

Obecná metodologie klinického výzkumu a praxe

MUDr. Igor Kubálek, MSc.

Obecná metodologie klinického výzkumu a praxe.

Tato publikace byla umožněna díky pochopení a sponzorství firem:

MERTRADE

MERTRADE s. s. o., Tř. Spojenců 22, 771 11 Olomouc,
tel. 068 5225143, fax 068 5223347

Kapitola 1: strana 3

Úvod. strana 3

Kapitola 2: strana 5

Historické poznámky. strana 5

Kapitola 3: strana 10

Stručná metodologie
fundamentálního
výzkumu. strana 10

3.1. Metody
experimentální. strana 11

3.2. Metoda observační. ... strana 12

Kapitola 4.: strana 15

Stručná metodologie
aplikovaného výzkumu.
..... strana 15

4.1. Stručná metodologie
klinického výzkumu. strana 15

4.2. Stručná metodologie .. strana 16
populačního výzkumu.

Kapitola 5.: strana 17

Epidemiologická metoda ve
výzkumu. strana 17

5.1. Základní
terminologie. strana 18

5.2. Typy epidemiologických studií.	strana 30
5.3. Míry rizika.	strana 34
5.4. Poznámky ke „speciálním“ epidemiologiím.	strana 40
Kapitola 6.	strana 52
Klinická epidemiologie.	strana 52
6.1. Studie etiologické, prognostické, diagnostické a studie míry.	strana 53
6.2. Paradigma - randomizovaná klinická studie.	strana 55
6.3. Terminologie klinické epidemiologie	strana 62
6.4. Fáze klinických studií.	strana 70
6.5. Analýza klinických studií.	strana 81
6.6. Optimalizace léčby.	strana 88
Kapitola 7:	strana 96
Závěr.	strana 96
Literatura:	strana 97

Epidemiologická metoda a způsob její aplikace

Recenzovali:

Doc. MUDr. H. Podstatová, DrSc.

MUDr. L. Štika, CSc.

Prof. RNDr. S. Komenda, DrSc.

*" Prává kultura je v myšlení, V MYŠLENÍ, "
opakoval a poklepal si na hlavu, " v myšlení! "
" Ta je v srdci, " namítla, " a v tom, jak se chováš, a
chováš se podle toho, kdo jsi. "
Flannery O' CONNOROVÁ.*

Věnováno Hansi A. Valkenburgovi, Janně G. Koppe, Karlu
Číhalovi a dalším výtečným lidem v medicíně, kteří mne naučili
soucítit a přemýšlet.

*Kapitola 1:***Úvod.**

Epidemiologie je věda (logia) zkoumající hromadný (epi) výskyt čehokoli, především však chorob, mezi lidmi (demos = lid). Klinická epidemiologie je pak část epidemiologie vztahující se k pacientovi, z řeckého klinos = postel. Pro klinickou epidemiologii může tedy být předmětem i jednotlivec. Mezi některými současnými vědci se hovoří jako o vědě výskytu, tzv. occurology, což je zjevná narážka na fenomenologickou a observační podstatu epidemiologie a snahy definovat všechny vědy jako obory lidské činnosti, jež jsou vymezeny cílem a metodou. Bohužel ani jedno není atributem všech věd. Veškerá lidská činnost je definována mírou své užítkovosti a vědy jsou definovány užitečností a spotřebou objevů.

Epidemiologie je jediná bio-medicínská věda zabývající se přímo a pouze výskytem choroby, zatímco ostatní biologické vědy se zabývají jednotlivými aspekty nemoci, respektive zdraví. Epidemiologie se pak zevrubně zabývá celkovým jevem (fenomémem) nemoci a podmínkami, za nichž se nemoc vyskytuje, tzv. rizikovými faktory. Epidemiologie je definována takto obsahově a používá k tomu metod, jež jsou krátce a jistě ne vyčerpávajícím způsobem popsány v této publikaci. Stejně jako kterákoli jiná věda je vědou užitečnou multidisciplinárně a klinická epidemiologie, podobně jako jiné nadstavbové obory - i když zatím takto v postgraduální přípravě v České Republice nezohledněná, kupříkladu klinická farmakologie, klinická imunologie, klinická toxikologie, apod., tvoří jistou a neoddělitelnou nadstavbu tzv. základních klinických oborů. Vždyť ani mikroskopická metoda, ELISA, HPLC, finger-printing apod. nejsou limitovány jen na obory, v nichž byly poprvé aplikovány a už vůbec nejsou jen hračkou v rukou metodologů, kteří je vymýšleli a zdokonalují!

Následující stati jsou určeny několika okruhům odborné veřejnosti.

Za prvé doktorandům, vědeckým aspirantům, jež se rozhodli pokračovat po univerzitních studiích v dalším teoretickém i praktickém postgraduálním vzdělávání. Pokud jim tento text pomůže jako učebnice svého druhu, pak splnila svůj účel.

