



dr hab. Dagmara Hering

Absolwentka Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, specjalista w dziedzinie chorób wewnętrznych i hipertensjologii, związana z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym od 2002 roku, Baker IDI Heart and Diabetes Institute w Melbourne (Australia) od 2011 roku, University of Western Australia — Royal Perth Hospital od 2015 roku.

Podstawy

Evidence-Based Medicine

Wstęp. Co to jest *Evidence-Based Medicine* (EBM)?

Medycyna oparta na faktach, inaczej mówiąc medycyna oparta na dowodach naukowych, jest zbiorem najlepszych wiarygodnych aktualnych danych, które pozwalają precyzyjnie i dokładnie wykorzystać dostępne dowody naukowe w codziennej praktyce klinicznej. Termin EBM po raz pierwszy wprowadził Gordon Guyatt, profesor medycyny i epidemiologii klinicznej na McMaster University w Hamilton w Kanadzie w 1992 roku[1].

Jak należy rozumieć dowód naukowy?

To coś, co daje Ci podstawę, aby wierzyć w wiarygodność wyniku, co jest zrozumiałe i udowadnia coś. Dowód może potwierdzać lub zaprzeczać badanej hipotezie.

Dowody naukowe będące fundamentem EBM pochodzą z badań eksperymentalnych (głównie modeli zwierzęcych) oraz poszczególnych faz badań klinicznych. Pierwsza faza badania najczęściej obejmuje niewielką grupę zdrowych ochotników, u których ocenia się tolerancję i bezpieczeństwo danego leku lub interwencji. Drugiej fazie badania, która dotyczy oceny skuteczności danego leku w leczeniu określonego schorzenia oraz ustalenia dawki terapeutycznej, poddana jest grupa od kilkudziesięciu do kilkuset chorych. Celem trzeciej fazy badania jest potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa danego leku na większej populacji chorych (od kilkuset do kilku tysięcy), zawsze w badaniu wielośrodkowym. Czwarta faza obejmuje dodatkowe badania celem poszerzenia

wiedzy na temat stosowania leku we wskazaniach po zarejestrowaniu danego leku.

Do czego potrzebne są nam oczywiste i rzetelne dowody naukowe?

- Aby zastosować najlepszą dostępną metodę diagnostyczną.
- Aby wybrać najlepszy możliwy sposób terapii.
- Aby nasz wybór przyniósł choremu więcej korzyści niż szkody.

Twoje osobiste doświadczenie czy też intuicja nie wystarczą do ustalenia zasad dobrej praktyki klinicznej. Niektóre choroby występują rzadko. Zdarza się, że powstają nowe choroby.

Wiarygodne i rzetelne wnioski wymagają dobrze zaprojektowanych badań klinicznych oraz nierzadko wieloletnich obserwacji chorych po zakończeniu badania.

Źródła EBM

Medycyna oparta na faktach umożliwi nam, lekarzom, korzystać z najlepszej dostępnej wiedzy, którą gromadzi się na podstawie wyników opublikowanych badań naukowych, osiągalnych baz informacji medycznej, np. MedLine, EMBASE, Cochrane Database, podstaw biostatystyki, przeglądów systematycznych czy metaanaliz przeprowadzonych na dużych grupach populacyjnych. Na podstawie tych danych grono wielu różnych specjalistów i ekspertów w danej dziedzinie opracowuje m.in. wytyczne (tzw. *Guidelines*), konsensusy, stanowiska ekspertów.

Wytyczne to inaczej zalecenia kierowane do lekarzy oparte na właściwie przeprowadzonych badaniach zidentyfikowanych podczas wyczerpującego przeglądu piśmiennictwa, przy których opracowywaniu priorytetem są dane z randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych (*Randomized Controlled Trials, RCTs*) i ich metaanaliz. Wytyczne uwzględniają również wyniki badań obserwacyjnych i innych badań o odpowiednim statusie naukowym w odniesieniu do aspektów diagnostycznych. Przy stopniowaniu tzw. poziomu dowodów naukowych stosuje się tzw. klasy zaleceń (tabela 1) i poziom wiarygodności danych (tabela 2)[2].

