

KAIP INTERPRETUOTI STEBĖJIMO STUDIJŲ REZULTATUS KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE?

IGOR FOMČENKO¹, JELENA KUTKAUSKIENĖ², VYTAUTAS KASIULEVIČIUS¹

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ²VšĮ Karoliniškių poliklinika

Raktažodžiai: *stebėjimo studijos, kohortiniai tyrimai, atvejo-kontrolės tyrimai.*

Santrauka

Vadovaujantis įrodymais pagrįstos medicinos principais, norint kritiškai įvertinti konkrečius šiuolaikinės medicinos pasiekimus, būtinas susistemintas visų kritiškai įvertintų įrodymų rinkimas ir panaudojimas. Įrodymai gaunami atlikus atsitiktinės atrankos kontroliuojamų arba stebėjimo tyrimus. Kadangi stebėjimo studijos reikalauja mažiau investicijų, paprasčiau atliekamos, bet tuo pačiu metu turi pakankamai aukštą įrodymų lygį, aptarsime jas šiame straipsnyje. Iš visų stebėjimo studijų kohortiniai ir atvejo-kontrolės tyrimai turi didžiausią įrodymų lygį, todėl dėmesį ties jais akcentuosime.

ĮVADAS

Šiuolaikinė sveikatos priežiūra priklauso įrodymais pagrįstos medicinos, arba tiksliau - įrodymais pagrįstos sveikatos priežiūros erai. Tai reikalinga tam, kad būtų galima kritiškai apsvarstyti gydymo veiksmingumą, pagrįstai nustatyti, ar tikrai tam tikras veiksnys sąlygoja ligos atsiradimą, arba sužinoti, ar tikrai toksiškas tam tikras vaistas. Norint atsakyti į šiuos klausimus, būtinas susistemintas visų įmanomų kritiškai įvertintų įrodymų rinkimas ir panaudojimas. Iki tol, kol buvo suformuluotas įrodymais pagrįstos medicinos principas, biomedicininį mokslų tyrėjams užtekdavo tiesiog suprasti sveikatos sutrikimo patofiziologinį procesą. Rezultatas: gydytojas turėjo paskirti ligoniui, turinčiam atitinkamus simptomus, vaistus ar kitą gydymą, kuris nutrauktų šio patologinio proceso grandinę. Šiuolaikinėje medicinoje privalu visus gydytojo veiksmus ligos diagnostikos ir gydymo procese pagrįsti kokybiškų mokslinių tyrimų duomenimis.

Įrodymus konkrečiai teorijai patvirtinti galima gauti įvykdžius eilę gerai kontroliuojamų (laboratorijos sąlygomis) eksperimentų arba ilgą laiką stebint tam tikras tiriamųjų grupes. Eksperimento metu tyrėjas pilnai kontroliuoja studijos struktūrą bei kintamąsias, kurias reikia

ištirti. Priešingai, stebėjimo studijų metu tyrėjas niekaip negali valdyti kintamųjų reikšmių, o tik jas stebi.

Stebėjimo studijas galima suskirstyti į 2 grupes pagal jų sudėtingumą: aprašomąsias ir analitines studijas. Aprašomosios studijos iškelia tokius klausimus: "Kokios yra žmonių, sergančių reumatoidiniu artritu, kraujo biocheminės savybės?", "Koks astmos dažnis populiacijoje?", "Koks neįgalumo laipsnis išsivysto žmonėms, kuriems prieš metus buvo diagnozuota išsėtinė sklerozė?". Kitos stebėjimo studijos palygina tiriamųjų grupes, kad atsakytų į sudėtingesnius klausimus: "Ar rūkantys žmonės dažniau serga širdies ligomis negu nerūkantys?", "Ar tikėtina, kad venų trombozė dažniau ištiko moteris, vartojusias peroralinius kontraceptikus, negu tas, kurios jų nevar-tojo?". Tokius klausimus iškeltantys tyrimai vadinami analitiniais. Stebėjimo studijos pirmiausia naudojamos rizikos veiksniams ir prognostiniams rodikliams nustatyti tais atvejais, kai randomizuotos, kontroliuojamos studijos būtų neįmanomos ar neetiškos [1].