Za druhé je knížka určena klinickým pracovníkům, kteří spolupracují s farmaceutickými firmami při klinickém hodnocení léků a klinickým monitorům, medrepům apod., kteří snad najdou v knize rychlou referenci.

Za třetí je pak určena všem, kteří se v klinické praxi podílejí i na poli vědecké činnosti a kteří, tak jako my, postrádali nějakou česky psanou přehlednou brožuru, v níž by mohli nalistovat nezbytné informace, nebo i pacientům, členům etických komisí, úředníkům či počítačovým pracovníkům a široké laické veřejnosti, jež se snad hlouběji zajímá o své zdraví a o moderní metody a terapeutika a o způsob jejich testování.

Jako každý text i tento má své hranice, jež nepřekročí.

Zvláště pak v oblastech, které se doposud jednoznačně neustálily v českém názvosloví. Odtud pramení i naše snaha po užití anglických či mezinárodních termínů, které by měly pomoci i našim zahraničním studentům orientovat se jak v české, tak zahraniční literatuře. Jako každá příručka i tato se dopouští nutného zjednodušení, a tím i chyb, a stejně jako všechny příručky není její text vyčerpávající.

Sémantický aparát je v mnohých publikacích natolik podoben žargonu, že je ztížena čtivost díla. Naše publikace volí přístup volnějšího vyjadřování i za cenu jistých ústupků přesnosti. Velkou inspirací v tomto polidštění vědy nám byl Olli S. Miettinen.

Cílem není jen podat jakýsi přehled o biomedicínské metodologii, ale zároveň podat i pomocný, skoro učebnicový text těm, kteří zasvěcují svou profesi vědě a vědeckému poznání. Snad oba tábory, těch, co jen nahlédnou, a těch, co budou číst vše od první do poslední stránky, k nám budou shovívavé a odpustí nám velikost sousta, jež jsme si ukousli.

Kapitola 2:

"Read not to contradict and confute, nor to believe and take for granted... but to weigh and consider."
Francis BACON.

Historické poznámky.

Hippocrates v pátém století před Kristem definoval ve svých spisech Corpus Hippocraticum lékařství jako stochastické umění, tj. umění zakládající se na principu pravděpodobnosti, nikoli jistoty. Narážel tak poprvé na samou podstatu nemoci jako na jevovou (fenomenologickou) kategorii. Hippocrates přitom přisuzoval každé nemoci její místo, čas a poruchu svých čtyř štáv. Stochastický jev neznamená však jev nejistý, ale odvozený dedukcí a konkretizací, tedy vztahem obecného k jednotlivému na principu podobnosti, jev, o němž usuzujeme, že může nastat s největší pravděpodobností. Stochastický má tedy rozměr pravděpodobnostní. Stanovení klinické diagnózy vedlo Hippocrata na základě mnoha pozorování, jež měl, k tvorbě analogií.

Stochastický má tedy i rozměr četnostní, neboli množinový a daný jev je jen členem množiny. Pacient s cirhózou a ikterem je členem množiny všech pacientů s ikterem a diferenciální diagnosa ikteru je vlastně rozvahou o pravděpodobnosti (četnosti) dané příčiny. Tato úvaha zůstala v povědomí kliniků po dlouhá staletí, ačkoli takto nebyla nikdy formalizována. Naopak - skoro po celý středověk se na choroby pomýšlelo jako na jistou, tedy fatalistickou kategorii, která brala na sebe zvláště při velkých epidemiích podobu metly boží, Božího hněvu apod. Třeba u Tomáše Aquinského je zdraví odměna Boží.

Po středověku, s nástupem moderní doby, se objevuje první epidemiologická ročenka vydaná Grantem kolem roku 1660, což byla de facto statistika úmrtí v Londýně (Bills of Mortality, London s Dreadful Visitations). V době polemiky o větším vlivu zevního prostředí či genetických predispozicí na vývoj organismů se objevil Darwin a Wallace na straně jedné a statistik Galton na straně druhé.

Galton pozoroval, že otcům, menším než byl výškový průměr, se rodí častěji prvorození synové relativně vyšší, než by se teoreticky očekávalo, a vyšším otcům se rodí zase prvorození synové relativně menší, než by se očekávalo. Oba extrémy, obě odchylky od průměru regredují v další generaci k průměru. Regresní koeficient je tedy menší než jedna. V antropometrii byl již znám pojem sekulárního trendu, ale Galton tímto postřehem zavedl pojem regrese k průměru (regression to the mean). Zhruba ve stejném čase v Paříži, v nemocnici Pitie-Salpetrière založil Pierre Charles Alexandre Louis teorii a praxi tzv. Medicine d'Observation, lékařství založené na pozorování a tzv. numerických metodách, což byl první pokus o kvantifikaci biomedicínských dějů a klinické práce. Louis začal shromažďovat údaje o výskytu chorob a úmrtí, syndromů a symptomů. Prostým sčítáním pak zhodnotil vše a vytvořil tabulky nejčastější symptomatologie a nejpravděpodobnější patologie. Při statistickém zpracování údajů o správnosti indikací pouštění žilou, jež má dnes jen rozumnou indikaci v hyperviskózním syndromu při primární polycytemia vera a při primární hemosideróze, došlo nejen k první aplikaci statistiky v lékařství, ale i počátkům vědecky zdůvodněné medicíny.

