

ОСНОВНИ ПРОБЛЕМИ НА КЛИНИЧНАТА ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБХВАТ

Клиничната епидемиология прилага принципите на епидемиологията към медицинската практика и към клиничната оценка на диагностичните и лечебни възможности с цел подобряване на клиничните резултати. Тя изучава отделни пациенти и медицински дефинирани популации от пациенти.

За пръв път **понятието „клинична епидемиология“** е предложено **от американския лекар-инфекционист и учен** от университета в Йейл **John Paul през 1938 г.** за обозначаване на **„нова базисна наука за превантивната медицина“**. Тя е ориентирана към човешката екология и общественото здраве, като опознава техните закономерности чрез изучаване на отделните пациенти. Въпреки посочената връзка с индивидуалните пациенти, в ранните години от своето развитие, дисциплината остава насочена повече към популациите.

Обрат във фокуса на клиничната епидемиология от популационна екология **към индивидуални пациенти и групи от пациенти** се осъществява **през 60-те години на XX в.** въз основа на научните търсения на **канадски и американски учени-епидемиолози, лекари и биостатистици**. Новото определение на клиничната епидемиология е предложено от **Alvan Feinstein**. Той има водеща роля за ранното развитие на клиничната епидемиология в САЩ. А. Feinstein дефинира клиничната епидемиология като **„клинико-статистическо изучаване на популации от пациенти“** и посочва обхвата на новата наука:



- Изучаване на честотата на възникване и географско разпространение на заболяванията;
- Изучаване на естествените и след проведено лечение състояния от спектъра на болестта.

Първият съвременен учебник по клинична епидемиология, който изчерпателно представя основните принципи на дисциплината, е публикуван през 1982 г. в САЩ.

Клиничната епидемиология се *развива бързо след 1980 г.* със създаването на *Международната мрежа по клинична епидемиология (INCLLEN)* с подкрепата на Рокфелеровата фондация. В Холандия, Италия, Австралия и Великобритания за кратко време са формирани катедри и центрове по клинична епидемиология..

Значението на клиничната епидемиология като основна медицинска наука се определя от нарастващата сложност на клиничната практика и трудностите при вземане на правилни диагностични и терапевтични решения. Ограничените ресурси и нарастващи разходи за медицинска помощ са други важни фактори, способстващи за нейното развитие. Съвременната клинична епидемиология има съществен принос за развитието на медицината, базирана на доказателства и нейната методология.

Клиничната епидемиология прилага *базисните принципи на епидемиологичната наука към клиничното наблюдение на пациенти* със задачата да се достигне до валидни заключения по отношение на влиянието на диагностичните и лечебни методи и средства върху развитието и изхода от болестта. Получените научни резултати се прилагат за подобряване на качеството и ефективността на медицинската практика и на клиничните резултати.

Клиничната епидемиология търси отговор на важни въпроси от ежедневната медицинска практика, които са в центъра на взаимоотношенията лекар-пациент. Те са дефинирани от R. Fletcher през 1982 г. и представят основните научни *области на клиничната епидемиология*:

- Здрав или болен е пациентът? (*Норма/Абнормност*);



- Колко точни са използваните диагностични тестове? (*Диагноза*);
- Колко често се среща болестта? (*Честота на разпространение*);
- Кои фактори са свързани с повишен риск за развитие на болестта? (*Риск*);
- Какви са последиците от наличието на болестта? (*Прогноза*);
- Как лечението променя развитието на болестта? (*Лечение*);
- Каква интервенция върху здрави лица ги предпазва от възникване на болестта? Подобряват ли ранната диагноза и ранното лечение развитието на болестта? (*Профилактика*);
- Какви състояния водят до заболяване? Какви са патогенетичните механизми на болестта? (*Причинност*);
- Колко струва лечението на определено заболяване? (*Разходи*).

В настоящото изложение ще разгледаме основните клинично-епидемиологични аспекти на определянето на абнормността, на диагнозата, приложенията на риска в клиничната практика, прогнозата и лечението на заболяванията.

