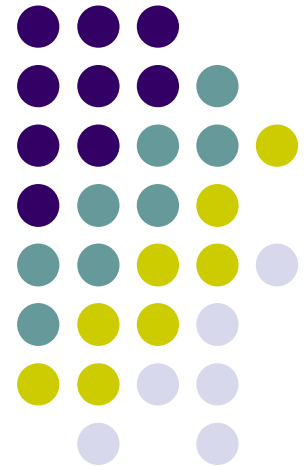
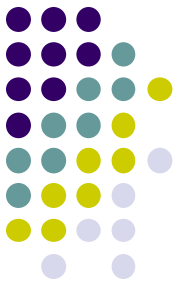


Клинички интервентни испитувања (студии)

Проф.д-р. Билјана Таушанова
Институт за епидемиологија и
биостатистика со медицинска
информатика
Медицински факултет
Скопје



Интервентни студии



Интервентни студии се користат за тестирање на ефикасноста на превентивна или терапевтска мерка.

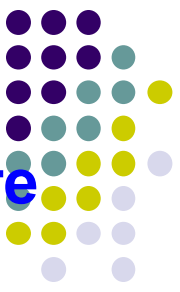
- За споредба, целта на опсервациските студии е да генерира доволно знаење за етиологијата и природната историја на болеста за да се формулираат стратегии за превенција.
- Клиничката епидемиологија е гранка од епидемиологијата која сеуште е во развој и ја означува примената на епидемиолошките методи и принципи во клиничката пракса.

Интервентната epidemiologija se состоi od:

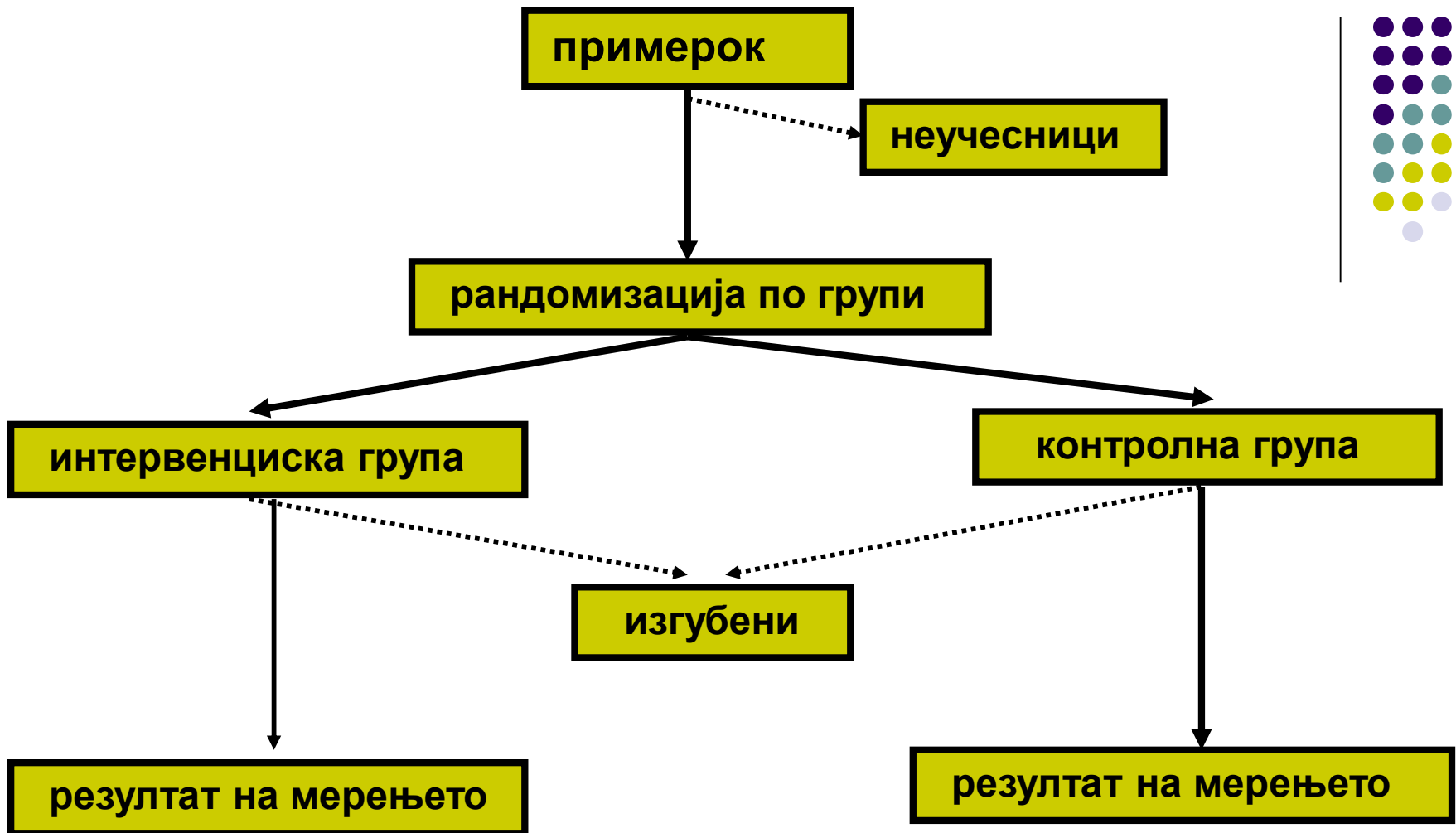
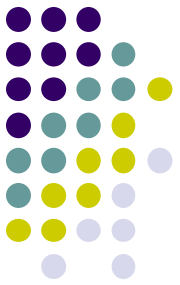
1. klinički ispituvawa so bolni luѓe (pacienti) kako subjekti na ispituvaweto
2. terenski ispituvawa (zdravi luѓe kako ispitanici)
3. ispituvawa na komunalna intervencija (community intervention trials) vo koi intervencijata se primenuva na grupa zdravi subjekti.