Ve druhé polovině devatenáctého století po epidemii cholery v centru Londýna objevil John Snow, že *Vibrio cholerae* se šíří vodou kontaminovanou splašky a vytvořením pojmu clustering (shlukování) tak založil epidemiologii infekčních chorob.

V době Pasteurova působení a základních objevů v mikrobiologii jeho žáky (Yersin, Metchnikoff, Roux, Neisser a další) nadešla epidemiologická konjunktura infekčních, tedy mikroorganismem způsobených chorob. Ta je i nejstarší částí epidemiologie, kde epidemiologická metoda a služba byla nejvíce užita a vyvinuta. V jejích začátcích stáli Gartner, Semmelweiss, Koch, Hansen, pak Ivanovskij, Gabričevskij atd. Dnes se ale i tam

mění názory a dochází k velkým změnám, zvláště v souvislosti s pandemií HIV.

Koncem minulého století pak medicína uspěla překlenout staletou propast mezi společenskými či humanitními vědami a lékařskou vědou a vzniklo tzv. sociální lékařství, jehož základ se přisuzuje Johnu Farrovi. Ve stejné době si Pott všiml zvýšeného výskytu karcinomu skrota u londýnských kominičků a vznikla tak epidemiologie chronických onemocnění a nepřímo byl položen i základ pracovnímu lékařství. Pojem klinická epidemiologie zavedl pro epidemiologickou metodu na pacientech v padesátých letech tohoto století J.R. Paul v USA, ale tento pojem zůstal dlouho na okraji společenského zájmu. Po celou minulou éru dominovala totiž epidemiologii její celospolečenská aplikace, blížíci se sociálnímu lékařství či hygieně.

Nedávno znovu Tannenbaum (1993) poukázal na nutnost revize přístupu k epidemiologii a nezbytnosti její bezprostřední aplikace v klinické praxi a v paralele k Louisově *Medecine d'Observation* hovoří o *evidence-based medicine*. Jak těžké je v praxi do očí svěmu primáři prosadit tuto myšlenku, která stojí v pravém antagonismu k jeho okřídlenému prohlášení: "Ale v mé praxi jsem tohle ještě neviděl."

Je bezesporu mnoho jmen mužů a žen, co se zasloužili o rozvoj epidemiologie, ale podrobnější historický exkurs přesahuje ambice tohoto textu. Vzpomeňme alespoň nejdůležitější instituce a několik periodik u nás i v zahraničí, jež se epidemiologií zabývají.

London School of Hygiene and Tropical Medicine, London

Institute of Public Health, Cambridge

School of Public Health, Boston

NIHES, Rotterdam

Institut Pasteur, Paris

Státní zdravotní ústav, Praha

CDC, Atlanta

NIH, Bethesda

FDA, Bethesda

Je mnoho dalších institucí, jako jsou University v Montrealu, Corku, Dublinu, Liverpoolu, Aberdeenu, Mnichově, Berlíně, Heidelbergu, Římě, Florencii, Paříži, Zurichu, Sidney, Melbourne, Johansburgu, Jeruzalému, Moskvě, státní a národní zdravotnické ústavy apod., které se zabývají epidemiologickou metodou a její aplikací.

Některá periodika s epidemiologickou tematikou.

New England Journal of Medicine,

Lancet,

British Medical Journal,

American Journal of Epidemiology,

European Journal of Epidemiology,

Epidemiological Reviews,

International Journal of Epidemiology,

American Journal of Public Health,

WHO Chronicle,

Morbidity, Mortality Weekly Report.

U nás byli významnými epidemiology kupříkladu: Hlava, Honl, Strimpl, Kabelík, Raška, Stýblo, Janíček, Šejda, Žáček, Kotulán, Ticháček, Krejčí a další.

Podíváme-li se na postavení epidemiologie dnes, je to aplikovaná vědní disciplína, která v úzké spolupráci s laboratorními obory a klinikou se snaží o zdokonalení observačních metod a jejich aplikaci v kterýchkoli medicínských oborech, za účelem etiologických, diagnostických, prognostických studií a za účelem zhodnocení terapeutických a ostatních intervenčních metod. Samozřejmě že jako kterákoli jiná věda má i epidemiologie mohutnou skupinu fundamentálního základního výzkumu, jež zdokonaluje současně užívané metody. Epidemiologická metoda pak, aplikována na různém stupni systémového chápání světa (od molekulárního po populační), může hrát rozdílné úlohy.

