

Доказательная медицина

Дизайн медицинских исследований

**Пивина Л.М, к.м.н., ассистент
кафедры внутренних болезней № 2**

Современная медицинская практика требует от врача, чтобы диагностика заболеваний, назначение эффективного лечения, минимизация неблагоприятных последствий вмешательств и составление индивидуального прогноза для больного основывались **только на самой надежной информации.**

Предшествующие события

- Уменьшение младенческой смертности и быстрый рост населения
- Изменение структуры заболеваемости с острых заболеваний к преобладанию хронических
- Изменение этиологической природы заболеваний – с инфекционных агентов на поведенческие факторы
- Бурное развитие медицинской науки и рост медицинских технологий
- Развитие систем социального страхования

Что означает доказательная медицина?

- “...добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для принятия решений в оказании помощи конкретному пациенту.”

- (Sackett D., Richardson W., Rosenberg W., Haynes R. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. *Churchill Livingstone*, 1997.)

Концепция доказательной медицины

- **Цель концепции доказательной медицины – дать врачам возможность найти и использовать при принятии клинических решений научно обоснованные факты, полученные в ходе корректно проведенных клинических исследований, повысить точность прогноза исходов врачебных вмешательств.**

Концепция базируется на двух основных идеях:

- **Каждое клиническое решение врача должно приниматься с учетом научных данных**
- **Вес каждого факта тем больше, чем строже методика научного исследования, в ходе которого он был получен.**

Пальцев М.А. 2006г

Когда появилась доказательная медицина?

- 1940 г - Первые рандомизированные исследования (использование стрептомицина при туберкулезе)
- 1960 г - трагедия, связанная с талидомидом
- 1962 г - Комитет США по контролю за медикаментами и продуктами питания ввел правила, требующие проведения контролируемых исследований новых препаратов
- 1971 г - Кокран поднял вопрос о недостаточности научных доказательств
- 1980-90 гг – Привлечение внимания к необходимости включения систематических обзоров в клинические руководства
- 1994 г. - первый Cochrane colloquium в Оксфорде
- 1994 г. - термин EBM
- 1996 г. - большинство Британских докторов уже знают термин EBM
- 1996 г. - британский министр здравоохранения заявил, что его главная задача состоит в том, чтобы продвигать концепцию EBM
- 1996 г. - термин EBM в заголовках ведущих британских газет
- 1999 г. - BMJ издает справочник по EBM (тираж в США ½ млн. экз.)
- 2001 г. – немецкое, испанское, русское, японское издания

История доказательной медицины

- **ДМ была названа в честь Арчи Кокрана (Archie Cochrane) английского эпидемиолога, указавшего на необходимость оценивать с помощью контролируемых клинических исследований роль конкретного клинического вмешательства и хранить результаты в специальной базе данных по эффективности оказания медицинской помощи.**
- **Им впервые была сформулирована концепция доказательной медицины.**

Врачам нужна информация

В исследованиях показано, что для 2/3 пациентов врачи нуждаются в информации, но получают ее лишь в небольшом числе случаев. Где взять необходимую информацию?

- **Наблюдения показывают, что в некоторых отечественных журналах до $\frac{1}{2}$ статей носят рекламный характер по содержанию, оформлению, или связаны с печатной рекламой**

Чтобы идти в ногу со временем.....

**«... врачу необходимо читать 10 журналов,
примерно 70 оригинальных реферативных статей
в месяц....»**

Sackett D.L. (1985)

**«...необходимо читать по 15 статей 365 дней в
году...»**

McCrorry D.C. (2002)

***Время, которым располагает практикующий
врач для чтения, – менее 1 часа в неделю***

Взаимоотношения практикующего врача и медицинской информации

- **Информационный бум**
- **Затруднения в нахождении достоверной («доказательной») информации**
- **Затруднения в анализе информации**
- **Затруднения в принятии эффективных клинических решений**
- **Врачебные ошибки**
- **Назначение необоснованных вмешательств**

Обоснование необходимости регулирования

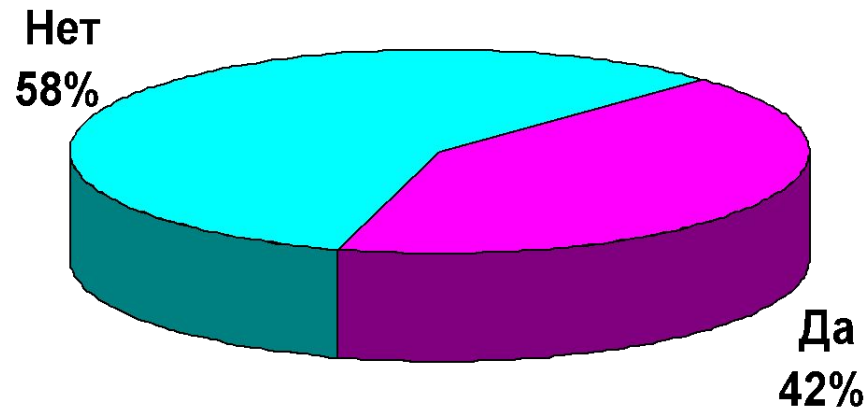
- **В США 98 000 смертей с год от врачебных ошибок (IOM, 2000)**
- **Только 30% медицинских вмешательств с надежно доказанной эффективностью**
- **Широко распространены неэффективные (а иногда вредные) вмешательства**
- **Вмешательства с доказанной эффективностью получают далеко не все нуждающиеся**

Результаты мета-анализа 39 перспективных исследований, проведенных в США в период с 1966 по 1996 г., показали, что серьезные неблагоприятные побочные реакции возникали в среднем в 6,7% случаев, а летальные осложнения имели место у 0,32% всех госпитализированных больных.

Осложнения лекарственной терапии заняли 4-6-е место среди причин смертности после сердечно-сосудистых, онкологических, бронхо-легочных заболеваний и травм

Врачебные ошибки в личном опыте

“ Сталкивались ли когда-нибудь Вы, Ваш близкий друг или родственник, с ситуацией, где имела место врачебная ошибка?”