Biomedicininį tyrimų srityje yra 3 pagrindinės klini-kinių studijų kryptys: ikiklinikinės studijos, klinikinės studijos ir epidemiologinės studijos. Iš esmės ikiklinikinės studijos – tai laboratoriniai tyrimai su žmonių mėginiais ar pačiais žmonėmis. Dažniausiai tai mažos studijos, bet reikalaujančios didelės tyrėjų kontrolės (pvz., tiriami smegenų piešinio pokyčiai po tam tikros protinės veiklos arba simptomų atsiradimas sveikam asmeniui, dirbtinai sumažinus gliukozės kiekį kraujyje). Klinikinių studijų metu aktyviai valdomas pacientų gydymo ir/ar stebėjimo procesas (pvz., naujų vaistų tyrimai). Epidemiologinės studijos apima apklausas (raštu ar žodžiu), be jokių intervencijų, bet geriau apžvelgia ir įvertina potencialią riziką.

Šiame straipsnyje aptarsime 2 epidemiologinių studijų tipus, turinčius didžiausią įrodymų lygį: kohortinius ir atvejo-kontrolės tyrimus.

Darbo tikslas: išanalizuoti naujausius užsienio mokslinius straipsnius ir monografijas, nagrinėjančias kohortinius ir atvejo-kontrolės stebėjimo tyrimus ir pateikti šių tyrimų interpretacijų pavyzdžių.

TYRIMŲ OBJEKTAS IR METODIKA

Tyrimų šaltiniai – moksliniai straipsniai ir monografijos.

Kohortiniai tyrimai. Pagrindinė kohortinių tyrimų ypatybė yra ta, kad tie patys tiriamieji stebimi tam tikrą laiko periodą (kartais labai ilgai), kurio metu tyrėjas neatlieka konkrečių tyrimų ar matavimų, o tiesiog laukia tam tikro reiškinio atsiradimo ar pasireiškimo. Tyrimo rezultatu gali būti apibrėžto reiškinio atsiradimas (ar neatsiradimas) arba laikas, praėjęs nuo tyrimo pradžios iki reiškinio atsiradimo. Pavyzdžiui, tyrėjai Hovind, Tarnow, Rossing ir kt. [2] sudarė kohortą iš 286 ligonių, sergančių I tipo cukriniu diabetu, ir stebėjo juos ambulatoriškai iki mikro- ir makroalbuminurijos išsivystymo. Ši studija parodė, kad padidėjusi rizika šiems reiškiniams išsivystyti buvo siejama su vyriška lytimi ir vidutinės kraujospūdžio reikšmės padidėjimu.

Svarbiausias kohortinių tyrimų tikslas – apskaičiuoti riziką apibrėžtam reiškiniai konkrečioje populiacijoje ir palyginti su kontroline populiacija, kurios rizikos veiksnys neveikė. Dažniausiai rezultatas susijęs su konkrečios ligos išsivystymu.

Yra du kohortinių tyrimų planavimo tipai: prospektyviniai ir retrospektyviniai. Prospektyvinio tyrimo metu parenkama tiriamųjų grupė ir laukiama, kol atsiras tam tikras reiškinys. Akivaizdu, kad toks tyrimas turi trūkumą – jis trunka ilgai (kartais net nedidelės kohortinės studijos užtrunka ilgiau nei 5 metus).

Prospektyvinis kohortinis tyrimas prasideda nuo dviejų dalykų apibrėžimo: ekspozicijos (tam tikro rizikos veiksnio poveikio tiriamųjų grupei) ir vėliau dėl to išsivystančios ligos. Labai svarbu apibrėži tiriamųjų atrankos kriterijus. Pavyzdžiui, ekspozicija gali būti tam tikro oralinio kontraceptiko vartojimas, o išsivystanti liga – kiaušidžių vėžys. Tuomet moterys turėtų būti oralinių kontraceptikų vartotojos, būti panašaus amžiaus ir, svarbiausia - joms turi būti atmesta kiaušidžių vėžio diagnozė. Kontrolinę kohortą turi sudaryti moterys, nevartojančios ir niekada nevartojusios oralinių kontraceptikų. Visi kiti reikalavimai turėtų atitikti pirmą kohortą. Didelis dėmesys turi būti skiriamas panašių tiriamųjų grupių kūrimui. Jų pagrindinis ir vienintelis skirtumas turi būti oralinių kontraceptikų vartojimas/nevartojimas. Kai abi kohortos yra suformuotos, pradedamas stebėjimas, trunkantis nustatytą laiko periodą. Laikotarpis turi būti pakankamai ilgas, kad abiejose grupėse, tiek turėjusiose ekspoziciją, tiek ne, išsivystytų pakankamas kiaušidžių vėžio atvejų skaičius.