V našem textu pojednáváme o aplikaci na organismové úrovni a jen okrajově se zmíníme o nižších či vyšších úrovních. Je

však třeba opět zdůraznit, že metodika je konstantní. Modernějšími podobory v epidemiologii jsou cost-benefit analysis, zvláště užitečná v pojišťovnictví, clinical decision analysis, analýze klinického rozhodování nahrazující postupně individuální stanovisko experta hromadně nabytou zkušeností zvláště ve forenzní medicíně a praktické klinické medicíně, a konečně na podkladě tohoto rozhodování může i etická komise či jiný orgán rozhodnout, co je a co není mravné, neboť není nic horšího než opakovaně chybné rozhodnutí, jež pak poškozuje ve svém důsledku pacienta.

Pokud jde o výzkum, pak jakýkoli výzkum je zbytečný, používá-li chybné metody a falešných praktik a jakýkoli zbytečný výzkum na lidech, či dokonce i zvířatech, nesoucí s sebou nutně jistou dávku diskomfortu či rizika, je amorální.

Kapitola 3:

„On peut meme dire, a parler en rigueur que presque toutes nos connaissances ne sont que probables, et dans le petit nombre des choses que nous pouvons savoir avec certitude, dans les sciences mathematiques elles-memes, les principaux moyens de parvenir a la verité, l'induction et l'analogie, se fondent sur les probabilités....”

LAPLACE.

Stručná metodologie fundamentálního výzkumu.

Dříve než probereme obecnou metodologii, je třeba zmínit pojmy deterministický a stochastický. Deterministický jev je takový jev, který nastane vždy, když bude působit jeho příčina. Každý důsledek má alespoň jednu bezprostřední příčinu a každá příčina působí alespoň jeden důsledek. Stochastický jev znamená jev, který při působení příčiny může s danou pravděpodobností nastat, ale nemusí. Stochastický je pravděpodobnostní.

Znalosti nabyté zkušeností či jednotlivým experimentem nebo pozorováním nazýváme empirickými. Jsou nesdělitelné, časově a místně limitované, jak bude řečeno u tzv. Humova problému. Znalosti nabyté na základě inference, přenesení nazýváme vědeckými a jsou to znalosti sdělitelné, obecné, odtržené od místa a času. Všechny vědecké poznatky mají stochastickou povahu, jež vyplývá právě z míry zevšeobecnění.

Kauzalita je příčinná souvislost. Doposud se našlo ve všech filozofických školách jen jedno jediné společné pravidlo, které bude i jedinou podmínkou v epidemiologickém chápání kauzality: totiž pravidlo časové sukcesivnosti důsledku po příčině. Ostatní Millovy

kánony a Hillova kritéria kauzality v epidemiologii jako síla, trvalost, specifita, biologický gradient čili závislost na dávce, přijatelnost, přiléhavost a soudržnost ostatních příčin, experimentální důkaz a analogie byly vypuštěny. Kauzalita není asociace, tedy kauzalita je jen příčinná souvislost, nikoli jakýkoli vztah mezi dvěma proměnnými.

3.1. Metody experimentální.

Zakladatelem experimentu je Aristoteles, který vycházející původně z Platóna, zavrhl jako žák a kritik Platónův jeho idealismus a vypracoval nový ontologický systém s hlavním důrazem na sylogismus. Ve své logice vytvořil základních 9 figur, tj. myšlenkových postupů a experiment považoval za nejexaktnější způsob vědecké a logické argumentace. Experiment v jeho pojetí zůstal nedotčen do 17. století, kdy s nástupem amsterdamského Zlatého věku a vlámské vědy (Snell, Huygens, Descartes - i když Francouz, Spinoza - Portugalec a Komenský) došlo na jeho rozpracování a revizi. Základ chápání experimentu a jeho roli ve vědeckém poznávání však zůstal nezměněn. Experiment je nejdokonalejší formou poznávání, neboť v determinovaném prostředí sleduje uměle vyvolanou změnu jedné proměnné a důsledek této změny. Kontrolou variability různých podmínek je pak experiment schopen dokázat nejen logicky spojený příčinný vztah, řetězec či dokonce síť, ale může dokonce i kvantitativně tyto spojitosti hodnotit. Experiment je tedy paradigmatickým poznáním.

Aristoteles hovořil o logice experimentu, později, a to teprve v 15. století pronikly experimenty do lékařství, ačkoli už Ibn Sína (Avicenna) se dožadoval ověřování nových tinktur a léčebných prostředků na lidech. Prvním iatrochemistou byl německý lékař a alchymista působící v Londýně v St. Thomas's Hospital Phillipus Aureolus Paracelsus, vlastním jménem Theophrastus Bombastus von Hohenheim, objevitel tzv. St. Thomas's squills, kuliček vyrobených z digitalisu, rtuti a kalia. Experiment na jedincích - kromě zrůdných pokusů za druhé světové války Dr. Mengelem a spol. - byl eticky oprávněn a vědecky kodifikován až o dalších pět

set let později. V roce 1948 zveřejnil Lancet první klinický randomizovaný ~~pokus~~ - hodnocení streptomycinu v léčbě pulmonární tuberkulózy (45).

