

## Глава пета

**НАСОКИ ЗА НАПИСВАНЕ НА ПЛАН /  
ПРОТОКОЛ НА НАУЧНО ПРОУЧВАНЕ**

*Планът/протоколът е рамка, върху която стандартизираме процедурите, за да може проучването да бъде по-ефективно.* В своя краен вид това е планът, който ще ръководи изследването от началото до края, т.е. това е организационен инструмент и средство за комуникация, което предоставя метод чрез който се гарантира използването на наличните ресурси по най-добрия начин. Процесът на написване на план/протокол за проучване включва развитие на собствените ни идеи за действие, прилагане и оценяване на нашия вариант за решаване на проучвания проблем, поради което ни е необходимо да знаем по въпроса всичко или поне всичко направено до момента, т.е. необходима е литературната справка.

Отделянето на достатъчно внимание на подробностите при написването на протокола би трябвало да разкрие всякакви по-сериозни предимства и недостатъци в методите, дизайна и др., както на досегашните проучвания, така и на това което ще проучваме. Най-добрите протоколи предлагат необходимата информация в колкото се може по-сбита форма и по същество. Един дълъг протокол не е непременно добър.

**СХЕМА НА СЪДЪРЖАНИЕТО  
НА ПРОТОКОЛА ЗА НАУЧНО ПРОУЧВАНЕ**

- I. ПРЕДВАРИТЕЛНИ ДАННИ И ОБОСНОВКА
- II. ЦЕЛИ

**III. ВИД НА ПРОУЧВАНЕТО/ПОСТАНОВКА И ДИЗАЙН**

А – Описателно

Б – Аналитично

В – Експериментално/Интервенционно

**IV. ПОДБОР НА ЛИЦАТА ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ**

А – Определяне размера на извадката

Б – Определяне характеристиките на лицата и здравните проблеми

В – схема за сформирание на извадката

**V. ВЪЗДЕЙСТВИЕ ВЪРХУ ЛИЦАТА/УПРАВЛЕНИЕ НА  
ИЗСЛЕДВАНИТЕ ЛИЦА**

А – Интервенция

Б – Проследяване

В – Предразположение и сътрудничество

**VI. СЪБИРАНЕ И ОБРАБОТВАНЕ НА ДАННИТЕ**

А – Източници на данни

Б – Процедури за събиране на данни

В – Измерители и инструменти

Г – Натрупване, обработка и съхранение на данните

Д – Процедури за контрол на качеството

**VII. ОЦЕНЪЧНИ КРИТЕРИИ**

А – Фактори за надеждност и грешки

**VIII. СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ****IX. АДМИНИСТРИРАНЕ**

А – Времеви график и по-важни дейности

Б – Бюджет и обосновка

**X. ПЕРСОНАЛ**

А – Изследователи

Б – Полеви, клиничен/лабораторен и помощен персонал

**XI. УСЛОВИЯ/ПОМОЩНИ СРЕДСТВА И РЕСУРСИ****XII. ИНСТИТУЦИОНАЛЕН ПРЕГЛЕД**

А – Подкрепа и разрешение

Б – Защита на човешките права

**XIII. ДИСКУСИЯ**

А – Обобщение

Б – Очаквани проблеми/ограничения и решения

В – Значимост на практическото приложение

#### XIV. СПРАВОЧНА ЛИТЕРАТУРА

### I. Предварителни данни и обосноваване на проучването

В тази част се представя проблема, който ще се проучва и се дава отговор на въпроса защо желаем да го проучваме. Например, защо проблемът, който сме избрали е важен? Колко индивиди страдат от тази болест или са засегнати от ситуацията, която ще проучваме? Представява ли този проблем заплаха за живота? Има ли той сериозни последици? Дали той ще ни научи на нещо ново относно други състояния, освен това което се проучва? В тази част за предварителните данни и обосновката се съдържа въпроса **защо трябва да се насочат ресурсите именно към този проблем**. Това е въпрос, на който трябва да се даде отговор преди да се започне работата.

След като е формулиран проблема, който ще се проучва, добре е да се напише кратък преглед на извършените проучвания, които го дефинират. Включва се кратък преглед на предишната изследователска работа, теория и практика; дефинират се съответните термини; описва се как работата ще промени или ще допринесе към съществуващото положение; представя се с по-подробна дискусия, която ни е мотивирала за проучването. Ако планираме да оценяваме решение на даден проблем, ние трябва да дадем кратко описание на предлаганото решение, както и основанията за него. Правени ли са в миналото проучвания и проекти, сходни на нашия? Ако отговорът е да, тогава защо правим това проучване? Валидни ли са резултатите от предишните проучвания? Наблюдавани ли са подходящи популации? Дали предишните проучвания са довели до заключения, които си противоречат? Ако не, защо? Дали резултатите получени, от работата с градско

население в X, са приложими за селското население в У? Или за градското население в У? Или в Z?

Използваната литература трябва правилно да се цитира. Вместо да се изброяват находките по един и същи въпрос отделно, би трябвало да се направи обобщено изложение. Например, в проучване за ролята на фенитоина при лечението на големи абсцеси; „Други изследователи са разширили приложението на фенитоин за локално лечение на парадонтоза и хронични язви от различна етиология, а също така и при изгаряния от втора степен“ (цитират номерата на изследователите от библиографският списък).

Целта на тази въвеждаща част не е да включва абсолютно всичко и то в подробности, а по-скоро да изложи главните аспекти на избрания проблем и да демонстрира доколко проблемът е достъпен за нас. *Ние трябва да обясним много просто защо има смисъл от осъществяването на проучването*. Ако е необходимо, може да се използва и диаграма. Една ясна диаграма може да бъде по-уместна от няколко разказвателни страници.

### II. Формулиране на целта и/или хипотезата на проучването

По принцип някои проучвания се провеждат, за да се проверят една или повече хипотези, други проучвания се провеждат, за да постигне определена цел, без да се проверяват хипотези, а трети и за двете – постигане на определена цел и проверка на хипотеза.

#### 1. Формулиране целта на научното проучване и определяне на крайните точки/измерители на резултатите

След като сме прегледали литературата и сме установили какво е известно и какво е било направено от други за проблема, който ще проучваме трябва *да трансформираме идеите си в специфични цели* и да изработим план за това какво ще правим и как ще го правим. Преди написване на планът за действие трябва *да форму-*

лираме много точно, ясно и конкретно целта на проучването, хипотезата, която ще се проверява и да определим измерителите на крайните резултати (т.е. „крайните точки“). Това е сърцевината на планът (протоколът) на научното проучване (обикновено това е тема от проблема.

Целта (целите) трябва да описва и определя точното действие, което ще се предприеме и да предлага точно измерим краен резултат.

Например, да разгледаме следното изложение: „За изследването на спонтанните аборт...“. Това е валидна идея, но тя самата не изглежда като цел. Защо? Защото тя е твърде широка и няма ясно начало и край на действие.

Какво се има предвид с глагола „изследвам“? Какво всъщност иска да открие изследователят за спонтанните аборт? Тази формулировка трябва да бъде по-конкретна, за да може да изисква ясно и определено действие. Дали наистина изследователят желае да проучи всички въпроси, които се отнасят до спонтанните аборт? Всички ли? Навсякъде? А съотношението между предизвиканите и спонтанните аборт? Както се вижда, необходима е яснота и да имаме предмет с добре определени граници е от изключително значение.

Ето някои възможни алтернативни формулировки:

- Да се определи разпространението на спонтанните аборт, за които жените са потърсили медицинска помощ, през последните две години в гр. X.
- Да се опише връзката между нивата на експозиция на селскостопански пестициди и спонтанните аборт сред жените, които работят в предприятието X. След това да се определят нивата на експозиция, професиите и специфични пестициди.
- Да се оцени ефикасността на терапията X при кръвоизливи у жени, приети в болницата Y по повод отлепване на плацентата. След това да се определи ефикасността, справянето с проблема и възможните степени на кръвоизлив и отлепване.

Сега проблемът със спонтанните аборт е разчупен, т.е. насочваме се към определен аспект – подцелите или второстепенните цели (или **крайни точки, т.е. измерителите на крайните резултати**). Следователно, ясното дефиниране на аспекта на изследователския проблем, целта на проучването и първичните и вторичните крайни точки, използвани за измерване на ефективността на нашето проучване, всичко това има важно значение за крайния успех на усилията ни.