*Источник: Национальный фонд безопасности пациентов (National Patient Safety Foundation),
Сентябрь 1997*

ПРИМЕРЫ НЕОБОСНОВАННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

- **Применение кокарбоксилазы, рибоксина, аспаркама**
- **Парентеральное введение витаминов как вспомогательное лечение**
- **Назначение ангиопротекторов, рассасывающих препаратов**

Примеры отсутствия доказательств на вмешательства

- **Профилактическое назначение железа и фолиевой кислоты беременным – положительное влияние на здоровье матери и новорожденного**
- **Маммография для раннего выявления рака молочной железы**

**Во всем мире вводятся новые
медицинские вмешательства без
должного основания, т.е.
медицинская и особенно
профилактическая деятельность в
значительной степени еще не
основаны на доказательствах**

**Это приносит огромный прямой и
опосредованный вред**

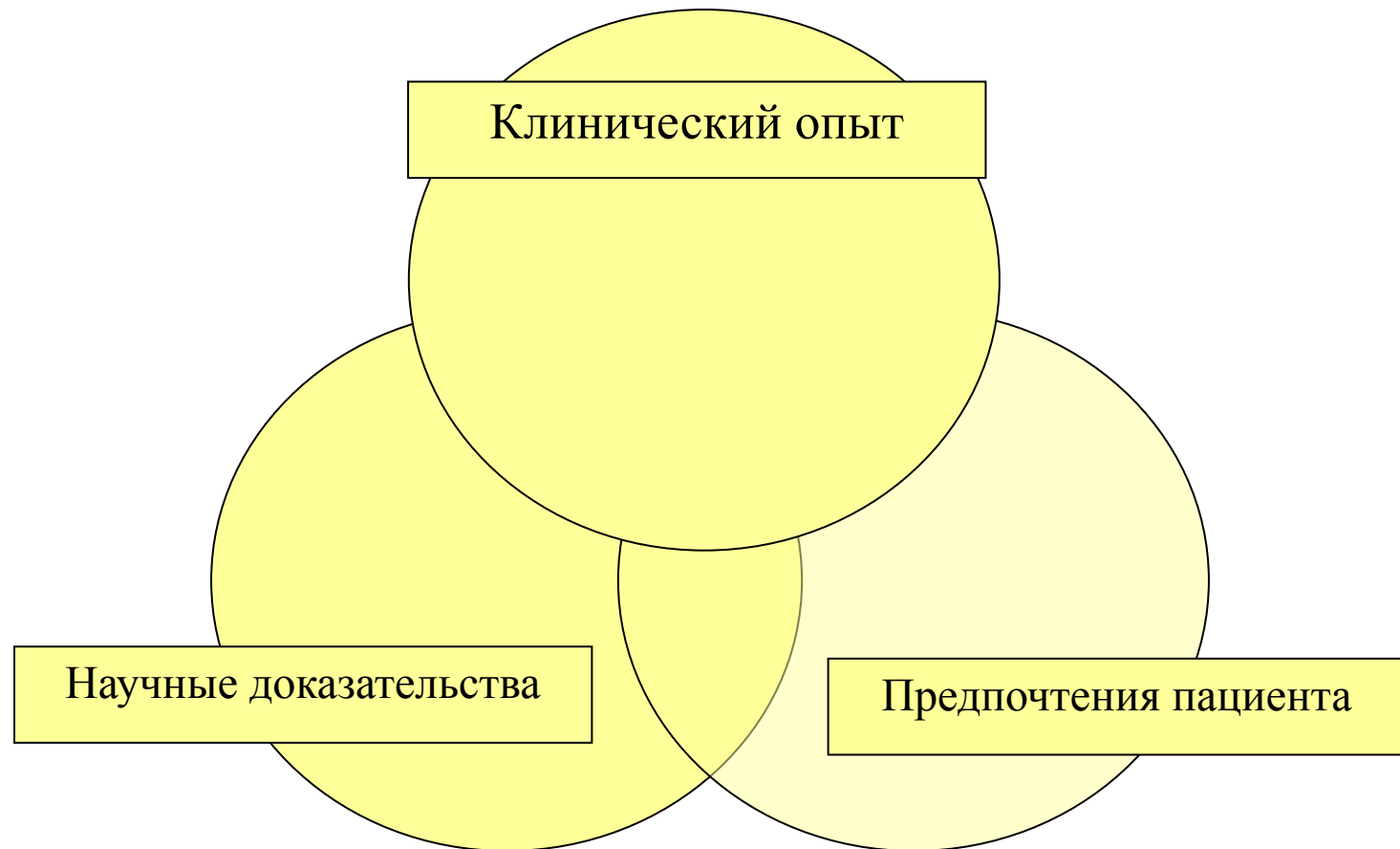
Реабилитация при инфаркте миокарда

- 1) 1930 – 1950 гг. – безраздельное господство концепции длительной и строгой иммобилизации больных ОИМ (из-за страха внезапной смерти, развития аневризмы сердца и ее разрыва). В СССР этот период длился до конца семидесятых годов XX века
- 2) 1950-1960 гг. – Сообщение S. Levine и B. Lown об эффективном лечении больных ОИМ в кресле (в том числе по результатам длительного наблюдения). Др. П.Д.Уайт рекомендует президенту Эйзенхауэру во время обострения болезни сердца активный двигательный режим

Влияние реабилитационных тренировочных программ на исходы КБС у больных, перенесших инфаркт миокарда за 3 года реабилитации (метаанализ)

Общая смертность %	-20	P=0,005
Кардиальная смертность %	-26	P=0,002
Нефатальный ИМ %	-21	P=0,150
АКШ %	-13	P=0,400
Ангиопластика %	-19	P=0,400

Составляющие качественного медицинского ухода (Haynes et al'96)



Клиническая эпидемиология

- В основе ДМ лежит **клиническая эпидемиология** являющаяся разделом медицины, использующим эпидемиологический метод для получения медицинской информации, основанной только строго доказанных научных фактах, исключая влияние систематических и случайных ошибок.

Чувства, которые у нас вызывают научные исследования



- Framingham Heart Study (Фремингемское исследование) типичный пример клинической эпидемиологии. Это исследование началось в 1948 г. с целью исследования сердечно-сосудистого здоровья в городе Фремингем, штат **Массачусетс**, под эгидой Национального Института Сердца (в последствии был переименован в Национальный Институт Сердца, Легких и Крови: National Heart, Lung and **Blood** Institute; NHLBI). Первоначально исследование охватило 5209 мужчин и женщин. В 1971 г. в него вошли 5124 представителя второго поколения участников - “потомство”. Сейчас исследователи планируют начать обследование 3500 внуков тех лиц, кто вошел в исследование более 50 лет назад – “третье поколение”. Исследование не имеет себе равных по продолжительности и величине когорты и его значение для современной медицины, и в первую очередь кардиологии, трудно переоценить. За годы тщательного наблюдения за участниками исследования были выявлены основные факторы риска, ведущие к заболеваниям сердечно-сосудистой системы: повышенное давление, повышенный уровень холестерина в крови, курение, ожирение, диабет и т.д. С момента начала по результатам исследования было опубликовано около 1200 статей в основных мировых медицинских журналах.

