

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

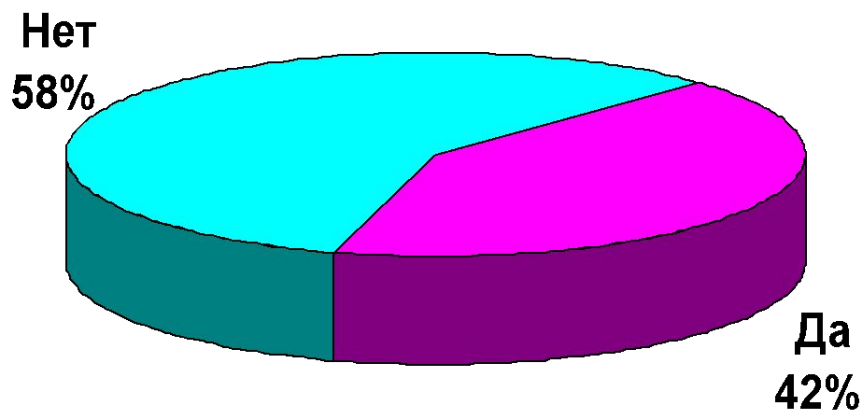
- **В США 98 000 смертей с год от врачебных ошибок (IOM, 2000)**
- **Только 30% медицинских вмешательств с надежно доказанной эффективностью**
- **Широко распространены неэффективные (а иногда вредные) вмешательства**
- **Вмешательства с доказанной эффективностью получают далеко не все нуждающиеся**