### Крайни точки (измерители) и променливи величини

За да сме сигурни, че проблемът, който сме избрали, е решим, трябва целта ни да е добре обмислена. Това е особено важно, тъй като всички методи, процедури и заключения зависят от яснотата на целта. Като допълнение може да се каже, че целта трябва да бъде анализирана и/или разчленена на свои компоненти, представляващи **променливи величини** (характеристика, която варира при отделните наблюдавани случаи- например: тегло, кръвно налягане и др.), които трябва да бъдат контролирани и/или измервани. На свой ред, променливите, които ще се измерват или определят, стават **крайни точки (измерители на крайните резултати)** на планът (проектът) ни за проучването. (Забележка: Мястото на крайните точки е в раздела „Материал и методи“, но дискусиата тук е от изключителна важност, тъй като комбинацията между цел, хипотеза и крайни точки е методологичната сърцевина на всеки план – протокол за провеждане на проучване).

**Например:** За лекарственото средство фенитоин се съобщава, че стимулира заздравяването на рани. Ние бихме желали да се уверим в тези негови свойства при серии от пациенти, страдащи от диабетичен улкус (гангрена). Нашата цел е да сравним фенитоина с ползвана от нас стандартна терапия, т.е. да определим дали фенитоинът ускорява заздравяването на раните в сравнение с лечението, което сега прилагаме. Нашата **крайна точка** в този смисъл е бързината на заздравяването на раните в двата случая. **Измерителят на крайния резултат (крайната точка)** се определя по-лесно, кога-

то сме уточнили **променливата величина**, която трябва да бъде измерена. Например бихме могли да определим времето за пълното зарастване на раната или раневата област или степента на развитие на процеса до определен ден (например до 21 ден).

Някои променливи и/или крайни точки са по-конкретни от други: температура, кръвно налягане, увеличаване на теглото и др. Те се измерват по-лесно, тъй като са тясно свързани с измервателни скали, което дава възможност за по-точни данни, отколкото например точно определенията като „топло/студено“, „тежък/лек“, „силно/слабо“ и др.

Други променливи/крайни точки са по-абстрактни: например, такива променливи като удовлетвореност, възстановяване и емпатия нямат универсални скали за измерване, които да изразяват еднакво значение за всички хора. При такива понятия се налага да се даде определение за всяко от тях, така че то да означава едно и също за всяко лице.

Колкото са по-конкретни променливите и крайните точки, толкова вероятността при повторно проучване да се получат същите резултати ще е по-голяма, т.е. валидността на проучването ще е висока. Например, ние не бихме могли директно да измерим крайната точка „възстановяване“, но бихме могли да намерим индикатори, които характеризират възстановяването: физическото увеличаване на тъканта за определен период от време; средната продължителност на престоя в болницата; честотата на явлението и рецидивите или способността за изпълнение на определени задачи, такива като самостоятелно хранене и завързване на обувките. Всички тези измерители на възстановяването са били ползвани в различни предишни проучвания (виж Медицинска статистика, 2004 г.).

Следващата стъпка е да изложим **целта** на проучването съвсем точно и ясно. Това е фокусът на протокола. Всичко останало описва планът ни за постигане на тази цел.

**„Целта на това проучване е да ...“**

Обикновено целите се излагат в неопределена форма: „да се провери...“, „да бъде проверена хипотезата, че...“, „да се опише...“, „да се оцени...“. Това са необходими думи за означаване на действие.

При този тип изследване, ориентирано към действие (и хора), е уместно да се включи определена цел. Така става ясно, че проектът ни си е поставил и задачи, които надминават простото откриване на факти. Нашето изложение ще предложи приложение на фактите, които сме събрали, като например:

- „да се стимулира прилагането на подходящо и приемливо обслужване преди раждането“;
- „да се развие ефективен начин на лечение на язва в условията на първичната здравна помощ“;
- „да се предоставят данни на местно ниво за вземане на решение при разпределението на ресурсите“.

Всяка една цел изисква отделен набор от въпроси/задачи, а често и отделен набор от процедури за техния отговор.

## 2. Формулиране на хипотеза

*Хипотезата е предположение относно същността на даден факт или закономерна поредица от факти или предположение за взаимовръзките и различията между отделни групи и събития.*

След като е формулирана **целта и крайните точки**, с които ще определим ефективността на проучвания здравен проблем/или въпрос, важно е да се изложи ясно **хипотезата**. Например, ако желаем да изпробваме нова ваксина за морбили, за която смятате, че ще е по-ефективна, отколкото ползваната преди, бихме могли да формулираме една валидна хипотеза по следния начин: Ваксината Б ще бъде по-ефективна от ваксината А. Бихме могли да изложим хипотезата си и по противоположен начин, опровергавайки нулевата хипотеза, която гласи, че няма разлика между двете ваксини.

Други примери на хипотетични изложения включват:

- Случаите на диария у деца под 5-годишна възраст се срещат по-често, когато майката е имала диария през последните две седмици.

- Ферментацията на храната намалява вероятността от диария сред децата под 5-годишна възраст.
- Последното увеличаване на случаите от туберкулоза в гр. Х се дължи на HIV инфекции.
- Майчината смъртност във високо рисковите райони ще бъде намалена значително чрез осъществяване на 3 посещения преди раждането.
- Хоспитализирането по повод остри респираторни инфекции може да бъде намалено чрез вливания на подходящи антибиотици в клиниките за амбулаторно болни или в отделенията за спешни случаи, последвано от поемане на антибиотици през устата в къщи.
- Честотата на мозъчния инсулт може да бъде намалена чрез контролиране на високото кръвно налягане при възрастните над 50 години.
- Образователна програма за безопасен секс ще намали случаите на HIV инфекции и/или СПИН сред младежите от градовете.
- Профилактична програма за хигиена на устната кухина и местното прилагане на флуор ще намали честотата на кариес при деца под 6-годишна възраст в определена общност.

Чрез точно формулиране на хипотезата, ние максимално конкретизираме въпроса, който ще проучваме. Това ни помага да знаем от какво точно ще имаме нужда да постигнем целта си.

### III. Вид на проучването/Постановка и дизайн

След като сме изложили точно *какво* ще правим и *защо* трябва да бъде направено, сме готови да обясним *как* смятаме да го направим. *Сега трябва да се опишат материалите и методите, които ще се използват.* „Как“ – това е проблем на постановка

на проучването. Дизайнът на проучването включва преценяване на набор от инструменти, с които разполагаме, за събиране на най-значимата и точна информация, т.е. средството за работа.

Върху дизайна на проучването могат да окажат влияние следните фактори:

- Вид на проекта: описателен, аналитичен или експериментален (проверяващ дадено решение/;
- Вид на данните, които очакваме да съберем;
- Как смятаме да управляваме проекта;
- Ресурсите, с които разполагаме за тази цел;
- Реалностите на средата, в която работим;

### IV. Подходи (стратегии) за решаването на проблем и/или за изследователска работа

Както беше посочено по-горе, съществуват три основни подхода за решаване на проблем и/или за изследователска работа:

А – Описателен

Б – Аналитичен

В – Експериментален (интервенционен, който предлага намеса/

Може да се използва един или комбинация от тези три метода, в зависимост от специфичността на поставените въпроси.

#### A. Видове описателни проучвания

- Корелационно проучване
- Докладване на отделен случай
- Напречно (срезово) проучване
- Изследване качеството на работа

Описателните проучвания се използват от администраторите в областта на общественото здравеопазване, епидемиолозите и демографите за дефиниране на модели на здравни проблеми и тяхното разпространение в зависимост от такива променливи величини

като лица, място и време. Този метод дава на изследователя пълна характеристика на определена ситуация в рамките на дадена общност, град и/или регион. Примерите могат да включват проучвания, клинични доклади от болници (здравни центрове) и статистика на виталните събития.

Описателните проучвания се използват предимно за формулиране и оформяне на въпросите, отколкото за проверяване на епидемиологични хипотези, независимо, че може да се използват и за дефиниране на хипотези.

**Пример:** „Какви са особеностите на болестта X сред определена популация?“ Този обикновен въпрос, може да изисква данни за смъртността сред населението от определена възраст и да ни помогне да създадем база данни. От друга страна описателното проучване може да обхваща изследване на цяла общност, което не само да описва особеностите на дадено заболяване, но също така и да дава информация за икономиката и социалната организация.

### ● Корелационни/Екологични проучвания

При корелационните проучвания се използват измерители, които представляват характеристики на цялото население (ПОПУЛАЦИЯ) и чрез тях се извършва описание на заболяванията в зависимост от някакъв изучаван фактор – например, възраст, календарно време или ползване на здравни услуги. Корелационните проучвания се фокусират върху цялото население и не са в състояние да свържат индивидуалните експозиции с конкретно заболяване. Например: Зависимостта между продажби на цигари и смъртността от исхемична болест на сърцето в гр. X.