Kartais būna sunku numatyti, kokių tyrimų gali prireikti ateityje, todėl, kai vyksta populiacijos atranka pagal tam tikrą apibrėžtą būklę, svarbu paimti kraujo

mėginius, užšaldyti juos ir saugoti. Praėjus metams, konkretūs genai gali būti identifikuoti kaip galimi rizikos faktoriai susergant konkrečia liga. Tą galima įvertinti tik ištyrus praeityje paimtus kraujo mėginius ir nustačius dominančių genų buvimą ar nebuvimą, ir palyginus rezultatus tarp patyrusių ekspoziciją ir nepatyrusių kohortų. Kohortinės studijos dažniausiai netinka tirti retų ligų vystymąsi, nes tokio tipo studijos reikalauja didelės kohortos ir ilgo stebėjimo laiko, kas būtų neįmanoma tiriant retas ligas. Tokiais atvejais tinkamesnės atvejo - kontrolės tipo studijos.

Gali būti, kad kohortinio tyrimo metu stebima tik viena tiriamųjų grupė. Tai vadinama “vienos grupės kohortiniu tyrimu”. Pavyzdžiui, Berglund, Stjenberg, Ornstein ir kt. [3] apklausos būdu aptiko 349 atvejus įtariamoms neuroboreliozės, kuri buvo gydyta antibiotikais. Neuroboreliozės diagnozė buvo patvirtinta medicininiuose įrašuose 130 asmenų, iš kurių 114 buvo stebimi 5 metus. 28 iš jų pasireiškė liekamieji neurologiniai simptomai. Tokiu būdu buvo apskaičiuotas liekamųjų reiškinų po persirgtos neuroboreliozės paplitimas $p = 28/114 = 0,25$ arba 25%. Šio tyrimo kohorta buvo išskirta iš didesnės grupės ištirtų žmonių, atrenkant tinkamus konkrečiam stebėjimui pagal reikiamą reiškinį.

Retrospektyvinis kohortinis tyrimas apibūdina grupę tiriamųjų praeityje. Duomenis tyrimui galima surinkti iš populiacijos registru. Palyginus su prospektyviniais tyrimais, retrospektyviniai yra pigūs ir greitai atliekami. Tačiau tokie tyrimai reikalauja, kad dokumentinė informacija iš registru apimtų gana ilgą praeities laikotarpį. Be to, informacijos kiekis yra ribotas. Pavyzdžiui, Barker, Forsen, Uutela ir kt. [4] atrinko grupę berniukų, gimusių Helsinkyje 1933-1944 metais ir turėjusių užfiksuotą gimimo svorį. Tyrėjai nustatė, kad mažą gimimo svorį turėjusių naujagimių rizika ateityje sirgti koronarine širdies liga buvo didesnė, jei suaugusiame amžiuje jų pragyvenimo lygis buvo žemas.

Duomenų rinkimas. Tyrimo metu labai svarbu surinkti pakankamai duomenų, numatant, kokios informacijos gali prireikti ateityje. Taip pat svarbu tiksliai apibrėžti ekspoziciją. Pavyzdžiui, santykinai nėra sunku nustatyti, ar moteris kada nors yra vartojusi oralinius kontraceptikus, bet žymiai sunkiau išsiaiškinti, kiek tiksliai laiko ji juos vartojo. To reikia tam, kad galima būtų tiksliau įvertinti ekspozicijos įtaką moters sveikatai. Kadangi šios studijos yra ilgai trunkančios, savaime aišku, kad kruopštus planavimas būtinas norint racionaliai vykdyti tiriamųjų priežiūrą.

Duomenys apie ligą. Liga turi būti griežtai apibrėžta. Taip pat turi būti tiksliai nustatyta, kad tiriamieji tikrai ati-

tinka išskeltus reikalavimus ir neserga apibrėžta liga. Jeigu liga tiksliai neapibrėžta ar tiriamieji ištirti nenuodugnai, yra galimybė, kad tyrimų rezultatų skirtumas bus mažesnis tarp ekspoziciją turėjusios ir jos neturėjusios grupių. Tokiu būdu gali būti nustatyta mažesnė rizika nei yra iš tikrųjų.

