

Locul cercetării clinice/epidemiologice în sistemul CDI (Clinical/epidemiologic research as part of the R&D system)

ALEXANDRU DAN CORLAN

Spitalul Universitar de Urgență București

Clinical/epidemiologic research (CER) provides the basis of allopathic (mainstream) medicine by supplying the predictive theories needed for medical practice and health policy making. These theories consist of laws to probabilistically predict future clinical events based on current and previous measurements. CER studies consist of observations and experiments performed on patients, together with their theoretical interpretation. They are complemented by pathology, pharmacokinetics and signal studies that are also performed in patients, but explore the relations between measurables rather than clinical events. Purely theoretical studies include meta-analyses—that are statistical analyses of data pooled from multiple similar studies, and more recently population pharmacokinetic and pharmacometric studies.

The structure of the CER subsystems in developed countries is similar, and includes medical schools, teaching (and research) hospitals, epidemic surveillance government institutions, agencies such as the Food and Drug Administration, and a segment of the industry that organises clinical research for the purpose of testing and characterisation of drugs, devices and diagnostic and therapeutic machinery.

The performance of the CER subsystem is essential for the proper training of physicians and for the attractiveness of the health system for professional elites.

The CER subsystem, estimated by a variety of metrics, such as the proportion of employees, funds and number of publications, represents about 6–11% from the overall research system in Romania, compared about 18–31% in the USA.

Keywords: clinical research, subsystems of the national research and innovation system, economic constraints, health

Discuțiile interdisciplinare privind cercetarea pentru sănătate, inclusiv cele privind politicile științei în domeniu, necesită un loc comun al participanților provenind din diverse domenii în chestiuni ca:

- relația între practica medicală (clinică) și cercetarea medicală;
- caracterul de știință cantitativă și/sau experimentală al medicinei;
- relația între cercetarea medicală și comerț;
- caracterul prioritar al cercetării în sănătate, vizibil, practic, în toate țările, dar uneori greu de explicat;

- necesitatea continuării cercetărilor pentru sănătate, în ciuda aparentei abundențe de cunoștințe și soluții terapeutice;

- dimensionarea subsistemului CDI pentru CCE;

În acest eseu, ne propunem o introducere privind conceptele, conținutul și motivațiile de bază ale cercetării clinice și epidemiologice, în termenii folosiți în mod obișnuit în științele naturii. Sperăm că această introducere va ușura găsirea unui loc comun în discuțiile interdisciplinare care privesc politicile de investiții în cercetarea pentru sănătate.

Informal, cercetarea clinică și epidemiologică (CCE) este acea ramură a activității științifice care

urmărește să descopere și să caracterizeze efectul tratamentelor asupra evoluției unor boli pe baza datelor obținute prin observații și experimente la om. Descoperirea tratamentelor în sine, a efectelor la animale, considerate modele experimentale ale organismelor umane, a germenilor patogeni, dezvoltarea aparatului de investigație și a dispozitivelor de uz medical și multe alte domenii sunt cuprinse în cercetările pentru sănătate, ca și CCE, dar sunt distincte de aceasta din urmă, întrucât nu vizează optimizarea metodelor de predicție clinică plecând de la studii pe pacienți.

Prin “cercetare” înțelegem aici întotdeauna cercetare științifică, în sensul din manualul Frascati [1].

Nu toate tipurile de medicină se bazează pe cercetare științifică. Mai exact, se definește ca “medicină alopatică” acel tip de medicină în care norma de autoritate este teoria științifică actuală. Pentru a delimita categoria “medicină alopatică” trebuie mai întâi să caracterizăm tipurile de medicină.

1 Tipuri de medicină

Nu toate activitățile cu intenție curativă desfășurate de om se numesc medicină. Medicină se numește doar activitatea profesională, desfășurată de membrii unui corp profesional strict delimitat, care își recunosc și își validează reciproc autoritatea și competența și care este recunoscut ca fiind competent de restul societății.

Aceste corpuri profesionale există din perioada antică. Sunt caracterizate în linii mari de câte un cod deontologic specific și de o normă epistemică fundamentală pentru distincția între ceea ce reprezintă un procedeu terapeutic legitim și ce nu. Pe baza acestei norme fundamentale, se elaborează, și—cel puțin în medicina alopatică—se corectează continuu, o colecție de texte considerate ca fiind autoritare.

În linii mari, situația de mai sus corespunde în domeniul natural (extramedical) situației alchimiei, astrologiei, numerologiei și altor discipline similare. Și în aceste discipline există un corpus de texte autoritare și un corp profesional mai mult sau mai puțin clar delimitat de practicieni.

Între aceste corpuri/norme, se distinge medicina alopatică (dintre cele din domeniul medical) și științele moderne ale naturii (dintre cele din domeniul natural) prin faptul că norma epistemică este cea științifică. Așa cum știința naturală modernă s-a

diferențiat¹ plecând de la, și prin contrast cu, aceste discipline, probabil în cursul secolelor XVI–XVII, și medicina alopatică s-a creat și diferențiat în contrast cu alte tipuri de practică, începând din secolele XVIII–XIX.

Norma epistemică definitorie pentru medicina alopatică este aceeași cu cea pentru științele moderne ale naturii: legile considerate adevărate trebuie să fie (1) falsificabile experimental și (2) să fi fost deja validate în urma unor încercări repetate și repetabile independent de falsificare experimentală. Altfel spus, deși în practica medicală (ca și în proiectarea și consultanța tehnologică pentru științele fizice) colecția legilor științifice este utilizată ca o sursă autoritară, aceste legi sunt continuu testate și precizate prin experimente și sunt acceptate doar cele care trec aceste teste și numai până când vor fi, eventual, infirmate de către teste ulterioare.

În practică, adesea, teste experimentale suplimentare ajustează, articulează și precizează legile existente, nefiind, de obicei, vorba de o invalidare *in toto*, însă, oricum, supremația validării experimentale rămâne norma fundamentală.

În ziua de astăzi, există mai multe tipuri de medicină, fiecare cu corpul propriu de practicieni, dintre care medicina numită alopatică—cea recunoscută, în mod normal, de guverne și de asiguratorii de sănătate, practică în spitalele, policlinicile și cabinetele obișnuite și predată în universitățile de medicină—se bazează, exclusiv, pe validarea experimentală a legilor și principiilor sale.