Когато се търси причинност трябва: да знаем кога е възникнала причината (факторът) и кога е възникнало събитието. За да твърдим, че дадена причина поражда резултат, трябва тя да предшества резултата, т.е да е налице времева разлика; едновременно да съществува причината и резултата, за да се установят ефектите – нараства интензивността на причината (фактора) нараства резултата или обратно; да се изключи или контролира влиянието на други

фактори върху изучаваното явление. Тези проучвания се използват за сравняване на една популация в различни интервали от време или на две популации в едно и също време.

### ● Описания на отделни случаи

Докладите за отделни случаи описват специфични моменти за индивидуален пациент или група от индивиди със сходна диагноза или здравен проблем. Например: Първоначални доклади за симптоми, свързани със СПИН, при определена група от хора. Проучванията за дейността на засегнатите индивиди могат да доведат до формулиране на хипотези.

Докладването на отделни случаи, казуси е ценна научна форма, тъй като редките случаи днес, стават актуални в бъдеще, и когато броят им стане 2-3 десетки случаи може да се търсят и установят закономерности.

### ● Напречни (срезови) проучвания

Този вид проучвания предоставят информация за честотата и характеристиките на даден здравен проблем чрез „моментна снимка“ на населението в определено време. Например: Доклади за имунизациите на деца в предучилищна възраст в дадена общност или клинична информация за здравното състояние на лицата преди постъпване на работа. При тези проучвания се събира информация за много кратко време от голям брой изследвани лица, затова те се използват, когато е необходима информация за бързо вземане на управленско решение. Срезовите проучвания са икономични и лесно се прилагат, но не може да се използват за доказване на причинност, тъй като е трудно да се установи времева разлика между причината и резултата – дали причината предшества резултата или обратно.

### ● Изследвания за качеството

Този вид изследване се концентрира върху определянето на мнения, схващания и становища по отношение на дадена тема и/

или проблем. Техниките, които се използват при тях са взаимствани от антрополозите и социолозите и могат да включват проучване на много малка част от населението. Методологията позволява изследване на проблема в дълбочина. Това е в контраст с простото преброяване на числа, свързани с присъствие или отсъствие на даден феномен (явление, събитие).

### **Б. Видове аналитични проучвания**

- **Проучване „случай-контрола“**
- **Кохортно/Проспективно проучване**

Този вид проучвания обикновено се отбелязват като квази-експериментална изследователска дейност, защото изследователят сравнява две или повече групи на основата на предварително определен набор от променливи. Желаният резултат е установяването на връзка между причината (рисков фактор) и определени проблеми. Например: Проучванията за установяване на връзката между тютюнопушенето и рака на белите дробове.

#### ● **Проучване „случай-контрола“**

При този вид проучване се подбират лица (случаи), които вече имат определено заболяване и се сравняват със сходна група лица без това заболяване (контроли). Изследователят изучава връзката на рисковите фактори, които биха могли да допринесат за наличието на заболяването в една от групите в сравнение с другата. Например: Предложено е било да се извърши проучване за оценяване на възможната връзка на рака на пикочния мехур с консумацията на изкуствени подсладители. Група пациенти с рак на пикочния мехур са били сравнявани с контролна група лица от общата популация, които не са имали рак на пикочния мехур. От тези групи е получена информация за консумация на изкуствени подсладители, използването на заместители на захарта и редица други възможни рискови фактори, свързани с рака на пикочния мехур. Изследователите са установили, че делът на лицата, ползвали изкуствени подсладители, е еднакъв в двете сравнявани групи. По

такъв начин изследователите са се отказали от това проучване, тъй като не е била установена корелация между ползването на изкуствени подсладители и рак на пикочния мехур.

Подборът на случаите в двете групи трябва да се извършва непреднамерено, но при подбора на контролите трябва да се съблюдава следното: по някои важни характеристики като пол, възраст и др. контролите да съответстват на случаите и равен брой случай в двете групи, въпреки че контролната група може да е и по-многочислена – съотношение 1:4.

Такъв дизайн на проучване е полезен при ранен стадий на развитие на познанието за дадено заболяване. Главното ограничение при тази постановка е в това, че то е податливо на систематични грешки, свързани с подбора на случаите, ефекта на припомнянето и непълнота на информацията, тъй като заболяването вече се е проявило. Освен това, ако за сравнение се използва група от болнични пациенти, това силно затруднява обобщаването на изводите за здравите групи от населението.

Проучванията „случай-контрола“ се наричат още ретроспективни проучвания, тъй като случаите са били вече диагностицирани и възникнали преди време.

#### ● **Кохортно/проспективно проучване**

При тези проучвания и двете групи (контролна и експериментална) се наблюдават в течение на определен период от време по отношение на експозицията или липсата на експозиция на определени рискови фактори. Например: Проведено е национално проучване сред пушачи и непушачи за определяне значимостта на тютюнопушенето за рака на белите дробове. По същият начин при друго лонгитудинално проучване е изследвана значимостта на кардиоваскуларните рискови фактори като висок холестерол, тютюнопушене и диета за исхемичната болест на сърцето в избрана общност. При тези проучвания се започва с наблюдение на кохорта, като в началото се събира информация за здравия и експозиционния статус на изследваните лица. След това лицата се разделят на групи –

експонирани и не експонирани. Групите се наблюдават определен период от време като се регистрират всички случаи на възникнало заболяване или друго изучавано събитие. Следователно, след периода на наблюдение ще има лица със заболяване и без заболяване при експонирани и при не експонирани. От данните може да се направи извод за причинност чрез сравняване честотата на заболяванията на двете групи, докато при проучванията „случай-контрол“ може да се направи извод за честотата на експозицията.

При кохортните проучвания данните са пълни и точни, тъй като събитията се регистрират в момента на възникването им, въпреки че има опасност от отпадане от наблюдение на някои лица. Тези проучвания са подходящи за множествени последици от влиянието на някои фактори при често срещани явления, но изискват продължително наблюдение, за да бъдат установени те.

#### **В. Видове експериментални/интервенционни проучвания и подходи**

- **Терапевтични проучвания/Клинични опити**
- **Превантивни проучвания**

Интервенционните проучвания са много близки до експерименталната изследователска работа, извършвана в лабораторни условия от професионалисти. Както при кохортните проучвания, така и тук изследваните лица се подбират на основата на експозиционния им статус (т.е. наличие или липса на експозиция на определен рисков фактор за дадено заболяване). От друга страна назначаването на лечението, се контролира от изследователя. По такъв начин се изследват нови лечебни подходи, чрез случайно подбрани групи пациенти и измерване на относителната ефективност на леченията. Интервенционните проучвания може да бъдат или терапевтични или превантивни.

#### ● **Терапевтични проучвания/Клинични опити**

Терапевтичните проучвания (или клинични опити) се извършват сред пациенти с дадено заболяване за определяне ефективност-

та на дадено лекарство или друг лечебен метод или процедура и/или намаляване на заболяването или риска. Те може да се осъществят с така наречената постановка „*преди-после*“ – резултатът се измерва два пъти – преди началото на опита и след приключването му; и постановка, при която *резултатите се отчитат след приключване на опита* – при тях се използват контролни групи.

Тези проучвания стават все по-съвършени с провеждането на мултицентрови проучвания (в една страна), както и мултинационални и регионални такива във връзка с нови клинични/хирургични процедури. Като правило, този който експериментира, подбира по случаен принцип (непреднамерено) две групи от дадена популация, която подлежи на проучване. Експерименталната група получава дадено лечение (лекарство или средство), а контролната група получава плацебо (или алтернативно лечение). Измерва се ефективността на леченията, за да се определи тяхното влияние върху заболяването или нетрудоспособността. Например: Проучване на хирургическа намеса върху коронарната артерия в гр. X – на 780 пациенти с лека или средна степен на гръдна жаба е бил назначен или коронарен байпас, или медикаментозна терапия. Данните от 5-годишно проследяване не са показали значими различия. Такива примери има много с различни фармакологични средства.