Každý experiment má dvě základní podmínky: reprodukovatelnost a verifikovatelnost. Každý experiment je nástrojem odhalení nutně kauzální souvislosti, neboť jen jedna proměnná se mění, když ostatní proměnné zůstávají konstantní. Problém v experimentální indukci je v tom, že může vést k neplatným závěrům, jež mohou být přesné, tedy jinak: experimentování vedlo k mnoha filozofickým směrům, které více či méně inklinovaly k deterministickému pojetí světa, kdy příčina vyvolá alespoň jeden důsledek a právě jeden důsledek má alespoň jednu přímou příčinu. Induktivní logika vycházející z experimentu tak vytváří tzv. Humův problém a v důsledku směřuje k agnosticismu.

3.2. Metoda observační.

Druhou, snad pokornější k přírodě či Bohu, je metoda observační. Její význam byl mnohdy přeceňován a spoléhal ve svých dějinách často na teologickou ideologii, s níž byl svou idealistickou povahou spjat.

Observace neboli vědecká aspekce byla vyzdvižena prvně Sotratem, později především teologickými ideology Tomášem Aquinským a jinými filozofy. Obhazuje v podstatě syntetické chápání jevů jako jedinou metodu, která je schopna zodpovědět otázky ve své celistvosti. Observace má velikou nevýhodu v tom, že není schopna definovat kvantitativní vztahy mezi příčinou a důsledkem a ani kauzalita není jednoznačná. Metoda observační však byla základní metodou ve fyzice, astronomii, matematice, statistice a podobně. Je to základní přístup v epidemiologii a klinice.

Ačkoli existují logické a sémantické rozdíly mezi metodou experimentální či observační, je důležité vědět, že obě vycházejí ze společného základu, kterým je testování hypotéz. Hovoříme o verifikování hypotéz, jestliže se snažíme dokázat za jakých

extrémních podmínek daná hypotéza ještě platí, nebo o falzifikaci hypotéz, snažíme-li se dokázat, který nejmenší a nejslabší argument invalidizuje či falzifikuje hypotézu.

Jinak řečeno: tvrdíme-li, že sinusový rytmus srdce je nejfyziologičtější rytmus, při kterém je největší ejekční frakce srdce, a tedy srdce nejlépe funguje jako pumpa, při verifikaci hypotézy budeme sinusový rytmus a jeho ejekční frakci testovat proti jiným rytmům s jejich ejekčními frakcemi a budeme soudit, že sinusový rytmus je výhodnější. Při falzifikaci budeme hledat nesinusový rytmus a ejekční frakci v takových podmínkách (při revmatických vadách a podobně), aby byly výhodnější než rytmus sinusový. Verifikovatelnost hypotéz je dílo Descartovo, falzifikovatelnost Karla Poppera z knihy *Logic of Scientific Discovery*, kde definuje tzv. nekonečnou regresi.

Obě metody - observační a experimentální - vycházejí z měření podmínek, za nichž se výzkum provádí, a z teorie měření a měřících soustav. Teorie měření však přesahuje zcela cíle tohoto textu - podrobnější zmínky o validitě interní, o přiléhavosti a přesnosti v kapitole 6. Obě metody používají i modelování. Modelem reality je u experimentátora experiment sám, u observátora modelové podmínky, o které se snaží, například když Leewenhoek zkonstruoval mikroskop a sledoval jím kapku vody, uviděl množství mikroorganismů, které prostým okem nezaznamenal. Mikroskopie byla tedy modelová podmínka. V současnosti se dostávají do popředí modelové systémy matematické a informační, které buď s deterministickou, nebo stochastickou funkcí předstírají modelové situace.

Vedle metody observační a experimentální je nutno zmínit i čisté teoretické konstrukce, odvozené z psychologie a filozofie, jež pro svou obecnost platí i v lékařství a je nutno na ně brát zřetel. Každá věda začíná svou sémantikou, tedy pojmovým aparátem. Definice pojmu je různá a je nutno vždy zvažovat, co který pojem značí: například diagnosa může mít v klinice jiný význam než v epidemiologii. Diagnóza rakoviny je z hlediska klinického průkaz nádorových buněk, z hlediska epidemiologické statistiky vyplněné hlášení o novotvaru a v epidemiologické metodě výzkumné to může být i jen pozitivita markerů. Tak je nutno se chovat k

epidemiologické diagnóze - jako účelovému pojmu. Pojmy se řadí v soudy a úsudky, které nemusí být vždy správné, i když vycházejí ze správných pojmů a užívají správných logických figur. Na tvorbě úsudků se podílejí tyto mentální konstrukce, psychologické děje: abstrakce, konkretizace, generalizace, komparace, kontrast, analogie, dedukce a indukce, analýza a syntéza.