Клиничната епидемиология изучава честотата на *основните здравни събития и резултати, свързани с болестта (клинични резултати)* при интактни човешки индивиди, а не при животни, клетъчни култури и генетични последователности. Използването на подобни биологични заместители в клиничната епидемиология може да се направи само при достатъчно надеждни доказателства, че биологичните резултати и клиничните резултати са свързани.

В хода на лечението на пациентите лекарите се занимават с разбиране, прогнозиране и въздействие за промяна на основните болестни събития. *Клиничните резултати*, които са чест обект на епидемиологично изучаване, могат да се *представят с извест-*



ните 5D – заболяване (Disease), смърт (Death), дискомфорт (Discomfort), недееспособност (Disability), неудовлетвореност (Dissatisfaction) като емоционална реакция към болестта и нейното лечение. Някои автори включват към групата на клиничните резултати и *обедняването (Destitution)* поради високи финансови разходи за лечение на болестта.

Подобно на епидемиологията, *клиничната епидемиология изучава количествено* клиничните резултати и ги представя в абсолютен брой, коефициенти, пропорции или други количествени изражения. Прогнозите за развитието на определени клинични резултати също се представят количествено като вероятности (рискове).

Клиничната епидемиология *прилага основните епидемиологични принципи при планиране и провеждане на клиничните проучвания и при доказване на причинност*. За оценка на резултатите от нови терапевтични, профилактични и други интервенции широко се прилагат рандомизираните клинични изпитвания, които са представени подробно в глава 9.

Валидността на резултатите от клинично-епидемиологичните проучвания не се различава от тази на всички епидемиологични проучвания и се постига при спазване на разгледаните вече принципи. *Вътрешната валидност на резултатите от клиничните епидемиологични изследвания* се определя със степента, в която *те са верни за проучваната извадка от пациенти*. Вътрешната валидност се отнася до обстоятелствата и условията на наблюдаваната конкретна група пациенти и зависи от постановката, събирането на данните и техният анализ. Заплаха за вътрешната валидност са систематичните грешки и случайното вариране.

Външната валидност описва степента, в която резултатите от клинично-епидемиологичното проучване *са верни и може да се обобщят за други подобни групи пациенти при различни обстоятелства*. Понякога при висока вътрешна валидност на проучването е невъзможно се генерализират изводите към други пациентски популации.



Определяне на норма и абнормност

Клиничната работа с пациенти започва с определянето на техните оплаквания и резултати от клиничните тестове като нормални или отличаващи се от нормата. Отговорът на въпроса за норма и абнормност предопределя следващото поведение на лекарите и затова те се нуждаят от надеждни критерии за класифициране на белези, симптоми, синдроми и заболявания.

В условията на първичната медицинска помощ разграничаването между норма и абнормност често е трудно поради широкото вариране на състоянията от спектъра на здравето и високата честота на ежедневни оплаквания на здравите хора. В условията на специализирана и болнична помощ пациентите са вече селектирани като изискващи специално внимание и се назначават тестове за диагностично уточняване.

В клиничната епидемиология се *използват няколко различни подхода за определяне на норма и абнормност*. Те са свързани със честотното разпределение на здравните състояния и характеристики сред популацията, с приемането на гранична стойност, разделяща здравите и болните лица и с оценката на абнормността според възможностите за лечение.

Определянето на *масово разпространеното състояние като норма, а на рядко срещаното, необичайното – като абнормност*, се основава на *статистическото разпределение на здравните явления*. При нормално, Гаус-Лапласово разпределение на количествените променливи, обикновено за абнормни се приемат всички случаи със стойности, надхвърлящи две стандартни отклонения под и над определената средна стойност за дадена популация.

При непараметрично разпределение на оценяваните количествени променливи, абнормност може да се определи чрез използване на 95-ия перцентил като гранична стойност, при което ще определим 5% от популацията като лица с отклонение, напр. абнормно високи стойности за диастолното артериално налягане.

Такъв статистически подход не винаги правилно разграничава случаите на норма и абнормност, тъй като се основава на определяне



на граничната стойност между тях, при което често липсва биологично основание. Напр., с нарастване нивата на систолното налягане се увеличава и рискът за сърдечно-съдово заболяване, дори в рамките на приеманите за нормални стойности. Рискът на лицата със стойност на систолното налягане 90 mm Hg е по-нисък в сравнение с този на лицата със стойност 120 mm Hg, но последната стойност не означава автоматично развитие на сърдечно-съдово заболяване.