#### ● **Превантивни проучвания**

Превантивните интервенционни проучвания включват оценяване на лекарствено средство и/или процедура за намаляване на риска от развитие на дадено заболяване. Тези проучвания могат да бъдат предприемани върху подбрана група от популацията, податлива на риск, а така също сред здраво население за предотвратяване на потенциално увреждане, не дееспособност или заболяване. Например: проведено е превантивно клинично изпитване с полиомиелитна ваксина със здрави деца, като случайно са подбрани децата в една от двете сравнявани групи. Едната група получава активно ваксина (три инжекции), а другата – безвредно лекарство (плацебо). Случаите на полиомиелит сред експерименталната група са били с 50% по-малко, отколкото в контролната група.



Важно е да се отбележи, че ползата от въвеждане на ново лечение от гледна точка на резултата е обикновено малка до умерена (напр. 10-20% позитивни или негативни разлики). Рядко може да се открие лечение, като например това с антибиотика пеницилин, при което ползите са недвусмислени. Следователно, от особено значение е да се определят такива резултати в един внимателно контролиран експеримент, които да позволяват да се установи валидността.

**Подходите за постановка на експерименталните проучвания са:**

- Открито
- Единично сляпо
- Двойно сляпо
- Кръстосан експеримент/изследване

**Откритите проучвания** са много прости и критериите за подбор на изследваните лица са минимални. Например, всички индивиди с определено здравно състояние или заболяване могат да се включат в проучването. Те не трябва да бъдат разделяни в контролна и експериментална групи. Както изследователите, така и участниците, знаят за провежданите интервенции. При определени условия откритите проучвания са необходими, но те са изложени на редица грешки и критика, като например липсата на контрола за сравнение и възможен плацебо ефект. Знанието на изследователя за интервенцията може да изкриви неговите/нейните наблюдения. Някои практически съображения, като вида на интервенцията или липсата на персонал, неизбежно ще повлияят върху постановката на проучването.

При **единично слепите проучвания** една група участници знае за разпределението на изследваните лица в експериментална и контролна група, а другата не знае. Например, индивидът, който разговаря с изследваните лица може да знае кои от тях получават специ-

фични лекарствени средства, но лицето, което извършва оценяването може да не знае кои изследвани лица са определени към всяка група. Този вид проучване се подлага на критика в смисъл, че индивидът, който в действителност разговаря с изследваните лица би могъл несъзнателно да разкрие групата, към която изследваното лице принадлежи и по такъв начин да повлияе върху крайните резултати.

Най-достоверният вид проучвания с минимална вероятност за систематична грешка са **двойно слепите проучвания**. При тях никои от участниците (нито изследваните лица, нито провеждащият интервенцията, нито оценяващите лица) не знаят за принадлежността на лицата към изследваните групи. Няма непреднамерено общуване с изследваните лица, така че възможното отклонение се намалява значително. По същия начин, тъй като лицето, извършващо оценяването, няма информация за принадлежността на изследваните лица, неговата оценка не се влияе от факти, които са му предварително известни. Ако принадлежността на изследваните лица към експерименталната и контролната група се определят по принципа на случайността, то силата на проучването нараства, тъй като се изключват систематични грешки свързани с подбора на лицата.

При **кръстосаният експеримент** изследваните лица служат като свои собствени контроли. Например, при едно проучване на лекарство средство, след период на изчистване, проучваното вещество се назначава за предварително определен срок от време. След това веществото се спира и след нов период на изчистване се назначава различно лекарство или плацебо – отново за същия период от време, както проверяваното вещество. Обикновено в крайната фаза изследваното вещество се назначава още веднъж. При някои кръстосани проучвания има две групи изследвани лица, които се намират в противоположни фази. Ако едната започне с проучваното вещество, втората започва с плацебо.

При тези проучвания се елиминират възможностите за различия между изследваната и контролната група, тъй като наблюдаваното лице служи за своя собствена контрола. Например, по отношение на хранителен статус, наследствени фактори и околна среда.

Недостатък, е че в някои случаи може да се наблюдават остатъчни ефекти от провежданото лечение. Например, ако на изследваното лице бъде приложено лечение в първата фаза, а през втората – плацебо, то терапевтичните или страничните ефекти от лекарството могат да се проявят през втората фаза, като по такъв начин резултатите се замъгляват. От друга страна след периода на изчистване, може да мине известно време, преди лечението да доведе до достатъчно високи кръвни нива за постигането на терапевтична ефикасност и/или странични реакции.

#### IV. Подбор на лицата за изследване

- A. Определяне размера на извадката
- B. Определяне характеристиките на изследваните лица
- B. Схема за подбор на изследваните лица

Един от най-важните елементи на научната работа е подборът на лицата за изследване. При подбора на лицата за изследване трябва да се обърне внимание на следните въпроси: Има ли достатъчно лица за изследване във всяка група, за да се прояви даден ефект? Ясно ли са определени характеристиките на изследваните лица? Какви са критериите за включване? Разумни ли са те? Валидни ли са те? Обезпечават ли те хомогенна група или могат да бъдат включени различни типове лица, така че нашите наблюдения ще бъдат трудно интерпретирани? Могат ли да бъдат изпълнени тези изисквания?

В някои случаи може да се окаже, че подборът по един обикновен на пръв поглед критерий е твърде труден за осъществяване. Например, в един голям университетски медицински център един изследовател е търсил за контроли млади жени (между 20 и 30 годишни), които нямат органични заболявания и не са приемали никакви лекарства, включително витамини. Това изобщо не било

лесно, тъй като много жени от тази група са приемали противозачатъчни средства.

Критериите за изключване от проучването са също толкова важни, колкото критериите за включване, тъй като те помагат да се запази групата колкото се може по-хомогенна и предпазват някои изследвани лица от рискове, на които нашата работа би ги изложила.

#### A. Определяне размера на извадката

По отношение размера на извадката трябва да се отбележи, че има доказана връзка между размера на извадката и статистическата точност или грешка на резултатите. При увеличаване размера на извадката намалява размера на грешката, до определено ниво. В идеалния случай, групата трябва да е толкова голяма, че да позволява да се разкрият съответни клинични разлики между групите със статистическа значимост и в същото време да е толкова малка, че да е практически удобна за нашата конкретна ситуация.

Съществуват методи, с които може да се определи броят на лицата, които трябва да се проучат. Когато се използва случаен подбор, е възможно да се определи броя на изследваните лица във всяка група, необходим за установяване на специфична разлика (терапевтичен ефект, развитие на болестта, хранителен статус и др.) с приемлива степен на достоверност (за грешка), така че разликата да е действителна и да не се дължи на случайност или възможни грешки (Виж Медицинска статистика, 2004). Ако лицата са определени непреднамерено (случайно), то грешката на представителността им ще бъде малка, а тази грешка има обратно пропорционално отношение към размера на извадката – ако трябва да се намали два пъти грешката на изчислените показатели (ефекти) два пъти, то размерът на извадката трябва да се увеличи четири пъти.

При определяне размера на извадката участват и добре трябва да се познават понятията:

- Начален процент – представлява делът на лицата в извадката, които имат характерно поведение, черти или други проучвани признаци преди началото на проучването или



в сравнителната група (т.е. сред лицата, които са третира-ни плацебо или с друго лечение).

- Процент при завършване – представлява делът на лицата в извадката, които имат характерно поведение, черти или други проучвани признаци след завършване на проучването (т.е. сред лицата, на които е било приложено съответното медикаментозно лечение/
- Сила (мощност) – означава гаранционната вероятност или сигурността, че разликите, които търсим, могат да бъдат надеждно открити.

Повече от ясно е, че ако очакваната разлика е малка, ще има нужда от по-голям брой лица във всяка група. Ако разликата е голяма, тогава групите може да бъдат по-малки. Обикновено се работи със коефициент на силата 0,9 и нагоре, но в редки случаи (при проучване на проблеми, за които липсва информация в литературата и ги оценяваме от опита си) може да се работи с коефициент между 0,6 – 0,9.

#### **Пример:** Подбор на лица за изследване

Да допуснем, че целта е да се увеличи броя на ваксинираните против коклюш деца сред определена популация. За да направим това, бихме желали да определим дали една специфична образователна програма сред майките ще бъде ефективна за увеличаване броя на ваксинираните деца.

Информацията, с която разполагаме, сочи, че преди въвеждането на образователната програма, приблизително 10% от децата се ваксинират. Хипотезата ни е, че с помощта на образователната програма сред майките, процентът на ваксинираните деца ще нарасне до 30%. От колко лица ще имаме нужда, при положение, че факторът сила е 0,8?

Ако началният процент е 10%, а процентът при завършване – 30% при сила 0,8, ние ще имаме нужда от около 60 лица, за да покажем, че образователната програма има ефект. Това се получа-



ва след изчисления и консултиране с някои елементарни таблици в учебниците и помагалата по статистика.

