

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПУБЛИКАЦИЙ

ПЕРЕСМОТРЕННОЕ ЗАЯВЛЕНИЕ CONSORT О СТАНДАРТАХ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИСПЫТАНИЙ: РАЗЪЯСНЕНИЯ И УТОЧНЕНИЯ

Д.Г. Альтман, К.Ф. Шульц, Д. Мохер, М. Эггер, Ф. Давидовф, Д. Элбурн,
П.К. Гёче, Т. Ланг от группы CONSORT

(Douglas G. Altman, Kenneth F. Schulz, David Moher, Matthias Egger, Frank Davidoff, Diana Elbourne,
Peter C. G. tzsche, Thomas Lang, for the CONSORT Group)

Перевод Н. Чипигиной

(Продолжение. Начало в РФК 2010;№4-5)

Результаты

Пункт 13а. Динамика распределения участников на каждом этапе исследования (рекомендуется представлять в виде схемы проведения исследования) с указанием в каждой группе числа рандомизированно распределенных участников; числа участников, получавших запланированное лечение; числа пациентов, которые завершили исследование согласно протоколу; числа участников, данные о которых были включены в анализ первичных исходов [см. табл.2, РФК 2010;6(4):613].

Примеры

См. рис. 2, 3 и 4.

Разъяснение

Когда структура и проведение РКИ достаточно просты, динамика числа участников на каждом этапе исследования может быть описана в нескольких предложениях. В отчетах о более сложных исследованиях должно быть разъяснено, почему некоторые участники не получали назначенное при распределении лечение, почему некоторые больные выбыли из последующего наблюдения* до завершения исследования или данные о них были исключены из анализа [54]. Эта информация важна по ряду причин. Больные, исключенные из исследования после рандомизации, скорее всего, имели особенности, нехарактерные в целом для участников исследования. Например, больные могут выбыть из дальнейшего наблюдения из-за резкого обострения заболевания или возникновения тяжелых побочных эффектов* лечения [32, 141].

Отсев участников в результате потери контакта с ними, зачастую неизбежный, необходимо отличать от исключения участников исследователем по таким при-

чинам, как несоответствие целям исследования, отказ от лечения и несоблюдение схемы лечения. Исключение участников из анализа может приводить к неправильным выводам, особенно вероятно систематическая ошибка при дисбалансе случаев исключения участников в основной и контрольной группах [141-143]. Поэтому информация о том, все ли данные об участниках, прошедших рандомизацию, были включены в анализ в составе групп, в которые они были изначально распределены (анализ intention-to-treat — анализ, проводимый исходя из допущения, что все больные получили назначенное вмешательство [см. пункт 16]), имеет особое значение. Зная, сколько участников не получали вмешательства соответственно распределению или не завершили полного курса лечения, читатель может оценить степень недооценки эффекта терапии по сравнению с размером эффекта в идеальных условиях. По возможности, следует сообщить о числе больных, которые были обследованы для оценки соответствия целям испытания. Хотя этот показатель имеет отношение только к внешней валидности (обобщаемости результатов) и, возможно, не так важен, как другие [55], он является полезным индикатором репрезентативности выборки.

Недавний обзор отчетов о РКИ, которые были опубликованы в 1998 году в пяти ведущих общемедицинских журналах и журналах по внутренним болезням, показал, что представление информации о динамике числа участников часто не соответствует требованиям, особенно это касается числа участников, получивших назначенное лечение, и числа больных, выбывших из наблюдения [54]. Даже такие совершенно необходимые данные, как число участников, которые прошли рандомизацию, и число участников, данные о которых были исключены из анализа, отсутствовали в 20% отчетов о РКИ [54]. Эта информация была значительно лучше представлена в тех отчетах, в которых приводилась рекомендуемая CONSORT схема проведения испытания.