Типы клинических вопросов

Отклонение от нормы	Здоров или болен
Диагноз	Насколько точны методы
Частота заболевание	Насколько часто встречается данное
Риск	Какие факторы связаны с повышенным риском заболевания
Прогноз	Каковы последствия заболевания
Лечение лечения?	Как изменится течение заболевания при
Профилактика	Существуют ли методы предупреждения болезни у здоровых? Улучшается ли течение заболевания при его раннем распознавании и лечении?
Причина	Какие факторы приводят к заболеванию?
Стоимость	Сколько стоит лечение данного заболевания?

Каждый вопрос подразумевает дизайн исследования и доказательство

- Частота → • ЧНС, когортное, распространённости
- Риск → • Когортное, случай-контроль, распространённости
- Прогноз → • Когортное, РКИ
- Лечение → • Рандомизированное испытание
- Профилактика → • Рандомизированное испытание
- Причина → • Когортное, случай-контроль, РКИ

Иерархия доказательности дизайнов исследований



Клинические исследования:

- **Ретроспективные** (retrospective study) – оцениваются уже прошедшие события (например, по историям болезни)
- **Проспективные** (prospective study) – вначале составляется план исследования, устанавливается порядок сбора и обработки данных, а затем проводится исследование по этому плану.

Классификация исследований по дизайну

1. Обсервационные исследования (исследования - наблюдения)

**одна или более групп пациентов
описываются и наблюдаются по
определенным характеристикам**

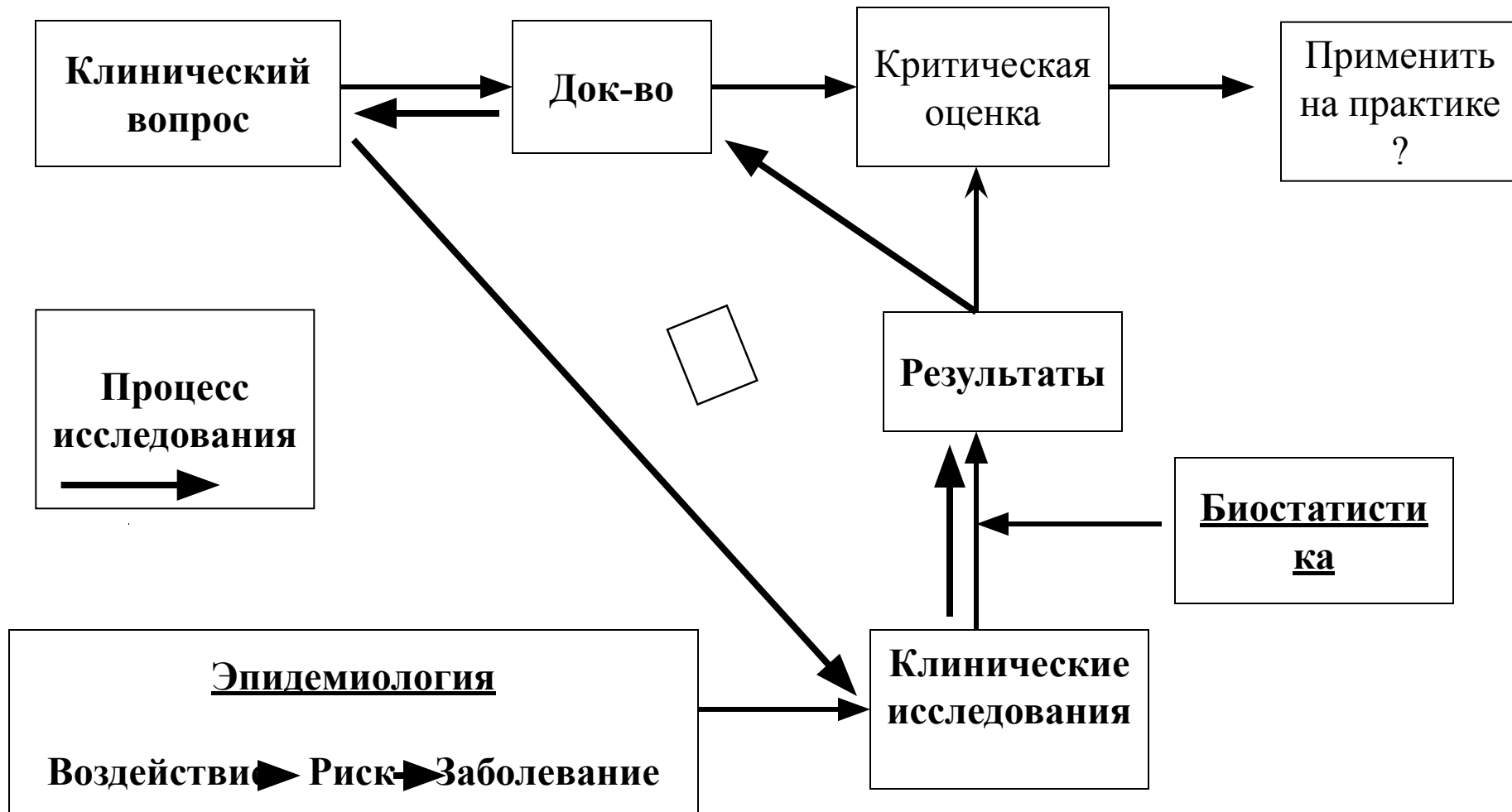
2. Экспериментальные исследования

**оцениваются результаты вмешательства
(препарат, процедура, лечение и т.д.),
участвуют одна, две или более группы.
Наблюдается предмет исследования**

Классификация научных клинических исследований



Процесс исследования и доказательная медицина



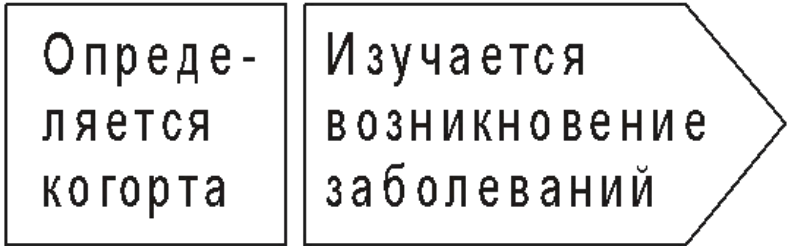
Структура исследований

По времени:

