

Projektowanie badań monitorujących

Paul Glasziou

Tłumaczenie: Mieczysław Woźniak

Monitorowanie może być definiowane jako powtarzalne badanie wykonywane w celu prowadzenia prawidłowej terapii lub dostosowania postępowania w przypadku przewlekłych bądź okresowo powtarzających się stanów chorobowych (1). Taki monitoring jest obecnie główną częścią zwyczajowej treści rutynowych wizyt z powodu większości chorób przewlekłych. Wzrastająca liczba chorób przewlekłych, zmiany zachodzące w praktyce medycznej i wynikające stąd potrzeby monitorowania sugerują, że w tym zakresie jest znaczne pole do doskonalenia. Tymczasem dotąd jednak monitoring jako przedmiot badań naukowych był zaniedbywany. Monitorowanie może być podejmowane w celu optymalizacji korzyści terapeutycznych poprzez obserwację zastępczych markerów korzystnych efektów leczenia, np. odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi. Może być także używane w celu wczesnego wykrywania niepożądanych skutków terapii, np. toksycznych efektów leczenia metotreksatem.

Badania wykonywane w celu monitorowania są obecnie głównym elementem pracy laboratorium. W Wielkiej Brytanii pacjenci z chorobami przewlekłymi stanowią około 80% pacjentów lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej lub udzielających konsultacji lekarzy ogólnych (1) oraz co najmniej jedną czwartą wskazań lekarzy ogólnych w odniesieniu do monitorowania, np. docelowych wartości i przedziałów ciśnienia krwi, cholesterolu, hemoglobiny A1c (HbA1c), litu, tyreotropiny (TSH) i wymuszonej objętości wydechowej w pierwszej sekundzie. Koszty takich badań i związanych z tym innych czynności mogą być znaczące. Na przykład, niezależnie od braku dowodów na efektywność samokontroli w przypadku występowania cukrzycy typu 2 (2), koszty pasków testowych w roku 2002 w Wielkiej Brytanii osiągnęły wartość 118 milionów funtów (230 milionów \$) rocznie i były wyższe od wydatków na doustne leki hipoglikemizujące (3). Pomimo wydatków na monitoring leczenia, proces leczenia wielu pacjentów jest słabo kontrolowany. Na przykład, w Wielkiej Brytanii badania prowadzone przed zakontraktowaniem świadczeń z lekarzami praktyki ogólnej wykazały, że jedynie 14% z 21 024 niedawno zdiagnozowanych pacjentów z nadciśnieniem osiągnęło zalecany poziom ciśnienia krwi po 12 miesiącach (4), natomiast wśród leczonych pacjentów ~ 40% wykazuje wartość INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany, *international normalized ratio* – INRs) zawartą poza przedziałem zalecanych wartości, w porównaniu z wartością idealną, jaką jest 5% liczebności badanej grupy (5).

Proces monitorowania jest ważną częścią procesu leczenia chorób przewlekłych, ale jest też istotny w procesie leczenia chorób o ostrym przebiegu. Na przykład, wiele czynności na oddziałach intensywnej terapii polega na ciągłym monitoringu, takim jak powtarzające się pomiary gazometryczne i pomiary elektrolitów u pacjentów w ciężkich stanach lub monitorowanie stężenia glukozy i innych parametrów w przypadku kwasicy u pacjentów z cukrzycą. Zasady monitorowania są podobne w obu wypadkach. Badania jednak wyraźnie wskazują na potrzebę rozróżnienia założeń procedury monitorowania w zależności od miejsca, gdzie się ono dokonuje, ponieważ określenie zmienności wewnątrzosobniczej powoduje, że ze względu na zmienne warunki i czas trwania procedury monitorowania będą różne.

Jakkolwiek monitorowanie intuicyjnie wydaje się związane z wieloma korzyściami, w wielu wypadkach klinicyści od niego odstępują; na przykład w przypadku stosowania aspiryny celem prewencji wystąpienia zawału bez sprawdzania, czy nie występuje oporność na aspirynę w przypadku agregacji płytek. Ogólnie, monitorowanie najprawdopodobniej będzie dawać korzystne efekty w przypadku:

1. występowania wyraźnie zaznaczonej fazy wstępnej,
2. różnicy w odpowiedzi na standardowe leczenie,
3. możliwości dokonania zmiany leczenia poprzez ilościowy pomiar analitu lub zmianę sposobu leczenia,
4. gdy testy monitorujące leczenie mogą wiarygodnie wskazać moment, w którym sposób leczenia wymaga zmiany.