*Определение терминов, помеченных звездочкой, дано в «Словаре терминов» в конце статьи

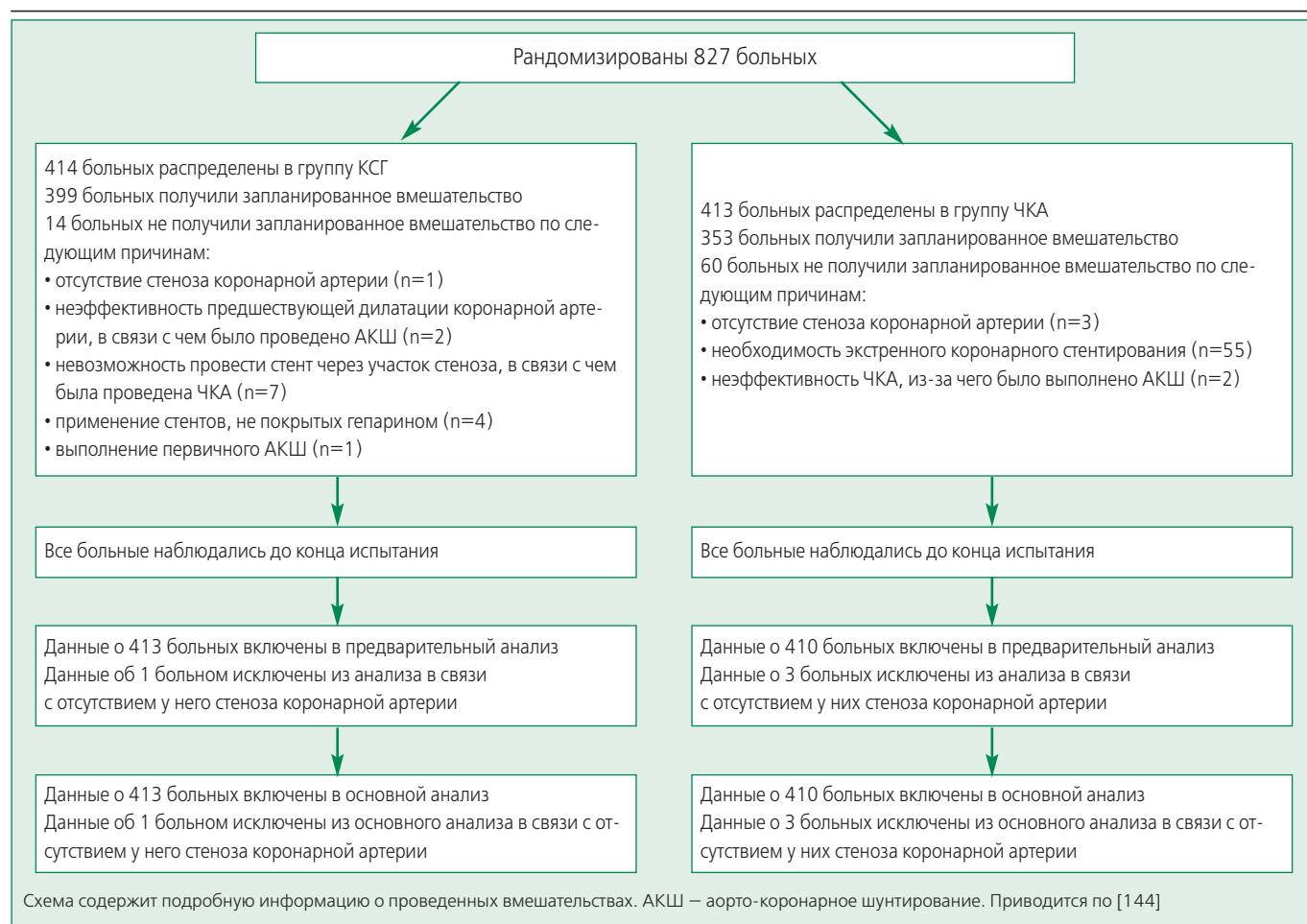


Рисунок 2. Схема проведения многоцентрового испытания, в котором проводилось сравнение эффективности имплантации коронарных стентов, покрытых гепарином (КСГ), со стандартной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой (ЧКА)

Новый вариант структуры схемы проведения РКИ для последней версии CONSORT был ранее опубликован [56-58], рекомендуемый шаблон схемы показан на рисунке 1, и необходимые подробности описаны в таблице 5.

Некоторые данные, например число лиц, обследованных для оценки соответствия целям испытания, не всегда могут быть известны [14], и актуальность некоторых показателей в зависимости от характера исследования может быть выше, чем других. Поэтому во многих случаях целесообразно или даже необходимо адаптировать структуру представленного шаблона схемы для конкретного исследования. Примером может служить многоцентровое исследование, в котором проводилось сравнение эффективности имплантации стентов, покрытых гепарином, со стандартной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой у больных, которым планировалась коронарная ангиопластика [144]. Из-за особенностей этих методов вмешательства относительно большое количество пациентов не получили вмешательства, назначенного в соответствии с рандомизацией. Поэтому в схеме проведения данного РКИ (рисунок 2) раздел, в котором приводятся данные о числе больных, рандомизированно

распределенных в группы вмешательства, был расширен с указанием числа и причин отклонений от намеченного плана лечения.