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**

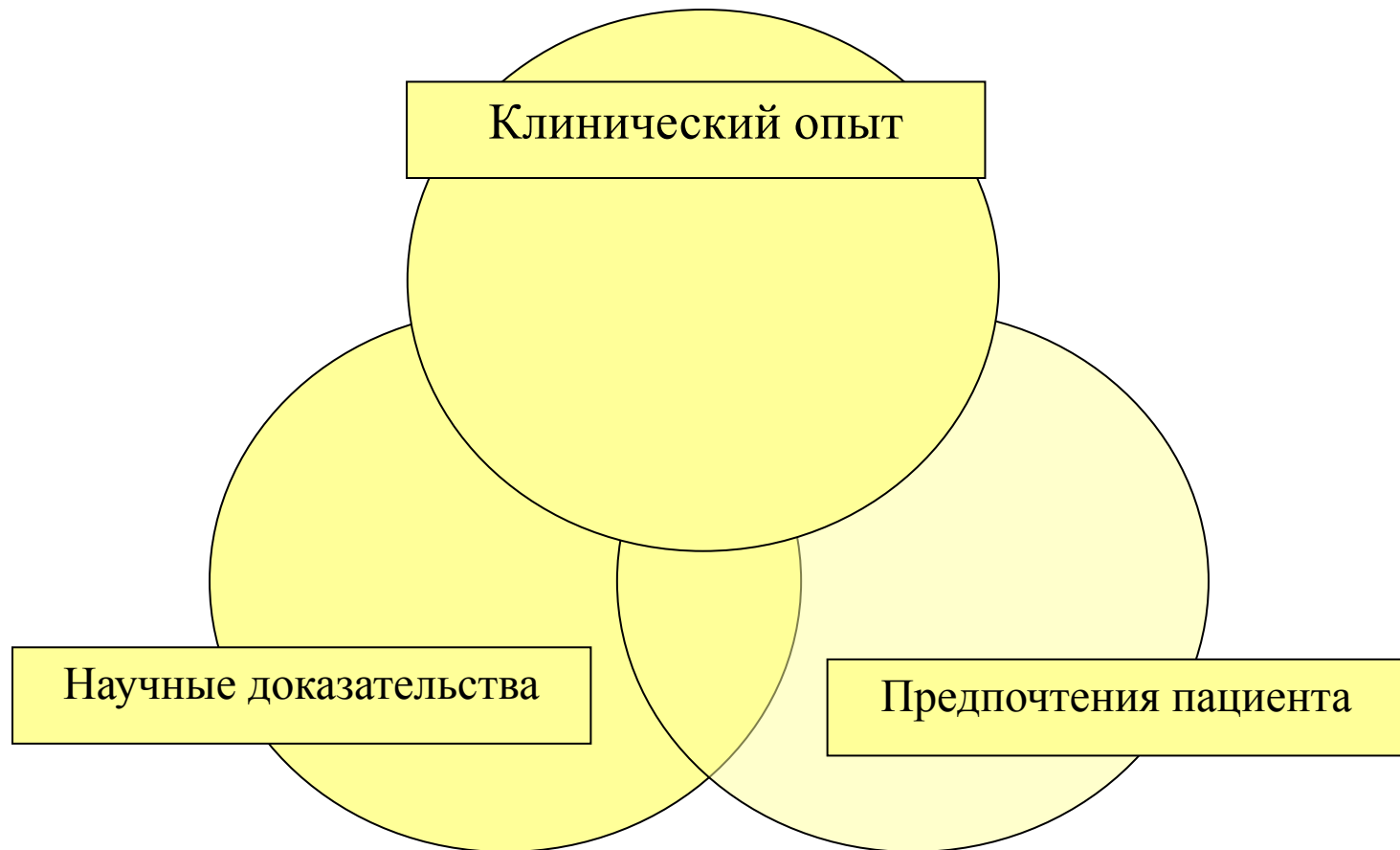
Реабилитация при инфаркте миокарда

- 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

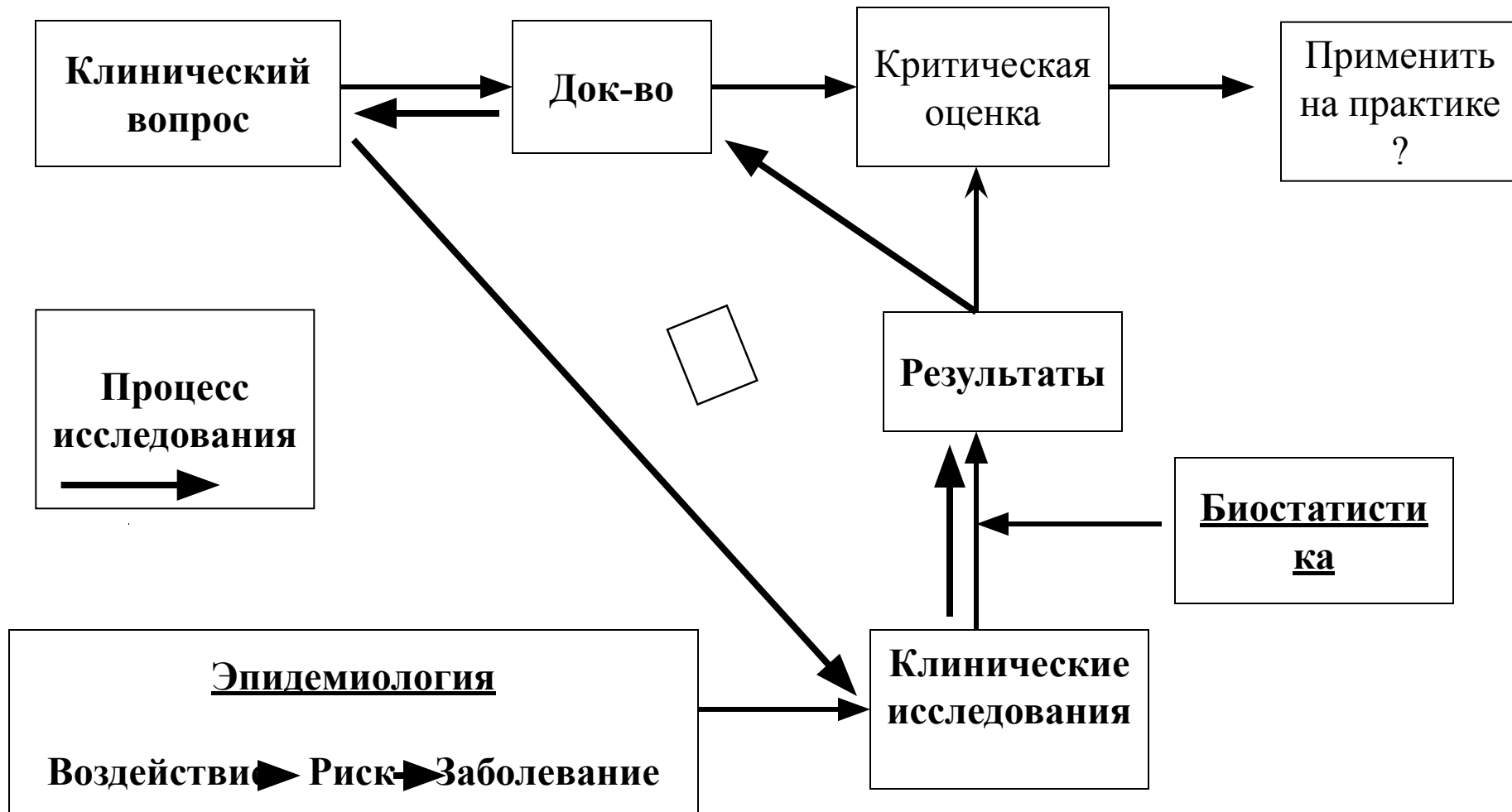
2. Экспериментальные исследования

