára a preferenciami a potrebami ošetrovaného pacienta. Dôkazy v medicíne majú hierarchizáciu a validitu pre klinickú prax. Za základ EBM považujeme výsledky klinických štúdií všetkých fáz. Nezastupiteľnú úlohu má fáza IV ako aj epidemiologické štúdie. Dôležitú úlohu majú tiež metaanalýzy, ktoré sú podkladom na vypracovanie odporúčaní odborných spoločností. Praktické zhrnutia analýz EBM sú voľne dostupné v jednotlivých databázových systémoch. EBM je jediná objektívna cesta k správnej liečbe pacienta.

Kľúčové slová

medicína založená na dôkazoch – úroveň dôkazov – stupeň odporúčania – klinické štúdie – metaanalýzy – odporúčania

Summary

The role of evidence-based medicine in clinical decision making. Evidence-Based Medicine is a systemic approach to therapy, connecting best scientific evidence with the physician's clinical experience and patient needs and preferences. Evidence in medicine has its hierarchy and validity for clinical practice. The results of clinical trials of all phases are considered as the base for EBM. Phase IV and epidemiologic studies play an irreplaceable role. Meta-analyses are another important source that is considered as the background for elaboration of guidelines of medical societies. Practical summaries are accessible for free in the respective database systems. EBM is the only way to the right treatment.

Keywords

evidence-based medicine – level of evidence – grade of recommendations – trials – metaanalysis – guidelines

Medicína založená na dôkazoch (Evidence-Based Medicine – EBM) je systematický prístup k liečbe, ktorý prepája najlepšie dostupné vedecké dôkazy s klinickou skúsenosťou lekára a preferenciami a potrebami ošetrovaného pacienta. EBM je moderný trend klinickej praxe, ktorý spočíva vo výbere spôsobu liečby pre konkrétneho pacienta na základe vedecky dokázaných medicínskych poznatkov, s prihliadnutím k jeho osobným, ale aj náboženským, tradičným, kultúrnym a sociálnym potrebám. Cieľom je uplatnenie nových vedeckých poznatkov do klinickej praxe a poskytovanie starostlivosti v súlade so slobodnou vôľou pacienta [1,2]. Ide o prístup k lekárskej praxi zameranej na optimalizáciu rozhodovania zdôraznením použitia dôkazov z dobre navrhnutého a dobre vykonaného výskumu. EBM podporuje používanie formálnych a explicitných metód na analýzu dôkazov a sprístupňuje ich pri

rozhodovaní. To znamená začleňovanie jednotlivých klinických skúseností s najlepšími dostupnými externými klinickými dôkazmi zo systematického výskumu [3].

Na účely rozhodovania na individuálnej úrovni bolo opísaných päť krokov EBM v praxi:

1. Preklad neistoty na zodpovedanú otázku a zahrnutie kritických otázok, návrh štúdie a úroveň dôkazov.
2. Systematické vyhľadávanie najlepších dostupných dôkazov.
3. Kritické posúdenie dôkazov o vnútornej platnosti, ktoré možno rozdeliť na aspekty týkajúce sa:
 - systematickej chyby v dôsledku zaujatosti pri výbere, zaujatosti získavania informácií,
 - kvantitatívne aspekty diagnostiky a liečby,
 - veľkosť efektu a aspekty týkajúce sa jeho presnosti,

- klinický význam výsledkov,
- externá platnosť alebo zovšeobecňovanie.

4. Uplatňovanie výsledkov v praxi.
5. Hodnotenie výkonnosti [4–6].

Systematické posudzovanie publikovaných výskumných štúdií je dôležitou súčasťou hodnotenia jednotlivých liečebných postupov. Jedným z najznámejších programov je Cochrane Collaboration. Autori poskytujú v prehľade podrobný a opakovateľný plán literárneho hľadania a hodnotenia dôkazov. Po prehodnotení všetkých najlepších dôkazov sa liečba kategorizuje ako 1. pravdepodobne prospešná, 2. pravdepodobne škodlivá alebo 3. dôkazy nepodporujúce ani prospech, ani ujmu. Systematické hodnotenia z randomizovaných štúdií publikuje na stránkach Cochrane Library. Vysoký impakt faktor (vyšší ako 6) odráža vysokú odbornú úroveň vedeckej práce.