Klaidos. Kohortiniai tyrimai gali būti susiję su tam tikromis klaidomis. Jos gali atsirasti priklausomai nuo pasirinkto gydymo arba skirtingo tiriamųjų stebėjimo būdu. Klaidos atsiranda, kai stebėjimas vykdomas nekokybiškai ar kai viena grupė stebima kruopščiau už kitą. Taip pat yra galimybė, kad kai kurie tiriamieji asmenys patys nori būti atidžiau stebimi (pvz., tie, kurie praeityje buvo paveikti radiacijos). Klaidų gali atsirasti ir analizuojant kelis stebėjimo tyrimus. Tai vadinamosios “publikacijų” klaidos, kai tyrimai publikuojami selektyviai, priklausomai nuo radinių svarbos ir tyrėjų paieškų krypties [5].

Sveiko darbininko efektas. Studijas su profesinėmis kohortomis apunkina “sveiko darbininko efektas”. Dirbantys fizinį darbą žmonės iš esmės yra sveikesni. Fizinio darbo vengimą gali lemti įvairios ligos ar negalavimai. Todėl, kai lyginami darbininkai, dirbantys kenksmingomis sąlygomis (sveikesni žmonės), su dirbančiais nekenksmingomis sąlygomis (galimai mažiau sveiki), sunku objektyviai įvertinti esamą riziką.

Kintamosios. Planuojant kohortinius tyrimus didelis dėmesys turi būti skiriamas prognoziškai svarbių kintamųjų, besiskiriančių tarp kohortų, aptikimui ir jų įvertinimui. Kai jos yra nustatytos, pradinių charakteristikų skirtumai tarp grupių gali būti panaudoti susijusios rizikos apskaičiavimui. Tokiu būdu geriau atsispindi skirtumai tarp patyrusių ir nepatyrusių ekspoziciją grupių.

Imties dydis. Norint nustatyti imties dydį, reikiamą atlikti konkretų kohortinį tyrimą, jį galima apskaičiuoti pagal formulę (pvz.: Prentice, 1995), pasinaudoti internete esančia imties dydžių nustatymo programa (pvz.: <http://www.openepi.com>) arba pasinaudoti lengvesniu būdu – kaip pagrindą pasirinkti kohortos dydį, jau atnešusį naudingos informacijos. Pavyzdžiui, kohortiniai tyrimai, nustatantys kardiovaskulinių ligų riziką, apima nuo 5 000 iki 20 000 žmonių. Framingham'o studija, kuri turėjo didelę reikšmę suprantant širdies ligų patogenezę, buvo pradėta 1948 metais ir apėmė 5209 žmonių Framingham'o mieste (JAV, MA). Tiriant pagyvenusius žmones, kuriems tam tikrų ligų pasireiškimas yra dažnesnis, kohortos gali būti mažesnės, nei tiriant jaunesnius. Studijos, siekusios nustatyti ryšį tarp mitybos įpročių ir vėžinių susirgimų, apimdavo nuo 50 000 iki 100 000 žmonių, bet paaiškėjo, kad santykinė rizika yra tik 1,1-1,2, todėl reikia tirti didesnę kiekį žmonių – daugiau kaip 400 000. Tikslus tokio dydžio studijų planavimas

reikalauja didelės tyrėjų patirties bei didelių resursų.

Atvejo-kontrolės tyrimai. Atvejo-kontrolės terminas apibūdina tyrimus, kuriuose norima nustatyti tam tikrą rizikos veiksnį, kuris turėjo įtakos konkrečios ligos atvejui atsirasti. Tokio tyrimo tikslas – nustatyti, ar buvo skirtumų tarp žmonių grupių praeityje, dar iki tyrimo pradžios. Priešingai kohortinio tyrimo metodikai, atvejo-kontrolės tyrimas pradedamas nuo atrankos asmenų, sergančių tam tikra liga (arba turinčių tyrėjus dominantį požymį), ir atitinkamos kontrolinės grupės (sveikų žmonių) sudarymo. Toliau siekiamas tyrimo tikslas – rasti atitikmenį tarp buvusios ekspozicijos ir rizikos faktorių arba nustatyti tiriamųjų (galimai genetines) savybes, kurios pačios savaime galėjo veikti ligos atsiradimą.