Legi și principii de tratament apărute în afara acestui cadru, de exemplu principii culese din practicile tradiționale, devin, prin definiție, parte a medicinei alopatică doar în măsura și în sensul în care primesc o validare experimentală reproductibilă independent.

În continuare vom vorbi numai despre medicina alopatică și despre modul în care diversele procedee terapeutice sunt validate experimental.

¹Sensul termenului ‘diferențiat’ este aici cel din teoria evoluției și din ontogeneză, de dezvoltare a unei forme diferite, de regulă mai avansate, dintr-o formă anterioară; acest sens se folosește și în antropologia culturală pentru diferențierea unor forme culturale cum ar fi cuvinte, limbi, religii, obiceiuri, tipuri de artefacte—adică apariția unor forme diferite, noi, prin modificarea unora anterioare.

2 Conținutul cercetării clinice și epidemiologice

Prin eveniment clinic înțelegem orice eveniment produs la nivelul corpului omenesc și perceput ca afectându-i sănătatea, cum ar fi: decesul, apariția sau dipariția unei simptom (de exemplu: durere, greață, amețeală), a unui semn obiectiv (de exemplu: o schimbare neobișnuită a culorii tegumentelor), pierderea, reducerea sau recuperarea unei funcții a organismului.

Procesul incidenței evenimentelor clinice la un pacient, în timp, poartă numele de evoluție a bolii.

Cercetarea clinică urmărește să obțină și să valideze legi predictive pentru apariția, în viitor, a evenimentelor clinice plecând de la observații, măsurători, proceduri și tratamente aplicate. Aceste legi îmbracă forma unor probabilități ale evenimentelor clinice viitoare, condiționate de datele disponibile la momentul actual și de tratamentele aplicabile. Vom numi aceste funcții stochastice “modele clinice”.

Termenul “epidemiologie” desemnează studiul științific al incidenței și prevalenței evenimentelor clinice la nivelul populației. Frecvențele observate în populație, sau extrapolate, plecând de la observații pe eșantioane, sunt de obicei aplicate la cazul individual ca și probabilități de evoluție. Din acest motiv, cercetarea clinică și cea epidemiologică împărtășesc o metodologie comună și experimente comune, ducând la formularea aceluiași sistem de legi și sunt deseori identificate prin domeniul comun ‘cercetare clinică și epidemiologică’, de unde și titlul acestui eseu. Mai jos, vom folosi acronimul “CCE” sau termenul “cercetare clinică” pentru a desemna ansamblul cercetării clinice și epidemiologice.

Un exemplu de lege predictivă rezultată din CCE este: pacienții adulți, altminteri sănătoși, care prezintă în mod repetat o tensiune arterială cu valoarea sistolică (maximă) peste 140 mmHg și valoarea diastolică (minimă) peste 90 mmHg au un risc mai ridicat de deces în următoarele decenii decât cei cu tensiune sub aceste valori, indiferent dacă menținerea acestor valori sub nivelul de risc crescut este spontană sau se realizează prin tratament.

Această lege importantă, pe baza căreia s-a prelungit durata medie de viață a multor populații, se aplică în cazul individual prin recomandarea unui tratament antihipertensiv pacienților altminteri sănă-

toși, care prezintă valori tensionale crescute.

Legea a fost enunțată pe baza unui studiu început în anii '50, care a inclus măsurarea tensiunii arteriale la toți cetățenii unui oraș din Statele Unite (Framingham) și urmărirea lor în timp, vreme de decenii. Urmărirea a inclus și alte măsurători, dar mai ales înregistrarea evenimentelor clinice, cum ar fi decesele (menționate mai sus), dar și apariția unor boli cardiace, renale, cerebrale etc, care duc la decesele respective. Comparând evoluția (incidența evenimentelor clinice) în funcție de valorile tensionale inițiale, și apoi comparând grupuri la care tensiunea a fost redusă cu medicamente față de cele la care nu s-a făcut acest lucru, s-a obținut legea enunțată.

3 Complexitatea problemei CCE

Strict vorbind, pe baza studiului de mai sus, legea se aplică la populații similare celor din orașul Framingham, formate în special din caucazieni (albi) din clasa de mijloc a SUA. Au trebuit făcute și alte studii similare, în mai toate țările, pentru a verifica dacă este valabilă și la alte populații. Pe urmă, în fiecare dintre aceste studii trebuie identificat pragul specific al tensiunii arteriale și riscul corespunzător lipsei de tratament (care este, de exemplu, mai mare la afro-americani decât la caucazieni).

O altă dimensiune a complexității problemei o constituie patologiile asociate. Este nivelul optim al tensiunii arteriale sub 140 mmHg valabil la toate vârstele, la pacienții care au, de exemplu, și bronșită cronică sau care au suferit deja un infarct?

Încă alte dimensiuni de complexitate sunt date de parametrii tratamentului: cât de mult trebuie scăzută tensiunea—altfel spus, la ce valori este minim riscul de evenimente nedorite în viitor? Toate antihipertensivele (medicamente care scad tensiunea arterială) au și alte efecte pe lângă acesta, fiecare scăzând tensiunea printr-un mecanism specific. Toate au efect protector față de evenimente nedorite, sau numai unele? Poate efectul protector este potențat în unele cazuri, și diminuat în altele de aceste alte efecte. Efectele pot include, pentru orice medicamente, și efecte toxice.

Acțiunea oricărui medicament este caracterizată printr-o “cinetică” a răspunsului în timp, în sensul că intensitatea crește o vreme după administrare (pe măsură ce medicamentul se absoarbe), apoi scade pe măsură ce este eliminat. În cazul multor medicamente,

efectele sunt indirecte. Răspunsul la tratament este deseori cumulativ în timp. Întrucât și această cinetică are o anumită variabilitate, funcție de particularitățile înăscute ale pacientului dat sau în funcție de boli asociate sau alte circumstanțe, particularități care deseori nu pot fi cunoscute exact, este în mod obișnuit modelată ca un proces stohastic. Caracterizarea acestuia pentru o populație este necesară optimizării adecvate tratamentului, recomandarea construită pe baza studiilor făcute în alte populații nefiind, de obicei, optimă.

Toate probleme care se pun pentru medicamente individuale se pun, în principiu, și pentru toate combinațiile de medicamente (de scheme terapeutice) a căror administrare pare necesară și utilă precum și a eventualelor interacțiuni între administrarea medicamentelor și dietă sau uneori cu alți parametri ai vieții zilnice, cum ar fi expunerea profesională la diverse toxice sau alte solicitări, sarcina, activitatea fizică, mediul de viață etc.