Tab. 1. Klasy zaleceń (zmodyfikowany podział w oparciu o pozycję piśmiennictwa [2])

Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne i skuteczne	Jest zalecane/ jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się
Klasa IV	Dowody w odniesieniu do raportów lub opinii ekspertów, lub na podstawie klinicznego doświadczenia ekspertów danej dziedziny. Brak dowodów z bezpośrednich badań naukowych	Nie zaleca się

Tab. 2. Poziom wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych i rejestrów

Przy wyborze najbardziej właściwej terapii dla danego pacjenta, nieodłącznym aspektem jest wzbogacanie wyników dostępnych z badań naukowych o opinię ekspertów, własne doświadczenie i praktykę kliniczną. Wszystkie te elementy wzajemnie uczestniczą w procesie podejmowania decyzji w codziennej praktyce klinicznej według zasad EBM (rycina 1).

Rodzaje klinicznych badań naukowych postrzega się pod względem wiarygodności gromadzenia informacji w sposób następujący:

- metaanalizy badań z randomizacją (*metanalysis*)
- randomizowane kontrolowane badania kliniczne
- badania kohortowe (*cohort studies*)
- badania kliniczno-kontrolne (*case-controlled studies*)
- badania przekrojowe (*cross sectional studies*)
- opis przypadku (*case report*) lub serii przypadków (*case reports*).

↓
Wiarygodność maleje

Medycyna oparta na faktach powstała z połączenia **nauki** (*Research*) i **praktyki klinicznej** (*Practice*). Pozwala zastosować wiedzę uzyskaną z badań naukowych (tzw. dowód) przy podejmowaniu decyzji klinicznej, zarówno w diagnostyce chorób, jak i postępowaniu terapeutycznym w odniesieniu do konkretnego pacjenta.

Przy podejmowaniu decyzji klinicznej należy kierować się dowodami naukowymi, które zawierają **klasę zaleceń I** oraz **poziom wiarygodności A**.

Podstawowe pojęcia stosowane przy opisywaniu badań

Dla zrozumienia znaczenia wyników badań klinicznych, należy zapoznać się z tzw. językiem matematycznym lub językiem statystycznym używanym w publikacjach, metaanalizach i prezentacji danych. Poniżej podstawowe pojęcia, z którymi spotkasz się przy przeglądaniu badań.

Metaanaliza – ilościowa synteza wyników wszystkich wiarygodnych badań dotyczących tego samego pytania klinicznego (podobnie badana populacja, interwencja, punkty końcowe lub oceniane zmienne) za pomocą odpowiednich metod statystycznych.

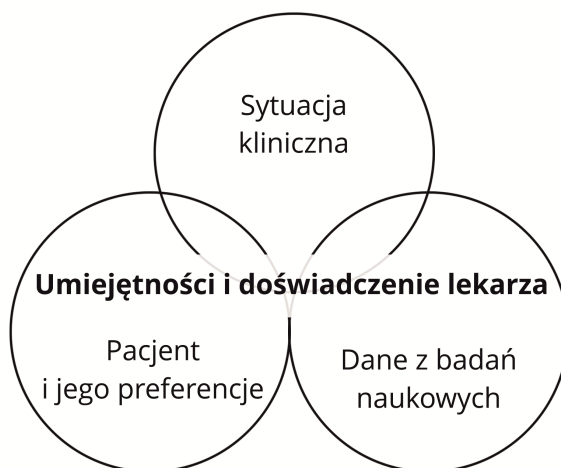
Przegląd systematyczny – jakościowy przegląd wszystkich badań dotyczących tego samego pytania klinicznego, zagadnienia (podobnie bada-

na populacja, interwencja i punkty końcowe). Może obejmować metaanalizę.