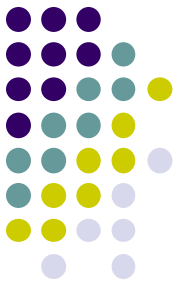
- Клиничките испитувања се фокусирани врз поединецот, додека фокусот на испитувања во заедницата е ставен врз групните или општествените исходи.
- Оваа разлика во фокусирањето ги ограничува интервенциите кои се можни за секој пристап.
- Клиничките испитувања обично се цврсто дефинирани во однос на:
 1. набљудувањето на резултатите
 2. типот на интервенцијата
 3. соодветноста, односно кои волонтери најмногу одговараат да влезат во студијата.
- Траењето на клиничките испитувања се движи од денови до години.
- Учесството генерално е ограничено на високоселектирана група на поединци:
 - волонтери кај кои е дијагностицирана болест;
 - волонтери кои биле подложни на скрининг и кои биле под висок ризик од заболување;
 - други видови волонтери кои можеби се заинтересирани за учество во студијата и кои се соодветни за вакво учество.



- Рандомизираниите клинички испитувања се најсоодветни за тестирање на ограничени хипотези, како што се вакцинациите, третманите или промените во однесувањето на поединците.
- Пример за промена во однесувањето на поединците е елиминација на употребата на тутун помеѓу пушачите.
- Клиничките испитувања не се најапликативен модел за сложени интервенции.
- Испитувањата во заедницата не може да воспостават строга контрола врз членовите на групата и обично се спроведуваат врз сите членови, а не врз тесно дефинирани погруппи и често пати се дел од примарната превенција.
- Така, рандомизираниите клинички испитувања на ниво на заедницата може да се користат само во посебни ситуации каде што има едноставана интервенција (поточно реакција на некоја вакцина) и каде што има доволен број на луѓе кои ќе бидат вклучени во експериментот.



Шематски дијаграм на едно клиничко испитување



А. Клиничкиот експеримент е еден вид на контролиран експеримент.

Испитаниците се болни луѓе, а **се тестира**:

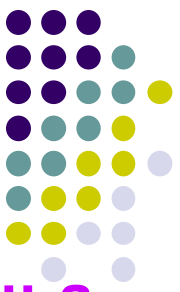
а) **ефикасноста** на некое средство во лечењето на оболувањето или

б) **превенцијата** на рецидивите и компликациите.

- Испитувањето се врши на основа на **споредба на исходот** во **експерименталната и контролната група**.

• Подобар исход во експерименталната група зборува **во прилог** на применетиот режим.

• Бројни се примерите на **клинички експерименти** кои се изведуваат во различни области од медицината, а чија цел е да се процени **ефектот на некоја нова метода** (лекови, специфична шема на дозирање, хируршка техника, техника на радиотерапија или нивни различни комбинации) кои можат да допринесат за **излекување** на болните или **превенција на рецидиви**, **продолжување на преживувањето**, **подобрување на квалитетот на живот** на болните.