В некоторых случаях в схему проведения РКИ целесообразно включить дополнительную информацию. Например, в схеме исследования, при котором оценивалась эффективность мануальных вмешательств в шейном отделе позвоночника при лечении периодической головной боли напряжения [145], указана подробная информация о числе пациентов, которые наблюдались на разных этапах исследования (рисунок 3). Иногда в схеме проведения РКИ могут быть представлены и основные результаты, такие как частота наблюдения первичных исходов. Так, в схеме испытания ингибитора топоизомеразы I иринотекана при метастазирующем колоректальном раке и неэффективности химиотерапии фторурацилом [146] авторами представлено число наблюдавшихся летальных исходов (рисунок 4).

Эти примеры показывают, что точная форма и содержание схемы проведения РКИ могут меняться в зависимости от особенностей исследования. Например, многие исследования эффективности хирургических

Таблица 5. Информация, необходимая для документирования динамики числа участников рандомизированного контролируемого испытания на всех его стадиях

Стадия РКИ	Число включенных участников	Число больных, не включенных или исключенных	Комментарий
Включение	Число больных, обследованных для оценки соответствия целям РКИ	Число больных, не соответствующих критериям включения в РКИ. Число больных, соответствующих критериям РКИ, но отказавшихся от участия в нем	Эти показатели позволяют судить о репрезентативности выборки (соответствии характеристик участников РКИ и больных в генеральной совокупности); они используются только для оценки внешней валидности (обобщаемости) результатов РКИ, но очень часто не приводятся в отчете
Рандомизация	Число больных, в случайном порядке отнесенных к каждой из групп		Это принципиально значимые показатели, определяющие размер испытания и позволяющие судить о том, применялся ли анализ, проводимый исходя из допущения, что все больные получили назначенное вмешательство (анализ intention to treat)
Вмешательство	Число больных в каждой группе, получивших назначенное вмешательство	Число больных в каждой группе, не получивших назначенное вмешательство	Эти показатели важны для оценки внутренней валидности (достоверности) результатов РКИ и их интерпретации; следует указать причины, по которым отдельные больные не получили назначенного вмешательства
Наблюдение	Число больных в каждой группе, которые получили назначенное вмешательство в полном объеме. Число больных в каждой группе, которые наблюдались до конца исследования	Число больных в каждой группе, которые не получили назначенное вмешательство в полном объеме. Число больных в каждой группе, которые не наблюдались до конца исследования	Эти показатели важны для оценки внутренней валидности (достоверности) результатов РКИ и их интерпретации; следует указывать причины, по которым отдельные больные не получили назначенное вмешательство в полном объеме или не наблюдались до конца исследования
Анализ данных	Число больных в каждой группе, данные о которых были включены в основной анализ	Число больных в каждой группе, данные о которых были исключены из основного анализа	Этот принципиально значимый показатель позволяет судить о том, применялся ли анализ, проводимый исходя из допущения, что все больные получили предписанное лечение (анализ intention to treat); следует указывать причины, по которым данные об отдельных больных не были включены в анализ

вмешательств или вакцинации не предусматривают возможности преждевременного прекращения испытания. Хотя CONSORT настоятельно рекомендует использовать графическую схему проведения РКИ для сообщения о динамике числа участников на протяжении всего исследования, конкретной установленной структуры схемы не существует. Более того, включение такой схемы может оказаться ненужным при отчете о простом РКИ, в котором не было исключения или выбывания участников при дальнейшем наблюдении.

Пункт 13В. Описание отклонений от запланированного протокола исследования с их обоснованием

Примеры

«Было только одно отклонение от протокола исследования в основной группе. Роженице с анатомически узким тазом было запланировано проведение кесарева сечения. Тем не менее, акушер принял решение, что допустима попытка естественных родов; кесарево сечение было сделано лишь при отсутствии прогресса в первом периоде родов» [147].