Výhodou Cochrane Library sú nielen rozsiahle metaanalýzy, ale aj krátke voľne stiahnuteľné praktické zhrnutia použiteľné v každodennej lekárskej praxi [7].

Klasifikačný systém na posúdenie kvality dôkazov uvádza aj Pracovná skupina pre preventívne služby USA (USPSTF):

- Úroveň I – dôkazy získané z najmenej jednej správne navrhovanej randomizovanej kontrolovanej štúdie.
- Úroveň II-1 – dôkazy získané z dobre navrhnutých kontrolovaných štúdií bez randomizácie.
- Úroveň II-2 – dôkaz získaný z dobre navrhnutých kohort alebo prípadových kontrol analytických štúdií, najlepšie z viac ako jedného centra alebo výskumnej skupiny.
- Úroveň II-3 – dôkaz získaný z viacerých návrhov časových radov s intervenciou alebo bez nej. Aj dramatické výsledky v nekontrolovaných štúdiách by sa mohli považovať za takéto dôkazy.
- Úroveň III – názory rešpektovaných autorit na základe klinických skúseností, opisných štúdií alebo správ odborných výborov [8].

Ďalším systémom na klasifikáciu dôkazov sú Oxfordské (UK) CEBM úrovne dôkazov. Väčšina dôkazových systémov hodnotí dôkazy o liečbe a prevencii, ale nie pre diagnostické testy, prognostické ukazovatele alebo poškodenie [9].

KATEGÓRIE ODPORÚČANÍ

Pracovná skupina USA pre prevenčné služby klasifikuje rovnováhu rizika v porovnaní s prínosom služby a úrovne dôkazov, na ktorých sú tieto informácie založené podľa jednotlivých úrovní:

- Úroveň A – prínos liečby výrazne prevažuje nad potenciálnymi rizikami.
- Úroveň B – prínos liečby prevažuje nad potenciálnymi rizikami.
- Úroveň C – liečba poskytuje výhody, ale rovnováha medzi prínosmi a rizikami je príliš blízko na vypracovanie všeobecných odporúčaní.
- Úroveň D – riziká liečby prevažujú nad potenciálnymi prínosmi.
- Úroveň I – chýbajú vedecké dôkazy, majú nízku kvalitu alebo sú v roz-

pore, nedá sa ohodnotiť pomer rizika a prospechu.

Pri stupni dôkazu A a B by mali spôsobilého pacienta informovať o možnosti liečby. Pri dôkaze C lekári nemusia službu ponúkať, pokiaľ neexistujú zväzenia zo strany jedinca. Pri dôkaze D lekári by nemali rutinne ponúkať liečbu pre asymptomatických pacientov. Pri dôkaze I lekári by mali pacientom pomôcť pochopiť neistotu ohľadom danej konkrétnej liečby [10].

Systém hodnotenia GRADE hodnotí viac rozmerov ako len kvalitu lekárskeho výskumu. GRADE definuje „kvalitu dôkazov“ a „silu odporúčaní“ na základe kvality ako dva odlišné pojmy, ktoré sú navzájom bežne zamieňané [11]. Systematické recenzie môžu zahŕňať randomizované kontrolované štúdie s nízkym rizikom skreslenia alebo pozorovacie štúdie s vysokým rizikom skreslenia. V prípade randomizovaných kontrolovaných štúdií je kvalita dôkazov vysoká, ale môže byť znížená rizikom skreslenia, nepresnosťou, nepriamosťou, nekonzistentnosťou, skreslením v publikácii [11].