Końcowa decyzja dotycząca monitorowania musi być wyważona pomiędzy korzyścią a niedogodnościami związanymi z monitoringiem, takimi jak niewygodność, koszty oraz wpływ wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych badań monitorujących, które z kolei mogą prowadzić do podejmowania nieprawidłowej lub spóźnionej reakcji. Mając na względzie dobro pacjenta, konieczne jest opracowanie odpowiedniej strategii monitorowania procesu leczenia dla określonego pacjenta.

W tym rozdziale zostaną przeanalizowane różne typy pytań, na które należy odpowiedzieć zanim przystąpi się do rozwijania odpowiedniego monitoringu oraz projektowania odpowiednich badań, które pomogą znaleźć odpowiedź na postawione pytania. Aby jednak zrozumieć, jak można badać i rozwijać monitorowanie w praktyce, należy najpierw zrozumieć poszczególne fazy i cele monitoringu. Następnie można zastanowić się, jakie badania naukowe powinno się podjąć w celu zgromadzenia danych potrzebnych do opracowania optymalnej strategii.

FAZY MONITORINGU

Ogólnie rzecz biorąc, celem monitoringu jest określenie, „kiedy” i „co” należy wykonać podczas procesu leczenia określonej choroby. Przedmiot i metody monitoringu mogą się jednak zmienić podczas procesu leczenia. Proces monitoringu może być podzielony na

Tabela 5-1
Cele dla 5 faz monitorowania

Faza	Cele monitoringu	Okres działania
1 Przed leczeniem	Sprawdzenie potrzeby monitorowania. Ustalenie wartości odniesienia dla określenia reakcji na leczenie lub zmiany sposobu leczenia	Bardzo szybko
2 Początkowa obserwacja	Ocena indywidualnej odpowiedzi na leczenie i dostrzegalne efekty uboczne leczenia: osiągnięcie efektu terapeutycznego w zakresie zakładanych wartości	Umiarkowanie szybko: czas działania wynika z danych farmakokinetycznych (np. czas półtrwania leku) i danych farmakodynamicznych (fizjologiczny czas działania leku) (szybkość wydalania leku)
3 Kontynuowanie działań i ich kontrola	Wykrywanie pojawiających się odchyłeń od zakresów kontrolnych Wykrywanie długoterminowych powikłań	Efekt długoterminowy: oparty na przypadkowych i systemowych zmianach
4 Korekta kontroli	Powrót do zakładanych zakresów wartości kontrolnych	Jak w fazie 2
5 Zakończenie monitoringu	Sprawdzenie, czy zakończenie monitoringu jest bezpieczne dla pacjenta	Jak w fazie 2

Źródło: Zmodyfikowano według (1).

5 faz, przedstawionych w tab. 5-1. Jak uwidoczniło się w tabeli, przedmioty monitoringu oraz jego metody mogą być różne dla poszczególnych faz. W dalszych częściach rozdziału omówiono głównie fazy 2 i 3.

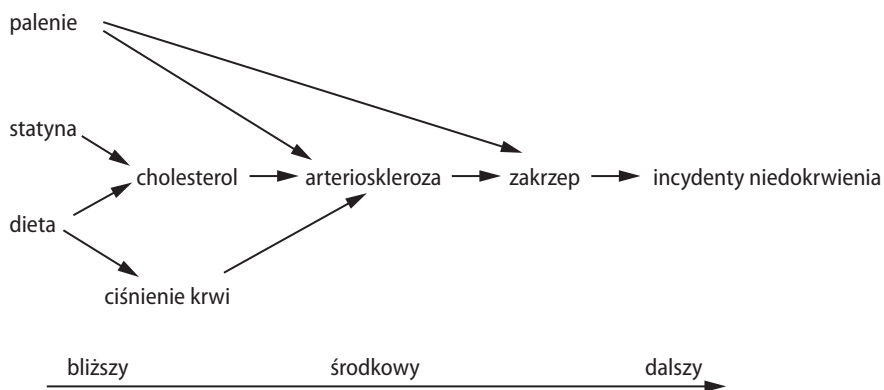
Opracowanie i ewaluacja monitoringu

Testy monitorujące mogą być stosunkowo proste, strategia natomiast monitorowania jest kompleksową interwencją zawierającą wiele złożonych składowych dostosowujących podejmowane decyzje do potrzeb lekarza i pacjenta. Komisja Badań Medycznych w Wielkiej Brytanii (Medical Research Council UK) wystąpiła z propozycją założeń dla opracowania i oceny tych złożonych interwencji (6). Etapy, które wydają się odpowiednie do opracowania i sprawdzenia optymalnych metod monitorujących, mogą być opisane następująco:

1. *Faza przedkliniczna* lub *teoretyczna*, w której powinniśmy dokonać przeglądu teoretycznych podstaw wszystkich możliwych metod monitoringu oraz przesłanek, które będą miały wpływ na prognozowany efekt monitoringu.

