

Uzročnost u medicini

Damjan Krstajić

(objavljeno 6. novembra 2021. u Politikinom Kulturnom dodatku)

Kad god čitam rezultate opservacionih studija o tome da li neka terapija utiče na zdravlje čoveka, i sebe i druge podsećam da početne statistike mogu da nas zavaraju u razumevanju uzročnosti. Na nevericu kod drugih, odgovaram sa kratkom pričom o vitamin E suplementima.

Naučnici sa Harvard univerziteta (Rimm et *al.*, Stampfer et *al.*) su 1993. godine objavili u jednom od najuglednijih medicinskih časopisa rezultate studija u kojima su posmatrali 87245 žena i 39910 muškaraca. Ustanovili su da oni koji su redovno uzimali vitamin E suplemente su imali 40% manji rizik od srčanog udara od onih koji nisu. Tu vest su prenele ozbiljne svetske novine i neki su krenuli samoinicijativno da uzimaju vitamin E suplemente. Dvanaest godina kasnije, randomizovano kontrolisano ispitivanje o uticaju vitamin E suplemenata na srčana oboljenja je pokazalo suprotno. Ne samo da vitamin E suplementi ne donose boljitak, već u nekim slučajevima može biti štetan. Kako? Ispostavilo se da u studiji iz 1993. godine, ljudi koji su uzimali vitamin E suplemente su generalno više pazili na svoje zdravlje od onih koji nisu uzimali. Zbog toga su oni imali manji rizik od srčanog udara, a ne zbog vitamin E suplementa.

Jedan od ključnih metodoloških problema u nauci je kako eksperimentalno proveriti da li neki faktor X utiče na pojavu Y i, ako utiče, u kojoj meri. U nekim slučajevima, statistika je uključena u dizajniranje eksperimenta, kao i u sumiranju rezultata opita. Međutim, sva ta statistika pada u vodu ako pri posmatranju X i Y, postoji neki skriveni faktor Z koji utiče na X ili na Y i tako nam kvvari razumevanje.

U naukama gde postoje strogo kontrolisani eksperimenti moguće je namestiti da se fiksiraju svi faktori i da se menjanjem samo faktora X proveri da li i koliko on utiče na pojavu Y. To je nemoguće u medicini. Kad neko uzme određeni lek, mi ne možemo da proverimo šta bi bilo da ga ta osoba nije primila. Takođe, nemoguće je naći pojedinca koji bi bio veoma sličan (slična istorija bolesti, genetika, godište, ishrana, itd) osobi koja je primila lek. Stoga u takvim medicinskim istraživanjima mi možemo samo da uporedimo grupu koja je primila terapiju sa onom koja nije.

Prilikom upoređivanja onih koji su primili terapiju i onih koji nisu, idealno bi bilo da su svi faktori, nama poznati i nepoznati, zastupljeni u istoj meri u obe grupe pacijenata. Dakle, da oba skupa imaju isti odnos mlađih i starijih, isti odnos muškaraca i žena, isti odnos onih koji zdravije i lošije žive itd. Kad već upoređujemo dva skupa, bilo bi idealno da su ta dva skupa veoma slična. Ali kako to postići?

Ronald Fišer, britanski statističar, je prvom polovinom prošlog veka propagirao rešenje za ovaj problem, ali ono je bilo bazirano na nečemu što je na prvi pogled bilo nenaučno - na slučajnosti!

U dizajnu eksperimenta, kad se formira grupa pacijenata koja će da primi terapiju i ona koja neće, odluka koji pacijent će pripadati kojoj grupi treba da bude apsolutno slučajna. Dakle, neće odlučivati ni lekari, ni pacijenti, već proces sličan bacanju novčića. Za svakog pacijenta se baca novčić i, primera radi, ako padne pismo pacijent prima terapiju, a ako padne glava ne prima.