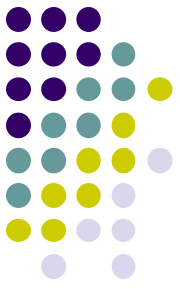


Б. Видови на клинички експериментални испитувања:

1. превенциски (профилактички) клинички испитувања кои се фокусираат на **делувањето на лековите** или **промената во начинот на животот** кои може да помогнат во **превенција на болестите**.

- Профилактичкото испитување е изработено така што ја проценува ефективноста на една супстанца (вакцина против сипаници или полио, некој нов лек) или превентивна програма (**витамински додатоци** или **едукација на пациентот**) што се користи во превенција на некоја болест.

2. дијагностички клинички испитувања кои се фокусираат на **пронаоѓање на повеќе фактори** во појавата на болестите (мултикаузалност).



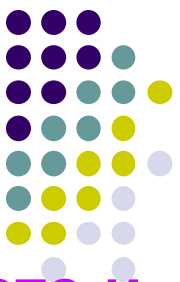
3. студии за третман кои може да испитуваат нов лек и да прават процена на етаблираните третмани, или нова хируршка процедура, за да се процени на кој начин и колку допринесуваат за подобрување на здравјето на пациентот:

а) прва етапа од испитувањето:

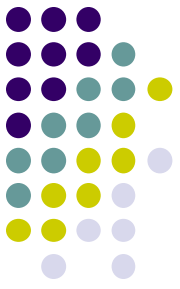
лековите мора да бидат проучувани во соодветно контролирани испитувања, со цел да се определи дали тие функционираат за определената цел што е поставена во хипотезата.

б) втора етапа од испитувањето:

определување на токсичност, односно лекови кои претходно не биле употребувани кај луѓе, мора да поминат предклиничка тест анализа и да бидат тестирани во студии за животни кои вклучуваат најмалку два цицачи.



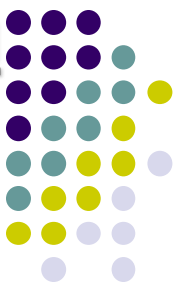
- Истражувањата продолжуваат во насока на испитување на взаемното дејство помеѓу телото и лекот.
- Понатаму информациите за хемијата, производството и контролата на лековите се испраќаат до FDA (Food and Drug Administration).
 - Се заклучува за идентитетот, квалитетот, силата на активните состојки, финалната форма и дозата на лекот.
 - За предложен нов лек се развива план за тестирање врз луѓе, при што се става акцент на безбедноста на луѓето кои ќе учествуваат во испитувањето.
 - Целиот процес на развој на лекот е долг и многу скап.
 - Во просек потребни се десет години за да се заврши.
- Ова е еден ефективен систем кој генерално ја заштитува јавноста од опасни и неефективни лекови.



В. Контролната група добива:

- стандарден третман (лек или операција),
- плацебо (во испитувањето на витамините) или
- неинтервенција (во испитувањата на едукација кај пациентите).

(Некои програми за едукација на пациентите може да користат индивидуално или групно советување во интервенциската група и да им овозможат на учесниците брошури со информации- вообичаен метод на едукација.)



Г. Резултати од клиничките експериментални испитувања

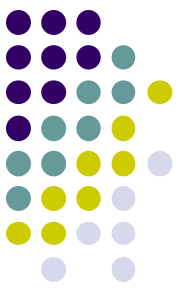
Резултатите или исходот од клиничките испитувања се сметаат за крајна цел на испитувањето.

• За да се стигне до целта, истражувачите споредуваат повеќе параметри:

- времето на траењето на болеста,
- настанување на смртта,
- закрепнувањето односно подобрување на здравјето
- или други соодветни исходи.

• Резултатот кој е во фокусот на интерес се мери во групата за интервенција и контролната група, за да се процени ефикасноста.

• Претходно укажавме дека резултатите од едно клиничко испитување мора да бидат измерени на еден споредлив начин, што ги вклучува како условите во интервенциската група, така и условите во контролната група.