Randomizacja – proces polegający na losowym przydziale uczestników badania do grupy eksperymentalnej i grupy kontrolnej, którego celem jest uzyskanie grup podobnych pod względem wszystkich czynników rokowniczych z wyjątkiem stosowanej interwencji. Randomizacja powinna zostać przeprowadzona we właściwy sposób i utajona, tzn. badacz włączający pacjentów do badania nie może wiedzieć, do której grupy zostanie przydzielony dany pacjent.

Badania kohortowe – badanie obserwacyjne, w którym ocenia się prospektywnie wystąpienie określonego punktu końcowego w grupie osób/chorych narażonych i nienarażonych na dany czynnik lub interwencję, u których nie stwierdzono badanego punktu końcowego na początku obserwacji. Kohorta powinna być wyodrębniona z populacji ze względu na zachodzące jednocześnie dla całego zbioru wydarzenie (chorobę, czynnik) grupą, która jest jednorodna na podstawie statystycznych cech (np. chorzy z przewlekłą chorobą nerek).

Badania kliniczno-kontrolne – badanie obserwacyjne, w którym ocenia się retrospektywnie wykazanie związku między danym czynnikiem a wystąpieniem określonego punktu końcowego w grupie osób/chorych



Ryc. 1. Czynniki w procesie podejmowania decyzji w praktyce klinicznej

narażonych na dany czynnik lub interwencję, u których punkt końcowy już wystąpił, z ekspozycją w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej, u których punkt końcowy nie wystąpił.

Opis przypadku klinicznego – to pojedyncze doniesienie, które pozbawione jest grupy kontrolnej. Może sygnalizować istotny problem kliniczny, który stanie się przedmiotem dalszych zaawansowanych badań.

Hipoteza badawcza – tzw. domysł, przypuszczenie, które wymaga sprawdzenia, czyli weryfikacji poprzez odpowiednie badania stosowane w danej nauce. Propozycja odpowiedzi na zadane pytanie, wynikające z problemu badawczego, jest propozycją twierdzenia naukowego.

Bezwzględne zwiększenie ryzyka (ARI, *absolute risk increase*) – bezwzględna różnica pomiędzy ryzykiem w grupie eksperymentalnej i w grupie kontrolnej. Określa o ile zwiększyło się ryzyko wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego w wyniku ekspozycji na dany czynnik lub interwencję.

Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ARR, *absolute risk reduction*) – bezwzględna różnica pomiędzy ryzykiem w grupie kontrolnej i ryzykiem w grupie eksperymentalnej. Określa bezwzględną wielkość usuniętego ryzyka. Stosuje się w badaniach, w których ekspozycja na dany czynnik lub interwencję zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego.

Ryzyko względne (RR, *relative risk*) – w badaniach skuteczności i bezpieczeństwa interwencji (np. leków, zabiegów) jest to iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie eksperymentalnej, w której stosuje się ocenianą interwencję i tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Jest to część ryzyka podstawowego, jaka pozostała po interwencji. W badaniach związków przyczynowo-skutkowych (np. dotyczących rokowania) jest to iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie, w której występuje dany czynnik i tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej.

Względne zwiększenie ryzyka (RRI, *relative risk increase*) – część prawdopodobieństwa (ryzyka) wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego dodana w wyniku zastosowania określonej interwencji (leku lub zabiegu). Iloraz ryzyka dodanego (ARI) i ryzyka w grupie kontrolnej. Termin stosowany w badaniach, w których oceniana interwencja zwiększa praw-

dopodobieństwo wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego (np. powikłania leczenia).

Względne zmniejszenie ryzyka (RRR, *relative risk reduction*) – część prawdopodobieństwa (ryzyka) wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego usunięta w wyniku zastosowania określonej interwencji (np. leku lub zabiegu). Iloraz bezwzględnej różnicy ryzyka między grupą kontrolną i eksperymentalną (ARR) oraz ryzyka w grupie kontrolnej. Ryzyko pozostałe (RR) i ryzyko usunięte (RRR) dopełniają się do jedności ($RR + RRR = 1$).