Duomenų šaltiniai. Duomenis, reikalingus atvejo-kontrolės tyrimui, galima gauti tik retrospektyviai, todėl tokių duomenų išsamumas ir patikimumas gali sukelti nemažai klaidų.

Duomenys apie ligą. Tiriamoji liga turi būti griežtai apibrėžta. Jeigu apibrėžimas netikslus - tai gali veikti skirtumų tarp atvejų ir kontrolės sumažėjimą, dėl to nustatyta rizika neatitiks tikrovės.

Duomenys apie ekspoziciją. Duomenys apie ekspoziciją turi būti surinkti vienodu būdu abiejose grupėse – atvejo ir kontrolės. Suprantama, kad geriau gauti tikslią rašytinę informaciją iš oficialių užrašų nei gauti žodinę informaciją iš paties tiriamojo. Pagrindinė paklaidų priežastis atvejo-kontrolės tyrimuose - “prisiminimo” paklaida [6]. Taip atsitinka dėl to, kad žmonės, turintys tam tikrą ligą (atvejo grupė), dažnai yra susirūpinę ja ir bandys prisiminti viską, kas tik gali būti susiję. Priešingai, kontrolės grupės nariai (sveiki) jokio susidomėjimo liga neparodo, todėl atgaminti tam tikrus įvykius iš praeities jiems yra sunkiau. Pavyzdžiui, moterys, sergančios gimdos kaklelio vėžiu, žinodamos galimą ligos ryšį su lytinių partnerių skaičiumi, gali žymiai tiksliau prisiminti atsitiktinių partnerių skaičių nei kontrolinės grupės moterys.

Kontrolės pasirinkimas. Kontrolės pasirinkimas reikalauja didelio dėmesio planuojant kiekvienas studijas. Planuojant atvejo-kontrolės tyrimą, kontrolinė grupė sudaroma iš asmenų, nesergančių konkrečia liga visą laiką, kol atlieka kontrolės vaidmenį. Apsvarstykime atvejo-kontrolės studiją, kurios tikslas nustatyti riziką sirgti gimdos kaklelio vėžiu taikant pakaitinę hormonų terapiją (PHT). Iš moterų, kurioms taikoma PHT, reikalaujama atlikti profilaktinį onkocitologinį tepinėlį kas metai. Nevartojančios PHT moterys profilaktiškai atlikti tyrimus turėtų kas 3 metus (jos taip pat gali mažiau pageidauti pakartotinių tyrimų). Tikėtina, kad gimdos kaklelio vėžys

anksčiau bus nustatytas toms, kurios tiriamos dažniau, nei toms, kurios galbūt jau susirgo, bet dėl rečiau atliekamo onkocitologinio tepinėlio vėžys dar nenustatytas. Vienas didžiausių sunkumų atliekant atvejo-kontrolės tyrimą yra parinkti tinkamą kontrolinę grupę. Kontrolinės grupės sudarymas atvejo-kontrolės tyrime - dažniausias kritikos objektas. Kai kurie tyrėjai atvejo-kontrolės tyrimus net traktuoja kaip įrankį hipotezės, kurią reikėtų patikrinti atlikus kohortinį tyrimą.

Kontrolė iš medicinos įstaigos ar iš bendruomenės?

Ligos atvejai dažniausiai renkami iš medicinos įstaigose pildomos dokumentacijos. Tai patogus ir pigus kontrolei tinkančių asmenų šaltinis, ypač kai jie atvyksta į gydymo įstaigas tam tikras procedūras atlikti (pvz., kraujo mėginio paėmimui). Yra 2 pagrindiniai rizikos faktoriai renkant žmonių grupes ligoninėse. Pavyzdžiui, tiriant plaučių vėžio atvejų ryšį su rūkymu, atvejų grupę sudaro atsitiktiniai pacientai, sergantys plaučių vėžiu, o kontrolės grupę – nesergantys plaučių vėžiu pacientai. Tačiau tokie asmenys gali atvykti į gydymo įstaigas dėl problemų, susijusių su rūkymu (pvz., kardiovaskulinės sistemos ligos). Tokiais atvejais numatoma rizika sirgti plaučių vėžiu bus per maža.