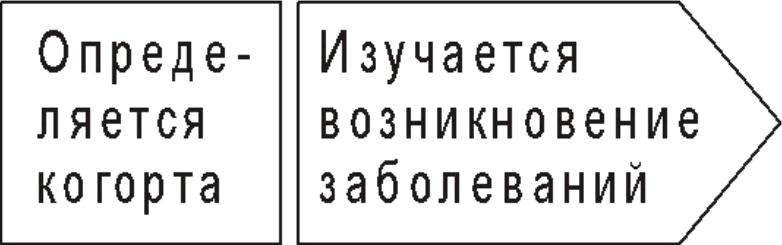
Поперечные исследования

Продольные исследования

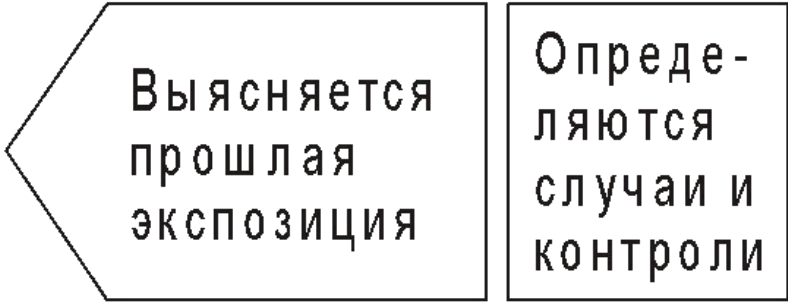
Продольные исследований



ПРОСПЕКТИВНОЕ
КОГОРТНОЕ



ИСТОРИЧЕСКОЕ
КОГОРТНОЕ

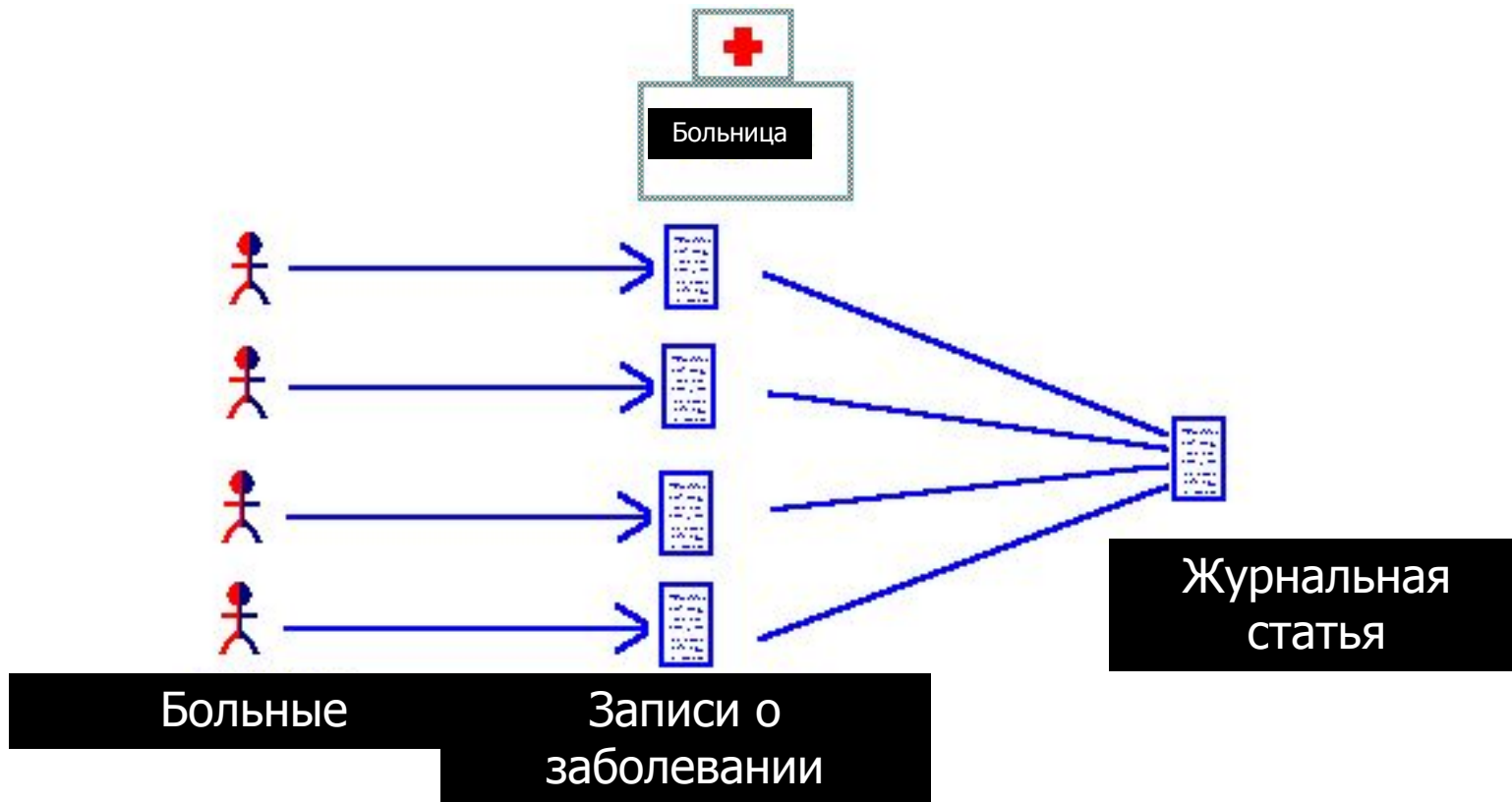


ИСК

Описание случаев

- **Описательные обзоры** – наиболее «читаемые» научные публикации, которые отражают позицию автора по конкретной проблеме
- Чаще всего представляют историю болезни одного пациента
- Один из способов осмысления сложных клинических ситуаций
- Но не имеет научной доказательности

Серии клинических случаев и клинические случаи



Типы обсервационных исследований

Исследование серии случаев или описательное исследование

- Описание серии случаев – исследование одного и того же вмешательства у отдельных последовательно включенных больных без группы контроля.
- Например, сосудистый хирург может описать результаты реваскуляризации сонных артерий у 100 больных с ишемией головного мозга.