От друга страна, ако началният процент е 10% и сме пресметнали, че броят на ваксинираните ще нарасне до 20%, тогава ще има нужда от близо 180 лица при гаранционна вероятност (сила 0,8), които да покажат, че програмата е имала желаният ефект.

Забележка: цифрите дадени като пример са минимални, защото не всички лица ще завършат проучването. Очакваният брой лица, които ще отпаднат или просто няма да бъдат включени в данните за анализ, трябва да бъде преценен при планирането на проучването. За подробности виж Медицинска статистика, 2011 г.

#### **Б. Определяне характеристиките на лицата или здравните проблеми**

Много важен фактор, който трябва да се вземе под внимание, е уеднаквяването на различните групи за проучване (контролна с лечебна група или лечение А с лечение Б). Ясно е, че двете групи трябва да са сравними по своите основни характеристики. Това означава, че когато ги сравняваме ще може да установим дали това, което се опитваме да направим е достоверно и дали може да сме спокойни за това.

Обикновено характеристиките, по които се уеднаквяват изследваните лица и контролите, са възраст, пол, състояние на болестта и други фактори, които са специфични за всяка област. Например, при проучване на диабета, теглото би могло да бъде особено важен фактор при избора на изследваните лица. Други важни фактори биха могли да бъдат: срока на поставяне на диагнозата на заболяването (давността) и възрастта в момента на проучването. Важен е и факторът за степента на зависимост от инсулин.

Важно е също така при подбора на характеристиките на случаите и контролите, допълнителните и обръквашите фактори да са колкото е възможно по-малко. На подобни диети ли са групите? Дали нивото на тяхната физическа активност е приблизително еднаква? Какви други лекарства приемат лицата във всяка група? Кои

биха объркали ситуацията? Какви допълнителни лекарства бихте позволили? Имат ли лицата от групите други заболявания, които биха затруднили интерпретацията на резултатите? Какви други фактори от околната среда присъстват? и т.н.

*Най-добре е всички променливи величини (характеристики, признаци) да се опишат на хартия в логически ред, за се улесни попълването им с информацията при провеждане на проучването, т.е. това е документът (може да се нарече **карта за проучване на...**), който е носител на индивидуалната информация.*

Независимо от това кой ще попълва информацията в картите на проучването въпросите трябва: да са ясно и точно формулирани с отговори и място за свободен отговор; да не са двусмислени или подвеждащи; по-деликатните въпроси да се записват в безлична форма; да има филтриращи и контролни въпроси и не на последно място въпросите в картата трябва да се апробират чрез пилотно проучване. Тогава картата с въпросите се преработва и сигурно някои въпроси ще отпаднат, а други ще бъдат уточнени (изчистени).

## **В. Схема за извършване на подбора на лицата за изследване**

След като е определена групата за проучване трябва да съставим план за това как ще се добием с необходимата информация. Как ще намерим, проучим, проследим, подберем и ангажираме участниците в проучването? Как ще им обясним това, което се опитваме да направим, така че те да могат да вземат рационални и информирани решения за участие или неучастие в проучването? При случаите на проучване в общността или региона, как ще постигнем представителност на извадките? Как ще разпределим лицата в групите на „случаите“ и контролите?

При възможност първоначалните си планове всеки трябва да консултира със статистик. Дори ако имаме най-подходящия размер на извадката, начинът на подбор и разпределение на изследваните лица по групи може да опорочи резултатите ни. Например, ако един лекар систематично насочва сутрешните си пациенти към гру-

пата на случаите, а следобедните пациенти към контролната група, може да се получат незабележими, но съществени различия между лицата, които той преглежда сутрин и след обяд. Има смисъл прилагането на рандомизация (непреднамерен, случаен подбор) при насочването на пациентите към отделните групи за лечение. Прилагането на рандомизацията означава да се даде равен шанс на всички случаи в популацията да попаднат в извадката. Този подход намалява шансовете за възможни негативни или позитивни отклонения. Ако такива отклонения се получат, те правят работата ни по-трудна за интерпретиране и я превръщат в безсмислена.

## **V. Видове извадки според начина на подбор**

### **1. Проста (случайна) извадка**

Извадката се сформира от списък на популацията по лотариен метод (жребий/; чрез специална таблица за случайните числа или чрез компютърни програми, генериращи случайни числа.

### **2. Механична (систематична) извадка**

Когато е определен предварително броят на лицата за изследването, например 100 лица и знаем, че популацията се състои от около 1000 лица, това означава, че обхващаме 10% от популацията, т.е. всяко десето лице. Същността на подбора се състои в това да се определи число между 1 и 10, от което да започне подбора на всяко десето лице, за да се осигури непреднамереност.

### **3. Стратифицирана (послойна) извадка**

Когато съблюдаваме изискването структурата на изследваните лица в извадката да отговаря на структурата на лицата от популацията по интересуваща ни характеристика. Трябва да се избират непреднамерено и пропорционално лицата за изследване от всеки елемент на структурата на популацията. Например такава, каквато

е структурата на популацията по възраст, същата структура по възраст трябва да е и извадката.

#### 4. Гнездова извадка

Обикновено гнездовата извадка се свързва с териториалното разпределение на изследваните лица. Подбира се на случаен принцип гнездото (мястото), в което се изследват всички единици (случаи).

#### 5. Многостепенна извадка

Тази извадка прилича на гнездовата с тази разлика, че гнездата се избират случайно неколкократно.

#### 6. Извадка по удобство

Извадка от лица събрани по някакъв повод на едно място, например пациентите в болничните отделения. Извадката по удобство не отговаря на принципите за рандомизация, поради което събраната информация може да не е представителна.

#### 7. Самосформирали се извадки

Такава извадка се формира ако се провежда изследване чрез разпространение на въпросите в вестници или списания. Тази извадка също може да не е представителна, тъй като в нея участват само лица, които са имали достъп и желание за отговор.

### V. Въздействие върху изследваните лица/Управление на изследваните лица

Изследваните лица – независимо дали те са членове на общността Ви или пациенти със специфични заболявания – са тези, от които Вие ще научите и чието здраве ще подобрите. Те трябва да бъдат Ваши партньори, а не само източници на информация. Те са също и човешки същества, които заслужават уважение и грижи.

Внимателното отношение към изследваните лица е изключително важно за качеството на информацията. Хора, към които се отнасяме с уважение и достойнство, отговарят добре на общите насоки на проучването и ще бъдат ценни съюзници, когато се предприеме действие за прилагане на находките в общността и дори в по-широк мащаб. При планиране на терапевтична интервенция, ударението пада върху терапевтичните изпитвания на лекарствени средства, но много от общите принципи са идентични и се прилагат към други видове активна интервенция.

#### A. Интервенция

Най-общо казано, описва се интервенцията, чийто възможности за подобряване на здравето Вие планирате да оцените. В списъка на възможните интервенции могат да се изброят: образователни програми; имунизационни програми за деца и възрастни; пренатално клинично скриниране и обучение; изпитване на терапевтични лекарствени средства, биологични или превантивни средства (като флуор в стоматологията/; действия на цялата общност по програми в селското стопанство, рециклиране на отпадъци, канализация, здравно обслужване в училищата; скрининг-програми с проследяващо лечение (високо кръвно налягане, диабет/; програми за хранене при бременни жени и деца; професионално обучение (включително обучение на здравни служители за работа в общността) и много, много други. В протокола си струва да се опишат и някои обсъждания и дискусии за това как ще се включи общността в проекта (ако това е осъществимо).

Какво трябва да се прецени за описването и обсъждането на всяка интервенция? *При всяка интервенция е необходимо да бъде определено, какво значи достатъчен опит (изпитване), Колко? С каква честота? За какъв период от време?* При изпитване на лекарство средство е очевидно, че при планирането трябва да се вземе под внимание както дозата на лекарството, така и продължителността на времето за проява на желан клиничен ефект (заедно с много други въпроси във връзка с това). При образователните

програми въпросите са до голяма степен подобни. Колко образование/обучение е необходимо, за да се постигне целта? Колко често трябва да бъде обучението? Всъщност при всяка намеса въпросът в крайна сметка се свежда до „Какво е необходимо, за да се получи желаният ефект?“

Списъкът на нещата, които трябва да обсъдим, за да бъде прецизирана интервенцията, ще бъде различен в зависимост от вида на намесите. При програми за здравно образование в общността, списъкът трябва да включва някое лице с добри комуникативни качества, което ще играе ролята на обучаващ, подходящи визуални помощни материали за обучението, материали, които могат да бъдат взети в къщи, въпросници и др. При клинично изпитване на терапевтично средство, списъкът трябва да включва анамнестични и физикални данни, лабораторни оценки, съпътстващи диетични инструкции, физически упражнения, почивка на легло, дозировка, необходимо оборудване за прилагането на лекарственото средство (ако има такова) и (или оценка на неговите ефекти (ЕКГ, апарат за кръвно налягане и др.), списък на страничните реакции, дневници на пациентите, фотоапарат и др. Освен това, ще бъдат използвани и данни за абсорбцията на лекарствата, фармакокинетиката, периода на полуразпад, кръвни нива, стъкленици за кръвни проби, критерии за клинично и лабораторно проследяване, неангажирани и неинформирани (непреднамерени) наблюдатели и график за клинични посещения и наблюдения.