Apskritai žmonės, turintys daugiau ligų, gydymo įstaigose apsilanko žymiai dažniau. Pavyzdžiui, nutukę ir turintys hipertenziją asmenys apsilanko gydymo įstaigose dažniau nei turintys aukštą kraujospūdį, bet nenutukę. Parinkus atvejo ir kontrolės grupes tokiomis sąlygomis, tyrimo rezultatai gali pervertinti nutukimo vaidmenį hipertenzijai išsivystyti. Sudarytos iš bendros populiacijos kontrolinės grupės turi didelį privalumą, nes geriau atspindi tikrąją, nesergančių konkrečia liga, populiaciją. Taip pat tokia kontrolė gera, kai ir atvejai renkami bendroje populiacijoje. Pagrindiniai trūkumai yra sunkesnė kontrolinių asmenų paieška ir prastos kokybės praeities asmeniniai duomenys. Kiti kontrolės šaltiniai gali vadovautis atitikimo kriterijais. Pavyzdžiui, gali būti pakviesti dalyvauti asmenys iš atvejo grupės, draugai, giminaičiai arba kaimynai. Aišku, galima ir persistengti su artima aplinka, jeigu, pavyzdžiui, tiriama pasyvaus rūkymo žala. Jeigu atvejų grupė renkama iš medicinos įstaigų, kontrolei tikslinga rinkti asmenis ir iš ligoninės, ir iš bendros populiacijos.

Atitikimo ir neatitikimo modeliai. Yra 2 tyrimo modelių variantai, priklausomai nuo to, ar kontrolinės grupės asmenys išrinkti iš tinkamos nesergančių konkrečia liga populiacijos, nesivadovaujant atitikimu, arba išrinkti vadovaujantis atitikimu su atvejų grupe pagal tam tikras savybes.

Neatitikimo modelis. Atliekant tyrimą pagal neatit-

tikimo modelį iš pradžių nustatomi reikiami atvejai, o po to sudaroma kontrolinė grupė, paprastai tokio pat dydžio kaip ir atvejų grupė. Renkant asmenis kontrolei, dėmesys nukreipiamas į asmenines atvejų savybes, nors dažnai pasirenkami tos pačios lyties ir panašaus amžiaus žmonės.

Atitikimo modelis. Atitikimas tarp grupių pagal skaičių gali būti 1:1 arba kontrolinė grupė gali būti didesnė. Skirtingai negu neatitikimo modelyje, kiekvienas kontrolinės grupės narys yra susijęs su atvejo grupės nariu. Pagrindinis atitikimo modelio taikymo tikslas – galimybė taikyti efektyvius analitinius metodus vertinant kontrolę, ypač, kai yra keblių kintamųjų, kurie gali veikti atvejo-kontrolės palyginimą. Nepaisant šių privalumų, atitikimo paieška gali brangiai atsieiti, jeigu nepavyksta rasti kontrolės, atitinkančios atvejį pagal tam tikrus kriterijus. Paprastai verta pasirinkti tik 2-3, tikriausiai turinčius įtakos rezultatui, kintamuosius, kaip atitikimo kriterijus. Tokio modelio tyrimas neleidžia įvertinti atitinkančių kintamųjų kaip rizikos faktorių. Pavyzdžiui, jeigu susiesime atvejį ir kontrolę pagal amžių, negalėsime vertinti amžiaus kaip galimos rizikos. Taip pat reikia vengti per didelio atvejo-kontrolės atitikimo. Taip galėtų atsitikti, jeigu aukščiau pateiktame pavyzdyje su pakaitine hormonų terapija ir gimdos kaklelio vėžiu atvejai ir kontrolė būtų sudaromos iš moterų, kurioms atliekamas kiuretažas. Tokia kontrolės grupė netinkama, nes priežastys, sukeliančios vieną organo ligą, gali inicijuoti ir kitas to organo ligas. Tokiu būdu į kontrolę patenka moterys, kurioms estrogenai gali sukelti kitokias endometriumo ligas, reikalaujančias kiuretažo.

