

## ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЦЕС В МЕДИЦИНАТА И ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО И РОЛЯТА И ЗНАЧЕНИЕТО НА БИОСТАТИСТИКАТА

М. Вуков

... един от ... слайдовете в презентацията ми беше озаглавен „Математик ли е Бог?“. Веднага щом той се появи на екрана, един от студентите възкликна: „Силно се надявам, че не е“.

По Марио Ливио „Математик ли е Бог“  
Издавателство „Изток-Запад“, 2010

### Въведение

За краткост в тази статия ще използваме термина статистика вместо биостатистика, медицинска биостатистика или медицинска статистика. Под медицински проучвания ще разбираме клинични проучвания, клинични изпитвания и/или проучвания в общественото здравеопазване. Ще смятаме термините “проучвания” и “изследвания” за синоними.

Крайната цел на здравната система е насочена към осигуряване на здравето на хората и оттам възможности за пълноценна реализация и участие в социално-икономическия живот на страната. Реализирането на такава цел не е възможно без приемането на обосновани решения. Такива решения са възможни само при наличието на навременна, надеждна и точна информация за функционирането на системата. Такава информация не винаги може да се получи от традиционните (рутинните) източници. Недостига на информация води до решения, основани често на грешни предположения, интуиция или политически натиск.

### Научно-медицински проучвания и статистика

"Изследването" се определя като "систематично проучване, включително и развитие на научно изследователски разработки, проверки и оценки, предназначени за развитие или допринасящи за обобщаване на знания." Това е широко определение, което може да включва биомедицински изследвания, епидемиологични проучвания, изследвания на здравните услуги, както и изследвания на поведенчески, социални и икономически фактори, които влияят върху здравето.

Сега голяма част от научните изследвания предполага анализ на данни, които първоначално са били събрани за диагностика, лечение или за фактуриране (таксуване, остойносттаване) или, че са били събрани като част от други изследователски проекти и в момента се използват за нови изследователски цели (вторичен анализ). Такова вторично използване на данни е общ изследователски подход в области като епидемиология, изследвания на здравни услуги и изследвания на общественото здраве, и включва анализ на закономерности на събития, детерминанти и естествената история на заболявания; оценка на интервенции и здравни услуги, на безопасността на услуги и генетични и социални проучвания.

Научните изследвания в здравеопазването могат да осигурят важна информация за тенденции на заболявания и рискови фактори, резултати от лечение или интервенции в общественото здравеопазване, модели на здравна грижа, както и разходи за здравеопазване. Различните подходи към научните изследвания предоставят (служат като генератори на) допълнителни изследователски идеи.

Научните проучвания в медицината и здравеопазването са най-достоверен източник на информация. Проучването е организиран и систематичен начин, за да се намерят отговори на въпроси. Защо изследванията са важни за медицината и общественото здраве? Знанията, получени от достоверни научни изследвания се трансформират в клинична практика