Едно от най-важните неща преди всички интервенционни мерки, е да се състави подробно разписание за всички предстоящи дейности и наблюдения. Това е разписание по дни и седмици и то трябва да бъде изпратено до всички, които са свързани с проекта, така че всеки да има възможност да го преглежда от време на време. Така е много по-малко вероятно да се пропуснат важни моменти в хода на проекта.

Основните въпроси, когато се пише протокол за терапия с лекарствени средства са:

- Дали дозата на лекарството е достатъчна, за да предизвика желаните терапевтични ефекти? Дали има нужда да се изработи кривата „доза-отговор“ като първа фаза на проучването?
- Дали не е необходимо да се проучат две или повече различни дозировки?
- Какъв е най-добрият начин за прилагане на лекарството?
- Ако лекарството се прилага орално, каква част се абсорбира от гастроинтестиналния тракт?
- Бързо ли се абсорбира?
- Какви вещества си взаимодействат при абсорбцията?
- Колко време е необходимо, за да бъдат постигнати терапевтичните кръвни нива и/или терапевтичният ефект?
- Как се усвоява лекарственото средство?
- Дали намалената функция на черния дроб пречи на метаболизма на лекарството?
- Какъв процент, ако изобщо има такъв, се елиминира като непроменено лекарствено средство и какъв процент метаболизира?

Освен това, какъв е пътят на елиминирането? Ако са въввлечени бъбреците, какви предпазни мерки са необходими в случай на намаляване на техните функции? С други думи, след колко време ще бъдат достигнати токсични нива в кръвообращението? Това е друга област, в която е важно групата пациенти да е хомогенна. Пациенти с намалени функции на бъбреците могат да имат по-високи кръвни нива и следователно да реагират по различен начин на тестваното вещество. Пациенти с разлики в хранителния статус могат да абсорбират лекарствата с различна бързина. Пациенти с различна телесна конструкция (пропорция на мускули или мазнина) могат да натрупват различни части от мастно-разтворимите вещества.

Много проучвания дават резултати, които могат да бъдат поставени под въпрос, защото: или продължителността на наблюдението преди лечението или продължителността на самото лечение не е

достатъчна, за да демонстрира желаната терапевтична ефикасност или да покаже нежеланите странични ефекти.

Освен сериозното предварително обмисляне и планиране на проучването, от изключителна важност е и обсъждането му с лидерите от общността и/или други загрижени лица (с интереси), т.е. да са част от проекта от самото начало, за да има успех.

### **Б. Проследяване**

Някои проучвания изискват повторни контакти и проследяване за събиране на данни, които да позволяват сравняване на двата момента – преди започване и след завършване на интервенцията. За тях е важно как ще се проведе проследяването? Ще разчитате ли на лицата доброволно да се обърнат към Вас? Ще извършвате ли посещения по домовете? Какво ще стане, ако някой от наблюдаваните почине или се премести? При какво положение ще се счита едно лице за отпаднало от наблюдение: може би след две неуспешни посещения в дома му? Или след три? Какво ще направите с информацията, която сте събрали, преди лицето да отпадне? Отново премислете ефектите от отпадането върху размера на извадката. Обсъдете стратегиите за намаляване на отпадането от проследяване, т.е. един по-голям размер на извадката, който да позволи 2–5% възможен коефициент на отпадане.

### **В. Предразположение и сътрудничество**

Едно лице, което няма желание да сътрудничи, може да нанесе много по-голяма вреда (невалидна информация), отколкото лице, което е отпаднало от проследяването. Важно е да можем да откриваме случаите на не сътрудничество или на частично сътрудничество. Дали предписваният режим изисква толкова много от лицата, че е нереалистично да очакваме сътрудничество? Ще бъде ли помощ или препятствие, ако предложите някаква компенсация на изследваните лица? Би ли помогнала компенсацията на транспортните разходи? При определяне размера на извадката взето ли е предвид сътрудничеството? При какво ниво данните за лицата, които не сътрудничат, ще се считат за невалидни?

Относително по-лесно е да се борави с коефициентите на отказ от самото начало. Ако извършвате проучване сред домакинства, трябва да премислите начин за намаляване на отказите. Намерете подходящо време от деня и подходящ ден от седмицата за посещение на домакинствата. Вземете под внимание също така пола, възрастта, близостта на интервюиращите, техния начин на представяне и особеностите на задаваните въпроси (определени въпроси на по-деликатни теми могат да не получат отговор). Взели ли сте предвид предполагаемите коефициенти на отказ при определяне на извадката?

Какво ще направите с изследваните лица, когато проучването приключи? Процедурно би трябвало да има някаква форма на завършване на проучването и не можем просто да кажем „Благодаря и Довиждане“.

## **VI. Събиране и обработване на данните**

### **А. Източници на данни**

Първичен източник на данни е извадката. Възможно е да избегнем подход за кръстосана сверка на данните от лицата с извлечения от информацията в здравните заведения или да сверим записите от интервютата с мнението на администраторите. Може да ни е необходима информация от агенции и министерства като фонова информация.

### **Б. Процедури за събиране на данни**

В планът/протоколът на всяко проучване трябва да се посочи и методът за събиране на данните. Точната форма за събиране на информация зависи от вида на проучването и помощните средства, с които разполагаме. Компютрите помагат за събирането, съхраняването и по-лесен анализ на данните. В началото е по-добре да се проведе предварително проучване сред малка група и данните да се записват във въпросника за проучването. Така си предоставяме предварителна информация за това дали въпросите са ясни на из-

следваните лица, твърде дълги или много сложни и дали те смятат, че нещо което има отношение към проучването е пропуснато. Това което е необходимо, е точно и пълно записване на данните и често да се проверява правилността на записването им.

### В. Измерителни инструменти

В частта на плана/протокола на проучването сме дефинирали променливите, които имат отношение към проучването. Всички променливи трябва да бъдат формулирани с ясни начални и крайни точки, диагностични ключове, критерии за включване и изключване и измерими единици, преди по тях да се събират стандартизирани данни. След като представим променливите чрез измерими термини, трябва да опишем средствата, които ще използваме за да извлечем данните. Тези средства могат да включват диагностични скали, въпросници, скали за визуално категоризиране на аналогични пациенти, скали за клинична оценка, процедури за оценка на наранени повърхности и други. Добре е всички проучвани характеристики да се подредят в логически ред под формата на въпросник.

### Г. Натрупване, обработка и съхранение на данните

Трябва да се опише начина за съхраняване на информацията. За тази цел компютрите могат да бъдат от голяма полза, но за всеки случай е необходимо да имаме копие от информацията на хартия и то на сигурно място, ако е възможно може да имаме повече от едно копие от данните. Ако се ползва компютър е необходимо да се подсигурят архивни дискове.

Добре би било да се изработи стандартизирана система за водене на записите с информацията. Колкото по-голям е участващият персонал в проучването, толкова по-важно е да има стандартизирани форми с писмени инструкции за всяка стъпка при обработване на данните. Част от този процес е събирането, кодирането, проверяването, внасянето на данните, изтриването на данните и анализа. Да не се забравя, че данните имат поверителен характер.

Като обобщение, всички проучвания независимо от вида, размера или сложността им, изискват определена документация за

процедурите. Разбира се, специфичният формат ще се различава. От друга страна, има определени въпроси, които са валидни за всяко проучване. Например:

- Какви са правилата за избиране или не избиране?
- Какъв е планът за набирането на лицата, разясняване на проучването, получаване на информирано съгласие и справяне с отказите?
- Какви са процедурите за управление, кодиране и внасяне на данните?
- Как ще бъдат използвани данните в бъдеще?
- Как ще бъде запазена конфиденциалността на лицата?