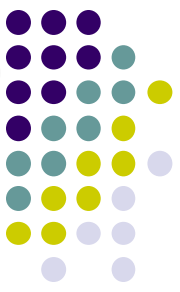


Д. Фази на клиничкото експериментално испитување

Фазите кај едно клиничко испитување упатуваат на етапи кои мора да се појават во развојот на вакцините, лековите или третманите, пред да бидат лиценцирани за употреба;

- Новата вакцина треба да помине долг и тежок процес пред да се донесе од лабораторијата на пазарот;
- Процесот бара балансирање помеѓу заштитата на јавноста од потенцијално опасните вакцини и задоволување на итната потреба од вакцини.
- Да илустрираме, додека истражувачите посветуваат големо внимание да произведат вакцина против ХИВ, проблемите во усовршувањето на вакцината ги обесхрабруваат.
- Генерално, лиценцирањето на една вакцина бара евалуација во фаза I, фаза II и фаза III.

Да). Стратегии во развојот на една програма за вакцинација



1.) Евалуација пред лицензирањето на една вакцина

- испитување во фаза I: безбедност кај возрасни волонтери;
- испитување во фаза II: имуногеност и реактогеност кај целната популација;
- испитување во фаза III: протективна ефикасност.

2.) Евалуација после лицензирањето на една вакцина

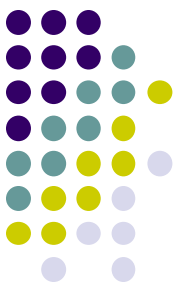
- безбедност и ефикасност на вакцината;
- надзор над ефикасноста;
- серолошки надзор

Стратегии во развојот на една програма за вакцинација

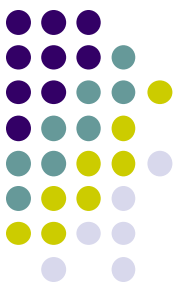


- ❖ Со евалуација на вакцините, испитувањата во фаза I вклучуваат тестирање на вакцината кај возрасни волонтери, обично помалку од 100 лица.
- После успешното демонстрирање на реакцијата во студија со мал опсег меѓу волонтерите, тестирањето продолжува со фаза II.
- ❖ Оваа фаза го проширува тестирањето на група од приближно 100 до 200 испитаници кои се избрани од целната популација за испитување на вакцината.
- ❖ Се испитуваат реакциите на антителата и клиничките реакции.

Стратегии во развојот на една програма за вакцинација



- ❖ Тука може да има двојно заслепување со распределување на испитаниците, по случаен избор, во студиска или плацебо група.
- Фаза III, која се користи во мерењето на протективната ефикасност кај целната популација, е главниот тест за вакцината.
- ❖ Ефикасноста на вакцината се однесува на редукција на стапката на појава на болеста кај вакцинираната популација, во споредба со невакцинираната популација.
- ❖ По завршувањето на третата фаза, тестирањето е комплетирано.



Стратегии во развојот на една програма за вакцинација

- ❖ Може да се додели лиценца за производство на ваксината.
- ❖ Постлиценцираните евалуации на ваксината треба да го продолжат надзорот над нејзината безбедност и ефикасност.
- Долгиот процес кој е потребен при донесувањето на нов лек, вакцина или третман на пазарот, помага во заштита на консументот, но истовремено го одложува донесувањето на потребниот фармацевтски препарат до пациентите кои се многу болни.
- ❖ Поради барањата кои групите за поддршка ги упатуваат до владините агенции, направени се напори за скратување на времето за создавање на нови лекови.
- ❖ Ваквата легислатива и измените во политиката, имаат намера да донесат олеснувања за пациентите кои се засегнати од состојбите со СИДА-та и карциномот.



Рандомизација е една од етапите во собирањето на податоци кај клиничките експериментални испитувања

Потребно е да се изврши рандомизација, т.е. поделба на испитаниците во експериментална и контролна група кај **интервентните епидемиолошки студии**.

Цел на рандомизацијата е испитаниците да се разликуваат само во однос на понудениот режим, т.е. испитуваното средство.

- ❖ Многу е важно **секој испитаник да има подеднаква шанса** да биде вклучен во експерименталната или контролната група.
- ❖ На овој начин може да се **избегне пристрасноста**, што во голема мерка го подобрува квалитетот на студијата.
- ❖ Рандомизацијата може да се изведува со **различни техники**.



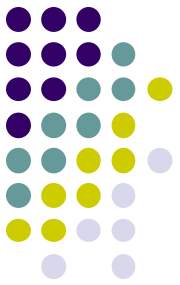
❖ Проста рандомизација

е наједноставниот начин на поделба на испитаниците и најчесто се користат таблици на случајни броеви, или ако се во прашање експерименти со голем број на испитаници, преку **компјутерски листинг**.