V prípade pozorovacích štúdií kvalita dôkazov môže byť nižšia, ale môže byť vylepšená v troch oblastiach okrem toho, že podlieha zníženiu ratingu:

- Silný účinok – nastáva vtedy, keď metodologicky silné štúdie ukazujú, že pozorovaný účinok je taký veľký, že pravdepodobnosť úplnej zmeny je takmer nepravdepodobná.
- Hodnoverná premenná, ktorá by mohla zmeniť výsledok. Pre prípad, ak sa vyskytne premenná, ktorá by mohla ovplyvniť výsledok. Aj napriek prítomnosti vplyvu premennej na pozorovaný účinok, odhad účinku stále vykazuje významný účinok.
- Reakcia na zvýšenie dávky – nastáva vtedy, keď sa účinok intervencie stane účinnejším pri zvyšovaní dávky. To naznačuje, že ďalší nárast pravdepodobne prinesie väčší účinok [12].

Význam úrovní kvality dôkazov podľa GRADE:

- Dôkazy vysokej kvality – vysoká istota, že odhad je veľmi blízko k skutočnosti.

Je veľmi nízka pravdepodobnosť toho, že ďalší výskum môže zmeniť predložené závery.

- Priemerné dôkazy o kvalite – predložený odhad je blízky skutočnej hodnote, ale je tiež možné, že sa môže podstatne líšiť. Ďalší výskum môže úplne zmeniť závery.
- Dôkazy nízkej kvality – bez presvedčenia o odhadovanom účinku a skutočná hodnota môže byť podstatne odlišná. Ďalší výskum pravdepodobne môže úplne zmeniť predložené závery.
- Dôkazy veľmi nízkej kvality – nie je žiadna istota v odhade a je pravdepodobné, že skutočná hodnota je podstatne odlišná. Nový výskum môže s najväčšou pravdepodobnosťou úplne zmeniť predložené závery [12].

Je však možné navrhnúť silné alebo slabé odporúčania na základe ďalších kritérií. Niektoré dôležité kritériá sú:

- Rovnováha medzi žiaducimi a nežiaducimi účinkami (bez zohľadnenia nákladov).
- Kvalita dôkazov.
- Hodnoty a preferencie.
- Náklady (využitie zdrojov) [12].

Aj napriek rozdielom medzi systémami účel je rovnaký: usmerniť používateľov výsledkov klinického výskumu na tie štúdie, ktoré sú pravdepodobne najviac platné. Avšak jednotlivé štúdie stále vyžadujú dôkladné kritické posúdenie.

KVALITA KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ

Medicína založená na dôkazoch sa pokúša objektívne vyhodnotiť kvalitu klinického výskumu prostredníctvom kritického posúdenia techník, ktoré skúšajúci uviedli vo svojich publikáciách.

- **Rozvaha pri plánovaní štúdie.** Vysokokvalitné štúdie majú jasne definované kritériá spôsobilosti a majú minimálne chýbajúce údaje.
- **Úvahy o všeobecnosti.** Štúdie môžu byť uplatniteľné iba na úzko definované populácie pacientov a nemali by byť zovšeobecnené na iné klinické kontexty.

- **Následná kontrola.** Dostatočný čas na dosiahnutie definovaných výsledkov môže ovplyvniť budúce výsledky štúdie a štatistickú významnosť štúdie pri zisťovaní rozdielov medzi liečbou a kontrolnou skupinou.
- **Sila.** Matematický výpočet môže určiť, či počet pacientov postačuje na zistenie rozdielu medzi liečenými skupinami. Negatívna štúdia môže odrážať nedostatok prínosov alebo jednoducho nedostatočný počet pacientov na zistenie rozdielu.