Друг начин за разграничаване на норма и абнормност е *изборът на гранична стойност при сравнителен анализ на резултатите от изследванията на здрави и на болни лица*. Техните разпределения обикновено показват съществено припокриване и изборът на гранична точка по споразумение поражда определен дял на неправилно класифицирани лица въз основа на резултатите от клиничните изследвания.

Повишаването на граничната стойност на диагностичния тест класифицира по-точно здравите лица (повишаване на специфичността), но ще повиши дела на фалшиво-отрицателните резултати (като нормални ще бъдат класифицирани резултати, които в действителност са абнормни). Сnižаването на граничната стойност за оценка на норма и абнормност ще подобри чувствителността на теста и ще повиши дела на фалшиво-позитивните резултати.

Третият подход за разграничаване на двете състояния е основан на *доказателства от рандомизираните контролирани изпитвания за наличието на точка, разделяща полезните ефекти на лечението от вредните ефекти*. Напр., известно е от ранните клинични рандомизирани изпитвания, че лечението на диастолна хипертония носи ползи за пациентите с много високо налягане – над 120 mm . Съвременните клинични опити доказват, че от лечение имат полза и лица със незначително повишаване на артериалното налягане (90 mm Hg). Ако се вземат предвид и други фактори, като рискът за сърдечно-съдово заболяване, възрастта, цената на лечение и др., вероятно е лицето с по-ниски стойности на диастолното налягане да не бъде лекувано, т.е. въз основа на лечимостта на състоянието, то е определено като норма.



Диагноза

Диагнозата като понятие се използва за означаване както на *диагностичния процеса, така и за* обозначаване на неговия резултат, представен като *наименование, степен и тежест на идентифицирана болест, синдром, дисфункция или недееспособност*. Диагнозата представлява *ясно категоризиране на състоянието на пациента към определена нозологична единица* от рубриките на Международната класификация на болестите – X ревизия (МКБ-10).

Поставянето на правилна диагноза въз основа на оплакванията или абнормните резултати от клиничните изследвания на пациента, определя в значителна степен съдържанието и успеха на лечебния процес.

Поставянето на диагноза се постига с помощта на различни методи. Сред най-широко прилаганите *е оценяването на разнообразна по характера си информация, събрана целенасочено от лекарите чрез анамнеза, физикално изследване, провеждане на морфологични, лабораторни, образни, функционални и други тестове (диагностични тестове)*.

Съществуват някои основни принципи при интерпретирането на резултатите от диагностичните тестове. Процесът на поставяне на диагноза е основан на вероятностни заключения. Познаването на математическите връзки между характеристиките на диагностичните тестове и информацията, която те осигуряват, помага на лекаря да разбере по-добре вероятностния характер на диагнозата.

Диагностичен тест е процедура, извършвана при лица със здравни проблеми, с цел получаване на клинично полезна информация за определяне на диагнозата на тяхното заболяване или увреждане. Пациентът се класифицира според резултатите от теста в ясно дефинирани категории, които позволяват определяне на прогнозата и вземане на правилни решения относно лечението.

Най-добрият диагностичен тест, прилаган за надеждно класифициране на лицата като здрави и болни, се нарича „златен стандарт“. Златният стандарт рядко е елементарен тест – напр., урокултура за диагностика на инфекция на отделителната система. По-често като стандарт се използват сложни, скъпи и инвазивни тестове и методи – напр., биопсия, хирургична операция, коронарна ангиография и др. При заболявания с късно разгръщане на клиничната картина, за златен стандарт може да се използват резултатите от проследяването на лицата за достатъчно дълъг период.

Процедурата за валидизиране на скриниращите тестове, представена в глава 11, всъщност описва *определянето на точността на диагностичните тестове*. То се осъществява с помощта на *четирикратна таблица, сравняваща резултатите от теста с действителното състояние* на лицето – здраво или със заболяване, *определено с помощта на златния стандарт* (табл. 13).