❖ Бидејќи се користи таблица на случајни броеви, да претпоставиме дека во експерименталната клиничка студија се тестираат **два терапијски протокола (А и Б)** и дека **секој непарен број** на испитаници означува припаѓање кон групата која ќе го прими **протоколот А**, а секој **парен број** за групата со **протокол Б**.

❖ Со затворени очи се става моливот на било кое место во таблица на случајни броеви, а потоа се прочитува која **колона и ред ќе бидат почетна точка**.

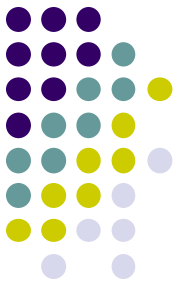
❖ Исто така неопходно е да се **избере правец во табелата** по кој ќе се оди (хоризонтално десно или лево, горе или доле).



Пример за проста рандомизација според таблица за случајни броеви

- Да претпоставиме дека е набоден бројот 5 на пресекот на колоните 05-09 и редот 07 и дека одобрен правец е хоризонтално десно, значи табличниот број е 78538.
- Првиот болен во овој случај ќе кореспондира со непарниот број 5 и ќе прима **протокол А**, вториот со непарен број 3 и исто така ќе прима **протокол А**, додека третиот со парен број 8 и ќе прима **протокол Б** и т.н.

Рандомизација



- ❖ Кај стратификуваната рандомизација, прво испитуваната популација се стратификува во однос на **факторот од значење за исходот** во експериментот, а потоа се **изведува рандомизација во експерименталната и контролната група** во оквир на **секој стратум**.
- ❖ Специјален тип на стратификувана рандомизација е дизајнот на мечуваните парови, во кој секој стратум се состои од **2 члена (пара)**, при што со случаен избор се одредува во **кој член од стратумот** ќе се изведува инвестигација, а кој ќе биде контрола.

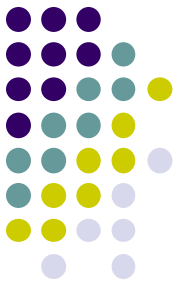


❖ Блок рандомизација претставува рестриктивен тип на рандомизација со која испитаниците се рандомизираат во мали блокови (на пример од по 4 испитаника).

❖ Ако се испитуваат ефектите од два протокола (А и Б), со пермутација може да се добијат 6 комбинации на блокови со по 4 испитаника.

❖ Тие понатаму внатре во секој блок се рандомизираат преку таблица за случајни броеви на следниот начин: ААББ, АБАБ, АББА, ББАА, БАБА, БААБ.

Рандомизација

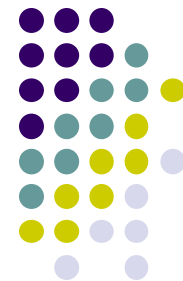


❖ Тестирање на повеќе хипотези истовремено бара посебен дизајн, т.н. факторијал дизајн.

❖ Во примерот кој е поврзан за тестирање на ефектот на аспирин врз морталитетот од кардиоваскуларни болести и бетакаротинот на инциденцијата на карциномите помеѓу американските лекари, испитаниците прво со рандомизација се поделени на оние кои ќе примаат и оние кои нема да примаат аспирин.

❖ Потоа во секоја од тие групи со рандомизација е одредено кои од тие испитаници ќе добиваат бетакаротин и оние кои нема да добиваат бетакаротин.

Експериментална студија во која истовремено се тестираат повеќе хипотези (факторијал дизајн)



Од 22 071
испитаник со
рандомизација
добие ни се
две групи:
11037 со аспирин и
11034 со аспирин
плацебо

со рандомизација

5517
бета
каротин

5520
бета каротин
плацебо

5520
бета каротин

5517
бета каротин
плацебо

Соработка со испитаниците (комплијанса)



- ❖ Кога селекцијата и поделбата на испитаниците е завршена, многу важно е учесниците во експериментот да се придржуваат до протоколот за време на траењето на експериментот.
- ❖ За да се намали бројот на испитаници кои не може да се вклучат во анализата, затоа што не се придржувале до протоколот, истражувачите се трудат протоколите да бидат што е можно поедноставни.
- ❖ На пр. Ако е во прашање испитување на лек, поголема шанса испитаниците да се придржуваат до протоколот би била кога лекот би се **земал во една дневна доза**, **отколку во повеќе дози** во тек на денот.
- ❖ Исто така, **сличност** на испитуваната интервенција со вообичаената клиничка пракса, во колку е во прашање (клинички експеримент), ќе допринесе за поголема комплијанса.
- ❖ Во клиничките експериментални студии кои **пократко траат**, стапката на испитаници кои се **придржуваат до протоколот** по правило е поголема.