«В ходе контроля за проведением испытания из него были исключены девять центров, в которых отсутствовали доказательства, подтверждающие наблюдение

ряда больных, или имелись другие серьезные нарушения принципов надлежащей практики клинических исследований» [148].

Разъяснение

Авторы должны сообщать обо всех отклонениях от протокола исследования, в том числе незапланированных изменениях применяемых вмешательств, методов обследования участников, сбора данных и методов анализа. Некоторые из этих отклонений от протокола исследования* могут быть отражены в схеме проведения РКИ (пункт 13а): например, в ней может быть указано число участников, которые не получили предписанное вмешательство. Если участников исключали из исследования уже после рандомизации, потому что они были признаны не соответствующими критериям включения (пункт 1б) (с нарушением принципа intention-to-treat), информацию о них также можно включать в схему. Упоминание термина «нарушение протокола» в отчетах о РКИ не является достаточным для обоснования исключения участников после рандомизации; должен быть указан характер отклонения от протокола и перечислены точные причины исключения участников после рандомизации.

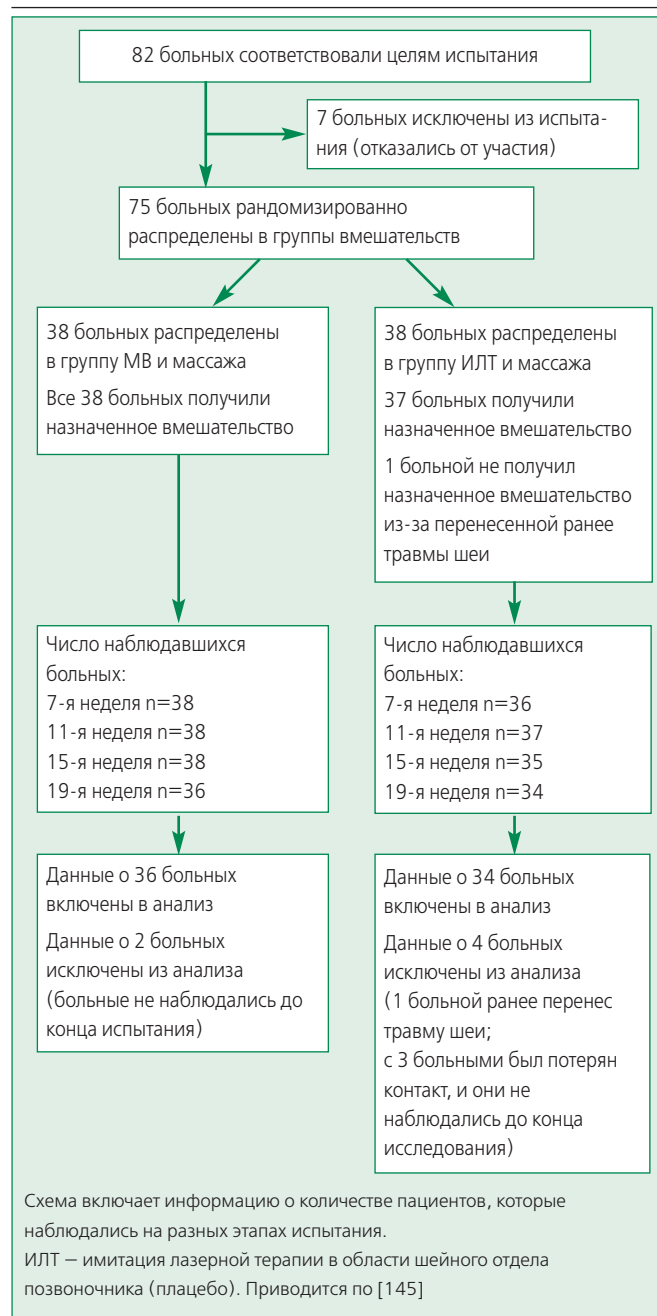


Рисунок 3. Схема проведения испытания, при котором оценивалась эффективность мануальных вмешательств (МВ) в шейном отделе позвоночника при лечении периодической головной боли напряжения

Пункт 14. Определение дат начала и конца периодов включения и наблюдения больных

Пример

«Включение участников соответствующего критериям возраста проводилось с февраля 1993 по сентябрь 1994 года. Участники посещали клинику во время рандомизации (исходное состояние) и затем через каждые 6 месяцев в течение 3 лет» [115].