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

Прошлое

Настоящее

Будущее

Опреде-
ляется
когорта

Изучается
возникновение
заболеваний

ПРОСПЕКТИВНОЕ
КОГОРТНОЕ

Опреде-
ляется
когорта

Изучается
возникновение
заболеваний

ИСТОРИЧЕСКОЕ
КОГОРТНОЕ

Выясняется
прошлая
экспозиция

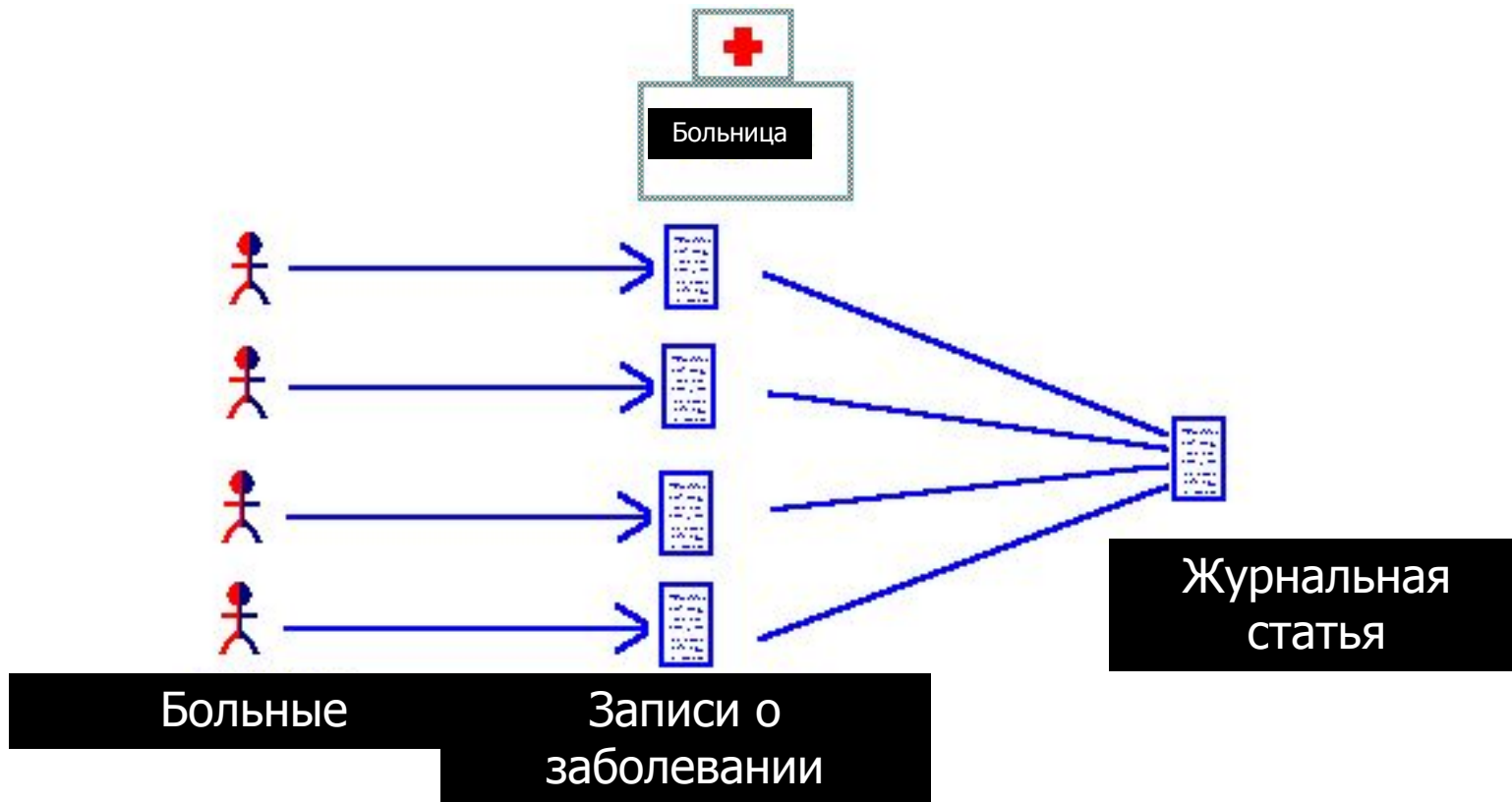
Опреде-
ляются
случаи и
контроли

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**

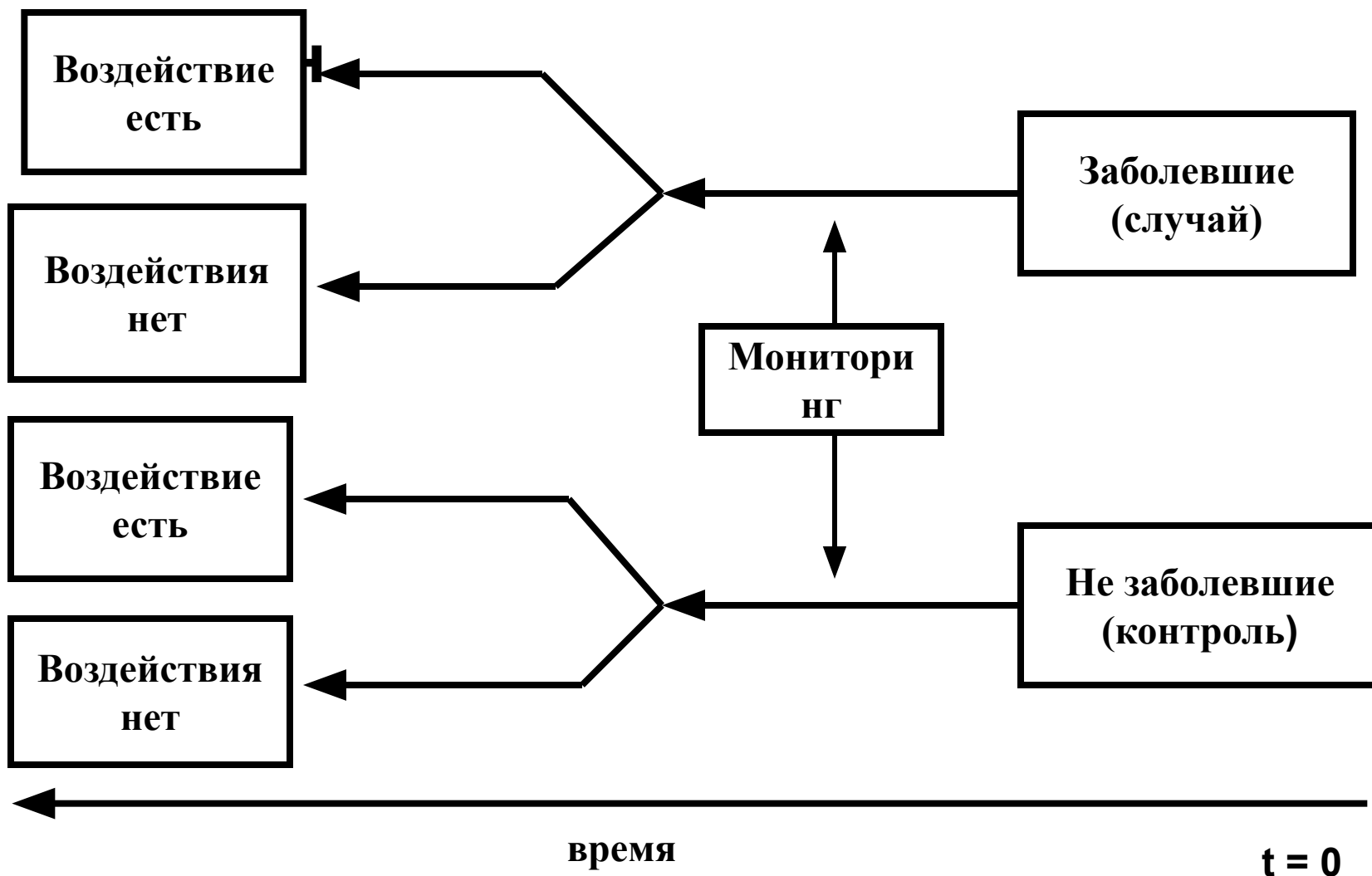
Исследование случай - контроль (case control study)