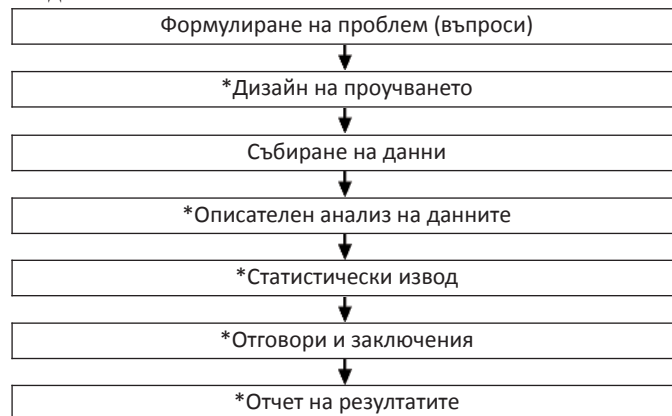
(например под формата на клинични указания), която се основава на реални данни. Изводите от такива проучвания могат да се намерят в съвременните източници, най-често в Интернет, свързани с подходите, основани на доказателства (например Кокрейн колаборейшън и др.). Повечето практикуващи специалисти в областта на медицината и здравеопазването не провеждат собствени проучвания, но всички ползват резултатите и изводите от такива проучвания. Провеждането на собствени проучвания позволява да се получи достоверна информация, включително и за специфичното за страната действие на някои фактори, отнасящи се до здравето. Това е една от причините в различни страни да се изучава например действието на един и същ фактор върху определено заболяване. Сега освен клинични изпитвания на нови терапевтични подходи, по-често собствени научно-медицински проучвания се провеждат за подготовка на статии и дисертационни работи. При обучението на бъдещите медици се предполага, че голямата част от тях ще станат лекуващи лекари и малка част – учени-изследователи, които не е задължително да бъдат практикуващи лекари. Това определя до голяма степен характера на обучението по медицина. Практикуващият лекар използва различни информационни източници за придобиване на нови знания, които могат да бъдат полезни за него в диагностично-лечебната му работа. Тези източници могат да бъдат статии от списания, монографии, дисертации, научноизследователски доклади и др. материали по медицина, съхранявани както на хартиен носител, така и в електронни файлове. В този случай специалистът трябва да има набор от статистически знания, за да може самостоятелно да оцени качеството на заключенията на авторите, посочили, че тези заключения са получени чрез методите на статистиката. Обемът на необходимите знания се определя от набор от статистически методи и термини, които са най-често използвани в литературата. Напълно достатъчно е да се знае основата на тези методи, целта на тяхното използване, ограниченията за използването им, основното тълкуване на получените резултати и разумните изисквания за описание на тези методи в литературата. Такъв минимален набор от умения и знания за тяхното използване ще позволи на специалиста в повечето случаи да си направи изводи за надеждността на заключенията на други автори-изследователи, а след това да вземе решение относно допустимостта на използването им в медицинската практика. За лекарите, чиито основни дейности в определено време са посветени на научните изследвания в областта на биомедицинските науки и технологии, обхватът на статистическите знания е малко по-различен. Първо, наличните статистически знания се използват от учените, както и от практиците, за оценка на публикациите. Второ, наличните статистически знания учените използват, за да провеждат свои собствени изследвания. Използването на статистически методи и описание на резултатите от тяхното прилагане е утвърдена практика в различните отдели, университети, изследователски институции др. Трето, лекарите-учени, ангажирани в научни изследвания и самостоятелно извършващи статистически анализ на експериментални данни, в изпълнение към теоретичните основи на методите за анализ трябва още да притежават определени знания за използване на един или друг статистически пакет. Познаването на софтуерни пакети позволява на изследователя не само да избере и реализира своите собствени индивидуални методи за анализ, но и да прави все по-дълбока оценка на правилността на използването на статистически методи от авторите на публикации. Очевидно е, че нивото на знания сред медицинските изсле-

дователи трябва да бъде по-дълбоко и по-широко от това на практикуващите лекари. Останалата част на тази статия ще помогне на *изследователят да осъзнае, че статистическата обработка на данните е неразделна част от научната му работа, при това в тази част се генерират необходимите му доказателства*. Това най-лесно може да стане, ако се разгледа последователността на реализиране на изследователския процес.

Изследователският процес при провеждане на собствено проучване се извършва последователно, на отделни стъпки. Ето обобщен вариант на тези стъпки:

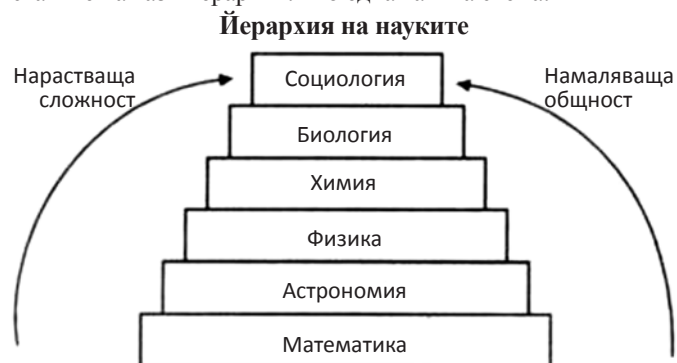
Изследователски процес съпка по стъпка
1. Формулиране на изследователски въпрос
2. Планиране (дизайн) на проучването
3. Извършване на проучването
4. Анализ на данните
5. Разпространение на резултатите. Написване и публикуване на статия.