Разъяснение

Читатель должен знать, когда проводилось иссле-

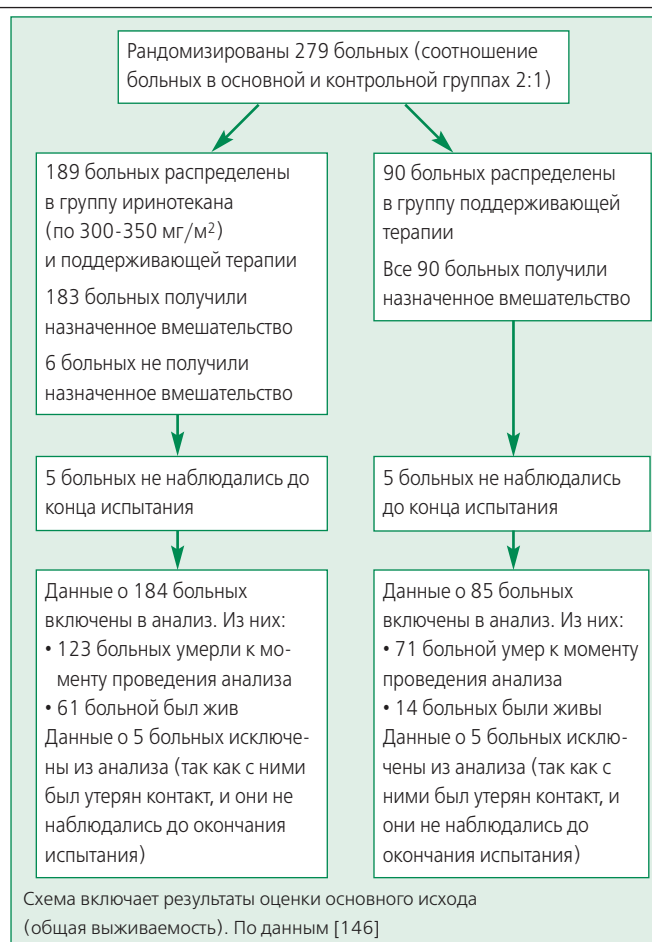


Рисунок 4. Схема проведения испытания ингибитора топоизомеразы I иринотекана при метастазирующем колоректальном раке и неэффективности химиотерапии фторурацилом

дование и в течение какого периода были набраны участники исследования. Методы лекарственной терапии и хирургическое лечение, в том числе сопутствующее лечение, постоянно совершенствуются, что может влиять на стандартную терапию сравнения в период проведения исследования. Информация о скорости включения участников также может представлять интерес, особенно для других исследователей.

Продолжительность наблюдения после рандомизации не всегда фиксированная. Во многих РКИ при использовании такого критерия оценки, как время до развития определенного клинического исхода, наблюдение всех участников заканчивается после регистрации этого исхода. Эта дата должна быть указана в отчете, также целесообразно привести значение медианы продолжительности наблюдения [149, 150].

Если исследование было прекращено на основании результатов промежуточного анализа данных (пункт 7b), об этом должно быть обязательно сообщено. Досрочное прекращение РКИ может привести к несоответствию между запланированным и фактическим размером выборки. Кроме того, при досрочном прекращении РКИ

часто завышается размер эффекта лечения [102].

В обзоре отчетов об исследованиях, опубликованных в журналах по онкологии, в которых использовался анализ выживаемости и большинство из которых не являлись РКИ, D.G. Altman et al. [150] показали, что почти в 80% (104 из 132) отчетов были указаны даты начала и окончания включения больных, но лишь в 24% (32 из 132) отчетов сообщалось о дате окончания периода наблюдения.

Пункт 15. Исходные демографические и клинические характеристики участников в каждой из групп

Пример

См. таблицу 6.

Разъяснение

Хотя описание критериев включения (пункт 3) позволяет судить о том, какие больные соответствуют целям исследования, также важно знать исходные характеристики фактических участников исследования. Эта информация позволяет читателям, особенно врачам, решать, насколько значимыми могут быть результаты исследования для конкретного больного.