Deși am plecat, pentru focalizarea expunerii, de la un exemplu de situație patologică abordabilă terapeutic prin medicamente, problematica este similară în cazul altor tipuri de tratamente, de exemplu chirurgicale sau instrumentale, fiecare având parametri proprii. De asemenea, diagnosticul de plecare, așa cum l-am formulat mai sus, este foarte simplificat, ca simpla depășire a unui prag. De fapt, chiar în cazul hipertensiunii, intervin în predicții mulți alți parametri care țin de diagnostic: dacă există deja efecte ale hipertensiunii asupra altor organe, dacă hipertensiunea este permanentă sau recurentă, diurnă sau nocturnă sau ambele, cât este de severă, etc.

În concluzie, combinațiile factorilor folosiți în predicție, a parametrilor lor, și ale efectelor posibile sub diverse tratamente, iau valori într-un spațiu cu foarte multe dimensiuni.

Este adevărat că nu este necesară explorarea exhaustivă a acestui spațiu, deoarece există căi preferențiale după care evoluează cei mai mulți pacienți, fapt care reduce mult dimensionalitatea problemei, sau, altfel spus, face anumite categorii de studii mult mai profitabile—sub aspectul impactului asupra eficienței tratamentelor—decât altele.

Înainte de caracterizarea efectului medicamentelor și de identificarea dozei optime, se pune întrebarea dacă vreo substanță este un medicament antihipertensiv și dacă este pentru vreo categorie de populație un medicament eficient și sigur în uti-

lizare. Răspunsul la aceste întrebări, pentru multe substanțe care au fost încercate, a fost *NU*, dar obținerea răspunsului a presupus studii amănunțite, inclusiv studii clinice care reprezintă o componentă foarte substanțială a subsistemului CCE.

4 Structura și organizarea CCE

Cea mai mare parte a CCE se încadrează în câteva categorii de studii, pe care le descriem mai jos.

4.1 Studii observaționale

O mare parte din datele pe baza cărora sunt construite teoriile predictive în medicină, provin din simpla observație și înregistrare a evoluției pacienților. Aceste observații pot fi ocazionale sau urmărite sistematic, și reprezintă studii observaționale atunci când se publică într-un format standardizat.

Construcția teoriilor predictive plecând de la observații se bazează pe presupunția că evoluția observată la un moment dat, la unul sau mai mulți pacienți, se poate repeta, cu o anumită probabilitate, și în viitor, la pacienți similari. Această presupunție este în general rezonabilă, verificabilă în practică—în sensul că, la pacienți similari se observă în viitor evoluții similare—dar numai între anumite limite ale sensului “similar”, și doar până la un anumit punct.

4.1.1 Studii de caz

Cele mai simple rezultate ale CCE constau în prezentări de cazuri. Pentru a reprezenta rezultate de cercetare, aceste cazuri trebuie să constituie contraexemplu, sau să implice completări și precizări ale legilor predictive curente. Exemple tipice sunt raportări de reacții secundare încă necunoscute ale unor medicamente, sau cazuri curioase, cu constelații de parametri în afara celor documentate în literatură. Aceste studii pleacă de la observații făcute, de obicei, în cursul asistenței medicale. Oportunitatea observării unui caz neobișnuit (în raport cu teoriile curente) este, de regulă, valorificată prin investigarea extensivă a cazului, pentru a identifica ansamblul parametrilor asociați caracterului neobișnuit sau excepțional al aceluia caz, precum și prin raportarea sub forma unei publicații.

Prezentări de cazuri se fac, în mod obișnuit, în scopul comunicării între medici—de exemplu, scrisorile medicale și biletele de ieșire sunt prezentări

simple de cazuri (fără interpretare privind implicațiile asupra teoriei)—precum și în scop educațional. Distincția între prezentările de cercetare, adică cele având valoare științifică, rezidă în caracterul nou, uneori surprinzător, al cazului, precum și în discuția obligatorie a acestei noutăți și a implicațiilor teoretice ale constatării existenței cazului respectiv, discuție care include de obicei o recenzie scurtă și la obiect a literaturii științifice relevante.

Prezentările de cazuri (de cercetare) sunt elaborate îndeobște de către medici practicieni, indiferent că sunt în același timp încadrați și ca personal de cercetare, uneori în colaborare cu specialiști invitați să participe la investigarea extensivă a cazului.

Cheltuielile specifice activității de cercetare afezente sunt dificil de contabilizat separat, contabilizare care este probabil rară. Prezența unei infrastructuri de cercetare și a unor angajați cu misiune de cercetare și cu pregătire specifică—de exemplu în elaborarea publicațiilor—poate facilita atât raportarea cazurilor de interes științific, cât și investigarea lor complexă. Dezvoltarea capacității de participare la comunicarea științifică pentru toți medicii este esențială pentru valorificarea acestei surse unice de date privind starea patologică a populației, reprezentată de cazurile neobișnuite.

Multe dintre teoriile și dezvoltările științifice revoluționare din medicina clinică și-au aflat originea în prezentări de cazuri bine caracterizate și raportate.

Aceste studii importante se realizează de obicei din finanțarea instituțională, a spitalului, sau a cabinetului unde se prezintă cazul, și/sau din investiții personale ale medicilor/cercetătorilor.

4.1.2 Serii

O formă mai elaborată de studiu observațional o constituie examinarea statistică a unei serii de cazuri. Un astfel de studiu poate pleca de la un studiu de caz: s-a observat prezența unei evoluții neobișnuite, asociate cu o anumită constelație de valori ale unor parametri—care sunt acum denumite “criterii de includere” și se pune întrebarea cât de frecventă este această evoluție la pacienți cu acea constelație.

O altă motivație pentru unele din aceste studii este evaluarea puterii predictive a unor mijloace diagnostice noi, sau explorarea diverselor metode de prelucrare a datelor (semnalelor) individuale ale unui pacient, în scop predictiv, prin căutarea asocierilor între

diverse rezultate de calcul și evenimentele ulterioare.

Seriile pot să fie retrospective—se extrag din colecțiile de înregistrări medicale, de exemplu din foile de observație, date despre pacienți îngrijiți anterior—sau prospective, se identifică ulterior și se investighează activ cazuri noi care apar și care satisfac criteriile de includere.