Výsledky klinických štúdií môžeme považovať za základ EBM. Jednotlivé typy štúdií sú charakterizované nasledne:

1. Kazuistiky (jednotlivé prípady). Popisujú históriu vzniku a priebehu ochorenia u jednotlivého či niekoľko málo pacientov. Tento typ štúdie je však bez akejkoľvek relevancie v rámci EBM. Dôležitosť kazuistiky spočíva v tom, že definuje problém. Jej zásadný prínos je výučbový a poučný. Kazuistiky majú nezastupiteľné miesto, zvlášť ak sú prezentované skúseným klinickým lekárom.
2. Prierezové štúdie. Zbierajú údaje o pacientoch v jeden okamžik, ale môže sa jednať o údaje z rôznych časových období, napr. z dokumentácie pacientov. Tieto štúdie majú malú priekaznú hodnotu.
3. Štúdie prípadov a kontrol (retrospektívne štúdie). Pacienti s určitou chorobou sú porovnávaní s inou skupinou (väčšinou so zdravou populáciou). Ku skupine, v ktorej sa vyskytlo napr. určité ochorenie s predpokladanou etiológiou, je priradená kontrolná skupina, ktorá ma rovnaké charakteristiky s výnimkou daného ochorenia. U oboch skupín je skúmaná história (napr. analýzou zdravotných záznamov) s ohľadom na to, či boli alebo neboli vystavení určitému faktoru.
4. Kohortové štúdie (prospektívne štúdie). Skúmajú dve skupiny pacientov, ktoré sú vystavené určitému činiteľu (napr. liek, expozícia škodlivin), aby sa porovnal dopad daného činiteľa. Obe skupiny sú sledované určité obdobie.

5. Randomizované kontrolované štúdie. Sledujú javy v dvoch skupinách pacientov, ktorí sú náhodne (bez možnosti subjektívnych vplyvov) vybrané do jednej zo skupín s liečbou alebo bez liečby. Odpovedajú objektívne na otázky typu: Je nová liečba lepšia ako placebo, alebo ako používaná štandardná liečba? Účastníci sú náhodne (metódou náhodných čísiel) pridelení do skupiny na intervenciu (napr. podanie určitého lieku) alebo do kontrolnej skupiny (napr. chirurgická liečba). Z dôvodov rozdielnosti v použitej intervencii v jednotlivých skupinách sa niekedy nedá zaistiť zaslepenie štúdie.
6. Randomizované dvojité slepé kontrolované štúdie. Skúmajú dve skupiny pacientov, ktorí sú bez subjektívneho vplyvu vybraní do dvoch alebo viacerých skupín. Skúšajúci ani testovaný subjekt nevie, do ktorej skupiny je daný pacient zaradený (dvojito slepá štúdia). Účastníci štúdie sú náhodne pridelení do skupiny na liečebnú intervenciu alebo do kontrolnej skupiny. S rozdelením do skupín nie sú oboznámení ani pacienti a ani lekári. Aj tieto štúdie majú nedostatky. Je možnosť systémových chýb (bias), nedostatočnej doby sledovania u pomaly prebiehajúcich ochoreniach, pohyb pacientov medzi skupinami, ak sa pacient rozhodne pre aktívnu liečbu.

Syntézy (metaanalýzy). Syntézy sú tvorené spracovaním všetkých dostupných originálnych štúdií. Príkladom metaanalýz môžu byť odporúčané postupy (evidence based guidelines), na ktorých vzniku sa podieľajú odborné spoločnosti. Ide o vysokokvalitné zdroje informácií o určitej téme alebo klinickej otázke. Systematické prehľady vznikajú v metodicky presne definovanom a reprodukovateľnom procese, kde sú okrem iného starostlivo a dôkladne vybrané publikované, ale aj nepublikované primárne vedecké dokumenty s kritickým posúdením ich validity. Definícií metaanalýz zodpovedajú prehľadné články (review articles).

Synopsa. Synopsa je považovaná za najpraktickejší súbor informácií pre lekára v klinickej praxi, ktorý je pri rozhodovaní často časovo limitovaný. Základom ich vzniku sú jednotlivé originálne štúdie alebo systematické prehľady (metaanalýzy). Synopsy sú stručné a prehľadné súhrny, zvyčajne jednostránkový abstrakt s komentárom, sú štruktúrované a mávajú tabuľkovú formu. Príkladom synopsí sú v podstate odporúčané postupy EAU (<http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>).