- **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)

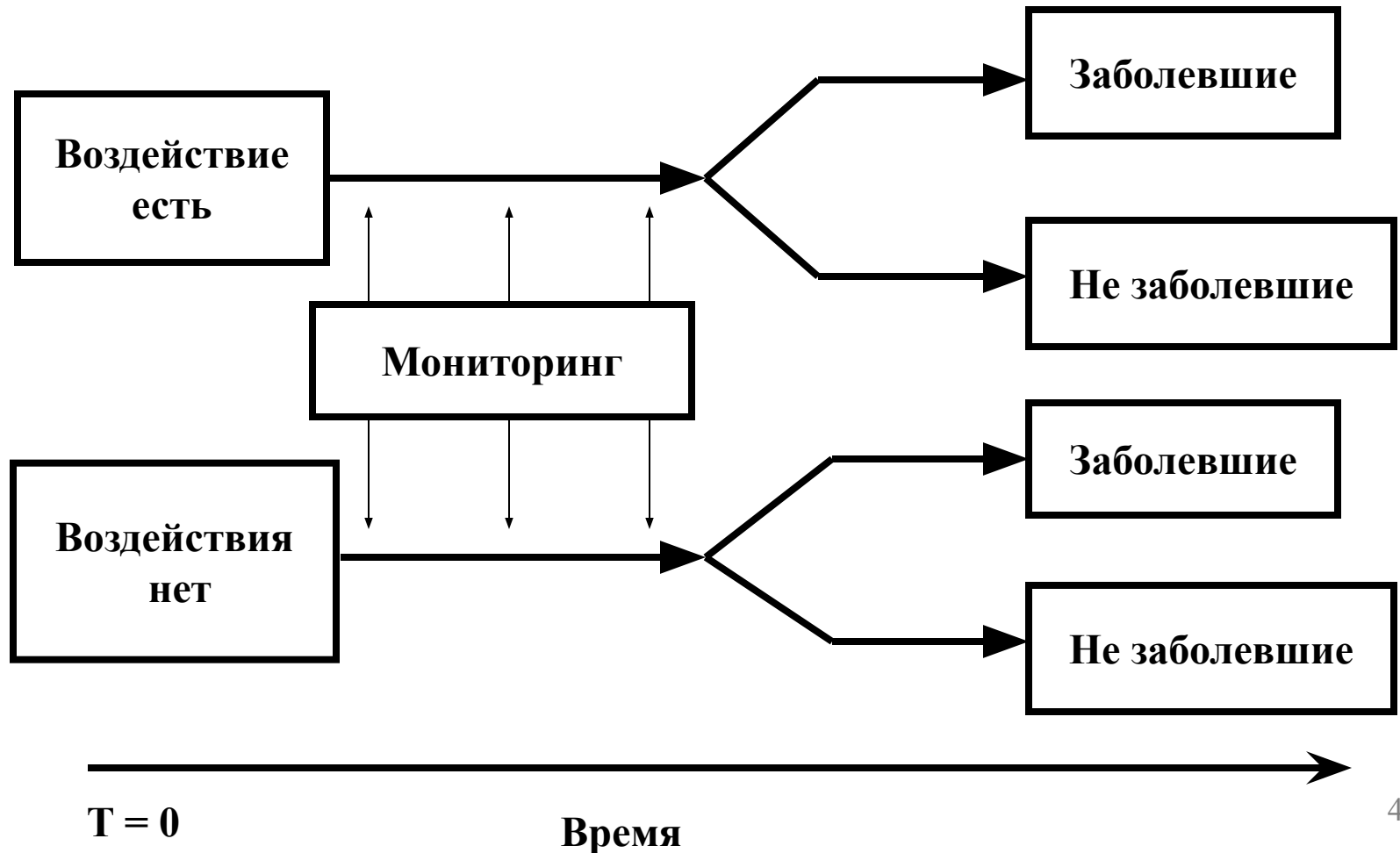
- **Исследование, структура которого позволяет проследить за группой (когортой) участников и выявить различия в частоте развития у них определенных клинических исходов.**