Цель рандомизированных контролируемых испытаний — сравнение групп участников, которые должны отличаться друг от друга только в отношении применяемого вмешательства (лечения). Хотя рандомизация предотвращает систематическую ошибку, связанную с отбором участников, её проведение не гарантирует однородности групп по исходным характеристикам участников. Однако при этом различия исходных характе-

ристик участников в группах носят случайный характер, а не отражают систематическую ошибку [25]. Чтобы оценить, насколько группы исследования сопоставимы, нужно сравнить важные исходные демографические и клинические характеристики их участников. Эти параметры особенно ценны, когда критерии оценки исхода применяются с начала испытания.

Исходные демографические и клинические характеристики участников удобно представить в виде таблицы (таблица 6). Для непрерывных переменных, таких как масса тела и артериальное давление, наряду со средними значениями следует указывать показатели вариативности. В каждой группе непрерывные переменные могут быть представлены средним значением и стандартным отклонением. При асимметричном распределении непрерывных данных предпочтительнее привести значение медианы и диапазона в перцентилях (например, с 25-го по 75-й перцентили) [127]. Стандартные ошибки средних и доверительных интервалов не подходят для описания вариативности данных, эти показатели относятся к проверке гипотез, а не к описательной статистике. Переменные, составляющие небольшое число упорядоченных категорий (например, стадии болезни с I по IV), нельзя рассматривать как непрерывные переменные, вместо этого необходимо указать, сколько участников (в абсолютных числах и долях) было в каждой категории [46, 127].

Несмотря на многочисленные предупреждения о неуместности оценки статистической значимости различий исходных характеристик участников, такие подходы все еще применяются [21, 25, 151]. Так, в ходе недавнего анализа 50 РКИ такие недостатки выявлены в половине исследований [133]. В идеале в протоколе испытания должно быть определено, учитывались ли определенные исходные переменные при коррекции с помощью ковариационного анализа [137]. При коррекции с учетом исходно существенно различавшихся переменных повышается вероятность смещения оценки размера эффекта лечения [137].

Пункт 16. Число участников в каждой из групп, данные о которых были включены в анализ любого вида (в знаменателе), а также информация о том, проводился ли анализ в соответствии со случайным распределением в группы лечения всех больных, прошедших рандомизацию («intention to treat»). По возможности, следует представлять абсолютное число участников (т.е. 10 из 20 больных, а не 50% больных)

Примеры

«Первичный анализ был проведен исходя из допущения, что все больные получили лечение в соответствии с распределением в группы («intention-to-treat» анализ), в анализ были включены данные обо всех участниках, прошедших рандомизированное распределение в

Таблица 6. Пункт 15: Пример представления данных об исходных демографических и клинических характеристиках участников в каждой из групп исследования †

Характеристика	Группа вите- минотерапии (n = 141)	Группа плацебо (n = 142)
Средний возраст ± SD, годы	28,9 ± 6,4	29,8 ± 5,6
Курильщики, n (%)	22 (15,6)	14 (9,9)
Средний индекс массы тела ± SD, кг/м ²	25,3 ± 6,0	25,6 ± 5,6
Среднее артериальное давление ± SD, мм рт.ст.		
Систолическое	112 ± 15	110 ± 12
Диастолическое	67 ± 11	68 ± 10
Число участниц в соответствии с количеством рожденных детей n (%):		
0	91 (65)	87 (61)
1	39 (28)	42 (30)
2	9 (6)	8 (6)
>2	2 (1)	5 (4)
Сопутствующие заболевания, n (%):		
Эссенциальная артериальная гипертензия	10 (7)	7 (5)
Волчаночный или антифосфо- липидный синдром	4 (3)	1 (1)
Сахарный диабет	2 (1)	3 (2)

† Адаптированная часть таблицы 1 из [111]

группы вмешательства» [91].

«В группе лечения алендронатом один больной выбыл из последующего наблюдения, поэтому в анализ, проводимый исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение (intention-to-treat), были включены данные 31 больного. В пяти случаях были отмечены нарушения протокола исследования, таким образом, осталось 26 пациентов, данные которых в соответствии с протоколом были включены в окончательный анализ» [152].

Разъяснение

Обязательным элементом оценки результатов исследования является число участников в каждой группе. Схема проведения исследования может включать информацию о числе участников, у которых зарегистрированы те или иные клинические исходы; эти показатели могут варьироваться в зависимости от различных критериев оценки исходов. При представлении итоговой информации в каждой группе должен быть указан размер выборки, использованный как знаменатель при расчете частоты исходов. Эта информация особенно важна для бинарных результатов, так как такие оценки размера эффекта, как, например, отношение рисков и разность рисков, следует рассматривать в сопоставлении с частотой анализируемого исхода. Представление результатов в виде дробей также помогает читателю оценить, все ли случайным образом распределенные участники были включены в анализ, и если нет, то сколько участников было исключено. Таким образом, результаты не должны быть представлены исключительно в виде итоговых показателей, таких как относительные риски.