На долната схема са дадени по-подробно етапите на едно проучване. Изследователският процес в биомедицинските науки (с посочване на ролята на биостатистиката) има следните етапи:



\* Всички стъпки, отбелязани със звездичка, включват използване на статистически методи.

От схемата личи, че има само две стъпки, на които явно не се използват статистически методи – формулиране на изследователския проблем и събиране на данни. На всички останали етапи се използват статистически методи. Това е един начин да се покаже значимостта на тези методи за извършване на научно изследователска работа. Друг начин е свързан с йерархията на науките. Съществуват различни начини за представяне на тази йерархия. Ето една такива схема.



Връзката между науките е представена като пирамида на познанието за показване на тяхната йерархия. Тази "стълба" представя прехода от прости и общи явления към комплексни

и частни. Важното за нас е това, че в основата на всяка такава йерархия стои математиката. Математиката е основата, върху която се базира всяка от следващите науки. Като се има предвид тази връзка, става ясно, че всяка промяна в научното разбиране на което и да било ниво на пирамидата трябва да има предвид всяка област под него, за да стане промяната истински научна. Съществуват повече от сто определения на статистиката и различни определения на медицинската статистика (биостатистика или медицинска биостатистика). В повечето от тях се посочва, че статистиката е част от математиката. Ето две такива дефиниции: 1. Статистиката е *математическа* дисциплина, която изучава добиването (извличането) на информация чрез анализ и интерпретация на емпирични данни, използвайки теорията на вероятностите. 2. Статистиката е *математическа* наука, отнасящи се до събиране, анализ, тълкуване (обяснение), както и представяне на данни. Тези дефиниции по друг начин показват, че статистиката, като математическа наука, е част от основата, върху която се базира всяка от следващите в йерархията науки. Биологията и медицината не правят изключение.

Кои характеристики на медицината я свързват с биостатистиката? Медицината е една емпирична наука, която зависи от действителните наблюдения на група от хора /пациенти. Тези наблюдения не са сигурни.

Несигурността възниква поради: 1. наличието на вариации (изменения) на био-медицинските данни (обективна основа) и 2. липса на знания (субективна основа). Вариациите могат да бъдат биологични, екологични, извадкови или случайни, наблюдателни, инструментални, лабораторни и др.

Биостатистиката помага в управлението на медицинската несигурност, проявяваща се в диагностиката, лечението и прогнозата.

Използването на статистиката позволява на медицинските изследователи и мениджъри да образуват разумни и точни изводи от събраната информация и да вземат разумни решения, в присъствието на *несигурност*.

## Повече (още) за ролята на статистиката

Какво допринася статистиката за медицината и каква е конкретната й роля в научно изследователския процес? Статистиката е съществена част от медицинските изследвания. Изследователите използват статистически тестове за определяне на резултатите от експерименти, клинични проучвания в медицината и симптоми на заболявания. Използването на статистически методи в областта на медицината осигурява обобщения за хората в популацията, за да разберат по-добре своите рискове за някои болести, като например връзки между определени поведения и сърдечно-съдови заболявания или рак, както и между фактори на средата и респираторните заболявания.

Каква е ролята на статистиката в клиничните и медико-биологичните изследвания? Клиничните изпитвания включват проучване на предложени начини на лечение, оценка на относителните предимства на конкурентни терапии и създаване на оптимални комбинации за лечение. Преди широкото използване на експериментални проучвания, клиницистите са се опитвали да отговорят на медицински въпроси чрез обобщаване на опита за отделни пациенти към населението като цяло. С напредъка на медицината клиничната преценка и разсъждения са прилагани към докладване на интересни случаи. Понятието вариабилност (изменчивост) между индивидите и нейните източници, са отбелязвани между другото, но не са формално обсъждани.