Hazard względny (HR, *hazard ratio*) – pojęcie podobnie jak RR. Określa względne prawdopodobieństwo zajścia jakiegoś zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło (określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji).

Iloraz szans (OR, *odds ratio*) – iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie ekspozowanej na dany czynnik lub interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieekspozowanej (kontrolnej). Szansa to stosunek prawdopodobieństwa wystąpienia określonego stanu klinicznego do prawdopodobieństwa jego niewystąpienia w danej grupie.

Liczba konieczna do leczenia (NNT, *number needed to treat*) – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu. NNT wylicza się jako odwrotność ARR ($1/ARR$).

NNH (NNH, *number needed to harm*) – liczba pacjentów, których interwencja/leczenie przez określony czas prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego. NNH wylicza się jako odwrotność ARI ($1/ARI$).

Przedział ufności (CI, *confidence interval*) – określa stopień precyzji danego oszacowania. Zwykle podaje się 95% CI, czyli przedział, w którym z 95% pewnością znajduje się prawdziwa wartość danego parametru w badanej populacji. Im węższy przedział ufności, tym bardziej precyzyjne oszacowanie. Jeśli w przedziale ufności zawarte jest 0 dla różnicy ryzyka, a 1 dla ryzyka względnego albo ilorazu szans, jest to równoznaczne z brakiem istotności statystycznej danego wyniku ($p > 0,05$).

$p < 0,05$ – wartość prawdopodobieństwa wykluczająca znaczący wpływ przypadku (istotność, znamienność statystyczna).

Istotność statystyczna – oznacza maksymalne dopuszczalne prawdopodobieństwo popełnienia błędu I rodzaju. Najczęściej jest to wartość wyliczonego z testu statystycznego poziomu istotności p (*p-value*), który świadczy o wynikach istotnie statystycznych. Za taką wartość progową przyjmuję się $p=0,05$. Dla przykładu $p=0,027$ odpowiada 2,7% prawdopodobieństwu popełnienia błędu (inaczej mówiąc dane różnice są dziełem przypadku z prawdopodobieństwem równym w przybliżeniu 2,7%) i 97,3% prawdopodobieństwu, że uzyskane różnice nie są wynikiem przypadku, a rezultatem naszego badania.

Placebo – interwencja (substancja lub zabieg) pozbawiona bezpośredniego działania biologicznego, mająca stworzyć u pacjenta (i badaczy) wrażenie, że otrzymuje on leczenie.

Próba otwarta – badanie, w którym pacjenci i badacze znają przynależność do grupy eksperymentalnej albo kontrolnej.

Próba podwójnie ślepa – badanie, w którym ani sam pacjent, ani badacze nie wiedzą, jakiej interwencji (eksperymentalnej czy kontrolnej) jest on poddany. To określenie wymaga dokładniejszego sprecyzowania w metodyce badania, ponieważ o przynależności do grupy eksperymentalnej albo kontrolnej mogą nie wiedzieć również osoby kwalifikujące chorych do badania, zespół leczący oraz osoby analizujące wyniki.

Próba pojedynczo ślepa – badanie, w którym jedynie pacjenci nie wiedzą, jakiej interwencji (eksperymentalnej czy kontrolnej) są poddani.

Punkt końcowy (tzw. twardy punkt końcowy, *hard end point*) – zdefiniowana w badaniu zmiana w stanie zdrowia (np. zawał serca niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem, niewydolność nerek, zgon), która może wystąpić u osoby uczestniczącej w badaniu, której wystąpienie albo niewystąpienie może być związane z ekspozycją na określony czynnik lub interwencję. Na podstawie różnicy w częstości występowania punktów końcowych w badanych grupach porównuje się skuteczność i bezpieczeństwo różnych interwencji (np. leków lub zabiegów).

Interpretacja wyników

Dla utrwalenia i zobrazowania stosowanych pojęć poniżej przedstawiono dwa przykłady ułatwiające interpretację.