În măsura în care seriile pot fi considerate eșantioane reprezentative, statisticile calculate din serii pot fi extrapolate ca estimări ale parametrilor în populațiile din care provin eșantioanele.

Datele pot fi obținute la un moment de timp (studii transversale), sau la momente succesive, pentru același eșantion (studii de cohortă).

Aceste tipuri de studii presupun planificare, pentru a selecta cele mai relevante măsurabile, și reprezintă în întregime activități de cercetare. Multiple funcțiuni—planificare, colectarea datelor, prelucrarea datelor, publicare—pot fi îndeplinite de un grup mic de colaboratori, sau se pot organiza echipe specializate pentru diverse funcțiuni în studii mai ample.

Aceste studii pot varia de la proiecte individuale de câteva zile până la proiecte care durează decenii întregi și implică uneori chiar milioane de cazuri. Multe studii importante, de cohortă, au fost pornite la mijlocul secolului trecut (de exemplu, studiul Framingham) și continuă și astăzi fără să existe nicio intenție sau rațiune de a le opri în viitor.

Finanțarea poate varia de la cheltuieli instituționale sau fonduri proprii ale cercetătorilor, la granturi sau serii de granturi dedicate și până la înființarea de instituții dedicate desfășurării studiilor.

4.1.3 Registre de boli

Registreele de boli sunt serii care vizează investigarea și raportarea standardizată a tuturor cazurilor cu anumite caracteristici patologice (de exemplu: o anumită boală sau un anumit tratament), uneori cu urmărire în timp. Registreele reprezintă o formă tot mai larg utilizată, pe scară națională sau internațională, dezvoltarea acestor studii, foarte utile, fiind mult facilitată de existența rețelei Internet.

Activitatea presupune o planificare consistentă, costuri uneori substanțiale pentru investigarea exhaustivă și o infrastructură de organizare și sincronizare la nivel național sau internațional.

Acest tip de abordare este mai potrivit pentru categorii de pacienți, care sunt îndrumați pentru diag-

nostic sau tratament către un număr relativ redus de centre.

Datorită organizării mai ample, implicând mai multe instituții (centre, de unde și termenul de studii “multicentrice”), diversele funcțiuni în cadrul studiului sunt îndeplinite, de obicei, de persoane sau echipe specializate, distincte. În aceste registre, datele sunt colectate o perioadă îndelungată de timp, apoi multiple exerciții de analiză statistică duc la un număr considerabil de publicații care încearcă să caracterizeze patologia respectivă, pe măsură ce acumularea datelor permite o imagine tot mai clară.

De obicei, astfel de studii presupun finanțare specifică.

4.2 Studii experimentale

4.2.1 Studii farmacocinetice, fiziopatologice și semiologice

Cuprindem în această categorie studiile experimentale efectuate la omul sănătos sau bolnav, prin care se produce o modificare asupra organismului—de exemplu se administrează o substanță—și se urmărește predicția unui efect măsurabil, altul decât riscul de apariție al unui eveniment clinic.

O subcategorie tipică constă în studiile farmacocinetice la om, studii în care se administrează un medicament și se urmărește concentrația lui în sânge. O altă subcategorie este explorarea corelației între rezultatele diverselor investigații paraclinice (măsurători) de exemplu între creatinina serică și rata filtrării glomerulare.

O altă subcategorie urmărește identificarea leziunilor patologice, adică a tipurilor de modificări de structură și funcție specifice fiecărei boli. Aceste leziuni sunt, în general, mult mai specifice pentru evoluția pacientului, inclusiv pentru răspunsul la tratament, sau, altfel spus, permit predicții mult mai precise comparativ cu semnele și simptomele direct măsurabile. Fiecare leziune (de exemplu: infarctul de miocard este o leziune constând în necroza, adică moartea, unei porțiuni din mușchiul cardiac) poate avea o varietate de manifestări (simptome și semne) de la pacient la pacient. Din acest motiv este imprecisă predicția bazată direct pe manifestări vizibile, care pot fi nespecifice: același gen de durere, de exemplu, se întâlnește în mai multe boli. Abordarea practică a pacienților constă de obicei în formularea unor

suspiciuni privind natura leziunilor pe baza semnelor și simptomelor, verificarea acestor suspiciuni folosind metode diagnostice specifice leziunilor și formularea prognosticului sub diverse tratamente presupunând aceste leziuni. După care urmează, desigur, alegerea celui mai convenabil tratament.

Motivul pentru care activitatea este astfel organizată este că simptomele sunt, în general, ușor de identificat, dar sunt nespecifice (fiecare poate avea, în general, multiple cauze) și nu permit determinarea unor parametri esențiali ai unei leziuni (de exemplu, în cazul infarctelor: localizarea, întinderea, vechimea, starea regiunilor apropiate, și altele). Testele diagnostice permit identificarea și caracterizarea leziunilor cu mult mai mare acuratețe (adică sunt mai “specifice”), dar sunt scumpe—sub aspect financiar și al altor resurse cum ar fi acceptabilitatea de către pacient—și mai ales sunt foarte numeroase.

Din acest motiv, un volum substanțial de efort se investește în caracterizarea leziunilor patologice, a proceselor care duc la evoluția acestora, la modul în care sunt modificate prin tratamente și la modul în care determină apariția și evoluția simptomelor, semnelor și rezultatelor testelor diagnostice.

Aceste studii nu se încadrează strict în definiția noastră pentru studii clinice, pentru că nu urmăresc direct relația între niște măsurabile și riscul unor evenimente clinice, ci relația între măsurabile.

Este adevărat că aceste studii au același scop final: perfecționarea metodelor predictive pentru apariția evenimentelor clinice. Le menționăm aici pentru că sunt studii efectuate la om, tot de către medici și întreaga infrastructură și metodologie a studiilor clinice și epidemiologice propriu-zise este implicată și în aceste studii. Mai mult, termenul de “studiu clinic” este deseori folosit pentru a cuprinde orice fel de studiu efectuat pe subiecți umani și aflat în legătură cu sănătatea.

Aceste studii sunt executate de medici, de obicei în spitale, alte servicii medicale și institute clinice specializate și pot avea finanțare instituțională sau specifică. Sunt studii care reprezintă o componentă importantă a caracterizării medicamentelor și dispozitivelor noi, sursa de finanțare fiind, deseori, privată.