През XX век, статистиката се разработва (развива) и се прилага за клинични изпитвания. Статистическите методи осигуряват официална регистрация на източници на променливост в отговорите на пациентите към определено лече-

ние. Използването на статистиката позволява на клиничните изследователи да образуват разумни и точни изводи от събраната информация и да вземат разумни решения, в присъствието на несигурност. Овладеяването на статистически понятия могат да предотвратят множество грешки и отклонения в медицинските изследвания. Статистическата обосновка се характеризира със следното:

- ▶ установяване на обективна рамка за провеждане на проучване;
- ▶ поставянето на данни и теория на равна научна основа;
- ▶ проектиране на производство (генериране) на данни чрез експериментиране;
- ▶ количествено определяне на влиянието на шанса (случайността);
- ▶ оценяване на систематични и случайни ефекти;
- ▶ съчетаване на теория и данни, използвайки формални методи.

Статистиката в определена степен е уникална сред академичните дисциплини, тъй като статистическа мисъл (обосновка) е нужна на почти всеки етап на всички изследвания, включващи планиране на изследването, определяне на извадката, управление на данни, както и интерпретация на резултатите.

Медицинските и статистическите разсъждения (аргументи) са от решаващо значение за постигане на напредък в областта на медицината. И в медицинските и в статистическите науки емпиричните знания се генерират от наблюдения и данни от медицински проучвания. Медицинската теория се базира на утвърдените биологични знания и на хипотези. Статистическа теория е получена (производна) от математически и вероятностните модели. За да се формулира и докаже хипотеза, се изисква както теоретична основа от биологията, така и статистическа подкрепа на хипотезата, въз основа на наблюдаваните данни и теоретичния статистически модел.

## Изследователски въпрос

Да се върнем към схемата на изследователския процес, за да разберем по-добре ролята на статистиката.

Първата стъпка е формулиране на въпрос. Два са основните типа изследователски въпроси: 1 Какво се случва (описателни изследвания)? 2 Защо се случва (обяснителни изследвания)? Въпросите по принцип могат да се разделят на фонови или същностни. Фоновите въпроси обикновено са общи въпроси, най-често за дадено заболяване, диагностичен тест или лечение. Същностните въпроси често са свързани със сравняване на две неща: две лекарства или терапии, прогнозата на две групи, два диагностични теста, вредите или ползите на две интервенции. Откъде може да се получи идея за изследователски въпроси (източници на информация за изследователски въпрос)? Източници за изследователски въпрос: 1. Литературата; 2. Грижата за пациента (практика); 3. Работни срещи, конференции и конгреси; 4. Преидишни, най-често пилотни проучвания.

Намирането на “важен (приносен) въпрос” обикновено не е проблем, но въпросът трябва да е такъв (или формулировката му да е такава), че да може да се трансформира в “реалитично изследване”. Концептуалната дефиниция на въпроса казва какво означава идеята на въпроса (вербално описание). Оперативното определение, което прави реалистично изследването казва как да се измери формулираната идея.

## Дизайн на проучване

Следващата стъпка на изследователския процес е определяне (избор) на дизайн на проучването. Дизайнът на проучването е специфичен план или протокол за провеждане

на проучването, който позволява на изследователя да преведе концептуалната хипотеза в работеща.

Преди да се избере дизайна на едно проучване, трябва да се определят променливите, включени в проучването. Променливите от гледна точка на ролята им в анализа на научните изследвания са няколко вида:

▶ Зависима променлива (резултативна променлива или изход) – променлива, заради която се провежда проучването.

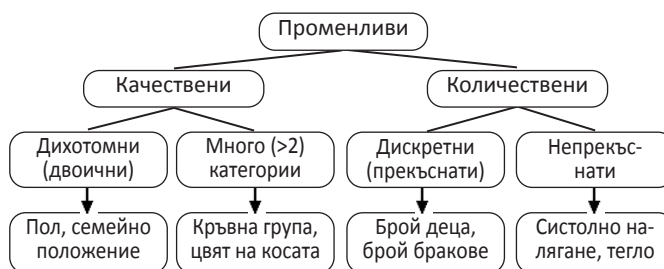
▶ Независима (обяснителна) променлива – има предполагаемо въздействие върху зависимата променлива (изход), може или не може да бъде манипулирана. Зависимата променлива се променя с промяната на независимите променливи или зависи от тези променливи. В едно проучване може да има няколко зависими променливи.