Systémy. Ide o súhrny vzniknuté na podklade synopsí existujúcich v určitej klinickej oblasti. Ich cieľom je poskytnúť lekárovi dostatočné množstvo informácií potrebných pre klinické rozhodovanie [13,14]. Medzi vydarené systémy patrí napríklad UpToDate, Clinical evidence (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>).

Výsledky epidemiologickej analýzy významne prispievajú k novovznikajúcim rámcom zdravotného manažmentu, ktorý je založený na populácii. Epidemiologické štúdie môžu preukázať, že činiteľ mohol spôsobiť, ale nie že spôsobil, účinok v konkrétnom prípade. Presnosť v epidemiologických premenných je miera náhodnej chyby. Intervaly spoľahlivosti sa vypočítajú na preukázanie presnosti odhadov relatívneho rizika. Čím je interval spoľahlivosti menší, tým presnejší je odhad relatívneho rizika. V práve USA samotná epidemiologická štúdia nemôže dokázať, že vo všeobecnosti príčinná asociácia neexistuje. Naopak v niektorých prípadoch môžu (a v niektorých určitých okolnostiach) americké súdy prijať odôvodnenie záveru existujúcej príčinnej asociácie založenej na bilancii pravdepodobnosti [15].

FÁZA IV KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ

Klinické štúdie potrebné na zaregistrovanie lieku majú svoje obmedzenia, ako je relatívne krátky čas trvania štúdií, chýbanie dlhodobějších následných kontrol, vybraná skupina pacientov so špecifickou manifestáciou ochorenia. Fáza IV sa uskutočňuje po registrá-

Tab. 1. Ciele klinických štúdií fázy IV.

definovanie nových indikácií
 rozšírenie bezpečnostného profilu
 vyhodnotenie nákladovosti na liečbu
 získanie nových informácií
 vzdelávanie skúšajúcich
 splnenie požiadavky štátnych autorít

cii lieku. To znamená, že lieky sa dostanú do reálneho používania pacientmi. Úlohou IV. fázy je overiť účinok lieku a jeho nežiaduce účinky v reálnom živote, na širokom spektre pacientov. V tejto fáze môžu byť zistené nové kontraindikácie, ktoré neboli zjavné počas klinického skúšania v II. a III. fáze. Orgány štátnej správy regulujúce schvaľovanie liekov v niektorých prípadoch vyžadujú štúdie fázy IV ako súčasť povolenia na schválenie lieku. Tieto informácie sú nutné na doplnenie informácií o lieku, inokedy je príčinou vysoká preskripcia lieku mimo schválených indikácií [16]. Ciele fázy klinických štúdií sú uvedené v tab. 1.

Typy klinických štúdií fázy IV

Každý z typov klinických štúdií má špecifický dôvod na vykonanie a získavajú sa odpovede na rozličné otázky dotýkajúce sa určitého cieľa. Typy štúdií fázy IV sú uvedené v tab. 2. Fáza IV klinických štúdií je schvaľovaná etickými komisiami, plán štúdie je zverejnený na www.clinicaltrials.com. Získané výsledky sa zahŕňujú do periodického rozboru bezpečnosti lieku.

Postmarketingové pozorovacie štúdie. Tieto štúdie majú niekedy názov ako farmakoepidemiologické štúdie. Skúšajúci sledujú výskyt nežiaducich účinkov, zvlášť neočakávaných, na veľmi veľkých skupinách pacientov. Ide o oveľa širšiu skupinu pacientov, na akej bol získaný súhlas na registráciu liekov.

Protokoly skúšajúcich. Ide o klinické skúšanie iniciované odborníkom, ktorý požiadava farmaceutickú spoločnosť o podporu výskumu. Zvyčajne ide o štúdiu na získanie schválenia novej indikácie mimo súčasného schválenia.

Tab. 2. Typy klinických štúdií.

postmarketingové pozorovacie štúdie
 protokoly skúšajúcich
 farmakoeconomické hodnotenie
 štúdie o používaní liekov

Farmakoeconomické hodnotenie.