Atvejo-kontrolės ir kohortinio tyrimo palyginimas. Kaip jau buvo minėta anksčiau, atvejo-kontrolės tyrimai yra pigūs. Visų pirma, jie gali būti įvykdyti nelaukiant, kol išsivystys tam tikra liga (ar laukiamas reiškinys). Antra, nereikia milžiniško kiekio tiriamųjų, kuriems liga taip ir neišsivystys. Kadangi atvejo-kontrolės tyrime jau iš anksto aišku, kas serga tam tikra liga, reikalingas nedidelis (statistiškai pagrįstas) kontrolinių asmenų skaičius. Vis dėlto, atliekant kohortinį tyrimą, neįmanoma nuspėti, kas susirgs, o kas – ne, todėl reikia tęsti stebėjimą iki pat reikiamų požymių išsivystymo. Paprastai atvejo-kontrolės tyrimai pasirenkami santykinai retai pasitaikančioms ligoms ar būklėms tirti. Kaip atvejo-kontrolės studijos pavyzdį galima pateikti tyrimą, kuriame bandoma išsiaiškinti, ar peroralinių kontraceptikų vartojimas turi įtakos rizikai sirgti giliųjų venų tromboze, arba bandoma nustatyti, ar neigiami išgyvenimai ir buitiniai sunkumai turi įtakos depresijai atsirasti. Kitą vertus, atvejo-kontrolės tyrimai turi ir rimtų trūkumų. Yra rizikos papildomų klaidų

1 lentelė. Pagrindiniai atvejo-kontrolės ir kohortinių tyrimų privalumai ir trūkumai.

Tyrimo tipas	Privalumai	Trūkumai
Atvejis-kontrolė	Pigus Santykina nedidelė imtis Greitai pasiekiami rezultatai	Negalima įvertinti absoliučios rizikos Tik apytikslis santykinės rizikos įvertinimas Potencialios klaidos (prisiminimo klaidos)
Prospektyvinis kohortinis tyrimas	Įvertina santykinę ir absoliučią riziką Mažiau veikiamas klaidų negu atvejo-kontrolės tyrimas	Didelis ir brangus Potencialios klaidos (pasirinkimo klaidos, darbininko efektas) Lėtai pasiekiami rezultatai
Retrospektyvinis kohortinis tyrimas	Įvertina santykinę ir absoliučią riziką Rezultatai pasiekiami gana greitai	Prognostiniai faktoriai priklauso nuo praityje surinktų duomenų

atsiradimui, kurios susijusios su praeities duomenų rinkimu. Įsivaizduokime, tyrimo hipotezė yra teiginys, kad suaugusių motorinio neurono ligos yra sąlygotos vaikystėje persirgtų infekcinių ligų. Sergantys išsėtine skleroze gali prisiminti daugiau vaikystės ligų, nes jie labiau motyvuoti, nei nesergantys. Tokių paklaidų labai sunku išvengti.

Dažnai būna sudėtinga parinkti visiškai atitinkančią kontrolinę grupę atvejo-kontrolės tyrimui. Tiriant rūkymo ryšį su plaučių vėžiu kyla klausimas, ar gali kontrolinę grupę sudaryti žmonės su kitų organų vėžinėmis ligomis arba kitomis kvėpavimo sistemos ligomis? Ar reikia rinkti žmones be krūtinės srities patologijų? Ar jie turi būti renkami ligoninėse ar ambulatoriškai? O gal reikia rinkti iš bendrosios populiacijos? Nė vienas negali nei visiškai atitikti, nei neatitikti. Dėl šių priežasčių tyrimo pabaigoje dažnai būna sunku interpretuoti rezultatus, todėl kartais surenkamos kelios kontrolės grupės. Atliekant kohortinius tyrimus vengiama aukščiau aprašytų problemų. Visų pirma, ekspozicija įvertinama tyrimo pradžioje, todėl tai - užtikrinta ir patikima informacija, o ne prisiminimai. Antra, rizikos faktoriaus ekspozicijos įvertinimas užtikrinamas sukuriama ekspozicijos paveiktą ir nepaveiktą grupes, o tai garantuoja objektyvų skirtumą tarp grupių. Apskritai abu šie analitiniai tyrimų metodai turi tiek privalumų, tiek trūkumų (1 lentelė).

APTARIMAS

Įvairiose situacijose stebėjimo studijų vaidmuo gali skirtis priklausomai nuo įvairių situacijų. Pavyzdžiui, John Concato et al. [7] atliktos analizės duomenimis, kai kurių gydymo būdų (chirurginių operacijų ar kitų invazyvių procedūrų) stebėjimo tyrimai gali būti stipriau susiję su pasirinkimo paklaidomis, negu vaistų ar neinvazyvių procedūrų stebėjimo tyrimai. Taip pat negalima atmesti galimybės, kad blogai atliktų stebėjimo tyrimų