▶ Замъгляваща променлива – променлива, която може да повлияе (замъгли, изкриви) връзката между зависимата и независимата променливи.

Много медицински изследвания могат да бъдат опростено разглеждани като проучване на входно-изходни отношения (връзки). Проучва се дали една или повече характеристики (независими променливи) са евентуално корелационно или причинно свързани с някакъв ефект или резултат (зависима променлива). Връзката се усложнява от други фактори, които биха могли да бъдат свързани с двете – зависимата и независимата променлива (причината и ефекта); това са смущаващи или замъгляващи (confounding) фактори.

Освен това за всяка променлива трябва да се определи видът ѝ от гледна точка на статистиката.

### Видове променливи



Проучванията се делят на:

1. Наблюдателни: не включват никаква намеса или експеримент.

2. Експериментални, при които най-често се манипулира фактора на проучване (експозиция) и рандомизацията на субектите на лечение в групи.

По отношение на времето изследванията могат да бъдат проспективни, срезови или ретроспективни.

Проучванията при животни са почти винаги проспективни, макар и за кратки периоди.

Най-често използваните дизайни на проучвания са:

- ▶ Cohort – кохортно проучване;
- ▶ Cross sectional – срезово проучване;
- ▶ Case control – случай-контрола;
- ▶ Clinical trial – клинично изпитване.

Въпреки че все още не е много често срещано, друг вид проучване заслужава внимание. Това е мета-анализ, в който няма събиране на нови данни, но той е резултат от няколко проучвания, които са комбинирани, за да се получи общ резултат.

В проучванията на хора различните дизайни имат предимства и недостатъци.

Прспективни, известни също като кохортни или надлъжни проучвания, са оптимални за проучване на рисковите фактори за болест, преживяване или прогресия на заболяване. Ако обаче се използват за изследване на честотата на редки

заболявания, те изискват проследяване на голям брой хора, затова са скъпи, отнемат време, за да се реализират и може да има административни проблеми и отпадане на субекти в периода на проучването. Това налага често да се използват ретроспективни случай-контрола проучвания, в които контроли се съчетават със случаи на заболяване (по-общо – здравно събитие) и данни за действието в миналото на рискови фактори, получени чрез припомняне или търсене в медицинска документация.

### Медицина, основана на доказателства и статистика

В подхода медицина, основана на доказателства се смята, че тематично въпросите в едно проучване условно могат да се отнасят до 1. Терапия; 2. Диагноза; 3. Прогноза и 4. Етиология/Вреда. В долната таблица са представени видовете клинични въпроси и подходящ идеален тип (дизайн) проучване.

Вид клинични въпроси	Идеален тип (дизайн) на изследване
Терапия	RCT> Кохортно проучване> Случай-контрола
Диагноза	Проспективно, контролирано сляпо проучване, сравнено със златен стандарт
Прогноза	Кохортно> Случай-контрола > Серия случаи/Клиничен случай Етиология/Вреда RCT> Кохортно проучване> Случай-контрола

От горната схема се вижда, че изборът на дизайн на проучването съществено зависи от вида на въпроса, а това определя значимостта на точната и ясна формулировка на изследователския въпрос, независимо от тематичната насоченост. Тази схема може да се използва не само в споменатия подход, не само за проучванията в клиничната медицина, но и определена малка промяна и за проучванията в общественото здравеопазване. В този контекст би било интересно и полезно да се намери подобна класификация на тематичните въпроси в областта на общественото здравеопазване.

Таблица 1 дава една идея как би могло да стане това. Дадени са използваните термини на английски и на български.