Соработка со испитаниците (комплијанса)



❖ **Чести контакти** со испитаниците и **потсетување** на протоколот, **означување на календарот** на паковањето кое ги содржи испитуваните средства, **вклучување** на членови од семејството, особено ако интервенцијата е поврзана со **начинот на живот**, можат да допринесат за **зголемување на бројот на испитаници** кои потполно ги исполнуваат потребите пропишани со протоколот на студијата.

❖ **Пратење на испитаниците** во смисла на придржување до понудениот режим, важно е затоа што **непридржувањето** до протоколот може да **влијае на резултатите на студијата**, т.е. во колку бројот на лица кои не се придржувале до протоколот е **голем**, резултатите од таа студија **не може** да се интерпретираат.

❖ Дали испитаникот се придржува до протоколот на студијата или не, **може да се провери** на различни начини:

- со **пребројување на пилулите** кои на испитаникот му се дадени за одреден период,
- **одредување на метаболити** на лекот со лабораторијски тестови,
- **процена на соодветните биохемијски** параметри во телесните течности и слично.

❖ Од испитаниците може да се побара да **водат дневник** за нивните активности во тек на студијата.

Процена на ризикот

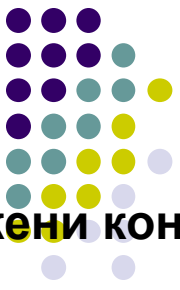


- Кај експерименталните клинички студии се захтева процена на исходот од експериментот кај секој испитаник.
- Во некои случаи испитаникот сам ги забележува ефектите од испитуваната процедура, што се случува на пример кога во прашање се средства за ублажување на болка.
- Во други ситуации истражувачот треба да ја регистра промената на статусот кај испитаникот во врска со причината на болеста или нејзината превенција.
- Во колку на истражувачот му е позната припадноста на испитаникот кон експерименталната или контролната група, тоа може да влијае на процена на ефектот, односно да доведе до грешки во процената.
- Во колку во прашање е смртен исход, или во колку исходот може објективно да се мери (на пример ниво на некој метаболит во телесните течности), таквата грешка е помала.
- Пристрасност во процена на исходот може во голема мера да се отстрани со метод на едноструко, двоструко и троструко слепа проба.
- Кај примена на едноструко слепа проба, испитаниците не знаат кој прима испитувано средство, а кој плацебо (инертен препарат или постапка која нема фармаколошки ефект).
- Кога е во прашање двоструко слепа проба, ниту испитаникот ниту испитувачот не знаат кој е во испитуваната, а кој е во контролната група.
- Троструко слепа проба, подразбира дека ниту испитаникот, ниту испитувачот, ниту оние кои ги обработуваат резултатите, не ја знаат припадноста на испитуваните групи.

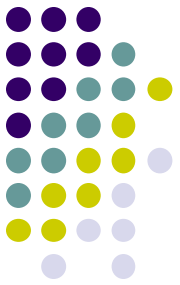


- Треба да се напомене дека во експерименталните студии средството кое го прима контролната група **не мора секогаш да биде фармаколошки индиферентна супстанца** (на пример физиолошки раствор), туку важно е да нема никакво влијание врз крајниот исход.
- Така на пример при испитување на вакцина против една болест, на контролната група може да и се даде друга вакцина, или друга форма од вакцината. (Сабинова и Салкова вакцина против полиомиелитис).
- Во колку не се применуваат **техники за редуцирање на пристрасноста** во проценка на исходот, последиците може да бидат различни.
- Тоа најдобро го илустрира следниов пример.
- Направен е **клинички експеримент** чија цел била да го испита ефектот на **плазмаферезата и хемиотерапијата** во лечењето на **прогресивната мултипла склероза**.
- Болните лица ги прегледале два истражувачки тима.
- На првиот тим му била **позната припадноста** на пациентите кон испитуваните групи, а на вториот тим не.
- Истражувачите од првиот тим заклучиле дека **новиот терапијски протокол има подобри ефекти**, додека истражувачите од вториот тим заклучиле дека **нема разлика во ефектите** од испитуваните лекови.
- Покаската анализа покажала дека истражувачите од првиот тим биле пристрасни и забележале влошување кај болните во контролната група и рапидно подобрување во експерименталната група.