Табл. 13. Определяне на точността на диагностичен тест чрез сравняване с резултатите от тест „златен стандарт“

ДИАГНОСТИЧЕН ТЕСТ	НАЛИЧИЕ НА ЗАБОЛЯВАНЕ		Общо
	БОЛНИ	ЗДРАВИ	
Положителен	<i>a</i> истински положителни	<i>b</i> фалшиво положителни	<i>a + b</i>
Отрицателен	<i>c</i> фалшиво отрицателни	<i>d</i> Истински отрицателни	<i>c + d</i>
Общо	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a+b+c+d</i>

Определянето на точността на диагностичния тест *изисква попълване на всички клетки на таблицата*. Много често, когато тестът се оценява в условията на клиничната практика, а не в научно изследване, лекарите не подлагат лицата с негативен резултат от теста на допълнително диагностично уточняване с неприятни процедури. Напр., в едно проучване за диагностичната точност на кръвен тест за откриване на простатен специфичен антиген (PSA) при карцином на простата, на лицата с нива на PSA над определена



гранична стойност била проведена биопсия. При лицата с негативен резултат от диагностичния кръвен тест биопсия не била извършена. Поради невъзможността да се определят фалшиво-отрицателните резултати, проучването не могло да осъществи оценка на точността на кръвния диагностичен тест за PSA.

Изчисляването на характеристиките на диагностичния тест се извършва по формулите за чувствителност, специфичност, положителна предсказваща стойност и отрицателна предсказваща стойност, представени в глава 11.

Точността на диагностичния тест представлява неговата способност **правилно да определя здравите и болните лица в популацията от пациенти**. Тя се изчислява по формулата:

$$ACC = \frac{a + d}{a + b + c + d} \times 100$$

При подбора на диагностичен тест трябва да се оценят неговата чувствителност и специфичност. Изборът на най-подходящ тест се съобразява също с характеристиките на заболяването и вероятните последствия за пациента при неправилно поставена диагноза.

Диагностичен тест с висока чувствителност (който обикновено дава положителен резултат при наличие на заболяване) трябва да се избере, **когато пропускането на заболяването ще има сериозни последици** (напр. карциноми ин ситу или лечими злокачествени заболявания). Предпочита се също в началото на диагностичния процес, за да се ограничи диференциално-диагностичния списък и да се отхвърлят някои заболявания като невъзможни. Високочувствителният диагностичен тест има най-голяма полза за клинициста, когато резултатът от него е негативен.

Диагностичен тест с висока специфичност се прилага за **потвърждение на диагнози, подсказани от други данни**. Такъв тест рядко е позитивен при здрави лица и пропорцията на фалшиво-позитивните резултати е малка. Той е полезен, когато предприемането на интервенция при пациентите с фалшиво-положителни резултати може да увреди съществено тяхното здраве или благо-

получие. Високоспецифичният диагностичен тест е най-полезен в клиничната работа, когато резултатът от него е позитивен.

При избора на най-добър диагностичен тест винаги се прави **компромис между чувствителността и специфичността на теста, тъй като нарастването на едната характеристика води до намаляване на другата**. В клиничната практика диагностичните гранични стойности се определят въз основа на предпочитаните стойности за чувствителност и специфичност. Напр., границата за абнормна стойност на кръвната захар, след която се поставя диагноза диабет е определена на 8 mmol/l на гладно или 11 mmol/l след нахранване. При тези нива чувствителността на диагностичния кръвен тест е около 57%, а специфичността – 99%.

Ако определим гранична стойност от 5 mmol/l за диагностичния тест за определяне на кръвна захар, неговата чувствителност ще бъде 98%, но специфичността ще бъде под 25%. Това означава, че много малко хора с диабет ще бъдат пропуснати от теста, но много здрави лица ще бъдат определени като имащи диабет. По подобен начин, ако определим гранична стойност от 13 mmol/l, тестът ще има идеална специфичност от 100%, но много лица с диабет ще бъдат пропуснати от теста поради високата честота на фалшиво-негативни резултати.

Лекарите в клиничната практика се интересуват от интерпретацията на резултатите от диагностичния тест по отношение наличието или отсъствието на заболяване. Тук са полезни **предсказващите стойности на теста**. Те показват каква е вероятността едно лице с положителен резултат от теста наистина да има заболяване, а при негативен резултат – наистина да е здраво.