rezultatai gali būti panaudoti neefektyvios terapijos propagandai. Nors mokslinių tyrimų pagrindą ir turėtų sudaryti atsitiktinės atrankos kontroliuojami tyrimai, bet pavienių tokių tyrimų rezultatai ar tik vienos stebėjimo studijos rezultatai turi būti vertinami atsargiai. Jeigu paaiškėja, kad anksčiau atliktas atsitiktinės atrankos kontroliuojamas tyrimas pateikė neteisingus rezultatus, kitų gerai suprojektuotų tyrimų duomenys (kohortinių ir atvejo-kontrolės) gali ir turi būti panaudoti teisingų išvadų beišskant. Kartais pasitaiko tokių situacijų, kai atlikti atsitiktinės atrankos kontroliuojamą tyrimą tiesiog neįmanoma, o vienintelė patikima informacija būna gauta stebėjimo tyrimo metu [8,9].

Stebėjimo tyrimai dažniausiai kritikuojami todėl, kad neaptikti tyrimo eigoje trukdantys veiksniai ar klaidos gali iškreipti tyrimo rezultatus. Kai kurie tyrėjai teigia, kad šie iškreipimai pasitaiko pakankamai dažnai ir negali būti nenumatyti, todėl stebėjimo studijos neturi būti taikomos ir finansuojamos [10,11]. Tačiau Kjell Benson ir Arthur J. Hartz [12] atliktos 136 straipsnių analizės duomenys rodo, kad stebėjimo studijos dažniausiai teikia tikslią informaciją.

IŠVADA

Mokslininkai ir gydytojai praktikai, taikydami tyrimų rezultatus kasdienėje praktikoje, turėtų atsižvelgti į skirtingais tyrimų metodais gautus įrodymus.

Literatūra

1. Naylor CD, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA 1996; 275:554-558.
2. P. Hovind, L. Tarnow, P. Rossing, M. Graae, I. Torp, C. Binder, H. H. Parving. Predictors for the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. BMJ 2004; 328:1105.
3. J. Berglund, L. Stjernberg, K. Ornstein, K. Tykesson-Joelsson, H. Walter. 5-y Follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis. 2002; 34(6):421-5.
4. D. J. P. Barker, T. Forsen, A. Uutela, C. Osmond, J. G. Eriksson. Size at birth and resilience to the effects of poor living conditions in adult life: Longitudinal study. BMJ 2001; 323:1273.
5. D. F. Stroup, J. A. Berlin, S. C. Morton, I. Olkin, G. D. Williamson, D. Rennie, D. Moher, B. J. Becker, T. A. Sipe, S. B. Thacker; for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology. JAMA. 2000; 283(15):2008-2012.
6. C. Infante-Rivard and L. Jacques. Empirical Study of Parental Recall Bias. Am J Epidemiol (2000) 152 (5): 480-486.
7. J. Concato, N. Shah, R. I. Norwitz. Randomized, Controlled Trials, Observational Studies, and the Hierarchy of Research Designs. N Engl J Med 2000; 342:1887-1892.
8. Berlin JA. Invited commentary. Am J Epidemiol. 1995; 142:383-387
9. D. Machin and M. J. Campbell. Design of Studies for Medical Research. 2005 John Wiley & Sons Ltd., p. 1-2, 122-136.

10. D. Bowers, A. House, D. Owens. Understanding Clinical Papers Second Edition. 2006 John Wiley & Sons Ltd., p. 30-33, 57-58.

11. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. New York: Churchill Livingstone, 1997.

12. K. Benson and A. J. Hartz. A Comparison of Observational Studies and Randomized, Controlled Trials. N Engl Med 2000; 342:1878-1886.

HOW TO INTERPRET THE OBSERVATIONAL STUDIES RESULTS IN CLINICAL PRACTICES?

Igor Fomčenko, Jelena Kutkauskienė, Vytautas Kasiulevičius
Summary

Key words: *observational studies, cohort studies, case-control studies.*

According to evidence-based medicine approach it is necessary to collect and use all available critically evaluated evidences to critically assess the specific achievements of modern medicine. Evidence can be obtained from a number of studies: randomized, controlled, or observational. As the observational study requires less investment, carried out more easily, but at the same time, is adequate to a high grades of evidence, we will discuss them in this paper. Cohort and case-control studies have the highest grade of evidence of all observational studies, so we will focus on them.

Correspondence to: vytautas.kasiulevicius@gmail.com

Gauta 2011-04-28