Етички аспекти на експериментот

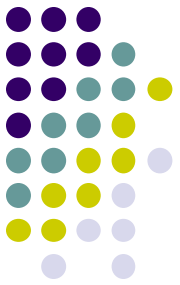


- Во хуманата медицина се изведуваат само оние експерименти за кои се мисли дека се **без штетно влијание** врз здравјето на луѓето.
- Неприфатливо е испитаниците да се поделат на изложени и неизложени кон некое средство кое **има суспектно штетно дејство**.
- Меѓутоа може да се преземе истражување во кое ќе се тестира дали отстранувањето на експозицијата, во чие штетно дејство се сомневаме, ќе доведе до **пад на инциденцијата на морталитетот**.
- Испитаниците мора да бидат **детално информирани** за целите на експериментот и евентуалните последици кои не можат унапред да се предвидат.
- После тоа, испитаниците даваат **сопствена согласност** за учество во студијата.
- Бидејќи етичкиот аспект на експериментот може да биде спорен, постојат многу правни акти кои ја дефинираат регулативата во испитувањата кои ја опфаќаат хуманата популација.
- Таква е Хелсиншката декларација која ја донело Светското здружение на лекари во 1964 година (од тогаш е ревидирана неколку пати), во која како цели на биомедицинските истражувања се наведува подобрување на дијагностичките методи, терапијските или профилактички процедури (интервентни испитувања) и разбирање на етиологијата, патогенезата и историјата на болеста (опсервацијски испитувања).
- Значи и интервентните и опсервацијските испитувања се опфатени со Хелсиншката декларација.



- Посебно се разработени прашањата за процена на евентуалните **ризици** и **потенцијалната корист**, **почитување на интегритетот на личноста** во истражувањето, **почитување на приватноста** и друго.
- Испитаниците може да бидат само **доброволци**.
- Истражувачот е должен да го **прекине** експериментот оној час кога ќе утврди дека тој може да има штетни последици по испитаникот.
- Интересите и здравјето на учесниците во експериментот никогаш не смее да бидат **жртвовани** за целта на експериментот.
- Клиничките експериментални студии заради **можни етички проблеми** мора да бидат под стален надзор и општествена контрола, така што во склоп на научните установи се формираат **етички комитети (комисии)** кои ги пратат студиите и се заложуваат за примена на етичките принципи во истражувањата.
- Изведување на било која клиничка експериментална студија мора да има согласност од етичкиот комитет, комисија.

Клинички експеримент

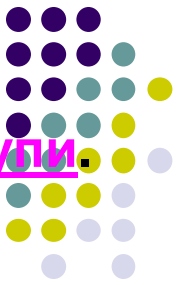


Пример 1:

Во **клинички експеримент** испитувано е влијанието на ралоксифен-хидрохлорид, селективен модулатор на естрогените рецептори на **ризикот** од вертебрални и други фрактури кај жените во постменопауза.

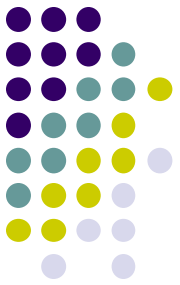
- Во студијата биле вклучени 7 705 жени, на возраст од 31-80 години од 180 центри (25 земји), кај кои менопаузата започнала најмалку 2 години пред почетокот на студијата и кои ги исполнувале критериумите за дијагноза на **остеопороза**, препорачани од страна на Светската Здравствена Организација.
- Во студијата не биле вклучени жените кои имале некои други заболувања на коските, малигни тумори, тромбоемболии во последните 10 години, ендокрини пореметувања (освен дијабетес мелитус тип 2 и хипотиреоидизам), оштетена функција на јетра и бубрег, како и оние жени кои користеле одредени лекови (естргени, кортикостероиди, калцитонин и некои други) во **последните шест години**.
- Од студијата исто така **биле исклучени** жените кои веќе имале вертебрални фрактури, како и оние чии радиографски снимки на коските не можеле да се проценат заради **лош квалитет**.³⁰

Клинички експеримент



- ❖ Испитаниците со рандомизација биле поделени во **три групи**.
- Две групи користеле **ралоксифен- хидрохлорид** во доза од 60 и 120 мг., додека третата група примала **плацебо**.
- Сите три групи примале препарати во вид на **идентични пилули** во **идентични шишенца**.
- Ниедна од испитаничките **не знаела** на која од испитуваните групи припаѓа.
- Сите жени без оглед на припадноста кон испитуваните групи, примале **калциум и холекалциферол**.
- Испитаничките биле пратени во **шестмесечни интервали**, вкупно **три години**.
- ❖ **Радиографија** на коските и мерење на густината на коските се вршела **еднаш годишно**.
- ❖ **Ефектот** од лекот е проценуван на основа на **бројот на нови вертебрални** и други фрактури во тек на периодот на пратење, како и на основа на **промена на минералната густина** на пршлените и вратот на бутната коска.