O categorie separată de studii urmărește reproducerea leziunilor în modele animale și urmărirea efectului tratamentelor asupra lor. Acestea nu se încadrează în CCE, deși sunt foarte utile aceluiași

scop.

4.2.2 Studii controlate

Aceste studii compară două sau mai multe metode terapeutice, prin examinarea unor serii paralele. În general, se urmărește ca singura diferență între seriile paralele să constea în terapiile aplicate, ceea ce se obține prin alocarea aleatorie (randomizare) a cazurilor în serii și, deseori, dacă este posibil, prin ascunderea tipului de tratament aplicat față de medic și pacient (studiu dublu orb).

Sunt studii, în general, costisitoare, care necesită o infrastructură de cercetare specifică, adesea organizată în cadrul unor firme specializate. Pentru a compara media răspunsului terapeutic pe populații mai largi și pentru a ocoli limitările date de insuficiența cazurilor eligibile într-o regiune restrânsă, unele studii de acest fel se organizează, simultan, în multe centre din mai multe țări, ceea ce amplifică și mai mult costurile, trebuind gestionată variabilitatea sistemelor juridice, limbilor vorbite, concepțiilor deontologice și abordărilor practice din aceste țări.

Totuși, eficiența și siguranța unui tratament nou, sau a unei indicații noi pentru un tratament, nu poate fi demonstrată în norma epistemică actuală decât prin studii prospective, controlate, randomizate, de obicei, de tip dublu orb.

Studiile controlate sunt organizate la fel ca seriile, fiind, în definitiv, o clasă de studii de cohortă. Agențiile medicamentului impun ca orice tratament nou să fie fundamentat prin astfel de studii, realizate multicentric. Pentru acest motiv, multe dintre acestea sunt desfășurate de rețele de organizații specializate în diverse funcțiuni: proiectare, dezvoltare a protoalelor și procedurilor, expertiză juridică, prelucrarea datelor, publicare. Sub aspect financiar, aceste studii reprezintă, probabil, cea mai mare parte a cheltuielilor pentru CCE.

4.3 Studii teoretice

Cele mai multe lucrări produse ca rezultat al CCE au o structură specifică, diferită de multe tipuri de lucrări din alte domenii, cuprinzând următoarele secțiuni standard:

- introducere, care include o prezentare a stadiului teoriei în domeniu înainte de execuția studiului raportat în lucrare, precum și o afirmație

privind scopul și motivația studiului experimental;

- material și metode, care, spre deosebire de alte domenii, în care se publică studii experimentale și observaționale, nu figurează doar într-o anexă, de multe ori detaliile materialelor și metodelor folosite fiind destul de specifice studiului;
- rezultate, care raportează ce s-a obținut în urma aplicării protocolului descris la metode;
- discuții, care confruntă rezultatele obținute cu așteptările conform teoriei curente și cu alte rezultate relevante din literatură;
- concluzii, care rezumă contribuția propusă la teorie în lumina rezultatelor prezentate în lucrare.

Astfel, fiecare studiu experimental sau de observație, dacă ajunge publicat sub forma unui articol primar (original), conține o expunere cu caracter teoretic, cel puțin sub forma concluziei. Această concluzie enunță o lege cu caracter general, privind o populație—o anumită categorie de pacienți din trecut, prezent și viitor. Legea respectivă este o extrapolare a unei relații observate între variabilele măsurabile din eșantionul studiat, tipic de forma: “În populația de pacienți de categoria X (de pildă: pacienți postinfarct miocardic) tratamentul A (de pildă: acid acetilsalicilic 100mg/zi) este mai eficient în prevenția evenimentului Y (de pildă: un alt infarct miocardic în viitor) decât tratamentul B (de pildă: absența tratamentului cu acid acetilsalicilic 100mg/zi)”. Un alt studiu ar putea afirma o corecție la această lege, de exemplu, faptul că efectul descris mai sus nu este prezent și la pacienți care au o anumită varietate genetică (ce conferă rezistență la tratamentul cu acid acetilsalicilic).

Comparația, de obicei calitativă, între rezultatele diverselor studii, face obiectul unor recenzii sistematice, care pot fi considerate lucrări teoretice. Uneori, astfel de recenzii însoțesc prezentări de cazuri sau de serii de câteva cazuri, cu scopul de a pune în perspectivă particularitățile acelor cazuri.

Abordări pur teoretice, cantitative, comparabile ca intenție cu cele care se întâlnesc în științele naturii, sunt de dată mai recentă. Descriem câteva tipuri mai jos.

4.3.1 *Metaanalize, modele populaționale*

Din anii '80 ai secolului trecut, au început să apară tot mai frecvent studii sistematice exclusiv teoretice, numite metaanalize. Cele mai simple sunt metaanalizele directe, în care se încearcă identificarea tuturor publicațiilor de studii experimentale similare, care își propun să răspundă aceleiași întrebări, fac abstracție de diferențele dintre acestea și caută să găsească semnificația medie, comună, a ansamblului acestor studii.

O categorie mai puțin numeroasă de metaanalize încearcă să examineze relația între variabilitatea rezultatelor studiilor individuale și diferențele între diversele eșantioane raportate în fiecare dintre acestea. De exemplu, o astfel de metaanaliză “deductivă” ar putea să ia în calcul diferențele între incidența aceleiași boli, din studii diferite, prin comparație cu vârsta medie diferită a pacienților din fiecare studiu în parte.

Unele studii foarte recente, încadrate în categorii cum ar fi “farmacometrie” sau “farmacocinetică populațională” propun modele populaționale mai complexe, în special legate de variabilitatea genetică a populațiilor și răspunsul specific la tratament.

Aceste modele leagă între ele variabilități populaționale ale parametrilor biologici, cum ar fi nivelul, determinat genetic, al activității unor enzime, cu parametri de tratament, semne clinice și riscuri de evenimente clinice.

Aplicații ale unor astfel de modele la cazuri individuale se așteaptă a fi folosite în viitor pentru personalizarea tratamentelor conform profilului genetic și a altor date specifice fiecărui caz.

4.3.2 *Sinteze pentru susținerea practicii și politicilor*

O categorie importantă de studii cu caracter teoretic sunt sinteze cum ar fi ghidurile de practică medicală sau sintezele pentru susținerea politicilor publice. Acestea pleacă de la date, deja publicate, privind prevalențele și incidențele unor boli, efecte privind diverse tratamente și metode de diagnostic, precum și date economice, și prezintă o selecție de soluții practice, expunând în detaliu riscurile și limitele fiecăreia.