### Д. Процедури за контрол на качеството

Мерките за гарантиране и контрол на качеството са:

- Стандартизирани процедури на записване, форми и инструкции;
- Обучение, проверяване и повторно обучение на лицата, събиращи данните;
- Тестове за инструментите ни;
- Предварителни тестове за процедурите;
- Проверки за надеждност, при които едни и същи данни се получават от един и същи източник;

Ключът към контрола на качеството лежи в стандартизацията, наблюдението, проверките и повторните проверки.

## VII. Оценъчни критерии

Необходимо е да се помисли има ли фактори, които ще изопачат интерпретирането на данните (факторите за надеждност и грешки). Например, ако програмата ни има за цел намаляване на детската смъртност. Когато я завършим, как можем да бъдем



сигурни, че въведената програма е причина за промяната? Има ли и други фактори, които биха могли да обяснят или допринесат за обяснението на резултатите? Едва ли някой би искал да убеждава себе си, че програмата е отговорна за положителните резултати, ако това не е така.

За клиничните изпитвания на ново терапевтично средство може да има специфични тестове (или крайни точки), които ясно показват ефекта от лекарственото средство. Различните форми на осъществим контрол при такива опити могат да облекчат преценката за възможни объркващи фактори. Независимо от това трябва да се вземат под внимание и други променящи се аспекти на здравната помощ, това е необходимо за съставянето на цялостната картина, за да не се заблуждаваме, че приносът на това, което въвеждаме е по-голям, или по-малък, отколкото той е в действителност.

#### Казус:

#### **ПРОУЧВАНЕ НА СЛУЧАЙ: Ефект на фенитоина върху астма в селските райони на Индия**

Джейн и Джейн (1991) – са направили оценка на фенитоина при лечение на лошо контролирана бронхиална астма при пациенти от един селски център в Индия.

Проучването е било извършено при деца и възрастни – от 5 до 80 години. Всички са имали хронична вътрешна или външна астма, за която е било доказано, че много трудно може да бъде контролирана със стандартни средства. Това отчасти се е дължало на суровите климатични особености и на номадския начин на живот на много от пациентите, което е правело невъзможни редовните клинични визити. Мнозинството от пациентите са били бедни и неграмотни.

Подробно е била записана анамнезата за астмата, включително възраст в началото на развитието на болестта, честотата на атаките, ефекта от променящите се климатични условия през последните 12 месеца, отсъствие от работа и брой безсънни нощи през пре-

ходния месец, тест за търпимо усилие (брой изкачвани стъпала) и ефикасност на последното лечение.

Въпреки че пациентите са били лекувани в селска (пустинна) обстановка в северозападна Индия с ограничени лабораторни възможности и условия за изследване на белодробните функции, изследователите са положили усилия да съберат солидна база от изходни данни и от проследяването. При наличните данни на всички пациенти са били направени следните прегледи: пълна анамнеза, физически, неврологични и кръвни изследвания, изследвания на урината, слюнката и рентгенография на гърдите. По време на проучването всеки пациент е бил помолен да води запис на броя на астматичните пристъпи, събуждания през нощта, отсъствия от работа и брой стъпала, които би могъл да изкачи.

Пациентите са били оценявани от един и същ лекар всеки месец. При всяко посещение лекарят е провеждал тестове за търпими усилия (брой стъпала, които пациентът може да изкачи), класирал е пациента по трудност на дишането и честотата на хриповете и кашлянето по скала от едно до три.

Данните посочвали, че лечението с фенитоин за 12-месечен период е довело до намаляване на затрудненията при дишането, по-малко хрипове, кашлица, брой на събуждания през нощта и отсъствие от работа. Увеличили са се търпимите усилия между и по време на атаките. Освен това, лечението е намалило изискванията за кортикостероиди от пациенти, които са били зависими от стероиди. Повече от 60% от пациентите са били в състояние да спрат всякакви лекарства след 12-месечно лечение и са останали асимтомни поне през следващите 18 месеца от проследяването.

*Прочетете това проучване внимателно от гледна точка на оценка на неговата валидност. Намирате ли, че има аспекти на ситуацията, в които Вие бихте постъпили по друг начин? Опитът е бил отворен. Какво ще кажете за това? Какво ще кажете за оценките на лицата извършени от самите тях? Колко ценни са те?*

*Виждате ли някакви други възможни обяснения за описаните ефекти? Какви?*

### А. Фактори за грешки, надеждност и валидност

Възможните грешки при научните проучвания са два вида: *случайни и систематични*. *Случайните грешки* са свързани с представителността на проучването, например, малък брой изследвани лица. Тези грешки се контролират чрез стойностите на стандартното отклонение или репрезентативната грешка. *Систематичните грешки* са свързани с дизайна на проучването, например, с начина на подбор на лицата (извадка по удобство или самосформирана извадка), измерването (неточност и непълнота на данните) и неотчетени замъгляващи фактори.

Всеки диагностичен тест, всяка мярка, всеки отговор на изследваното лице е съпроводен със съответна грешка. Това означава, че повторните измервания на едно и също нещо могат да възпроизведат различни цифри или отговори. Когато анализираме данни, трябва да вземем предвид тази грешка. Освен това, непрекъснато трябва да мислим за различните грешки, които могат да бъдат направени и кой би могъл да ги направи.

За клиничните наблюдатели, несъответствията при събирането на данните или лошото водене на документацията са два често срещани проблема. Ако повече от едно лице извършва наблюденията, тогава изниква въпросът за различията между отделните наблюдатели. Клиничният опит, специализираното обучение, излишните дейности извън проучването и умората – всичко това може да влияе върху наблюдателите. Наличието само на един добре обучен наблюдател, освободен от някои други задължения за периода на проучването, би могло да даде най-добри резултати. Използването на двама независими наблюдатели, така че надеждността на наблюдението да може да бъде кръстосано проверена също има смисъл, но практически е малко вероятно. *Добрият контрол и честният преглед на събраните данни помагат за намаляване на потенциалните проблеми.*

За пациента или изследваното лице, варибилността на отговорите също може да бъде значителен проблем, поне за определени видове оценки, особено за тези, където се изисква някаква ком-

плексна задача или тестване. Внимателното насрочване на тестовете (и избягване на свръхнатрупването им) е от голяма полза. Част от тази варибилност е неизбежна, но трябва да я преценяваме като фактор при планиране на наблюденията.

Лабораторията също може да бъде източник на грешка. Дали използваните диагностични и лабораторни тестове, са най-точните и възпроизводими сред наличните? Какви са ограниченията на тестовете? Дали те са достатъчно чувствителни, за да открият желаният ефект? Дали при вземането на кръв е съобразен съответният час от деня и времето, когато се вземат лекарства? Има ли значение това? Дали тестовете се правят от провеждащият проучването или от диагностична лаборатория? Дали резултатите от лабораторията са надеждни и възпроизводими? Какъв процент на фалшиво позитивни и фалшиво негативни резултати дават те? Има ли други ефекти, които биха могли да замъглят данните? Например, в някои случаи прилаганото лекарство може да промени изкуствено резултатите от теста, което прави резултатите трудни за оценяване.

Колкото по-малко са грешките, толкова по-качествена е информацията, толкова резултатите от проучването са по-валидни. *Валидността* може да е *вътрешна* (степената на достоверност на резултатите за изследваните лица) и *външна* (степената на достоверност на резултатите за цялата популация – нарича се *популационна* и степената на достоверност на резултатите за друга популация – нарича се *екологична*).

## VIII. Статистически анализ

Статистическият анализ е още един помощен инструмент, който предоставя обективна оценка за надеждността на наблюдаваните различия (съществуващи преди или породени от намесата ни) между групите изследвани лица. До каква степен те биха могли да се дължат на случайни фактори? До каква степен биха могли да се дължат на проведената интервенция? Статистическият анализ помага също да се пренесе значимост на резултатите ни до други,

които могат да бъдат заинтересовани. По този начин, статистическият анализ представлява не само валидизация на усилията ни, но и инструмент за комуникация. Все пак трябва предварително да посочим какви видове статистически анализ ще направим. На това място в протокола е уместно отново да се изложи целта и/или хипотезата, а също така и първичната крайна точка.

Всеки статистически анализ е добър, само тогава когато задаваните оригинални въпроси и качеството на събраната информация е добро. Ако едно проучване е лошо поставено от самото начало, статистическият анализ не може да даде по-добри резултати в последствие. *За да се извлекат смислени заключения от проучването, трябва да се задават добри въпроси; внимателно да се определя популацията за изследване; да се избере ясна и обективна крайна точка за оценка; да се планира достатъчен брой лица, за да бъде възможен анализът; да се събират и документират данните последователно и внимателно.* Това са тайните на успеха и не е необходимо изпълнителят да е статистик, за да изпълнява добре тези функции.

