

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Експерименталните епидемиологични проучвания са вид научни експерименти върху групи от лица, при които изследователят въздейства върху подозиран причинен фактор и сравнява ефекта от въздействието сред две или повече групи, които се различават само по изучавания фактор.

РАНДОМИЗИРАНИ КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

Рандомизираните клинични изпитвания представляват експерименти, които се прилагат за оценка на ефикасността на нови терапевтични средства, лечебни процедури и подходи за лечение на заболяванията, облекчаване на симптомите или удължаване преживяемостта на пациентите.

*Постановката на рандомизираните клинични изпитвания предвижда разпределение на изследваните лица *случайно* в две или повече групи – *експериментална (опитна) и контролна* според експозицията им, определена от изследователя. *Опитната група получава новото лекарство* (изследвания фактор), а на *контролната група се дава обичайната в момента терапия или плацебо*. След определен период се извършва оценка на ефекта в сравняваните групи чрез измерване промяната в изучавания здравен резултат.*

Такава експериментална постановка е широко използвана в епидемиологичната практика и се нарича *паралелен експеримент*,

тъй като двете сравнявани групи получават различно лечение едновременно (фиг. 8).



Фиг. 8. Постановка на паралелен експеримент

При постановка на *кръстосан експеримент всяко лице получава сравняваните лечения* в случайно определена последователност (фиг. 9). Рандомизират се не пациентите, а последователността на прилаганото лечение. Напр., болните от ИБС могат да получат последователно два медикамента, за да се определи кой от тях е по-ефективен. Важно изискване при кръстосан експеримент е след първото лечение да има достатъчен период за изчистване на ефекта (wash-out period) преди второто лечение. Кръстосаният експеримент е подходящ за сравняване на повече видове лечение при хронични заболявания и когато лечебният ефект на всяко от лекарствата е краткотраен.

Предимствата на кръстосания пред паралелния експеримент са свързани с по-добрата статистическа ефикасност при оценка на значимостта на различията между сравняваните лечения, тъй като:

- Всеки пациент се явява контрола сам на себе си, така че са необходими по-малък брой участници;

- Резултатите са по-точни, тъй като се елиминира варирането в ефекта от лечението, свързано с индивидуалните характеристики на лицата;
- Кръстосаните експерименти намаляват етичните проблеми по отношение на вида на прилаганото лечение, тъй като болните получават и двата сравнявани препарата.



Фиг. 9. Постановка на кръстосан експеримент

Ограниченията при прилагането на тази експериментална стратегия се свеждат до:

- Възможност за отпадане на участници от експеримента след прилагане само на едното лекарство;
- Възможност за остатъчен ефект от действието на първото лекарство в периода на приемане на второто;
- Възможни систематични разлики между двата периода на изследване;
- Изисква се по-дълго време за непосредствено участие в експеримента.



Основен принцип при провеждане на рандомизирано клинично изпитване е **осигуряването на пълна сравнимост на изследваните групи** по всички характеристики, с изключение на изследвания фактор. Групите се уеднаквяват по пол, възраст, тежест на заболяването и др., но е невъзможно постигане на сравнимост по отношение на фактори, чийто ефект е неизвестен или не може да бъде измерен – напр. по особености в начина на хранене. **Прилагането на рандомизиране** при отнасянето на пациентите към опитната или контролната групи **осигурява случайно разпределяне на всички фактори в двете групи**. По този начин получените резултати от експеримента са защитени от систематични грешки на подбора и от замъгляване.

Провеждането на рандомизирано клинично изпитание става с **изследователски протокол**, който в детайли описва програмата и принципите на експеримент.

Протоколът е писмен документ, създаден от изследователите преди започване на експеримента. Той трябва да съдържа изчерпателна информация за начина на подбор и разпределяне на лицата в сравняваните групи, методиките на провеждане на клиничните процедури, изследвания и начина на приложение на проучваното терапевтично средство. Протоколът се одобрява от независими етични комитети, които преценяват спазени ли са изискванията за безопасност и обсъждат всички етични проблеми, свързани с проучването.