Предсказващите стойности, както вече е обсъдено в глава 11, варират в зависимост от честотата на заболяването в изследваната популация.

Пример: За доказване на коронарна артериална стеноза се използва като диагностичен тест ЕКГ с натоварване, а „златен стандарт“ за действителното състояние на лицата е коронарната ангиография. На **фиг. 11** са представени четирикратните таблици за две



проучвания – първото е проведено в клинични условия, а второто е популационно базирано.

КОРОНАРНА АНГИОГРАФИЯ

(стандарт)

В клинични условия				В популацията			
	БОЛНИ	ЗДРАВИ	Общо		БОЛНИ	ЗДРАВИ	Общо
+	30	5	35	+	30	5	35
-	20	45	65	-	20	45	65
	50	50	100		50	50	100

ЕКГ С НАТОВАРВАНЕ

(диагностичен тест)

Фиг. 11. Използване на епидемиологичните тестове в клинични условия и в популационно-базирано проучване

Източник. Bauman A. The epidemiology of clinical tests. Aust. Prescr. 1990; 13:62-4.

Чувствителността и специфичността на теста са еднакви в клинични и популационни условия ($Se = 60\%$ и $Sp = 90\%$). **Позитивната предсказваща стойност** в клинични условия е **диагностично полезна** – 86% ($30/35$), но тя намалява в популационно-базираното проучване до 38% ($60/160$). В клиничното проучване честотата на заболяването е 50% ($50/100$), докато в популационно-базираното проучване тя е 10% ($100/1000$). При **ниската болестност от 10% в популацията, вероятността едно лице с положителен резултат от диагностичния тест да е наистина болно, е само 38%**. Следователно, провеждането на ЕКГ с натоварване в популацията няма да подобри съществено диагностичната сигурност за наличието на заболяване.

Ползата от извършване на диагностични тестове в популации с относителна ниска честота на заболяването може да се увеличи чрез подбор на лица с повишен риск за заболяване. Напр., в популационното проучване от примера, може да се подберат мъже на



средна възраст, които пушат и имат хипертония. Така ще се повиши позитивната предсказваща стойност на диагностичния тест ЕКГ с натоварване за лицата в популацията. Диагностичната полза от теста ще нарасне до тази за лицата в клиничното проучване.

Познаването на характеристиките на диагностичните тестове никога не бива да взема превес над разумната клинична преценка и клиничните симптоми. Дори при тест-негативни резултати от диагностичните тестове, ако клиничната преценка приема наличието на заболяване, лекарят трябва да продължи да търси доказателства за болестта и да действа в най-добър интерес на пациента.

Риск

Рискът за заболяване или друг негативен здравен резултат, както и свързаните с него фактори, са често оценявани в лекарската практика и повлияват при вземането на решения относно диагностичното и терапевтично поведение. Основните приложения на риска в клиничната работа могат да се обобщят така:

1. За прогнозиране възникването на дадено заболяване. Познаването на индивидуалните рискови фактори на пациента и оценяването на потенциалния риск за възникване на заболяване се основава на миналия опит на лекаря с голям брой пациенти с подобен рисков фактор.

Наличието на значим рисков фактор не означава задължително, че индивидът има голяма вероятност да развие заболяване. Напр., многобройните епидемиологични проучвания са доказали, че пушачите, които пушат над 20 цигари дневно имат около 20 пъти по-висок риск за развитие на рак на белия дроб, в сравнение с непушачите. Вероятността, обаче, такъв пушач да се разболее от рак на белия дроб в следващите 10 години, е едва 1-2 на 100.

Съществува несъответствие между честотата на възникване на болестта сред група от хора и индивидуалната вероятност дадено лице да се разболее. Въпреки това, познаването на вероятностите, определени при епидемиологичните проучва-



ния, подпомагат процеса на вземане на клинично решение. Дори прогнозата за конкретният пациент да не се сбъдне, тя обикновено е вярна за много пациенти със същите характеристики.