Дори без предварително обучение в областта на статистическия анализ, всеки би могъл да премисли много от въпросите, които имат отношение към този проблем. Няма никакво вълшебство при статистическия анализ. Той има отношение към правилата за извеждане на доказателства. Някои доказателства са толкова силни и тяхната сила е очевидна и без статистически критерии. Твърде слаби доказателства, дори ако са значими статистически, може да нямат значение в клиничен смисъл. Значителна част от статистическия анализ се опира на здравия разум – с проверки на това, кога „здравия разум“ би могъл да ни подведе. Освен това, статистическия анализ ни дава допълнителна увереност за надеждността на заключенията ни. Вече бяха споменати много от въпросите, които трябва да бъдат преценени, за да бъдат заключенията ни, колкото е възможно по-валидни – еднородност на проучваната популация, сравнимостта на контролната група и групата за лечение, надеждност на наблюдателите, или грешките в измерванията, или лабора-

торните тестове, отпадналите лица от проучването и нежеланието за сътрудничество при проучването. Когато здравият разум е водещ, лесно може да се избегне погрешно заключение за различие, когато такава няма и обратно, да се направи заключение, че намесата е била неуспешна, когато всъщност тя е била ефективна (грешки от I и II род).

Когато (и ако) е възможно, обсъдете плановете си със статистик. Това е един добър начин да се научи повече за статистическите тестове, с които се разполага и техните ограничения, а също така и на процеса на задаване на добри въпроси.

## IX. Администриране на проучването

Внимателно трябва да се преценят ресурсите и оборудването, местата за съхранение на материали, транспорт, персонал, одобрение на отделните институции и комуникации. По подробно трябва да се дискутират въпросите за времето и бюджета

### А. Планиране във времето и основни дейности

Трябва да се напише план за действие във времето (седмичен или месечен), в който се посочва кога ще се извършва всяка фаза от изследването и по-главните дейности.

### Б. Бюджет и обосновка

Необходимо е да се прецени стойността на дейностите, материалите, служебен персонал и др. Трябва да се направи списък на необходимите неща, дори ако провеждаме проучването, използвайки само съществуващите ресурси. Този списък ще служи за проверка на това дали използваме по най-добрия начин наличните ресурси, а така също да обосновем използването им.

## X. Персонал

Кои са лицата, които ще участват в проучването?

**А. Изследователи**

Трябва да се направи списък с имената на лицата, с кратко изложение на тяхното положение и квалификация. Не трябва да са експерти в проучваната област, но трябва да притежават качества, които ги правят подходящи за включването им. За консултантите се прави отделен списък.

**Б. Специалисти от съответната област, клинични (лабораторни) специалисти и помощен персонал**

Посочват се видовете и броя на служителите, от които ще имаме нужда.

**XI. Условия, помощни средства и ресурси**

Къде ще се извършва работата? Включва се здравното заведение, местата за преглед, лаборатории, места за анализ или полеви места. Дава се кратко описание, което да показва, че съответното място има необходимото оборудване и ресурси за планираната работа, включително прегледи, събиране на проби, лабораторни анализи, внасяне на данни и анализ и др. Внимателно трябва да се включат всички важни нужди във бюджета.

**XII. Институционален преглед****А. Поддръжка (подкрепа) и разрешение**

Трябва да имаме в писмена форма поддръжка и разрешение от всички институции и агенции, където планираме да проучваме – включително общински власти и местата, от където ще се събира информацията.

**Б. Защита на човешките права**

Всички процедури трябва да отговарят на възможно най-високите етични и медицински/здравни стандарти, да се преценяват на

първо място най-добрите интереси на индивида и неговото/нейното здраве.

**Изследваното лице и/или пациентът трябва да бъде пълно информиран, в съответствие с неговото ниво на разбиране, за същността на проучването, данните, които ще бъдат събирани и интервенциите или леченията, които ще бъдат приложени.** Тази информация трябва да включва всякакви рискове. Задължително трябва да бъде предоставена информация по отношение на същността, вероятността и сериозността на какъвто и да било възможен риск. Копие от пълния план/протокол трябва да бъде на разположение на всеки, който пожелае да го прочете. За тези, които не могат да четат, трябва да бъде осигурено обсъждане с включване на всякакви подходящи или необходими визуални материали. След това на потенциалния участник трябва да бъде предоставена възможност да задава въпроси и да реши дали той/тя желае или не желае да участва. Често се предоставя формуляр за **информирано съгласие**. Във формуляра се предоставя обобщаваща информация, с която всеки потенциален участник трябва да разполага преди да вземе решение. Подписан от лицето, този формуляр се съхранява в досието му. Освен това те трябва да знаят, че може да се оттеглят от участие по което и да е време, без по този начин да рискуват да бъдат лишени от достъп до всички обичайни здравни услуги. Освен това трябва да се обсъдят и всички възможни разходи за пациента.

Друг важен момент е поверителност на информацията за пациента и данните трябва да се съхраняват надеждно.

**XIII. Дискусия****А. Обобщение**

Трябва отново да опишем в разказвателна форма накратко какво планираме да направим, защо предлагаме да го правим, как ще съберем данните, как ще ги обработим и направим заключения

**Б. Очаквани проблеми/ограничения и решения**

Много от проблемите ще бъдат засегнати в тези части от протокола, които разглеждат процедурите и качествения контрол. Освен това може да съществуват повече фактори, които да попречат за осъществяване на проекта по плана, или на възможностите да извлечем заключения.

Какви са ограниченията за работата ни? (Ограниченията не са провали – те са просто граници на това, което е възможно в нашата ситуация в която работим). Освен това, какви са изводите от тях за нашите заключения и бъдещи действия?

**В. Значение на практическите приложения**

Работата не свършва с публикации на резултатите. Необходимо е да преценим и дадем насоки какво да бъде извършено след това и да очертаем накратко тези стъпки, т.е. да продължи планирането, за да постигнем повече.

**XIV. Справочна литература – библиография**

Подготвя се библиография на материалите, които са ползвани при подготовката на планът/проектът.

**Кратко описание на научно изследователските проекти****Научно изследователския проект – задължение или необходимост ?**

Би могло да се погледне от две позиции като:

1. Професионално изискване:
  - Участие в научен колектив;
  - Длъжност;
  - Кариера.
2. Лична мотивация:
  - Удовлетворение;

- Квалификация;
- Авторитет;
- Стартова позиция.

Ясно е, че най-добре е да съвпадат двете позиции. Така се създава научен продукт с фундаментални или приложни резултати, финансирани от пазара (възлагане от поръчител-краен потребител) и държавата в специализираните научни институти или университети. Оценката на научните изследвания се извършва според използваемостта на резултатите от тях – възпроизводимост, точност, вярност и импакт фактор (IF) – цитируемостта им.

**Стандартните изисквания** при описание на научно изследователския проект са:

- *Анотация* – въведение, цел, заключение относно полезността – с няколко изречения;
- *Анализ на изследвания проблем* – задължителен елемент е литературна справка от последните 3–5 години на изследванията по проблема;
- *Хипотеза* – неизяснени аспекти по проблема;
- *Цел* – кратко и ясно формулирана цел, като съпътстващите я въпроси се формулират като задачи;
- *Предходни проучвания на колектива* – изводи от изследванията, по които предварително сме работили;
- *План на изследванията* – детайлизирана схема за изпълнение на проучването;
- *Очаквани резултати* – трябва да имаме представа за това какви резултати очакваме да получим за крайния потребител;
- *Литературна справка* – библиография;
- *Списък на публикации и съобщения* – само най-важните, които имат отношение по проблема (с висок импакт фактор);



- *Месторабота на изследователския колектив;*
- *Базова организация* – може да е в чужбина;
- *Материална база;*
- *Работна програма* – подробно разработена за всяка година и месец;
- *Финансов план* – в българските проекти обикновено 50% от сумата се «отрязва»;
- *Научно сътрудничество* – лицето на колектива е ръководителя на проекта (добре е ако има вече спечелван проект).

Рецепта за успешен проект няма, рецензентите имат думата – актуалността на темата е важна.

Изпълнението на научно изследователския проект зависи от качествата на ръководителя – да мотивира колектива за работа – например 3 години. Активността на колектива зависи от стимулите (мотивират се добре с получаването на пари и добри условия за работата).