Ghidurile de practică privesc o anumită boală, clasă restrânsă de boli sau o metodă de tratament și adresează cele mai frecvente întrebări/chestiuni pe care și le pune practicianul referitor la aceasta.

Studiile experimentale sau teoretice care privesc fiecare întrebare sunt clasificate după “nivelul de evidență” adică după soliditatea metodologică a susținerii concluziilor, de regulă în categorii cum ar fi: Ia—concluzii bazate pe metaanalize ale unor studii controlate randomizate, Ib—concluzii bazate pe studii controlate, randomizate, II—concluzii bazate pe studii controlate, III—concluzii bazate pe serii de cazuri și alte date publicate de observație, IV—concluzii la chestiuni inevitabile practic, dar pentru care încă nu există o bază experimentală suficientă, fiind formulate pe baza opiniei unor comisii de experți.

5 **Necesitatea studiilor locale**

Complexitatea fenomenului studiat prin CCE, menționată în secțiunea 2 implică necesitatea studiilor privind populația locală (de exemplu, la nivel național).

Să presupunem că un tratament, cu anumiți parametri, reduce într-un studiu frecvența deceselor la 10 ani de la 30% la 22% pentru o anumită categorie de pacienți, efectuat în țara A. Această reducere se face cu prețul unei creșteri de la 10% la 20% a incidenței unei complicații majore, din cauza unei reacții secundare a aceluși medicament. Deși complicația este majoră și antrenează suferința a 10% dintre pacienți și cheltuieli personale și ale sistemului de sănătate, cheltuieli care se fac din resurse finite, limitând capacitatea de acțiune în alte direcții benefice sănătății, se consideră că o scădere de 8% a mortalității este preferabilă evitării celor 10% complicații suplimentare de acel tip. Acest raționament este singurul motiv științific pentru care tratamentul este, în general, indicat, dacă tratamentul respectiv este singurul disponibil pentru acea boală.

Dacă într-o altă țară, B, cifrele sunt puțin diferite, de exemplu rata mortalității scade doar cu 5% în loc de 8%, iar cea a reacțiilor adverse este de 18% în loc de 10%, raționamentul s-ar putea să nu mai fie valabil. De asemenea, parametrii optimi (de exemplu, doza și/sau ritmul de administrare) ar putea fi diferiți în țara B. Deseori, beneficiul observat în țara A se obține și în țara B, dar la o altă doză, la doza din țara A beneficiul fiind mai mic, absent, sau reprezentând chiar un prejudiciu. La cele mai multe medicamente se observă o anumită variabilitate a nivelului optim de

tratament între populațiile din diverse țări.

Dacă, în mod sistematic, se preiau ca atare dozele specifice altor populații, din alte țări, în practica locală, e probabil ca efectul benefic al ansamblului tratamentelor—raportat la lipsa lor—să rămână prezent, dar într-o măsură mai mică, și cu costuri și riscuri mai mari.

De asemenea, nivelul optim al parametrilor clinici și economici ai tratamentelor variază în timp, după cum variază și acuratețea cu care sunt caracterizate diverse efecte. Este necesară din acest motiv reevaluarea periodică a tratamentelor pentru fiecare populație pentru a menține recomandările medicale în parametri optimi.

5.1 Selecția tratamentului optim

Fundamentarea politicilor de sănătate, atunci când sunt disponibile mai multe tratamente posibile pentru o categorie de pacienți, presupune folosirea un criteriu comun de optimizare pentru selecția acestor tratamente. Un astfel de criteriu comun pleacă de la estimarea numărului de ani de viață salvați, ajustați cu calitatea vieții, rezultați din ratele efectelor benefice și adverse ale aceluși tratament, indicator numit “QALY” (Quality-Adjusted Life Year). Costul tratamentului și al tratării reacțiilor adverse (de obicei în \$) se raportează la QALY rezultând indicatorul \$/QALY, care se compară pentru diverse tratamente.

Diferențele între costurile locale ale acestor tratamente, dar și între ratele locale ale succesului tratamentului și ale reacțiilor adverse, duc la situația în care, în țări/populații diferite, sunt preferabile tratamente diferite.

De asemenea, costurile locale trebuie reconciliate cu bugetele publice, instituționale și personale și cu prevalența diverselor boli în populația locală, pentru a realiza optimizarea cheltuielilor.

Nerealizarea unei varietăți suficiente de studii de caracterizare a efectelor tratamentelor și a costurilor are drept rezultat o eficiență mai redusă a cheltuielilor de sănătate.

5.2 Evoluția locală a patologiei

Fiecare nouă practică sau politică de sănătate aplicată la nivelul populației produce o schimbare specifică a profilului patologic al populației. La nivel global, bolile degenerative cronice au, astăzi, o prevalență ridicată în urma introducerii și generalizării utilizării

antibioticelor și chirurgiei generale în secolul trecut, metode care au crescut mult speranța de viață și au făcut posibilă supraviețuirea până la vârste la care apar bolile degenerative cronice. Acest proces de ansamblu s-a desfășurat în mod și într-o măsură diferită între diverse țări.

5.3 Dezvoltarea și profesionalizarea resursei umane

Definiția medicinei alopatică implică faptul că medicul alopatic judecă în termeni de tipul “ce spun rezultatele experimentale privitor la evoluția acestui pacient”.

Deprinderea și practicarea metodelor cercetării științifice este, în consecință, o componentă definitorie a activității medicale alopate. Prestigiul profesional al practicianului individual, precum și cel al instituției, și implicit atractivitatea instituțiilor medicale pentru elita practicienilor, este strâns legată de nivelul cercetării științifice proprii. [5].

6 Aspecte economice

6.1 Constrângeri și limitări

Realizarea studiilor de caracterizare, pe subiecți umani (pacienți), necesare optimizării tratamentelor pentru o populație întâmpină o serie de limitări de natură cantitativă, pe care le clasificăm aici în: (1) financiare; (2) de infrastructură; (3) ale resurselor umane; (4) ale numărului de cazuri eligibile.