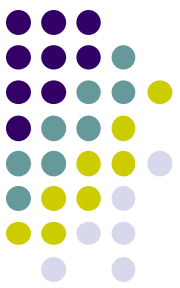
Клинички експеримент



Пример 2.

- ❖ Во 1964 година покренато е прашањето дали недостатокот на фолна киселина (витамин Б) е поврзано со појавата на најсериозните конгенитални малформации кај новороденото како што се:
-аненцефалус, спина бифида, енцефалоцелус.
- ❖ Рандомизирано испитување било спроведено во 33 центри во повеќе држави во САД.
- Се испитувало дали **витаминските додатоци** земени во периодот на зачнувањето би ги превенирале овие малформации.
- Суплементите што се користеле биле составени од **фолна киселина** или мешавина од други седум витамини: **А, Д, Б1, Б2, Б6, Ц** и никотинамид.
- Целната популација биле жени кои планирале бременост, кои претходно имале **деца со недостатоци на нервниот** систем и тогаш не земале витамински додатоци.

Клинички експеримент



Избрани биле 1817 жени кои биле распоредени во **четири групи**:

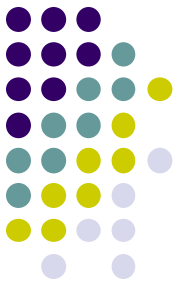
- **фолна киселина**;
- **фолна киселина и други витамини**
- **други витамини**;
- **без витамини**.

❖ Субјектите **не знаеле** во која група се распределени.

❖ Стапката на недостатоци на нервниот систем кај децата меѓу жените кои примале **фолна киселина** (само фолна киселина или во комбинација со други витамини) била 1% (5 од 514).

❖ Стапката на недостатоци на нервниот систем кај децата меѓу жените кои примале **други витамини** била 3,5%, со релативен ризик од 0,28 (95% интервал на доверба, 0,12-0,71), додека релативниот ризик кај жените кои **не примале ништо** бил 0,80, (95% интервал на доверба, 0,32-0,72).

Клинички експеримент



- ❖ Резултатите од испитувањето биле **регуларно надгледувани**.
- ❖ Во **1991 година** **разликата** помеѓу појавата на **конгенитални малформации** кај новороденото во групата жени кои **примале фолна киселина** и **контролната група** била **статистички значајна** и комитетот за надзор над податоците го **запрел** испитувањето.
- ❖ Во извештајот е заклучено дека **додатоците со фолна киселина** може да се **препорачаат** за жените кои претходно имале бебе со конгенитални малформации.
- ❖ **Комитетот за надзор над податоците** укажал на тоа дека треба да се преземат здравствени мерки и **сите жени во репродуктивниот период** треба да **примаат** адекватна доза на **фолна киселина**.

Заклучок



-Известување за резултатите од клиничките испитувања

- ❖ Резултатите од рандомизираниите клинички испитувања може генерално да влијаат, во голема мера, врз негата на пациентите.
- ❖ Оние што ги читаат резултатите од ваквите испитувања треба да ги сватат клучните аспекти на испитувањето- моделот, раководењето и анализата, како и да ја определат можноста за генерализација на неговите откритија.
- ❖ За да се справат со сето тоа група експерти ја развиле CONSORT (Consolidated Standard of Reporting Trials) декларацијата.
- ❖ Тоа е еден вид водич за регистрирањето на рандомизираниите испитувања, со тоа што овозможува листа за проверка составена од 22 точки и дијаграм кој ги покажува етапите од процесот, за да се користи од страна на оние кои прават преглед, пишуваат и ги мерат откритијата од едно рандомизирано клиничко испитување.
- ❖ Една од главните цели на CONSORT е да им помогне на авторите да го подобрат квалитетот на своите извештаи за испитувањата.
- ❖ Тоа се постигнува преку CONSORT дијаграмот кој го опишува движењето на субјектите низ етапите на едно рандомизирано клиничко испитување.