Типы обсервационных исследований

Исследование серии случаев или описательное исследование, особенности

- **описывается определенное количество интересующих характеристик в наблюдаемых малых группах пациентов**
- **относительно короткий период исследования**
- **не включает никаких исследовательских гипотез**
- **не имеет контрольных групп**
- **предшествует другим исследованиям**
- **этот вид исследования ограничен данными об отдельных больных**

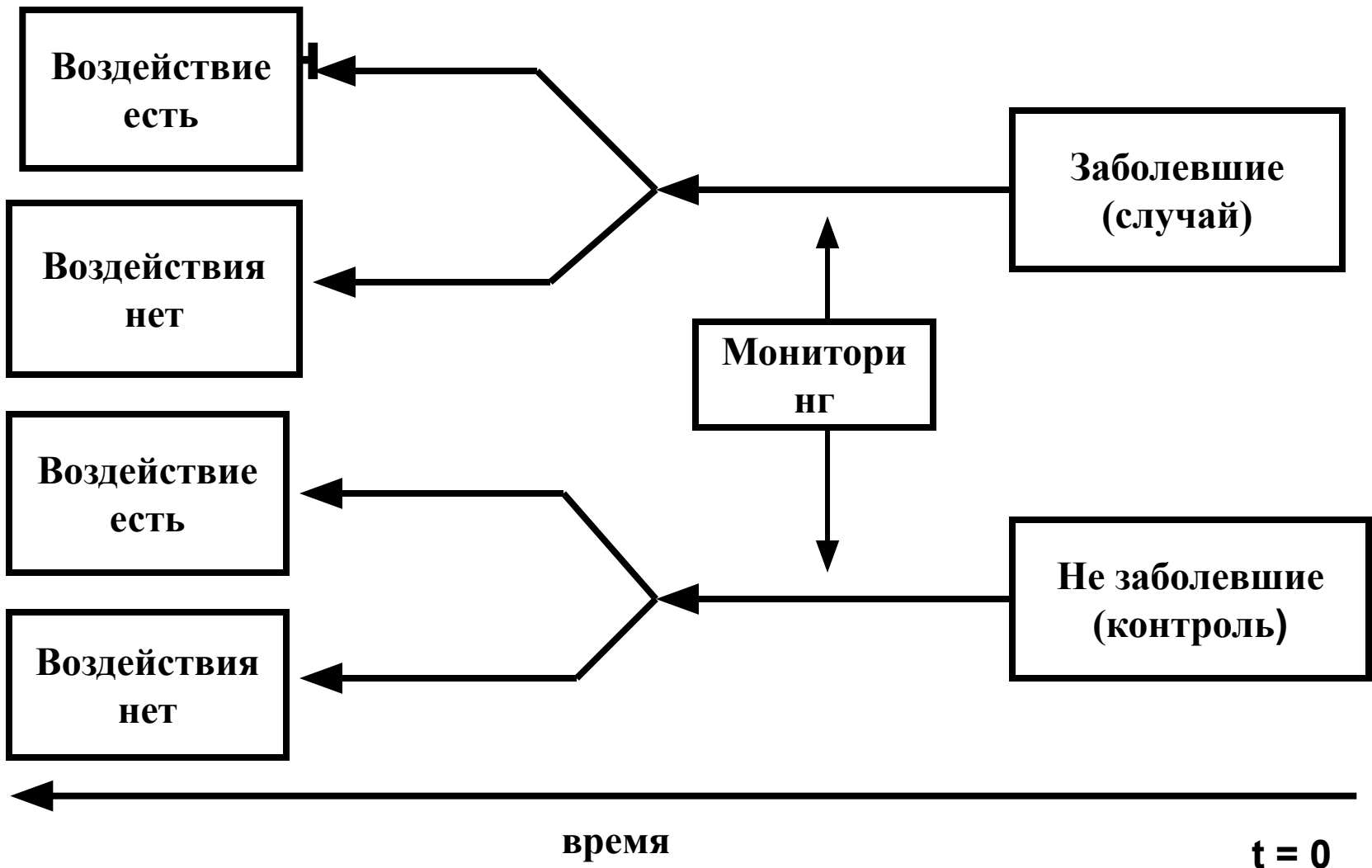
Исследование случай - контроль (case control study)

- **Исследование, структура которого предусматривает сравнение двух групп участников с развившимся и не развившимся клиническим исходом (обычно неблагоприятным) с целью выявления различий во влиянии определенных факторов риска на развитие этого клинического исхода.**
- **Такая структура исследования наиболее пригодна при попытках определить причину возникновения редко встречающихся заболеваний, например, развитие нарушений со стороны ЦНС у детей после применения коклюшной вакцины.**

Исследование случай-контроль (ретроспективное)

- **Случаи:** наличие заболевания или исхода
Контроль: отсутствие заболевания или исхода
- Ретроспективно оцениваются возможные причины или факторы риска заболевания, но это не исторический контроль
- Отвечает на вопрос «Что произошло?»
- Продольное или лонгитудинальное исследование

Исследования «случай-контроль»



Преимущества и недостатки Случай-контроль

- **Преимущества**
 - Лучший дизайн для редких заболеваний или условий, требующих длительные временные промежутки
 - Используются для тестирования первичных гипотез
 - Очень кратковременные
 - Наименее дорогие
- **Недостатки**
 - Большое количество смещений и систематических ошибок
 - Зависит от качества первичных описаний и измерений
 - Трудности в подборе соответствующей контрольной группы

Когортное исследование (cohort study)

- **Исследование, структура которого позволяет проследить за группой (когортой) участников и выявить различия в частоте развития у них определенных клинических исходов.**

Когортные исследования

- Подбирается группа пациентов на предмет сходного признака, которая будет прослежена в будущем
- Начинается с предположения фактора риска или исхода
- Подвергшиеся воздействию ФР и Не подвергшиеся воздействию
- Проспективное во времени, определение искомых факторов в экспонированной группе
- Отвечает на вопрос «Заболеют ли люди, если они подверглись воздействию фактора риска?»
- В основном – проспективные, но встречаются и исторические когортные (ретроспективные)

Преимущества и недостатки Когортные испытания

- **Преимущества**
 - Лучший дизайн для изучения причин состояний, заболеваний, факторов риска и результатов.
 - Достаточно времени для получения строгих доказательств
 - Многих систематических ошибок можно избежать (возникают , если исход известен заранее)
 - Позволяет оценить связь между воздействием фактора риска и несколькими заболеваниями
- **Недостатки**
 - Лонгитудинальное
 - Дорогое (исследования большего числа людей)
 - Позволяет оценить связь между заболеванием и воздействием относительно небольшого числа факторов (тех, что были определены в начале исследования)
 - Не могут использоваться для редких заболеваний (размер выборки должен быть больше, чем число лиц с изучаемым заболеванием)