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)

Когортные исследования

- Дизайн



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)

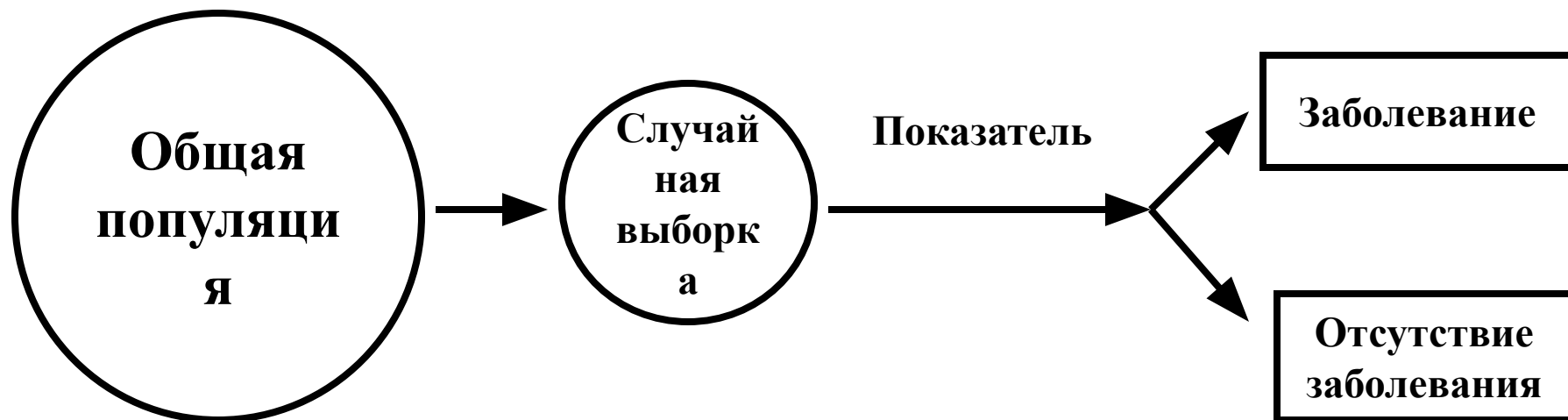
Типы обсервационных (описательных) исследований