Przykład 1. Wieloośrodkowe podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne (*Multicenter double-blind randomized controlled trial*).

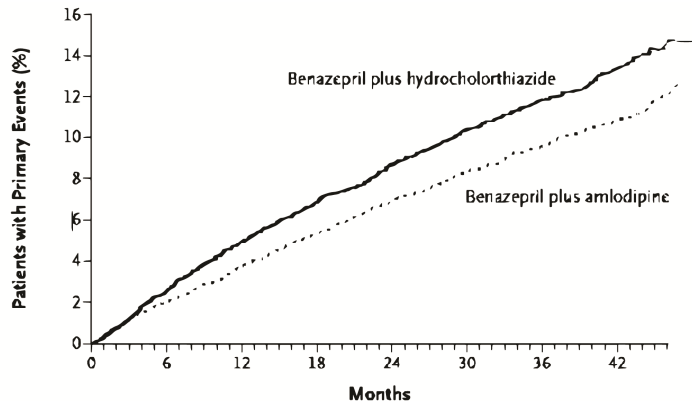
Hipoteza: Leczenie za pomocą połączenia inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, benazepril) z dihydropirydynowym blokerem kanału wapniowego (amlodypina) jest bardziej efektywne w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych niż leczenie za pomocą ACEI plus diuretyk tiazydowy[3].

Ilość badanych chorych w grupie I – Benazepril plus amlodypina (n=5744).

Ilość badanych chorych w grupie II – Benazepril plus diuretyk tiazydowy (n=5762).

Grupa I – 552 zdarzeń sercowych (na 5744 badanych chorych), ryzyko wystąpienia zdarzenia 9,6%.

Grupa II – 679 zdarzeń sercowych (w grupie 5762 chorych), ryzyko wystąpienia zdarzenia 11,8%.



No. at Risk

Benazepril plus amlodipine	5512	5317	5141	4959	4739	2826	1447
Benazepril plus hydrochlorothiazide	5483	5274	5082	4892	4655	2749	1390

Ryc. 2. Krzywa Kaplan-Meier dla czasu, jaki upłynął do wystąpienia pierwszego złożonego punktu końcowego

Ryzyko względne (RR) = $9,6\%/11,8\% = 0,81$ (81%) lub Iloraz ryzyka (Iloraz szans, OR; Hazard względny, HR) = $9,6/11,8 = 0,81$.

Względne zmniejszenie ryzyka (RRR) = $1-RR = 100-81=19\%$.

Bezwzględna zmniejszenie ryzyka (ARR) = $11,8\%-9,6\% = 2,2\%$.

Liczba chorych konieczna dla leczenia (NNT), aby zapobiec jednemu zdarzeniu = $1/ARR = 1/0,022=45$.

Przedział ufności: (95% CI: 0,72-0,90; $P < 0,001$).

- Jeśli ilość zdarzeń w grupie interwencyjnej rzadziej występuje niż w grupie kontrolnej, RR, OR, HR i CI, powinien **wynosić poniżej 1**.
- Jeśli ilość zdarzeń jest mniejsza w grupie kontrolnej, wartości te **będą powyżej 1**.

Przykład 2. Metaanaliza – łączenie prób klinicznych.

Hipoteza: Leczenie za pomocą ACEI (osobno jako całej grupy lekowej) i grupy ARB (antagonisty receptora angiotensyny II) na śmiertelność całkowitą w nadciśnieniu tętniczym [4].