Pro celou fundamentální vědu je nejdůležitější role vědce a jeho intuice, obraznosti, pílě a nadšení. Vědec je tvůrcem své modelové reality a tvůrcem hypotéz či teorií, jež dokazuje. Vědec tedy nese zodpovědnost za svoje objevy sám.

Hlavním plodem vědeckého badatelského úsilí je pak znalost, náhled na problematiku a její kvalitativní pochopení. Vědecká znalost - náhled (gnosis) je odtržená od místa a času, je sdělitelná, je to pravda ve své pravděpodobnosti, nikoli deterministická, ale stochastická. Kvantifikace jevů souvislostí není hlavním náplní fundamentálního výzkumu.

Kapitola 4.

*Errare humanum est, sed perserverare diabolicum. "To err is human, to forgive divine."
Alexander POPE.*

Stručná metodologie aplikovaného výzkumu.

Pokud pro fundamentální výzkum je prvotní role vědce, nehledě na to, kdo jeho myšlenky a jejich modelovou realizaci zaplatí, je pro aplikovaný výzkum prvotní role spotřebitele, tedy zadavatele úkolu, úlohy. Pověětšinou je to pak on, kdo nese břímě finančních výdajů. Metodologie aplikovaného výzkumu je bytostně spjata s kvantifikací, jako míry asociace a míry případné kauzality. Kvantifikací tak nesledujeme jen, zda se něco stane, když..., ale sledujeme kolik se toho stane, když... Role spotřebitele rozlišuje dva základní soubory aplikace kvantitativních metod v medicíně - klinickou a populační.

Měřitelným fenomenologickým výstupem, tj. jevem v epidemiologii je v klinickém případě nemoc, v populačním případě morbidita. Dodnes se hovoří o epidemiologii jako o populační vědě, což je nepřesné již z toho důvodu, že existuje odvětví klinické epidemiologie směřující k jednotlivci.

4.1. Stručná metodologie klinického výzkumu.

Klinický znamená u lůžka (z řeckého klinos = postel). Klinika zahrnuje pak jak praktickou stránku poskytované péče, tak znalostí o této péči. V dnešní době však klinická pracoviště

povětšinou upřednostňují znalost o nemoci a nikoli znalost o dosažení zdraví vhodnou péčí, i když pozvolna dochází k pronikání závěrů především velkých studií i do praxe. Praxe zahrnuje tedy znalost (gnosis: etiologickou, prognostickou, diagnostickou) a intervenci. Současný stav klinického poznání je však celkově žalostný. Praxe nevyžaduje náhled, ale znalost obecnou (gnosis) a konkrétní intervenci, tedy um. V klinickém výzkumu rozeznáváme několik základních oblastí:

- analýzu klinického rozhodování,
- klinickou epidemiologii pragmatických a explanačních studií,
- vědecký follow-up.

O jejich metodologii pojednává především kapitola 6.

4.2. Stručná metodologie populačního výzkumu.

Populační výzkum je vázán na jednotlivé demografické celky*. Je vhodné si však pamatovat, že nemá zvláštních rozměrů, jež by se odlišovaly metodologicky od jiných oblastí aplikace. Hlavním fenoménem je morbidita a uživatelem je systém zdravotnické péče.

Gnostickými funkcemi jsou: v diagnóze incidence a prevalence (incidenční studie a prevalenční survey), v etiognoze incidence a prevalence vztahené k dané expozici (přisouditelné riziko) a metody modifikované diagnózy (screening), prognostické studie jsou v podstatě studie intervenční epidemiologie a jejich hodnocení (field trials čili polní studie, community trials čili obvodní studie apod.). Prognostické studie jsou však často spojovány s intervenčními, jako analoga klinických studií. Podrobněji viz české písemnictví sociálního lékařství, epidemiologie a biostatistiky.

Kapitola 5.:

„Action without thinking, practice without theory are unimaginable.“

Ludwig von MISES.

„-This sounds pretty haphazard to me.-

-We want something haphazard.-...

-But design is preferable to chance.-

-There you are wrong. Reason is always apparent to a discerning eye. But luck? It's invisible, erratic, angelic.-“

Donna TARTTOVA.

Epidemiologická metoda ve výzkumu.

Epidemiologie je klasicky definována užitím statistického a matematického aparátu ke studiu jevových vztahů, tj. rizikových faktorů a výskytu nemoci, ať už v jejich analýze (etiologické), či syntéze (aplikované studie: diagnostické, prognostické a studie intervenční). Modernější definice hovoří o podmínkách výskytu nemoci jako o předmětu, kdežto uživatelem této epidemiologické metody je buď pacient v případě klinické epidemiologie, nebo společnost v případě populační epidemiologie. Hledíme-li na epidemiologii jako na vědu základního výzkumu, pak jejím vrcholem jsou etiologické studie. Základní fenomenologickou rovnicí hledání je: jev jako objekt a příčina jako subjekt. Tedy: jev = funkce příčiny.