Важни моменти при подготовката и провеждането на рандомизирано клинично изпитание

1. Набиране на участници в експеримента. Изследователите определят основните характеристики на лицата, подходящи за изследването и се съобразяват с практическите възможности за набиране на участници. Изчислява се необходимият брой случаи за статистическа достоверност на изпитването. Окончателно се



включват само тези от поканените лица, които са дали **писмено информирано съгласие**.

- 2. Разпределяне на участниците в опитната и контролната групи.** То се извършва непреднамерено, въз основа на предварително определена техника на рандомизиране (напр., чрез таблици за случайни числа). Използват се също и по-сложни схеми на стратифицирана или блокова рандомизация с цел премахване на потенциални замъгляващи фактори.
- 3. Осигуряване на съучастие на лицата в експеримента.** То се изразява в степента, в която участниците изпълняват пълно и точно предписанията на лекаря и се явява изключително важно за оценка на ефекта на изпитваното терапевтично средство. За да направи заключение за ефективността на изследваното лекарство, изследователят трябва да е сигурен, че лицата в опитната група действително приемат съответното лечение. Съществуват различни методи за оценка на съучастията на индивидите според протокола на експеримента – напр. чрез биохимично определяне в телесните течности на нивата на някои метаболити на предписаното лекарство, чрез даване на повече от необходимия брой таблетки в началото на опита и отчитане на върнатите от пациентите след приключване на изпитването и др.
- 4. Осигуряване на достатъчен период на проследяване на участниците в експеримента до отчитане на крайния резултат.** Този период трябва да е достатъчно дълъг, за да позволи биологичната изява на ефекта на изучаваното лечение. При някои нови лекарства очакваният ефект може да се отчете скоро след приключване на въздействието. При други терапии са необходими 5-10 години, за да се наблюдава очакваният резултат – напр. удължаване преживяемостта на карциномно болни пациенти при използване на различно лечение.
- 5. Определяне на ефекта от клиничното рандомизирано изпитване.** Възможна е **систематична грешка на измерването**, ако участниците или изследователите знаят към коя група принадлежат.

лежат изследваните лица. Определянето на ефекта от експеримента може да се осъществи от самото лице, от изследователя или от независим експерт. За да се избегнат отклонения от действителните резултати при оценка на ефекта от приложената терапия се прилага т. нар. „маскиране“ чрез използване на техниките на *единичен, двоен и троен сляп опит*.

Единичен сляп опит – при него индивидите не са информирани към коя група принадлежат.

Двоен сляп опит – лицата и изследователят не са информирани към коя група принадлежат. Това намалява както систематичната грешка при оценяването, така и възможната грешка вследствие на различно третиране с медицински грижи на лицата от опитната и контролната групи. Добре е да се използва независим експерт при оценяване на резултатите чрез някакъв обективен метод – лабораторен тест, ЕКГ, образна диагностика.

Троен сляп опит – индивидите, изследователят и оценяващият експерт не познават принадлежността на лицата към сравняваните групи. Това гарантира още по-добро предпазване от систематична грешка при измерване на резултатите.

Въпреки някои слабости *рандомизираните клинични изпитвания* са наричани „*златен стандарт*“ в *експерименталната епидемиология* поради високата надеждност и валидност на резултатите (табл. 8).

Табл. 8. Предимства и слаби страни на рандомизираните клинични изпитвания

Предимства	Слаби страни
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Осигурява защита на резултатите от систематична грешка на подбора. ➤ Значително намалява опасността от проявата на замъгляващ ефект. ➤ Чрез метода на слепите опити се предотвратява допускането на систематична грешка на измерването. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Не е подходящо за всички видове фактори. ➤ Изисква съблюдаване на много етични изисквания. ➤ Често е твърде скъпо. ➤ Включването на лица с определени характеристики и отзоваването може да затрудни генерализацията на резултатите.