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

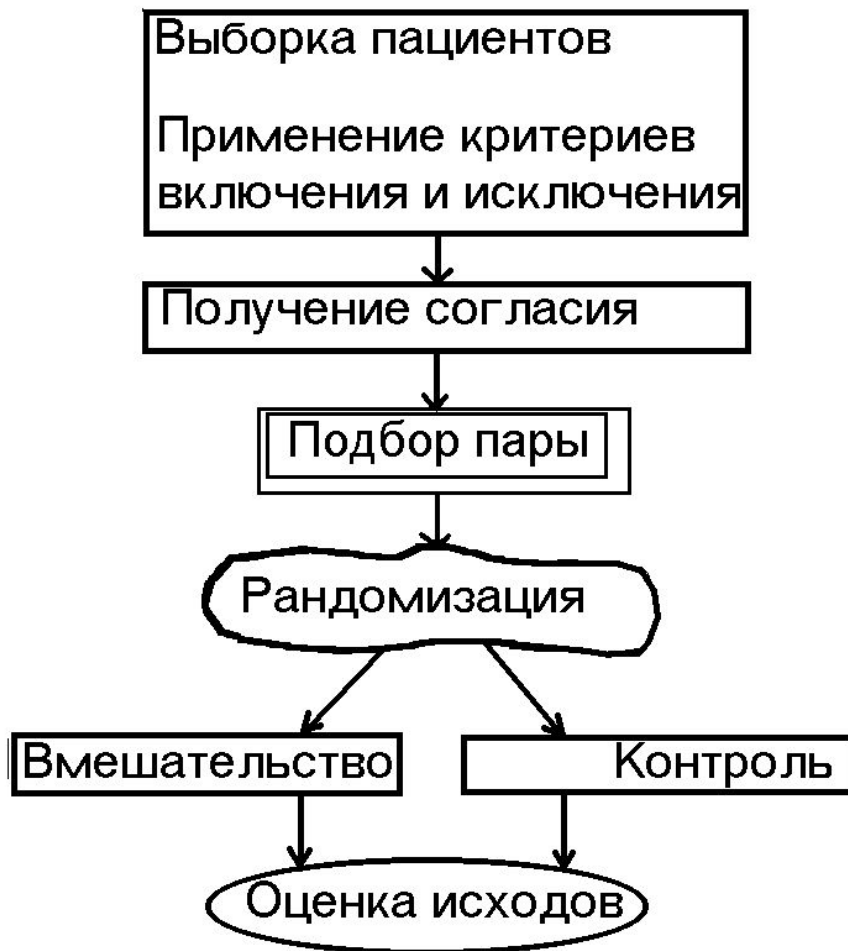
ТЕРМИНОЛОГИЯ

- **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)