Ako imamo zagaranovanu apsolutnu slučajnost u našem eksperimentu, bilo koji faktor Z će biti u istoj meri zastupljen u obe grupe. Bacanje novčića nam garantuje odnos 50:50 i nakon velikog broja pacijenata za očekivati je da će, na primer, ljudi koji imaju zdrav stil života biti podjednako zastupljeni u obe grupe. Isto važi i za odnos starijih i mlađih, za zastupljenost po polovima ili za bilo koji drugi uticaj Z koji neko može da zamisli.

Randomizovano kontrolisano ispitivanje je gore opisani proces u praksi. Oslanja se na apsolutnoj slučajnosti u odabiru ko će da primi terapiju i na dovoljno velikom broju ljudi u studiji. Naučnici su u početku odbijali da nešto što je bazirano na apsolutnoj slučajnosti uopšte može biti naučni pristup, ali Ronald Fišer je bio uporan u propagiranju randomizacije. Danas se randomizovano kontrolisano ispitivanje tretira kao zlatni standard u medicini.

Ozbiljan problem sa randomizovanim studijama je cena. Kako garantovati apsolutnu slučajnost u studiji? Slučajni pacijenti koji dolaze u neku lokalnu bolnicu su predstavnici populacije iz tog kraja i tu je moguća pristrasnost u vezi godišta, obrazovanja, imovinskog stanja, itd. Namestiti i proveriti da su učesnici studije dobri predstavnici cele populacije košta.

Zbog skupoće mi ne možemo odmah da krenemo sa randomizovano kontrolisanim studijama, već na osnovu prethodnih opservacionih studija odlučujemo u šta vredi ulagati. Mišljenja sam da su autori opservacionih

studija o vitamin E suplementima u svojim radovima iz 1993. godine uradili svoj posao najbolje što su mogli. Učinili su neophodan prvi korak (opservaciona studija), nakon čega je usledio drugi (randomizovano kontrolisano ispitivanje) koji je pokazao da ne vredi ići dalje.

Ko je odgovoran što je toliko njih od 1993. do 2005. godine preventivno uzimalo vitamin E suplemente pogrešno verujući da će im smanjiti rizik od srčanog udara? Ne znam, ali znam da je deo problema naše nerazumevanje uzročnosti i postojanje mogućih skrivenih faktora u našim opservacijama. Nije dovoljno samo posmatrati dva skupa, uporediti ih i izvesti zaključak. Drugi deo problema je naša neobaveštenost o neminovnoj razlici u stepenu pouzdanosti među medicinskim istraživanjima. Rezultate opservacionih studija treba uzeti sa rezervom dok se ne pojave potvrde od randomizovanih studije, ali ima još finesa.

Reference koje podržavaju činjenice spomenute u članku

1. Studije Rimm et *al.* i Stampfer et *al.* iz 1993. su objavljena istovremeno kao dva odvojena naučna rada u The New England Journal of Medicine. Isti istraživački tim je u pitanju

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199305203282003>

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199305203282004>

2. Vest objavljena u New York Times-u 20. maja 1993. godine pod naslovom *Vitamin E Greatly Reduces Risk Of Heart Disease, Studies Suggest*

<https://www.nytimes.com/1993/05/20/us/vitamin-e-greatly-reduces-risk-of-heart-disease-studies-suggest.html>

3. Randomizovano kontrolisana studija koja je pokazala da redovno uzimanje vitamin E suplementa može da bude čak i štetno

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/200541>

4. Vest objavljena u New York Times-u 2. avgusta 2005. godine pod naslovom *Vitamin E Fails to Deliver on Early Promise*

<https://www.nytimes.com/2005/08/02/science/vitamin-e-fails-to-deliver-on-early-promise.html>

5. Randomizacija

<https://en.wikipedia.org/wiki/Randomization>

6. Ronald Fišer

https://en.wikipedia.org/wiki/Ronald_Fisher

7. Randomizovano kontrolisana ispitivanje (randomised controlled trial)

https://sr.wikipedia.org/wiki/Randomizovano_kontrolisano_ispitivanje

https://en.wikipedia.org/wiki/Randomized_controlled_trial

8. Randomised controlled trials—the gold standard for effectiveness research

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6235704/>