Etiologické studie na rozdíl od studií diagnostických či prognostických přesahují čistě klinickou oblast a dostávají se na pomezí se sociálním lékařstvím na populační úrovni, patofyziologie

na organismové a patobiochemie na molekulární. Intervenční studie ve velkém měřítku jsou doménou preventivního lékařství. K problematice sociálního a preventivního lékařství jsou vydány i mnohé učební texty v českém jazyce.

5.1. Základní terminologie.

Metody práce.

Klasická klasifikace užívaná v epidemiologii hovořila o fázi či metodě deskriptivní, analytické a evaluační, což jsou termíny mající svá analoga v metodě či vztahu, jež se šetří, a odpovídající zhruba:

- deskriptivní
 - studím průřezovým čili ekologickým.
 - studím surveillančním.
 - studím diagnostickým a prognostickým.
- analytické
 - studím etiologickým. (at už follow-up či case-referent studies).
- evaluační
 - studím intervenčním (screening, public health measures).
 - studím klinického rozhodování a klinických hodnocení.

Metodologie je v podstatě neintervenční, neexperimentální, tedy observační. Jako všechny aspekční či observační metody je závislá na úhlu pohledu, tedy na tvorbě kontrastu. Pokud je pokus definován jako změna vyvolaná v systému při změně právě jedné podmínky při zachování všech ostatních podmínek konstantních, je observace neboli vědecká aspekce volně definována jako viditelná (detekovatelná, observovatelná) a observovaná změna systému, při změnách variabilních podmínek, z nichž právě jedna podmínka je vždy přítomná. Trošku pochopitelněji řečeno: při observaci, aspekci nemůžeme měnit podmínky, a tak na rozdílnost či změnu podmínek usuzujeme na základě observačního kontrastu. Kontrastem

rozumíme naprostou shodu podmínek ve skupině indexní a ve skupině kontrolní s právě jednou výjimkou, kterou sledujeme. Tuto podmínku nazýváme v epidemiologii expozicí a značí, že skupiny indexní a kontrolní mají stejnou historickou zkušenost, až právě na tuto podmínku.

Pro kontrast, determinant, i výstup platí, že se odehrávají v čase a jsou to časové pojmy. Příklad: sledujeme-li vliv rentgenového záření na provokaci chronické lymfatické leukémie (jak tomu bylo u studia CLL u nemocných ozařovaných v padesátých letech pro m. Bechtěrev), bude skupina indexní tvořená nemocnými s m. Bechtěrev a ozařovaná v dané době a kontrolní skupinou bude skupina s m. Bechtěrev, která nebyla ozařována v dané době. Ozařování je právě ona etiologická podmínka, která je vždy přítomná ve skupině indexní a která chybí ve skupině kontrolní po dobu trvání kontrastu. Ozařování je tedy expozice.

Kontrast.

V experimentálních studiích tvoříme kontrast změnou podmínek. V epidemiologických jej tvoříme výběrem (selection, sampling, vzorkování), tj. vytvořením indexní a kontrolní skupiny. Tvorba kontrastu je velmi náročná část, protože vedle metodologicky jasného názoru je další nezbytnou podmínkou každé studie i praktická feasibility (vhodnost). A právě ta často brání, aby metodologicky vhodně koncipovaná studie byla proveditelná. Kontrastem rozumíme shodu podmínek mezi kontrolou a indexem s výjimkou právě jedné proměnné (determinantu, faktoru), jejíž příčinnou roli v jevové souvislosti sledujeme. Kontrast může být snížen: biasem tedy systémovou chybou, náhodnou chybou, intraindividuální a interindividuální variabilitou, nevhodným časováním indexu a kontroly.

Čas.

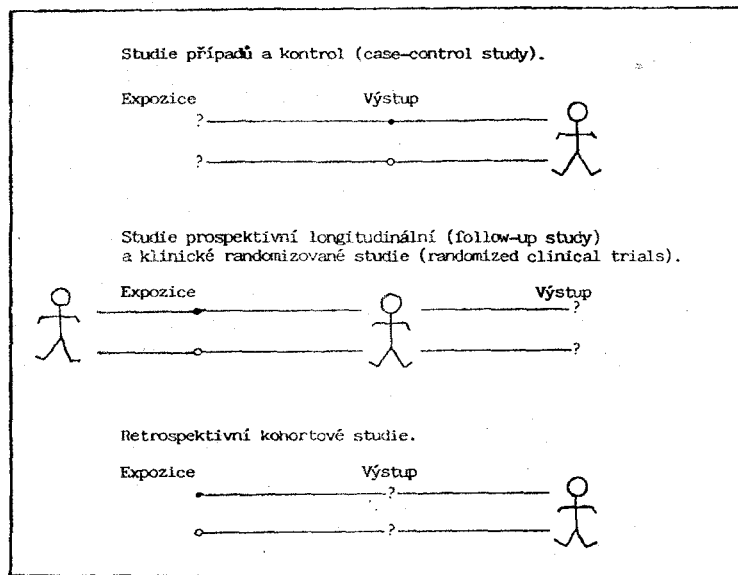
Vedle kontrastu je další důležitou položkou čas, tedy historická zkušenost ve skupině indexní a kontrolní. V jednotlivých typech studií, v nichž hodnotíme výstup (nemoc) jako funkci

determinantu (rizikových faktorů), má každá tato vztahová jevová funkce svůj časový rozměr daný typem studie a historií kontrastu.