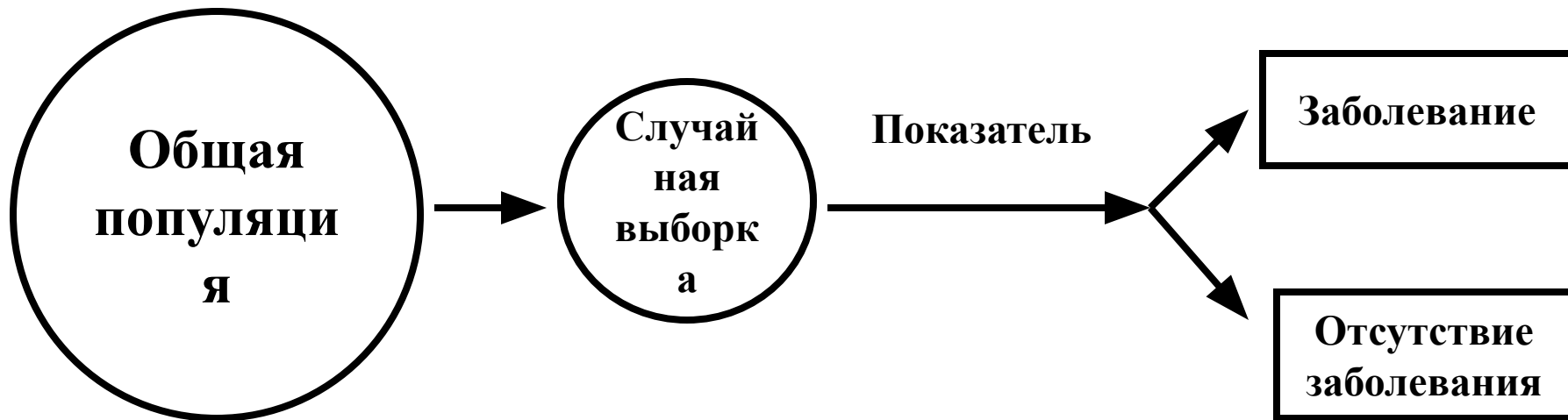
Типы обсервационных (описательных) исследований

Поперечное исследование (распространенность)

- **Данные собираются в определенный момент времени**
- **Типы:**
 - **Распространенности заболевания или исхода**
 - **Изучение течения заболевания, стадийности**
- **Отвечают на вопрос «Сколько?»**

Исследования распространённости

Дизайн



Распространённость =
= все заболевшие/ вся выборка популяции

ТЕРМИНОЛОГИЯ

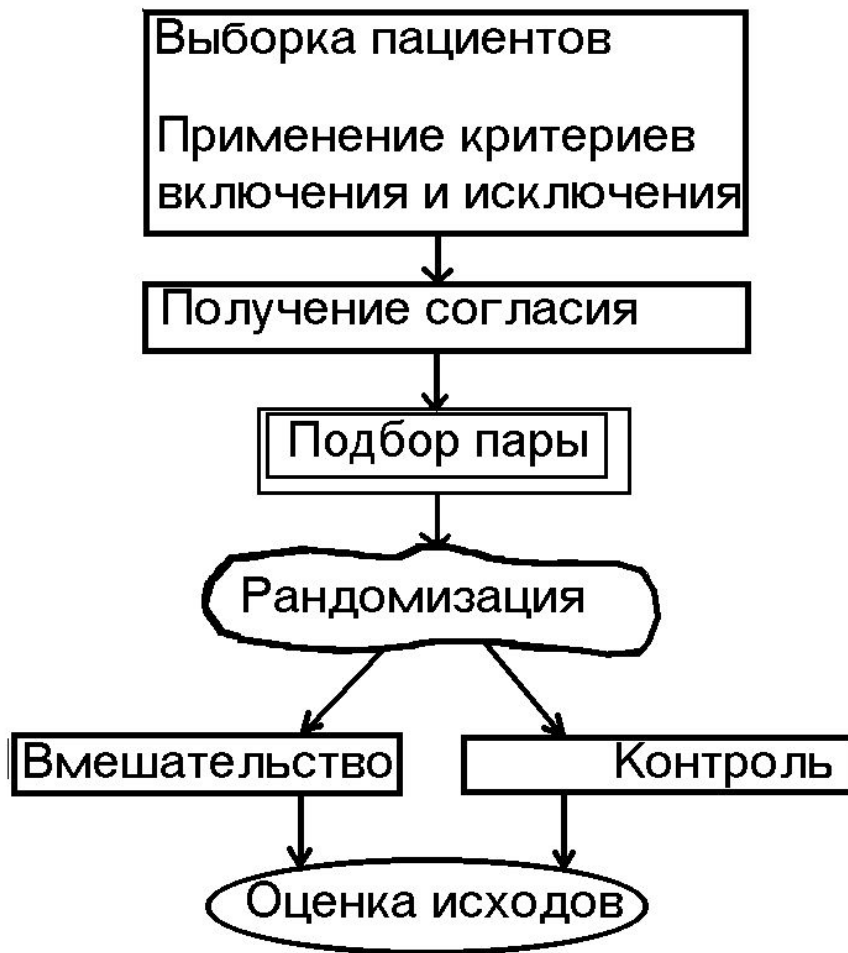
- **Преваленс (Prevalence)** – распространенность.
Пример: преваленс ИБС в популяции количество лиц с ИБС/общая численность популяции в процентах.
- **Инциденс (Incidence)** – первичная заболеваемость.
Пример: инциденс бронхиальной астмы у детей г. Семей = число новых случаев астмы у детей г. Семей / количество детей, проживающих в г. Семей.
- Преваленс (P) тем выше, чем выше инциденс (I) и длительнее заболевание или состояние

- $$P = I \times L$$

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИСПЫТАНИЕ (РКИ) (Controlled Clinical Trials, CCT)