Limitările financiare se referă la fondurile disponibile pentru cercetare, fonduri care, în cercetarea clinică, au următoarele surse:

1. industria de medicamente, dispozitive și aparatură medicală, care are interesul să caracterizeze parametrii de utilizare ai propriilor produse; măsura în care acest interes este legat de particularitățile populației locale este dată de dimensiunea pieței locale pentru aceste produse, care este la rândul ei determinată de numărul locuitorilor, prevalența bolilor și puterea de achiziție a serviciilor medicale și a respectivelor produse;
2. fonduri publice de cercetare, administrate prin diverse instrumente de finanțare (competitive și instituționale, din diverse surse), cheltuite

în interesul public al optimizării cheltuielilor de sănătate în scopul îmbunătățirii sănătății publice și stimulării indirecte a economiei locale; fondurile publice ar trebui să susțină și reevaluarea periodică a tratamentelor cu medicamente/dispozitive generice, relativ ieftine, bine cunoscute și stăpânite în practică, dar a căror producere și desfacere nu mai asigură marjele de profit care să justifice investiții private suficiente;

3. cheltuieli private ale cercetătorilor și ale donatorilor.

Pentru fiecare dintre aceste resurse limitate există interese competitive. Mai întâi, există întotdeauna opțiunea cheltuirii în alte scopuri decât cercetarea, interes competitiv pe care îl numim “interes competitiv general”. Pe lângă acesta, există interese competitive specifice, diferite pentru fiecare sursă în parte.

Pentru fondurile de cercetare cheltuite de industrie, interesul competitiv specific constă în investiții în cercetare în alte țări sau pentru alte produse, atractivitatea fiecărei piețe locale constând în (1) capacitatea de a realiza studiile respective la un nivel calitativ adecvat, care include disponibilitatea infrastructurii, personalului de cercetare cu pregătire suficientă și a cazurilor eligibile; (2) interesul comercial pe care îl prezintă piața locală ca piață țintă pentru respectivele produse.

Pentru fondurile publice de cercetare, interesul competitiv specific îl constituie cheltuirea fondurilor de cercetare disponibile în alte domenii de cercetare, inclusiv pentru cercetări biomedicale exploratorii, clinice și pe animale.

Limitările de infrastructură se referă la disponibilitatea de structuri administrative instituționale, spații și aparatură. Infrastructura pentru studii clinice este comună, într-o măsură (aparatură, spații), cu cea pentru desfășurarea activităților de asistență medicală. La aceasta se adaugă aparatură, spații și capacitate administrativă specifică. Acestea din urmă necesită investiții specifice, distincte de cele pentru asistența medicală.

Interese competitive pentru această infrastructură sunt, în primul rând, activitățile de asistență medicală, apoi diversele categorii de studii clinice, cu finanțare publică sau privată. Bineînțeles, această infrastructură este specifică în sensul că folosind resursele unui

serviciu de dermatologie, să zicem, nu se pot desfășura studii de ortopedie, astfel încât chestiunea intereselor competitive se pune distinct în fiecare serviciu în parte.

Limitările de resurse umane includ disponibilitatea de personal cu competențele de specialitate și intențiile profesionale corespunzătoare pentru activitatea de cercetare clinică. O parte a acestui personal desfășoară, în paralel, activități de asistență medicală, care reprezintă un interes competitiv cu cele de cercetare clinică. O altă parte a personalului este dedicată activităților de cercetare.

Limitările privind disponibilitatea cazurilor eligibile se referă la faptul că pacienți cu o anumită patologie (anumite boli sau combinații de boli) sunt îndrumați către anumite servicii de asistență medicală și nu pot fi incluși în studii clinice decât acolo.

6.2 Procese sinergice pentru depășirea limitărilor

Competiția pentru resurse cu asistența medicală, pe termen scurt (alocarea imediată a resurselor pentru CCE vs asistență medicală), este depășită prin faptul că CCE atrage și stabilizează personalul de elită și creează, pe termen mediu, capacitatea umană și instituțională și pentru asistența medicală. Acest efect se opune unei alte limitări, pe termen mediu, care rezultă din competiția cu alte centre de atractivitate—alte instituții, eventual mai prestigioase din țară și străinătate care atrag elitele. Astfel, investiția unor resurse suficiente pentru cercetare reduce, pe termen scurt, din disponibilul de resurse pentru asistența medicală, dar asigură fluxul și calitatea acestora pe termen lung.

Limitările privind disponibilitatea cazurilor eligibile sunt, practic, de nedepășit. Acesta este, simultan, și unul dintre motivele pentru care CCE nu poate fi concentrată într-o singură țară și trebuie desfășurată pe o arie geografică extinsă.

Limitările de finanțare sunt aparente, disponibilitatea de finanțare pentru dezvoltarea de aparatură și medicamente noi și, implicit, pentru testarea clinică, fiind practic nelimitate. Piața produselor acestor cercetări crește mai rapid decât produsul intern brut de la mijlocul secolului trecut și nu se poate întrevădea o plafonare a creșterii în viitorul previzibil. Nu există nicio limitare naturală a nevoii umane de soluții noi pentru sănătate.

7 Structura subsistemului CCE

Subsistemele CCE au o structură relativ similară în diverse țări dezvoltate.

7.1 Universități de medicină și spitale clinice

O parte dintre spitalele clinice/universitare alcătuiesc, împreună cu universitățile de medicină, nucleul sistemului CCE. Aici sunt pregătiți medicii tineri, pregătire care are loc în bună măsură prin participarea la activitățile de cercetare.

7.2 Alte instituții publice

Fiecare țară întreține o rețea de institute care realizează monitorizarea epidemiilor—termen care include atât bolile infecțioase, transmisibile, cât și pe cele neinfecțioase—și elaborarea politicilor de sănătate, adică adaptarea măsurilor și investițiilor în sănătate la evoluția epidemiilor și a stării de sănătate. La noi, acestea sunt institute de sănătate publică, direcții de sănătate publică și alte structuri ale Ministerului Sănătății.

Pe lângă acestea, statele mai întrețin institute în domenii cheie, fie profilate pe o anumită boală sau categorie de boli, importantă pentru populația respectivă—caz în care sunt uneori organizate ca spitale clinice—fie pe anumite domenii fundamentale.

O instituție foarte importantă este o autoritate (sau agenție, sau “administrație”) pentru reglementarea utilizării medicale a medicamentelor, alimentelor și dispozitivelor—la noi, Agenția Națională a Medicamentului. Printre altele, această autoritate controlează modul de execuție a studiilor clinice și impune anumite standarde de calitate a lor—pentru a permite punerea în vânzare a produselor testate.