2. За определяне на причината за дадено заболяване. Рисковите фактори, както вече е представено в глава 10, не винаги са причина за възникване на заболяване. Те могат да бъдат свързани със заболяването чрез връзката си с други детерминанти на болестта (замъгляващ ефект). Напр., ниското ниво на образование на майката е свързано с по-висок риск за раждане на дете с ниско тегло. Наблюдаваната връзка отразява всъщност замъгляващият ефект на лошото хранене, тютюнопушенето и други неблагоприятни поведенчески характеристики, които имат директна причинна връзка с ниското телесно тегло на плода и са свързани с ниското образователно ниво на майката.

Когато даден рисков фактор не е причинен, неговото отстраняване няма да премахне допълнителния риск, с който е свързан. Епидемиологичните проучвания, изясняващи причинност, увеличават разбирането за ролята на отделните рискови фактори в етиологията на заболяването.

3. За диагностичния процес и диагнозата на заболяването. При съствието на определени рискови фактори сред популацията от пациенти повишава нивото на позитивната предсказваща стойност на диагностичния тест. Значението на рисковия фактор за диагнозата нараства, когато съществува голям риск за заболяване и той е подкрепен с клинична находка. Напр., възрастта и мъжкият пол са относително силни рискови фактори за исхемична болест на сърцето, но прогностичната стойност на двата критерия е не повече от 12%. В клинична обстановка, като се добави наличието на типична прекардиална болка и позитивен ЕКГ тест, прогностичната стойност на двата рискови фактора се покачва значително.



Отсъствието на важен рисков фактор, който е доказана причина за заболяване, помага на лекаря да изключи определени заболявания от диференциално-диагностичния списък.

4. За профилактика на заболяванията. Познаването на рисковите фактори – причини за заболяванията се прилага в първичната профилактика. Отстраняването или ограничаването на фактори, които са компонентни причини, предотвратява възникването на заболяването.

Познаването на рисковите фактори има значение за подобряване ефективността на вторичната профилактика и скрининговите програми.

Прогноза

Поставянето на определена диагноза поражда редица въпроси относно бъдещето, свързано със заболяването, чиито отговори търси както пациентът, така и неговият лекар.

Пациентът и неговото семейство се тревожат за развитието и изхода от болестта, за възможните негативни последици като болка и трайно увреждане, за ефектите върху ежедневните дейности, общуването, изпълнението на важни социални роли, икономическите последици и др.

Лекарят има за задача да даде максимално реалистична оценка за бъдещето, преценявайки развитието на болестта и наличието на дадени фактори при конкретния пациент. Клиничната епидемиология подпомага съставянето на прогноза чрез осигуряването на информация за естественото развитие на заболяването и доказателства за ефекта на определени фактори върху него.

Прогнозата на заболяването е обосновано предвиждане на неговото бъдещо развитие след поставянето на диагнозата, като се отчете ефектът на важни индивидуални фактори, действащи при пациента.



Прогностичните проучвания приличат по своята постановка на кохортните епидемиологични проучвания. С тях се проследява група от пациенти с еднаква диагноза или състояние за определен период от време. **Отчитат се наблюдаваните клинични резултати** и се оценява **ефектът на факторите, свързани с определен клиничен резултат**. Тези фактори се определят като **прогностични**.

Еволюцията на едно заболяване може да се опише като естествено развитие на болестта или като клинично протичане. **Прогнозата на заболяването без прилагане на медицинска интервенция** се нарича **естествено развитие на болестта**. Много заболявания сред популацията остават недиагностицирани и без медицинска помощ, тъй като протичат асимптоматично или симптомите им не се възприемат от лицата като значими и изискващи медицинско внимание. Тези случаи следват естественото развитие на конкретното заболяване, което обикновено е благоприятно.

Клиничното протичане описва **развитието на заболяване, което е обект на медицинска помощ и е лекувано с различни терапевтични интервенции**. Приложените лечения могат да повлияят протичането на болестта по различен начин и да доведат до различни клинични резултати.

Наблюдението на лицата в **прогностичните проучвания започва в определен момент (t_0) от протичането на болестта**. Дефинирането на този момент трябва да позволява лесното му идентифициране при всяко лице – напр. първа поява на определен симптом, време на поставяне на диагнозата, време на първа хоспитализация и т.н. **Започването на наблюдение на пациентите в един и същи момент от прогреса на болестта** осигурява точност в изучаването на клиничното протичане и дава възможност добре да се разбира и интерпретира времето на поява на различните клинични резултати.