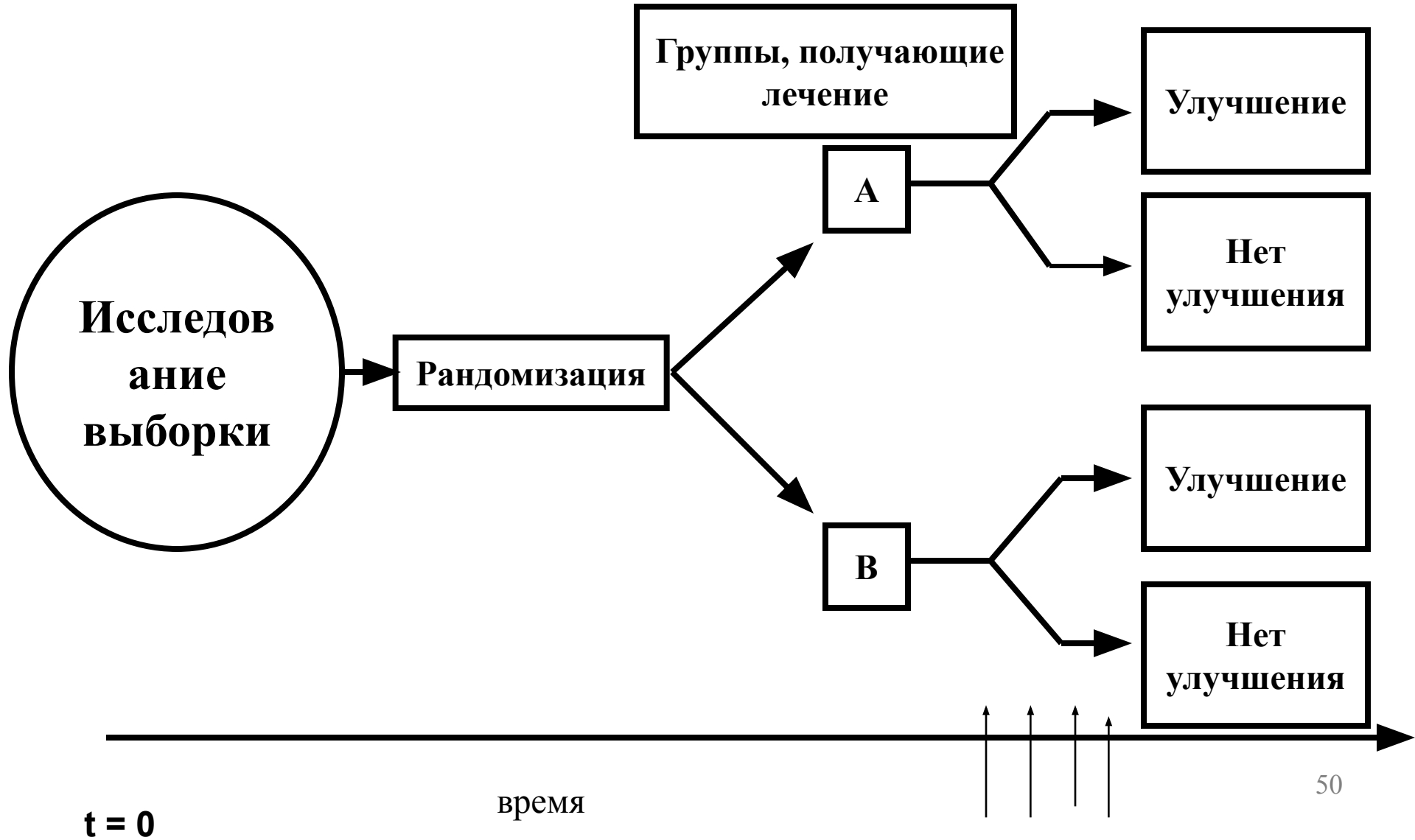
- - ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ЛЮБОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.**
- Обычно это исследование, в котором участников в случайном порядке (рандомизированно) распределяют в две группы - основную (где применяется изучаемое вмешательство) и контрольную (где применяется плацебо или другое вмешательство. Такая структура исследования позволяет сравнить эффективность вмешательств.**

Схема типичного РКИ



• Дизайн

РКИ



РКИ:

Виды контрольных групп

- **Плацебо-контроль**
- **Активное лечение**
- **Сравнительная характеристика доз**

Рандомизация – («random»)

Это процедура, направленная на обеспечение пациентам равных шансов получения исследуемого препарата

Позволяет минимизировать различие между характеристиками групп сравнения

Создает условия для корректного использования статистических тестов на достоверность

Современная норма и стандарт качества исследования эффективности и безопасности лекарственных средств.

Виды рандомизации

простая - (подбрасывание монетки, применение открытой таблицы случайных чисел,

метод конвертов

использование компьютерных программ

генератора случайных чисел) – используется в больших РКИ

Блочная – обеспечивает равное количество участников в группах сравнения при небольших РКИ

Стратифицированная – выделение подвыборок по признаку, который может влиять на результаты исследования, например по полу

Открытое – все все знают

Простое слепое - не знает больной

Двойное слепое – не знает больной и
врач-исследователь

Тройное слепое – не знает больной,
врач исследователь и статист

Полное слепое – не знают парамедицинские
службы, обслуживающие исследование
(клиническая лаборатория,
рентгенографы и т д)

Преимущества и недостатки Контролируемые клинические ИСПЫТАНИЯ

- **Недостатки**
 - чаще требует длительного времени
 - Очень дорого
 - Не подходит для редких заболеваний
 - Ограниченная возможность обобщаемости
- **Преимущества**
 - самые лучшие данные для пациентов
 - меньше смещение (систематическая ошибка)
 - лучшее для оценки эффективности и проверки вмешательств
 - Если рандомизированное, самые строгое по дизайну и достоверные

Что такое контролируемое клиническое исследование

- Строгий протокол
- Рандомизированное
- Сравнительное
- Проспективное
- Слепое
- Многоцентровое

Разработка Протокола исследования

- Протокол (программа) клинического исследования представляет собой документ, в котором содержатся инструкции для всех, кто принимает участие в клиническом исследовании, с конкретными задачами каждого участника и указаниями по выполнению этих задач.
- Протокол обеспечивает квалифицированное проведение исследований, а также сбор и анализ данных, которые затем поступают на рецензию в органы контрольно-разрешительной системы.

Разработка Индивидуальной регистрационной карты

- Индивидуальная регистрационная карта (ИРК) представляет собой средство сбора данных исследования на бумажных носителях, проводимого в исследовательском центре. В некоторых исследованиях для этих целей используются также электронные средства.

Этапы (фазы) клинического исследования

- На первом этапе (I фаза) клинического исследования исследователи изучают новое лекарство или метод лечения на небольшой группе людей (20-80 человек), для того чтобы сначала определить его безопасность, установить интервал безопасных доз и идентифицировать побочные эффекты.
- На втором этапе (II фаза) изучаемое лекарство или метод лечения назначается большей группе людей (100-300 человек), с целью убедиться, является ли оно эффективным, а также для дальнейшей проверки его безопасности.

Этапы (фазы) клинического исследования

- На третьем этапе (III фаза) изучаемое лекарство или метод лечения назначается еще большим группам людей (1000-3000 человек) для подтверждения эффективности и безопасности, контроля побочных эффектов, а также для сравнения с часто используемыми препаратами и методами лечения, накопления информации, которая позволит использовать это лекарство или метод лечения безопасно.
- Четвертый этап (IV фаза) исследований проводится после того, как лекарство или метод лечения были разрешены для применения Министерством здравоохранения РК. Эти исследования продолжают тестирование изучаемого препарата или метода лечения с целью дальнейшего сбора информации о его воздействии на различные группы людей и выявлении любых побочных эффектов, проявляющихся при длительном использовании.