Tieto štúdie skúmajú vplyv lieku na zdravie pacienta a cenu, teda pomer ceny a prínosu liečby. V niektorých krajinách sú potrebné na schválenie úhrady lieku zo zdravotného poistenia. Na správne vykonanie farmakoeconomického štúdie sú zverejnené odporúčania, ktoré zohľadňujú zdravotné, sociálne a ekonomické ukazovatele jednotlivých krajín.

Štúdie o používaní liekov. Tento typ štúdií sleduje bezpečnosť a účinnosť schváleného lieku v bežnej klinickej praxi [17].

ŠTÚDIE KARDIOVASKULÁRNEJ BEZPEČNOSTI.

Poradný výbor FDA (The Food and Drug Administration) vydal pre endokrinologické a metabolické lieky usmernenie k hodnoteniu rizika, kedy sa bude počas vývoja sledovať kardiovaskulárne (KV) riziko. Nové antidiabetikum musí preukázať, že liečba nebude mať za následok neprijateľné zvýšenie KV rizika. Zadávatel štúdie sa bude venovať kľúčovým otázkam bezpečnosti. Do štúdií majú byť zaradení pacienti s vyšším rizikom KV príhod, pacienti s pokročilou formou KV ochorenia, starší pacienti, pacienti s poškodenými obličkami. Trvanie štúdie sa odporúča dlhšie ako 2 roky. Horná hranica 95% CI pre HR pre závažné KV príhody by mala byť menšia ako 1,3 [18].

OBMEDZENIA A KRITIKA EBM

Výskum môže byť ovplyvnený skresleniami, ako je skreslenosť publikácie a konflikt záujmov. Napríklad štúdie s konfliktami z dôvodu financovania priemyslom majú väčšiu šancu uprednostňovať ich liek. Existuje oneskorenie medzi tým, kedy sa randomizovaná

kontrolovaná štúdia (RCT) uskutočnila a kedy sa publikujú výsledky. Medzi publikovanými výsledkami a ich správnym použitím je oneskorenie. Znížená úroveň vnímania, keď chýba alebo je obmedzený mentálny rámec, do ktorého môžu byť vložené nové informácie [19,20].

Hoci medicína založená na dôkazoch sa považuje za zlatý štandard klinickej praxe, existujú viaceré obmedzenia a kritika jej použitia. Jedna z námietok je, že ide o:

- a) univerzálne obmedzenia praxe medicíny;
- b) obmedzenia, ktoré sú jedinečné pre medicínu založenú na dôkazoch;
- c) nesprávne pochopenie medicíny založenej na dôkazoch;
- d) definícia dôkazu príliš hraniční;
- e) obmedzenie v oblasti prospešnosti, keď sa aplikuje na jednotlivých pacientov;
- f) znižuje autonómiu pri vzťahu lekár/pacient [21].

Teoretický ideál EBM je, že každá špecifická klinická otázka (ktorých sú stovky a tisíce) by mala byť zodpovedaná metaanalýzou a systematickým hodnotením viacnásobných RCT. Obmedzenie je, že výskum (najmä samotné RCT) je nákladný. Preto bude vždy oveľa väčší dopyt po EBM než ponuka. Klinické otázky je potrebné vytriediť a racionálne využívať obmedzené zdroje. Výskum produkovaný EBM, ako napríklad z RCT, nemusí byť relevantný pre všetky situácie v liečbe. Výskum sa zameriava na špecifickú populáciu, ale jednotlivé osoby sa môžu podstatne líšiť od populačných noriem. Niektoré segmenty populácie boli historicky nedostatočne skúmané (rasové menšiny, osoby s ochoreniami), dôkazy z RCT by nemali byť pre tieto populácie zovšeobecnené. Súčasná bilancia dôkazov pre liečbu a proti nej sa neustále mení a je nemožné sa dozvedieť o každej zmene. Dokonca aj keď dôkazy jednoznačne odporujú liečbe, zvyčajne trvá 10 rokov, kým sa prijímú iné liečby, alebo významné zmeny môžu vyžadovať generačné zmeny [23].