Rozeznáváme tak obecně čas:
kalendářní (vztažený k místu),
historický (vztažený k historii kontrastu a tedy čas teoretický) a
čas kohorty (který je vztažen k historické zkušenosti kohorty).

Pro některé mezi časem historickým a kohorty není rozdíl a označují jej za čas individuální. My se přidržíme jednoduchého dělení a čas kohorty je roven času historickému, pokud nebude řečeno jinak. Úlohu času v jednotlivých studiích ukazuje i obrázek č. 1.

Obr. 1.



Ve studiích follow-up, tzv. longitudinálních prospektivních, se čas T_0 přiznává okamžiku výběru do studie, tedy samplingu, randomizace, vzorkování, a čas T_1 , pro nějž platí, že následuje po T_0 , je okamžikem výstupu.

Ve studiích case-control, tzv. retrospektivních longitudinálních, se přiznává T_0 čas výběru, tedy okamžiku výběru

podle přítomnosti či nepřítomnosti výstupu do indexní či kontrolní skupiny, a čas T_1 označuje historickou zkušenost expozice a platí, že T_1 předchází T_0 .

Ve studiích cross-sectional, tzv. průřezových, je role času nejasná a $T_1 = T_0$ a výstup i expozice se jeví ve stejné době.

Bias, confounding.

Každá epidemiologická etiologická studie závisí na tom, jak dokonale se nám podaří vytvořit a udržet při sběru dat a analýze kontrast. Bias je proměnná, která snižuje kontrast, která je přímo spojená jak s výstupem, tak s expozicí a která je samostatným rizikovým faktorem výstupu (tj. je jeho další samostatnou expozicí). Bias se dá kontrolovat nejlépe studijním plánem a důslednou analýzou. Ve studijním plánu jsou to obecně tyto metody, které pomáhají eliminovat bias, ale které se zřídka dají použít všechny:

restrikce,

matching typ I,

randomizace,

blinding.

Bias může výrazně poškodit validitu studie. V analýze pak stratifikace neboli adjustace dat, standardizace jsou metody nápomocné v jeho kontrole, pokud je tato proměnná měřitelná. Confounder nesmí být částí patogenetického řetězce, jehož sled je dán působením determinantu na výstup, pak nehovoříme totiž o confoundingu jako spíše o surrogate, náhražce. Bias máme podle charakteru výskytu:

- selekční (Hawthorn a longshore effect, referral bias a Berkson's fallacy a non-response bias),
- informační (recall bias a misclassification),
- publikační.

Musí platit, že selekční bias má vazbu na výstup v T_1 u follow-up studií a expozici (determinant) v T_1 u case-control studií.

Pokusme se vyjádřit, co to bias čili zatemnění, zastření, zkreslení vlastně je: obecně je to tedy proměnná vztahující se k determinantu a zároveň i k výstupu vedoucí k nesprávným závěrům studie, pokud není při plánování vyloučena nebo analýze kontrolována. Má úzký vztah k validitě studie. Podrobněji (39).

Bias má i statistický význam a je to odchylka, chyba odhadu empirického mediánu či aritmetického průměru a jejich směrodatné odchylky od jeho populačního, teoretického parametru.

Produkt, výstup, outcome.

Je obecně proměnná, jejíž příčinu, diagnózu nebo prognózu hodnotíme. Je to závisle proměnná v jevové souvislosti. V epidemiologii je to nemoc, jako fenomenologický ekvivalent vztahové či příčinné souvislosti.

Modifikátor a modifikace.

Je zesílení nebo oslabení vztahové souvislosti, jež studujeme, proměnná, která nemá úplný samostatný vztah k výstupu nebo determinantu, a není tudíž confounder. Může mít jednostranný vztah k jedné z těchto proměnných. Nemusí být kauzální. Může být i prostředníkem mezi příčinou a důsledkem.

Determinant, expozice, expozure.

Je nezávisle proměnná, jejíž distribuci hledáme a již se pokoušíme vysvětlit existenci výstupu. V kauzálních relacích je to příčina, v epidemiologii rizikový faktor působící v čase. Má svou historickou zkušenost.

Stratifikace, adjustování dat, stratifikovaná analýza.

Po shromáždění všech údajů dostaneme databázi, kterou analyzujeme. Pokud analyzujeme ve všech vrstvách a proměnných najednou, hovoříme o hrubé analýze (crude analysis). Tato analýza se stane adjustovanou, pokusíme-li se některé proměnné vyloučit tím, že je v analýze budeme držet na konstantní hodnotě.