Систематический обзор (systematic review)

- **Обзор, представляющее собой серьезные научные исследования, в котором четко сформулирован изучаемый вопрос, подробно описаны методы, применяемые для поиска, отбора, оценки и обобщения результатов различных исследований, соответствующих изучаемому вопросу. Систематический анализ может включить в себя мета-анализ (но его применение необязательно).**

Мета-анализ (meta-analysis)

- **Суммирование результатов нескольких исследований, посвященных одной и той же тематике**
- **В основном составляется на основе систематизированных обзоров. Метод статистического анализа, в ходе которого объединяются результаты нескольких исследований, а итоговая оценка представлена в виде одного взвешенного показателя (при этом больший вес обычно присваивают крупным исследованиям или исследованиям более высокого методологического качества).**

Дизайн медицинских исследований

Выводы

- **РКИ** – максимальное по силе , но часто дорогое и время- затратное
- Хорошо подготовленные **обсервационные исследования** дают хорошие результаты выявления причин заболеваний, но не достаточно доказательны
- **Когортные исследования** –лучшие для исследования течения болезней и выявлении факторов риска
- **Исследования случай-контроль** быстрые и недорогие

Выбор методики исследования

- **Количественное исследование:** призвано ответить на вопросы: “Сколько” и “Какое количество?” Направлено на выявление взаимосвязей, как правило, причинно-следственных связей между переменными.
- **Сбор информации по интересующей проблеме и математический анализ полученных количественных данных.**
- **Целью является выявление общих закономерностей, характерных не только для обследованной группы людей, но и для всей популяции в целом, что позволит исследователю интерпретировать проблему и сделать прогнозы.**

Качественное исследование

- Призвано ответить на вопросы: “Кто? Почему? Когда? и Где?” и направлено на более глубокое изучение проблемы.
- Проблема рассматривается с различных точек зрения.
- Целью исследования является раскрытие характерных для исследуемой популяции принципов (паттернов) по которым протекают интересующие нас явления и которые позволят дать более глубокое понимание проблемы.

Качественное исследование



Кого она оставила?

**Почему ее семья
переехала?**

Когда они переехали?

Куда они переехали?

**Чем отличается новая
школьная система?**

**Насколько хорошо она
адаптировалась?**

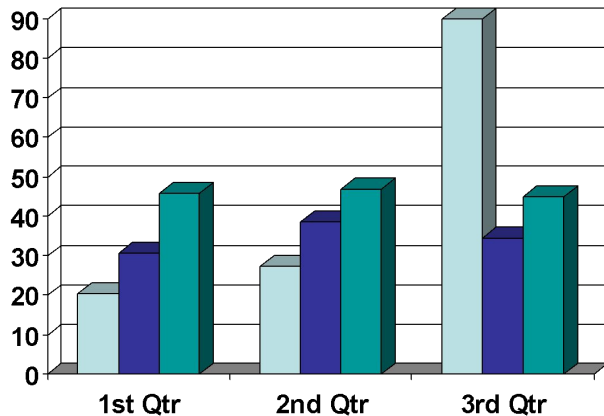
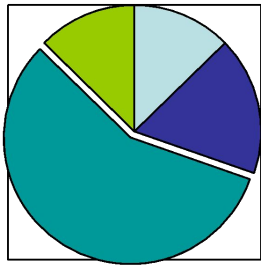
**Что можно было бы
сделать для лучшей
адаптации?**

Методы сбора данных:

- **Количественное**
 - Тесты и различные методы измерения
 - Анкеты, вопросники
 - Формализованный сбор данных
 - Важными элементами являются:
 - Наличие контрольной группы
 - Рандомизация
- **Качественное**
 - Широкий спектр методов
 - Наблюдение за участниками
 - Беседы
 - Полу-формализованные интервью

Анализ полученных данных

- Количественное
- Статистика



- Качественное
- Данные группируют по тематическим категориям, статистические методы не применяются



Достоверность доказательств

Достоверность рекомендаций	Уровень достоверности	Мероприятие
A	1a	Систематический обзор РКИ
	1b	РКИ
B	2a	Систематический обзор когортных исследований
	2b	Когортное исследование
	3a	Систематический обзор «случай – контроль» исследований
	3b	Исследование «случай- контроль»
C	4	Серия случаев
D	5	Мнения экспертов

Применение классификации рекомендаций и уровни их обоснованности

	<p style="text-align: center;">Класс I Польза >>> риска <i>Должно</i> быть выполнено</p>	<p style="text-align: center;">Класс IIa Польза >> риска <i>Целесообразно</i> выполнить</p>	<p style="text-align: center;">Класс IIb Польза ≥ риска <i>Можно</i> <i>рассмотреть</i> выполнение</p>	<p style="text-align: center;">Класс III Польза ≤ риска <i>Не должно</i> быть выполнено, поскольку <i>бесполезно или вредно</i></p>
<p style="text-align: center;">Уровень А</p> <p>Множественные (3-5) исследования. Всеобщее согласие о пользе методики</p>	<p>Вмешательство рекомендовано как полезное/эффективное. Обосновано множественными рандомизированными исследованиями или мета-анализами</p>	<p>Вмешательство рекомендовано как видимо полезное/эффективное. Обосновано несколькими противоречивыми множественными рандомизированными исследованиями или мета-анализами</p>	<p>Польза вмешательства недостаточно доказана. Обосновано сильно противоречивыми множественными рандомизированными исследованиями или мета-анализами</p>	<p>От вмешательства нет пользы, Или возможен вред. Обосновано множественными рандомизированными исследованиями или мета-анализами</p>
<p style="text-align: center;">Уровень В</p> <p>Ограниченное число (3-5) исследований.</p>	<p>Вмешательство рекомендовано как полезное/эффективное. Обосновано единственным рандомизированным исследованием или нерандомизированными исследованиями</p>	<p>Вмешательство рекомендовано как видимо полезное/эффективное. Обосновано единственным рандомизированным исследованием или нерандомизированными исследованиями</p>	<p>Польза вмешательства недостаточно доказана. Обосновано сильно противоречивыми единственным рандомизированным исследованием или нерандомизированными исследованиями</p>	<p>От вмешательства нет пользы, или возможен вред. Ограниченные данные единственного рандомизированного исследования или нерандомизированных исследований</p>
<p style="text-align: center;">Уровень С</p> <p>Очень ограниченное число (1-2) исследований. Мнение эксперта</p>	<p>Вмешательство рекомендовано как полезное/эффективное. На основании соглашения экспертов, исследовании отдельных случаев или общепринятых стандартов</p>	<p>Вмешательство рекомендовано как видимо полезное/эффективное. На основании соглашения экспертов, исследовании отдельных случаев или общепринятых стандартов</p>	<p>Польза вмешательства недостаточно доказана. На основании соглашения экспертов, исследовании отдельных случаев или общепринятых стандартов</p>	<p>От вмешательства нет пользы, или возможен вред. На основании соглашения экспертов, исследовании отдельных случаев или общепринятых стандартов</p>

**Пессимист видит трудности в
каждой возможности.**

**Оптимист видит возможности в
каждой трудности.**

**Уинстон Черчилль Уинстон
Черчилль (1874-1965) Уинстон
Черчилль (1874-1965)**