Прогнозата трябва да съдържа **описание на целия спектър от възможни клинични резултати от развитието на болестта**. Представените основни клинични резултати с **концепцията за**

5D са добро обобщение на разнообразието от крайни състояния в еволюцията на болестта.

При планиране на прогностично проучване **трябва да се предпочитат клинични резултати**, които могат да бъдат **възприети от пациента директно**. Например, изчезването на чувството за задух трябва да бъде предпочетено като клиничен резултат пред нормализирането на електролити, настъпила серологична промяна и др. биологични феномени. Те могат да заменят използването на даден клиничен резултат, само ако е известно, че са свързани с него.

В последните три десетилетия все по-широко в прогностичните изследвания **като клиничен резултат се изучава здравно-обусловеното качество на живот**. То отразява **субективната оценка на пациента** по отношение **ефектите на заболяването и на лечението върху различни аспекти на живота**. Здравно-обусловеното качество на живот се оценява с генерични въпросници, отнасящи се до общото здравно състояние или със специфични въпросници, изучаващи ефектите на определени заболявания или интервенции.

Прогностичните проучвания имат за задача да **идентифицират прогностичните фактори за определени клинични резултати**. Тези фактори влияят върху индивидуалната прогноза на болестта. Прогностичните фактори за лоша прогноза може да са идентични с някои от рисковите фактори за възникването на болестта, но често те се различават. Напр. ниското артериално налягане намалява риска от появата на миокарден инфаркт, но се явява лош прогностичен белег, ако се установи по време на остър миокарден инцидент (фиг. 12).

Прогностичните фактори предсказват появата на различни последствия от болестта: хронифициране, усложнения, недееспособност, смърт. Тези събития са относително често срещани сред популациите от пациенти. Рисковите фактори, от своя страна, са свързани само с възникването на болестта. Те обикновено предсказват събития с ниска вероятност, тъй като честотата на възникване на повечето заболявания варира от 1 на 100 до 1 на 10000.



Фиг. 12. Разлика между рисков и прогностични фактори за остър миокарден инфаркт

Източник: Fletcher . *Clinical epidemiology foundations*.

Използването на повече прогностични фактори осигурява по-прецизна прогноза в сравнение с използването на отделни фактори. С помощта на *статистически методи за моделиране (Cox proportional hazards regression model)* се идентифицират комбинациите от прогностични фактори, които най-добре предсказват клиничните резултати в групата от проучвани пациенти. Математическите модели позволяват да се изчисли индивидуалната прогноза (вероятност) за настъпването на даден клиничен резултат.

Прогнозата може да бъде представена с една обобщаваща цифра за честота на възникване на даден клиничен резултат сред пациентска популация – напр. леталитет, ремисия, рецидив, 5-годишна преживяемост и др. Този начин на изразяване улеснява разбирането на прогнозата от пациента. Честотата на възникване на клиничния резултат трябва да е съпроводена с данни за началното време на наблюдение (t_0), точно определение на клиничния

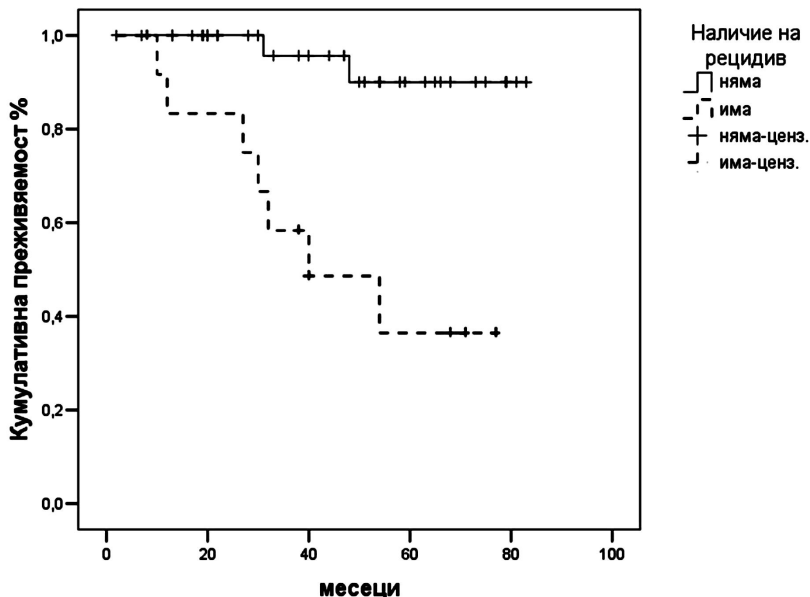


резултат, специфичните клинични характеристики на пациентската популация и продължителността на проследяването.