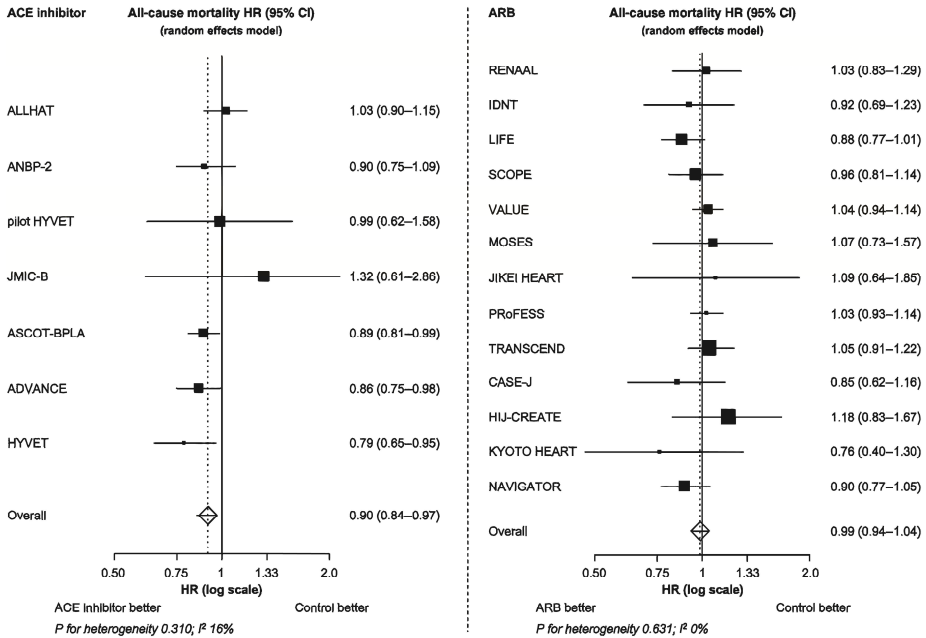
Ta metaanaliza zawiera łącznie 20 badań klinicznych, z czego 7 dotyczy wpływu leczenia za pomocą ACEI (lewa strona diagramu), pozostałe 13 badań klinicznych leczenia za pomocą ARB (prawa strona diagramu), które dotyczą tego samego zagadnienia klinicznego (wpływ każdej z grup lekowych jako oddzielnej na śmiertelność ogólną). W pierwszej kolumnie takiego wykresu podane są badania objęte analizą. Wynik każdego z poszczególnych badań jest przedstawiony jako punkt na odcinku, przedziału ufności (95% CI). Każdy punkt na lewo od pionowej linii (tzn. wartość $HR < 1$) oznacza przewagę interwencji (w tym przypadku leczenia ACEI lub ARB), na prawo brak efektu leczenia ($HR > 1$). Przecięcie się odcinków wyznaczających przedziały ufności z pionową linią braku różnicy jest równoznaczne z brakiem istotności statystycznej. Najniższy punkt – romb – przedstawia zbiorczy iloraz szans, który jest wynikiem zbiorczej analizy wszystkich badań. Im mniejszy przedział ufności (CI), tym bardziej precyzyjne jest oszacowanie.

W badaniach z ACEI – największą redukcję śmiertelności wykazano w badaniach: ASCOT-BPLA, ADVANCE i HYVET. Nie stwierdzono różnic

pomiędzy badanymi ACEI w obrębie danej klasy w poszczególnych badaniach na śmiertelność ogólną (p dla różnorodności 0,310; I^2 : 16%). Podobnie, nie wykazano różnic pomiędzy badanymi ARB w obrębie klasy w analizowanych badaniach na śmiertelność ogólną (p -value dla różnorodności 0,631; I^2 : 0%).

Leczenie za pomocą ACEI wiązało się z 10% redukcją śmiertelności całkowitej (HR: 0,90; 95% CI: 0,84-0,97; $P=0.004$), podczas gdy leczenie ARB nie wpłynęło istotnie na śmiertelność ogólną (HR: 0,99; 95% CI: 0,94-1,04; $P=0,683$).