ZÁVER

Napriek tomu, že sa EBM vzťahuje na skupiny pacientov, nemalo by to vylučovať, aby lekári používali svoju osobnú skúsenosť pri rozhodovaní o tom, ako liečiť každého individuálneho pacienta. Racionálny postoj k EBM znamená zlúčiť individuálne klinické skúsenosti s najlepšimi dostupnými externými klinickými dôkazmi zo systematického výskumu.

Literatúra

- Greenhalgh T. Jak pracovat s vědeckou publikací: základy medicíny založené na důkazu. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2003.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312(7023): 71–72.
- Evidence-based medicine working group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268(17): 2420–2425.
- Gray Muir JA. Evidence-based health care and public health. (3rd ed) Edinburgh, New York: Churchill Livingstone/Elsevier 2009.
- Cook DJ, Jaeschke R, Guyatt GH. Critical appraisal of therapeutic interventions in the intensive care unit: human monoclonal antibody treatment in sepsis. *Journal Club of the Hamilton Regional Critical Care Group. J Intensive Care Med* 1992; 7(6): 275–282.
- Rosenberg WM, Deeks J, Lusher A et al. Improving searching skills and evidence retrieval. *J R Coll Physicians Lond* 1998; 32(6): 557–563.
- Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S et al. Audit and feedback: effects on professional practice and health-care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (6): CD000259. doi: 10.1002/14651858.CD000259.pub3.
- Tonelli MR. In defense of expert opinion. *Acad Med* 1999; 74(11): 1187–1192.
- OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence. Available at: <http://www.cebm.net/ocebml-levels-of-evidence>.
- US Preventive Services Task Force (August 1989). Guide to Clinical Preventive Services: Report of the U.S. Preventive Services Task Force. DIANE Publishing. 24. Available at: http://books.google.com/books?id=eQGJHgl_dR8C&pg=PR24.
- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 401–406. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
- Schünemann H, Brożek J, Oxman A. (eds). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation 2009. Version 3.2. Available at: http://www.who.int/hiv/topics/mtct/grade_handbook.pdf.
- Papíková V. Strategie vyhledávání a důkazy podložených informací pro potřeby klinické praxe. *Ikaros* 2002; (6): 2. Dostupné na: <http://www.ikaros.cz/clanek.asp>.
- Běhounek P, Hora M, Klečka J. Medicína založená na důkazech. *Ces Urol* 2011; 15(1): 10–14.
- Šmerhovský Z, Göpfertová D, Febrová J. Medicína založená na důkazech z pohledu klinického epidemiologa. Praha: Karolinum 2007; 245.
- Suchý D, Hora M, Fínek J. Vývoj a klinické hodnocení nových léčiv. *Ces Urol* 2009; 13(2):141–148.
- Liang BC. The drug development process III: Phase IV Clinical trials. *Hospital Physician* 2002; 38(8): 42–44. Available at: http://t.turner-white.com/pdf/hp_nov02_process.pdf.
- Guidance for Industry Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2008. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>.
- Every-Palmer S, Howick J. How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. *J Eval Clin Pract* 2014; 20(6): 908–914. doi: 10.1111/jep.12147.
- Friedman LS, Richter ED. Relationship between conflicts of interest and research results. *J Gen Intern Med* 2004; 19(1): 51–56.
- Timmermans S, Mauck A. The promises and pitfalls of evidence-based medicine. *Health Aff (Millwood)* 2005; 24(1): 18–28.
- Cohen AM, Stavri PZ, Hersh WR. A categorization and analysis of the criticisms of Evidence-Based Medicine. *Int J Med Inform* 2004; 73(1): 35–43.
- Rogers WA. Evidence based medicine and justice: a framework for looking at the impact of EBM upon vulnerable or disadvantaged groups. *J Med Ethics* 2004; 30(2): 141–145.

MUDr. Jozef Lacka, PhD, MBA
Diabetologická ambulancia,
JAL s.r.o., Trnava
jozef.jal@gmail.com