2. *Etap I: zdefiniowanie składowych interwencji*, podczas którego sprawdza się potencjalną strategię, przypuszczalnie z użyciem techniki modelowania lub symulacji, co udoskonali zrozumienie roli poszczególnych składników interwencji i ich wzajemnych powiązań.
3. *Etap II: zdefiniowanie interwencji*, w którym informacje zebrane w Etapie I są używane do opracowania optymalnej interwencji i zaplanowania badań zawierających dostępność, możliwość wykonania oraz zagadnienia kontroli jakości i graficznej formy prezentacji wyników.
4. *Etap III: badanie porównawcze do oceny wpływu*, który będzie często, jakkolwiek nie zawsze, potrzebny do randomizowanych badań kontrolnych.

W przedklinicznej lub teoretycznej fazie pomocne jest rozpoczynanie od przedstawienia rutynowej drogi postępowania, począwszy od momentu rozpoczęcia monitoringu do uzyskania oczekiwanego wyniku. Rutynowa droga postępowania pomoże zdecydować, który test lub testy należy wziąć pod uwagę, razem z proponowanymi testami, które są (lub wykazują związek ze zjawiskami) składowymi rutynowej drogi postępowania. Na ryc. 5-1 pokazano możliwy schemat postępowania w wypadku niedokrwiennej choroby serca razem z czynnikami ryzyka, które można modyfikować, po lewej stronie schematu i wynik – zjawisko niedokrwienia – po prawej stronie schematu. Jeżeli leczy się hipercholesterolemię, to można monitorować wszystkie czynniki na drodze rozwoju choroby, takie jak dieta, przyjmowanie leków (statyny), poziom cholesterolu lub arteriosklerozę (jakkolwiek ta ostatnia nie jest już niemal obecnie monitorowana). Monitorowanie natomiast czynniki nie ujętych w proponowanym szlaku rozwoju choroby, takich jak palenie tytoniu czy ciśnienie krwi nie pomaga w zrozumieniu, czy podjęta interwencja wpłynęła na poziom cholesterolu. Zaprezentowany w tym przykładzie problem jest klarowny, natomiast w innych obszarach problemy monitoringu mogą być bardziej złożone, a korzyści problematyczne.



Rycina 5-1 Diagram potencjalnych wymiernych czynników oraz ich efektów w wypadku niedokrwiennej choroby serca, począwszy od wczesnych (bliskich) do późnych (odległych). Po lewej stronie: Skutek – incydenty niedokrwienia.

Ogólnie, występuje napięcie pomiędzy monitorowaniem czegoś, co jest ściśle związane z końcowym wynikiem obserwowanych zmian (efekt występujący na końcu postępowania) oraz mierzalnymi zjawiskami i czymś, co da się zmierzyć na początku interwencji medycznej (co występuje we wczesnym stadium postępowania). Zwykle pozostaje do wyboru wiele potencjalnych testów, w następnych częściach rozdziału omówiono dane wskazujące, który z tych testów będzie optymalny.

Na etapach wstępnych I i II istnieje potrzeba zrozumienia znaczenia czynników charakteryzujących proces analityczny, takich jak dokładność, odzysk, nieprecyzja oraz zmienność wewnątrzsobnicza alternatywnych testów, które potencjalnie mogłyby znaleźć zastosowanie. Procedura analityczna powinna być oszacowana w odniesieniu do metody uważanej za najbardziej przydatną dla monitorowania i dlatego należy brać pod uwagę testy przy łóżku chorego (te ostatnie mogą usprawnić bardzo szybką reakcję na wynik badania) (7). Wyniki te będą użyte z jednej strony do wybrania odpowiedniego testu, a z drugiej strony pomogą w zaprojektowaniu odpowiedniej strategii monitorowania wraz z określeniem częstotliwości monitorowania oraz wartości kontrolnych.