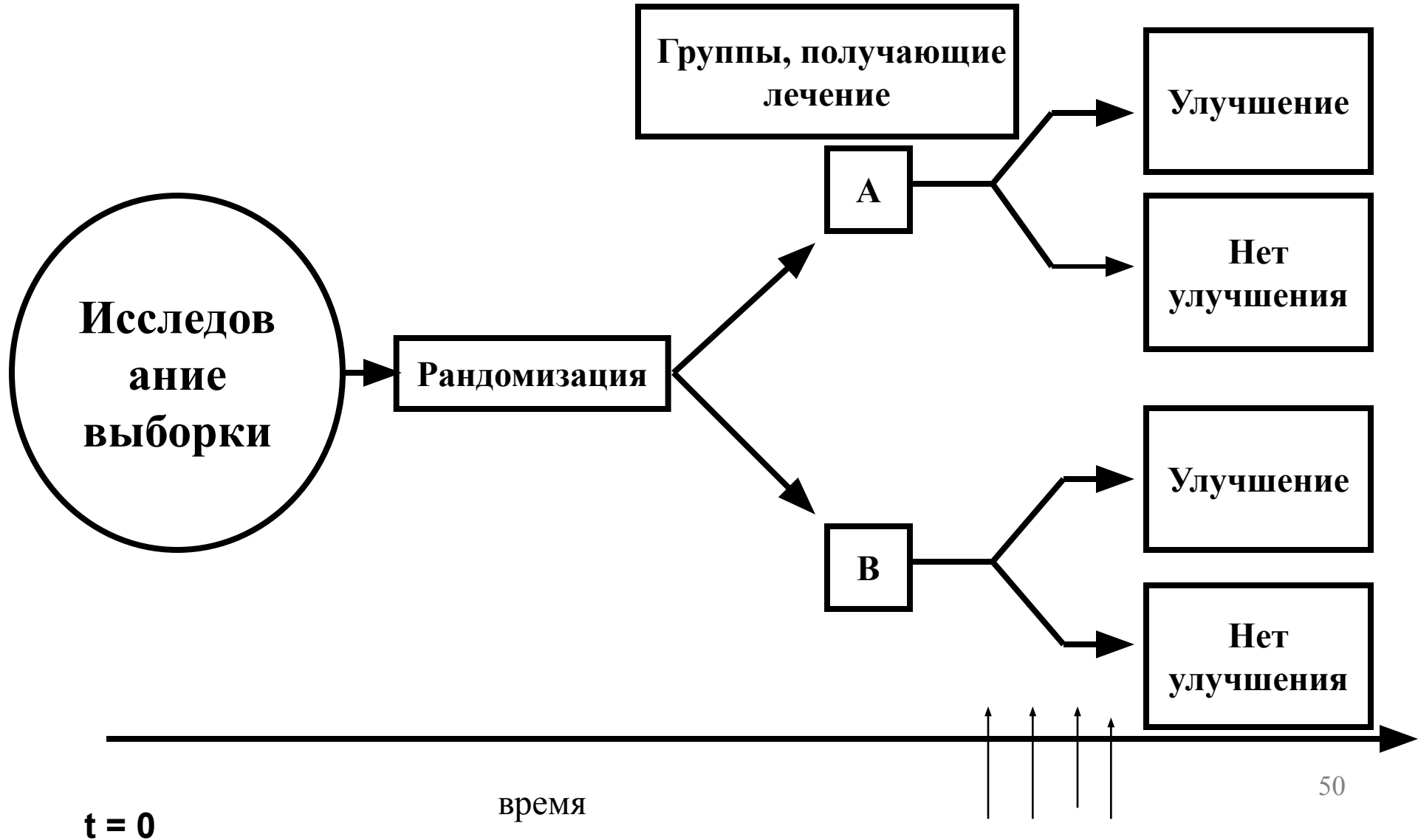
- - ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ЛЮБОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.**
- Обычно это исследование, в котором участников в случайном порядке (рандомизированно) распределяют в две группы - основную (где применяется изучаемое вмешательство) и контрольную (где применяется плацебо или другое вмешательство). Такая структура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

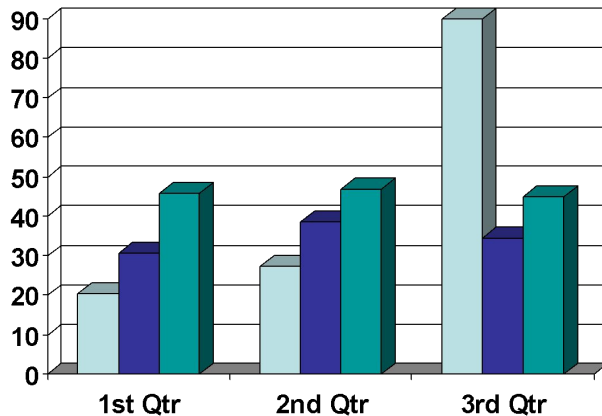
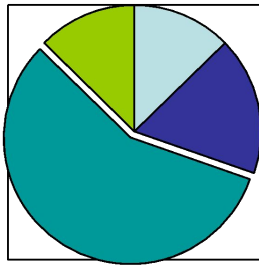
**Что можно было бы
сделать для лучшей
адаптации?**

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

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

**Пессимист видит трудности в
каждой возможности.**

**Оптимист видит возможности в
каждой трудности.**

Уинстон Черчилль (1874-1965)