ПОЛЕВИ ИЗПИТВАНИЯ

Полевите изпитвания представляват експериментални епидемиологични проучвания, които имат за обект здрави лица, за които се предполага, че могат да развият заболяване. Тъй като лицата не са пациенти, те се посещават на „терен“ – в дома, на работното място, в училища и др. В някои случаи се създават изследователски центрове, които ръководят работата на терен и в които лицата трябва да се явяват. Интервенцията се прилага при всяко лице индивидуално.

Както при рандомизираните изпитвания, лицата се разпределят в *две групи* по отношение на изучавания фактор и се осигурява максимална сравнимост на групите чрез рандомизация. Обикновено *полевите изпитвания изискват по-голям брой лица и значителни разходи*, което ограничава приложението им.

Полевите изпитвания се използват най-често за оценка на профилактични мерки по отношение на много сериозни или често разпространени заболявания. При заболявания с ниска честота по-ефективно е полевите изпитвания да се провеждат сред лицата с висок риск. Проверката на ефективността на убитата полиомиелитна ваксина на Salk е най-голямото полево изпитване, при което са приложени ваксина или плацебо при над 1 800 000 деца в училищна възраст в САЩ в началото на 50-те години на XX в.

ПОПУЛАЦИОННИ ИНТЕРВЕНЦИОННИ ИЗПИТВАНИЯ

Популационните изпитвания имат за обект човешки общности от здрави лица, върху които се прилага определена интервенция. За разлика от клиничните експерименти и полевите изпитвания, интервенцията не се прилага при всеки индивид поотделно, а върху цели групи от населението..



Популационните изпитвания могат да се прилагат сред по-малки или по-големи групи, но когато атакуваният рисков фактор е широко разпространен, най-подходяща е интервенция, насочена към цялата популация.

При провеждане на популационни интервенционни изпитвания се преминава през следните етапи:

1. **Подготовка на изследователски протокол**, който съдържа описание на принципите, процедурите и организацията на изпитването, начините за оценяване на ефекта от въздействието и методите за анализ на резултатите.
2. **Подбор на общностите за участие в интервенционното изпитване.** Подбират се две или повече сравнявани общности, сходни по възможно най-голям брой характеристики. Изборът им се съобразява с някои практически условия – административното удобство, наличие на достъпна демографска информация и др. Важно е също така наличието на необичайни нива на заболяемост или разпространение на определени рискови фактори в общността. Изследователите получават обществено съгласие за участие в интервенцията от различни органи и институции, а общностите се уведомяват чрез местните медии за експеримента и вида на интервенцията.
3. **Установяване на изходното ниво и създаване на система за проследяване.** Във всяка от общностите се провежда срезово проучване за установяване на изходните нива на рисковия фактор и съответния здравен резултат. Методът за измерване в началото и в края на експеримента трябва да е един и същ. Резултатът от интервенцията трябва да бъде точно формулиран и достъпен за измерване – напр. смъртност, заболяемост, хоспитализация, степен на промяна в изучавания рисков фактор и др.
4. **Избор на вид интервенция и разпределяне на общностите в експериментална и контролна групи.** Най-често прилагани интервенции са здравно-възпитателни мерки или ограничаване



на вредно действащ фактор за цялата общност (напр. здравно-образователна програма за рационално хранене). При разпределяне на общностите в експериментална и контролна група се прилага рандомизация за предпазване от систематична грешка на подбора.

Често поради малкия брой участващи общности се провеждат нерандомизирани популационни интервенции. При тях изследователите определят експерименталните общности, получаващи интервенцията. Те трябва да са представителни, типични за по-голяма област или за страната, да разполагат със средни или под средните за страната ресурси. Ако интервенцията в тях е успешна, подобни програми са приложими в други региони на страната.