Przy czytaniu metaanalizy należy zwrócić uwagę czy wyniki badań zostały przedstawione w sposób wiarygodny i czy precyzyjnie została określona grupa chorych oraz dana interwencja (skuteczność leku lub zabiegu). Badania wchodzące w skład metaanalizy powinny być oryginalne pod względem ich wiarygodności (np. czy metaanaliza objęła wszystkie badania randomizowane z grupą kontrolną), porównywalne pod względem grup populacyjnych lub jednostki chorobowej, stosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych (inaczej mówiąc czy badania oryginalne objęte metaanalizą były podobnie zaprojektowane). Nawet najlepiej przeprowadzona metaanaliza może okazać się wątpliwa, jeśli



Ryc. 3. Wpływ leczenia za pomocą ACEI (7 badań klinicznych) i ARB (13 badań klinicznych) na śmiertelność ogólną

można podważyć wiarygodność oryginalnych badań, które zostały do niej włączone lub też zostały pominięte badania istotne z danej dziedziny prezentujące odmienne (czasami negatywne) wyniki. Ponadto przeglądając badania randomizowane ważny jest sposób randomizacji uczestników do badania oraz charakterystyka osób/chorych włączonych do badania, gdyż te czynniki istotnie wpływają na wiarygodność danego badania oryginalnego.

Czytając metaanalizę istotnym elementem jest zwrócenie uwagi czy zostały rozważone i opisane wszystkie istotne działania niepożądane (tzw. skutki uboczne) danej interwencji, zabiegu czy też tolerancji leku terapeutycznego. Szczegółowa informacja na temat poszczególnych punktów końcowych, rozpatrzenie wszystkich danych przemawiających na korzyść danego badania i ewentualnych wątpliwości odgrywają istotną rolę w procesie formułowania wytycznych i podejmowania decyzji w określonej sytuacji klinicznej.

Ograniczenia EBM

Medycyna oparta na faktach jest uważana za złoty standard współczesnej praktyki klinicznej. Istnieją pewne ograniczenia czy zastrzeżenia wobec EBM, wśród których można wymienić:

- EBM gromadzi dowody naukowe w sposób ilościowy, głównie na podstawie randomizowanych kontrolowanych badań, które nie uwzględniają wszystkich sytuacji klinicznych i nie odpowiadają praktyce dnia codziennego;
- badania randomizowane wymagają dużo czasu i nakładów finansowych, mogą dotyczyć jedynie wybranych zagadnień i aspektów naukowych, które pozostają w kręgu zainteresowania sponsora;
- badania kliniczne wpływają na rozwój przemysłu medycznego;
- istnieje czasowe opóźnienie pomiędzy przeprowadzeniem badania randomizowanego a opublikowaniem wyników;
- badania są ograniczone do wybranych grup etnicznych czy towarzyszących schorzeń, stąd wyniki randomizowanych badań klinicznych nie zawsze mogą być uogólniane;
- metaanalizy zawierają dane poddane wcześniejszej selekcji;

- wyniki opublikowanych badań mogą nie być reprezentatywne w odniesieniu do wszystkich zakończonych badań dotyczących tego samego zagadnienia lub współistniejących chorób i czynników;
- brak prostych narzędzi czy struktur, które uniemożliwiają zaktualizowanie wiedzy i ograniczają rozwój EBM.

Medycyna oparta na faktach nie powinna pomijać klinicznego doświadczenia lekarza. Praktyczna medycyna oparta na faktach oznacza zintegrowanie wiedzy i umiejętności klinicysty z najlepszymi aktualnymi wiarygodnymi dowodami pochodzącymi z systematycznych badań naukowych [5].

Bibliografia

1. Evidence-Based Medicine Working Group. *Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine*. JAMA 1992; 268:2420-5.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281-357.
3. Jamerson K., Weber M. A., Bakris G. L., Dahlof B., Pitt B., Shi V., et al. *Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients*. *N Engl J Med* 2008; 359:2417-28.
4. van Vark LC, Bertrand M., Akkerhuis K. M., Brugts J. J., Fox K., Mourad J. J., et al. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients*. *Eur Heart J* 2012; 33:2088-97.
5. Sackett D. L., Rosenberg W. M., Gray J. A., Haynes R. B., Richardson W. S. *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*. *BMJ* 1996; 312:71-2.