7.3 Organizații de asistență medicală (spitale, policlinici, cabinete, laboratoare)

Organizațiile de asistență medicală, publice sau private, sunt implicate prin lege într-o activitate de culegere a datelor despre starea de sănătate a populației. Pe lângă aceasta, medicii participă în virtutea profesiei la unele acțiuni de raportare care nu sunt strict obligatorii, cum ar fi cele de farmacovigilență: semnalarea unor posibile reacții adverse la medicamente.

Medicii din aceste organizații desfășoară numeroase activități de cercetare pe cont propriu, în special raportări de cazuri neobișnuite.

Studiile epidemiologice mai mari implică funcționarea unor rețele de organizații medicale. Este vorba despre studii cu finanțare publică, cum ar fi registre de boli și alte studii observaționale, dar și de proiecte private, de exemplu pentru testarea clinică a medicamentelor, organizate de societăți comerciale (vezi mai jos), în care serviciile de asistență medicală îndeplinesc, de obicei, un rol de execuție a protocoalelor acestor studii.

7.4 Societăți comerciale

O parte importantă a studiilor clinice, în special a celor privind testarea medicamentelor și dispozitivelor medicale—adică predicția comparativă a efectelor diverselor tipuri de tratamente—este finanțată de producătorii acestora și desfășurată de o rețea de firme de cercetare clinică (CRO: Clinical Research Organisation) care contractează medici și organizații medicale pentru execuția protocoalelor, precum și alți specialiști.

Pe o scară mai mică, firmele de aparatură medicală contractează atât testarea clinică, cât și explorarea de noi modalități diagnostice.

7.5 Alte organizații de cercetare

În cercetarea clinică mai sunt implicate institute, universități nemedicale, firme și alte organizații cu rol în activități de suport, cum ar fi prelucrarea datelor, modelare, dezvoltarea de sisteme informatice specifice studiilor, instrumentație.

7.6 Organizații internaționale și neguvernamentale

Echivalentul internațional al institutelor de sănătate publică este constituit de organisme internaționale, cum este Organizația Mondială a Sănătății, care monitorizează situația epidemiologică la nivel global, prin colaborare cu institutele de la nivelul statelor—atunci când acestea există.

Agențiile naționale ale medicamentului au un echivalent european “European Medicines Agency”. Multe alte fundații de cercetare acționează internațional.

Tot aici include societățile științifice și profesionale din științele clinice, care în România sunt în gene-

ral organizate ca filiale locale ale societăților europene și internaționale. Acestea asigură cadrul deontologic pentru activitatea de cercetare, organizează unele activități cum este elaborarea ghidurilor de practică, precum și comunicarea științifică, recunoașterea performanței, activități educaționale, și altele.

8 Dimensiunile subsistemului CCE

Conform anuarului statistic al României din 2012[2], în 2011 s-au desfășurat în România 9518 de proiecte de cercetare, cheltuindu-se 1.77 mld RON, din care 712 proiecte și 0.136 mld RON, adică 7.48% din numărul de proiecte și respectiv 7.68% din cheltuieli. Din 25489 de cercetători (nominal, indiferent pentru ce fracțiuni de normă sunt angajați, [2, tabelul 13.4]) în România, 3010 au lucrat în 2011 în medicină și sănătate, conform anuarului statistic, ceea ce înseamnă 11.81%. Tendința acestui indicator este de scădere, față de 4289 (adică 14.0%) în 2009 și 3491 (adică 11.3%) în 2010, revenind aproximativ la nivelul din 2006. Această scădere este similară contracției generale înregistrate de sistemul de cercetare de la noi, dar mai accentuată în sănătate.

Pentru perioada 2006–2010, cartă albă Ad Astra [4] înregistrează 30967 articole publicate cu o adresă din România, din care 2290 în disciplinele clinice cuprinse sub titlul “medicină și farmacie”, adică 7.39%.

Folosind o altă metodă de cuantificare, cu fracțiuni de articol atribuite pe țări și domenii, doar în “Science Citation Index”, ediția din 2014 a “Science and Engineering Indicators” [3] elaborată de NSF identifică 1625.9 articole publicate din România în 2011, dintre care 101.9 în medicină, adică 6.27%. Așa cum ne așteptăm, aceste cifre sunt în linii mari concordante cu finanțarea și cu numărul de cercetători (strict vorbind, ar trebui să fie echivalent cu numărul de norme întregi de cercetare, dar aceste date nu ne sunt accesibile).

Prin comparație, în SUA s-au publicat în 2011 un număr de 60071 articole în medicină, din 212394 în toate domeniile, reprezentând 28.28%. Obligațiile federale pentru științe medicale au reprezentat în 2010 11,677 mld USD, față de cele totale de 63,728 mld USD, adică 18.21%[3].

În SUA, cheltuielile de cercetare din învățământul superior (și spitalele clinice) au fost în 2012 de 20.4 mld USD din totalul de 65.8 mld USD, adică 31.0%.

9 Concluzii

Subsistemul de cercetare clinică și epidemiologică reprezintă o componentă esențială a sistemului de cercetare, dezvoltare și inovare, asigurând atât (1) validarea și caracterizarea produselor unei secțiuni importante a industriei, în lipsa căreia această secțiune nu se poate dezvolta; (2) răspunsul adecvat și eficient la o provocare societală fundamentală—starea de sănătate—răspuns ce reprezintă o funcție esențială a statului; (3) formarea corpului medical alopatic pe care se bazează sistemul de sănătate; (4) atractivitatea sistemului de sănătate pentru elita corpului medical.

Acest subsistem reprezintă în România, probabil, 6–12% din sistemul științific. În țările dezvoltate, subsistemul cercetării medicale reprezintă aproximativ 25–30%.

Bibliografie

- [1] *Frascati Manual: Proposed Standard Practice for Surveys on Research and Experimental Development, 6th edition.* OECD (2002).
- [2] ***. *Anuarul Statistic al României.* Institutul Național de Statistică (2012).
- [3] ***. *Science and Engineering Indicators.* National Science Foundation. National Center for Science and Engineering Statistics (2014).
- [4] Asociația Ad Astra. *Cartă albă a cercetării Științifice din România.* (2011). <http://www.ad-astra.ro/cartea-alba/>.
- [5] A. D. Corlan. *Relația între o evaluare bibliometrică și clasificarea spitalelor din România după performanța profesională.* Revista de Politică Științei și Scientometrie—Serie nouă, 1(2):116 (2012).