Честотата на възникване на определен клиничен резултат не отразява времето и вероятността за възникване на събитието във всеки момент от хода на болестта. Такава информация може да се получи при прилагането на **анализ на преживяемостта – метод на Kaplan-Meier (Survival analysis)**.

При анализа на преживяемостта се използва ефективно индивидуалната информация за всеки пациент от наблюдаваната кохорта. Съставя се таблица, отразяваща настъпването на изучавания клиничен резултат сред кохортата с течение на времето. **Вероятността за настъпване на събитието във всеки времеви момент се оценява от кумулативната вероятност за преживяване на всеки предшестващ времеви интервал.** Времевите интервали се определят между всяко ново събитие и предшестващото го. Когато не настъпва събитие, вероятността за преживяване е 1 (100%). Когато събитие настъпи при един или повече пациенти, вероятността за преживяване се пресмята като съотношение на броя на преживяелите пациенти към броя на пациентите в риск за събитието в този момент. Пациенти, които са развили събитието, отпаднали от наблюдение, починали или които още не са достигнали в проследяването до изучавания времеви момент, не са повече в риск и не се включват в знаменателя (цензурират се).

Графичен израз на вероятността за настъпване на даден клиничен резултат са кривите на преживяемост. Те могат да бъдат построени за един или за комбинация от прогностични фактори. На **фиг. 13** са представени резултатите за преживяемостта при жени с карцином на вулвата, получени от клинико-епидемиологично изследване, проведено през 2007 г. в България. Проучена е група от 51 пациентки, проследени максимално за 77 месеца от поставяне на диагнозата. Двете криви описват преживяемостта при жени с рецидив и без рецидив на заболяването. Резултатите показват съществено различие в преживяемостта на двете групи, като наличието на рецидив е лош прогностичен фактор и води до кумулативна преживяемост от 36,5%.



Фиг. 13. Преживяемост при жени с карцином на вулвата според наличието на рецидив

Лечение

След поставяне на диагнозата и прогнозиране на най-вероятното развитие на болестта, лекарят пристъпва към избор на подходящо лечение, което ще подобри клиничните резултати при пациента. *Лечението е активна намеса (интервенция) чрез различни средства, насочена към благоприятна промяна на естествено-то развитие на болестта.* То може да бъде лечение с лекарствени субстанции, хирургично лечение, лечение с диета, с движения, със съветване за поведенческа промяна и т.н.

Някои лечебни интервенции и средства са толкова бързо и силно действащи, че нямат нужда от проверка и доказване на техните ефекти. В повечето случаи, ефектите от леченията не са така очевидни и се нуждаят от проверка чрез клинично научно изслед-



ване. Тестването на лечението е необходимо за да се изключи влиянието на съвпадения, спонтанни промени в протичането на болестта, убеждения на лекарите за полезността на дадено лечение и др., които променят неговата истинска връзка с клиничния резултат. **Проверката за ефекта от лечението** се осъществява чрез наблюдателни и експериментални епидемиологични проучвания.

Наблюдателните епидемиологични проучвания на лечението се реализират като **специфичен случай на прогностичните изследвания**, при които **изучаван прогностичен фактор е оценяваната терапевтична интервенция**. Основен проблем на тези проучвания е, че сравняваните групи може да се различават систематично по редица други характеристики, свързани с изучавания клиничен резултат, освен по прилаганото лечение.

Клиничните рандомизирани изпитвания са основен и надежден начин за получаване на валидни резултати при тестването на различни лечения. Те са **златен стандарт при изучаване на ефектите от лечението**. Особеностите на постановката и провеждането на клиничните рандомизирани изпитвания са разглеждани детайлно в глава 9.