Сред най-известните нерандомизирани популационни изпитвания са проектът Северна Карелия, Стендфордският проект в пет града (Stanford Five-City Project), Minnesota Heart-Health Program и др., при които чрез интензивно провеждани здравно-възпитателни кампании са атакувани различни фактори от стила на живот с цел намаляване нивото на риска в популацията. **Напр., проектът Северна Карелия** се провежда в периода 1972-1975 г. във Финландия в отговор на необичайно високата смъртност от сърдечно-съдови заболявания в областта. В 1971 г. Северна Карелия има най-висока смъртност в света от исхемична сърдечна болест сред мъжете в активна възраст. Проучванията преди стартирането на програмата показват висока честота на тютюнопушене, неправилна диета с използване на мазнини от животински произход и ниска консумация на пресни зеленчуци.

Проектът Северна Карелия е пример за голяма интервенционна програма в общността. Тя е организирана от Финландското правителство със съдействието на СЗО. Осъществени са множество здравно-образователни и здравно-възпитателни програми в училищата, предприятията, сред широката общественост с участието на мас-медии, прилага се социален маркетинг за промяна на модела на консумация на зеленчуци, млечни продукти и месо, както и за повишаване на физическата активност на населението и др. Резул-

татите от популационната интервенция са сравнени с референтна популация от област Куопио, подобна по изходните си характеристики на Северна Карелия, но без да е осъществено въздействие. След 1976 г. програмата от Северна Карелия е приложена на регионално и национално ниво и води до съществено снижаване на сърдечно-съдовата и общата смъртност в страната.

5. Наблюдение и мониторинг на данните. В течение на определен период се провежда интервенция сред експерименталната общност, а сравняваната общност не получава въздействие. Събират се данни за протичащите промени в сравняваните общности и се следи за възможни вредни ефекти от интервенцията, установяването на които води до незабавното ѝ спиране. Следи се и нивото на участие в сравняваните популации, което е от голяма значимост за валидността на експеримента.

За разлика от „златния стандарт“ в епидемиологията, популационните интервенционни изпитвания имат редица предимства, но те не създават добри възможности за сравнимост на експерименталната и контролната групи (табл. 9).

Табл. 9. Предимства и слаби страни на популационните изпитвания

Предимства	Слаби страни
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Създават добра възможност за комплексност на въздействието. ➤ Може да се въздейства върху поведенчески и други фактори от стила на живот. ➤ Може да се реализира значителен ефект върху общественото здраве. ➤ Резултатите от такива експерименти често стават научна основа на обществената здравна политика. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Не винаги е възможен случаен подбор на общностите за участие в експеримента. ➤ Контролната група се „уеднаквява“ само на база на изходното ниво на измерените характеристики. ➤ Няма маскиране на статуса на въздействие за всяка общност при определяне на резултатите. ➤ Малкият брой общности не позволява добър статистически контрол на различията между групите.

6. Оценка на крайните резултати от експеримента. След интервенцията отново се провежда срезово проучване за оценка на честотата на рисковия фактор и здравния резултат в сравняваните общности. Изчислява се чистият ефект от интервенцията, представляващ разлика от наблюдаваното снижаване на заболяемостта в експерименталната и в контролната общност. Данните от изпитването се обработват, като единица на анализ е отделната общност. В първичния анализ на данните не се контролират възможни замъгляващи фактори, но тъй като се сравняват обобщени, а не индивидуални данни, при заключителния анализ валидността на изводите трябва да се подкрепи и с контрол на замъгляването.

При липса на ефект от интервенцията са възможни две обяснения: въздействието не е имало необходимата сила или използваният метод не е бил ефективен. Ако пък промяната в заболяемостта не съответства на промяната в рисковия фактор, това може да е резултат от липсата на причинна връзка между тях. Вероятно е също рисковият фактор да изисква интервенция, започваща в по-ранни периоди на живота, или по-продължително поддържане на промяната в неговата честота или доза, за да се изяви промяна в честотата на заболяването.