Обществено здраве	Медицина
<i>Primary Focus Основният фокус, приоритет, цел</i>	
Populations Популации (групи хора)	Individuals Индивиди (субекти)
<i>Ethphasis Акцент, значимост, ударение</i>	
Prevention Предпазване	Diagnosis Диагноза
Health Promotion Здравна промоция укрепване на здравето	Treatment Лечение
Whole Community цялото общество	Whole Patient Всичко за пациента
<i>Paradigm Парадигма</i>	
Interventions aimed at Environment, Human Behavior and Lifestyle, and Medical Care Интервенциите, насочени към околната среда, човешкото поведение и начин на живот и медицински грижи	Medical Care Медицински грижи
<i>Organizational Lines of Specialization Организационни посоки (направления) на специализация</i>	
Analytical (Epidemiology) Аналитични (епидемиология)	Organ (Cardiology) Органни (Кардиология)
Setting and Population (Occupational Health) Среда и население (трудова медицина)	Patient Group (Pediatrics) Група пациенти (Педиатрия)
Substantive Health Problem (Nutrition) Основен здравен проблем (Хранене)	Etiology, Pathophysiology (Oncology, Infectious Disease) Етиология, патофизиология (онкология, инфекциозни заболявания)
Skills in Assessment, Policy Development, and Assurance Умения в оценка, разработка на политики и осигуряване	Technical Skill (Radiology) Технически умения (радиология)

Има значителни разлики между двете дисциплини обществено здраве и медицина, но те са полезни за разбиране на прилагането на основаните на доказателства подходи към вземане на решение. Схемата трябва да се допълни и обогати, за да стане по-ясна идеята за връзката изследователски въпрос – дизайн и за проучванията в областта на общественото здравеопазване.

От всичко казано следва, че има ясна зависимост между първите две стъпки на изследователския процес:

Цел на проучването → Дизайн на проучването

Ето по-различна схема, подчертаваща тази връзка:

Цел на проучването – изучаване на ...	Подходящ метод (дизайн) на изследването
Диагностичен метод	Срезово проучване
Фактори на риска	Кохортно, случай-контрола
Причини (етиология и патогенеза)	Кохортно, случай-контрола
Прогноза	Кохортно
Метод на лечение	Клинично изпитване
Профилактичен метод	Клинично изпитване

Може да се каже, че целта на проучването определя до голяма степен избора на подходящ дизайн.

След избора на дизайна на проучването следва статистическия анализ на данните. Оказва се, че избраният дизайн от своя страна определя адекватните методи за статистическа обработка. Това е представено на долната схема:

Цел на изследване – изучаване на ...	Метод (дизайн) на изследването	Статистика
Диагностичен метод	Срезово проучване	Чувствителност, специфичност на теста
Фактори на риска	Кохортно, случай-контрола	Относителен дял, Риск, Шанс
Причини (етиология и патогенеза)	Кохортно, случай-контрола	Относителен дял, Риск, Шанс
Прогноза	Кохортно	Риск
Метод на лечение	Клинично изпитване	Рискова разлика
Профилактичен метод	Клинично изпитване	Рискова разлика

Това всъщност означава, че има зависимост между три стъпки на изследователския процес:

Цел на проучването → Дизайн → Статистика

Ако се върнем към схемата на изследователския процес, се получава следната поредица от зависимости:

Цел на проучването → Дизайн → Статистика → Резултати

На етапа „Статистика“ се определят подходящи статистически методи, които трябва да бъдат използвани.

### Кратко заключение

Изследователският процес в медицината и здравеопазването има относително самостоятелни стъпки. Схемата на този процес има не само формален характер. Всяка следваща стъпка до голяма степен зависи от избора, направен на предходната стъпка. По-детайлното разглеждане показва, че всъщност се касае за едно цяло, изразяващо се в единство на изследователския процес и използването на статистически методи. Не бива да се говори за статистическа обработка на данните от едно проучване, а да се разбере, че това просто е елемент в изследователския процес, без който изводите не могат да се считат за значими и не могат да се публикуват в престижните медико-биологични списания. Най-ясно това единство може да се проследи в подходите, основани на доказателства.