Powstaje pytanie, jak zdecydować się na wybór określonego testu z wielu potencjalnie przydatnych do monitorowania stanu klinicznego pacjenta? Po pierwsze, bardzo pomocne jest przygotowanie listy potencjalnych celów i testów przydatnych do monitorowania stanu pacjenta. Można to osiągnąć przez graficzne przedstawienie zwykłego łańcucha zdarzeń, od stanu pacjenta i leczenia do wyników terapii. Na przykład, w wypadku cukrzycy można założyć monitorowanie stężenia glukozy we krwi i w moczu (przed posiłkiem i po posiłku), HbA1c lub stężenia fruktozaminy, masy ciała, zmian mikroangiopatycznych (np. retinopatii), albuminurii i makroangiopatii. Dla każdego z tych parametrów istnieje wiele metod pomiarowych. Dla tego zestawu parametrów można wybrać jeden test (lub kilka) testów jako kluczowe do regularnego monitorowania stanu pacjenta. W podjęciu decyzji będzie pomocne rozważenie następujących kryteriów (8):

1. *Przydatność kliniczna*: test powinien być albo wymierną cechą związaną ze stanem klinicznym pacjenta, albo być dobrym prognostykiem, na podstawie którego można wnioskować o stanie klinicznym pacjenta oraz powinien być częścią standardowej procedury terapeutycznej.
2. *Podatność na terapię*: wybrany test powinien wykazywać zmiany proporcjonalne do zmiany w terapii.
3. *Znaczące różnice pomiędzy mierzoną cechą a sygnałem tła*: test powinien wykazywać znaczące różnice między wynikiem obrazującym zmiany o znaczeniu klinicznym a zmiennością sygnału tła.
4. *Praktyczne zastosowanie*: test powinien być nieinwazyjny, tani i prosty w użyciu. Wyniki testu muszą być natychmiast dostępne i preferowane jest zastosowanie testu w samokontroli pacjenta (9).

Jest mało prawdopodobne, aby wybrany test całkowicie spełniał wszystkie wymienione kryteria. Jaki test zostanie ostatecznie wybrany, zależy od decyzji co do celu monitoringu, a następnie od wyboru kryteriów, które są najbardziej istotne dla celu monitoringu, i w końcu ocena, w jakim zakresie wybrany test spełnia założone kryteria. Nie

jest czymś niezwykłym, że spełnienie założonych celów monitoringu będzie wymagało zastosowania wielu testów, np. jeden test do monitorowania krótkookresowego efektu terapeutycznego, inny natomiast test do monitorowania terapii w dłuższym czasie. W innym wypadku jeden test monitoruje korzystny efekt terapii, natomiast inne efekty uboczne leczenia. Na przykład, zazwyczaj monitoruje się stężenie cholesterolu (lub frakcje lipidowe) podczas terapii statynami, natomiast testy monitorujące czynność wątroby lub oznaczanie kinazy kreatyny stosuje się do określenia stopnia potencjalnego uszkodzenia wątroby (jakkolwiek przydatność tego ostatniego testu jest kwestionowana).

PROJEKTOWANIE BADAŃ DO ROZWIĘCIA FAZY I I II STADIUM

Obok rozważań na temat zakresu testów, które powinny być użyte do monitorowania, czynnikiem dodatkowym jest zaprojektowanie strategii kompleksowego monitoringu, która wymaga zrozumienia wielu innych elementów strategii monitorowania, a mianowicie:

1. Odpowiedniego zakresu wartości wyników (zakresy wartości występujących w procesie leczenia¹), który będzie wyznaczać zakres akceptowalny.
2. Optymalnego czasu do powtórnego pomiaru badanego parametru w poszczególnych fazach (tab. 5-1).
3. Wpływu leczenia i określenia wielkości korekty odchylenia od zakładanych zakresów wartości wyników w znaczeniu klinicznym.
4. Stopnia odchylenia wyniku w odpowiedzi na określoną dawkę terapeutyczną (w wypadku występowania znaczących różnic może być potrzebne monitorowanie tych zmian w fazie stopniowego zwiększania dawki).

W dalszej części rozdziału przedstawiono jedynie dwa pierwsze elementy procesu.

Zmiany krótkookresowe i zakresy kontroli

Karty kontrolne mogą pomóc w prowadzeniu obserwacji zarówno w fazie dostosowania dawki leku, jak i stabilnego monitoringu, dzięki pokazywaniu niepewności podczas wybranego parametru pomiarowego. Karty kontrolne zostały opracowane przez Stewarta w 1920 r. w celu udoskonalenia procesów przemysłowych i są szeroko używane w specjalnościach inżynierskich (10), natomiast w ochronie zdrowia są stosowane w niewielkim zakresie, z wyjątkiem medycznych laboratoriów diagnostycznych, gdzie są powszechnie używane do wewnętrznej kontroli jakości. Opisano wiele różnych metod i wzorów obliczeniowych do przygotowania kart kontrolnych. Powszechnie są używane różne warianty

¹W znaczeniu raczej zakresu wartości wyników użytecznych klinicznie niż zakresu wartości wyników do określonego testu laboratoryjnego.