Включение в анализ данных не обо всех участниках может привести к возникновению систематической ошибки при оценке результатов исследования. Однако в большинстве исследований не все данные могут соответствовать требованиям для включения в окончательный анализ. Это связано с нарушениями протокола, например, с получением назначенного вмешательства не в полном объеме, назначением неправильного вмешательства или ошибочной рандомизацией участников, не соответствующих критериям включения. Для решения этих проблем широко рекомендуется включать в анализ данные всех участников в соответствии с их первоначальным распределением в группы вмешательства независимо от последующих изменений. Однако такой анализ «intention-to-treat» не всегда легко осуществим. Нередко отдельные больные досрочно выбывают из исследования или им приходится отменять назначенное вмешательство, и, следовательно, в конце исследования исходы у этих больных не оцениваются. Хотя данные таких участников не могут быть включены в анализ, в публикациях все еще принято определять анализ с включением всех имеющих-

ся участников как анализ «intention-to-treat». Этот термин нередко неправомерно используется и в тех случаях, когда до конца исследования наблюдались все участники, но данные о некоторых из них не были включены в анализ, например из-за того, что в действительности лечение не было получено в связи с несоблюдением назначений. С другой стороны, анализ может быть ограничен включением только тех участников, которые соответствуют требованиям протокола с точки зрения целей исследования, полноты проведения предписанного лечения, а также оценки исходов. Такой анализ называют анализом в зависимости от реально полученного вмешательства («on-treatment») или анализом в соответствии с протоколом («per protocol»). В некоторых РКИ приведены результаты анализов обоих типов.

Исключение из анализа данных об участниках может привести к ошибочным выводам. Например, в РКИ, посвященном сравнительной оценке эффективности консервативного и хирургического лечения стеноза сонных артерий, анализ, ограниченный данными участников, которые наблюдались до конца исследования, показал, что оперативное лечение снижает риск развития преходящего нарушения мозгового кровообращения, инсульта и смерти. Но анализ «intention-to-treat», основанный на включении всех первоначально распределенных в группы вмешательств участников, не подтвердил преимуществ хирургического лечения [153]. В большинстве случаев предпочтительнее проводить анализ «intention-to-treat», поскольку он предотвращает появление систематической ошибки, связанной с неслучайным выбыванием участников из исследования [154–156]. Независимо от того, каким термином называют проведенные анализы авторы статьи, они должны пояснить, данные о каких участниках были при этом использованы (см. пункт 13). Анализ «intention-to-treat» не подходит для изучения побочных эффектов вмешательств.

При несоблюдении некоторыми участниками назначений врача анализ «intention-to-treat» может привести к недооценке реальной эффективности вмешательства; в таких случаях могут потребоваться дополнительные анализы [157, 158].

В обзоре отчетов о РКИ, опубликованных в ведущих общемедицинских журналах в 1997 году, было показано, что почти в половине отчетов (119 из 249) упоминался анализ «intention-to-treat», но лишь в пяти из них четко сообщалось, что были проанализированы все участники, которые прошли случайное распределение по группам вмешательства [18]. Кроме того, в 89 (75%) из этих испытаний отсутствовали некоторые данные об основном показателе исхода. K.F. Schulz et al. [121] установили, что испытания, в которых не сообщалось обо всех случаях исключения данных из ана-

лиза, были методологически более слабыми и в других отношениях, чем те исследования, в которых указаны все случаи исключения; это наглядно свидетельствует о сокрытии некоторыми авторами важной информации об исключении данных из анализа. М. Ruiz-Canela et al. [159] пришли к выводу, что отчеты, в которых сообщается о проведении анализа «intention-to-treat», имеют и другие признаки соответствия добросовестной практике научных исследований и публикаций, в частности в них описывается процедура расчета размера выборки.

Пункт 17. Итоговый результат для каждого из основных и дополнительных клинических исходов в каждой группе, а также рассчитанный размер эффекта и точность его оценки (например, 95% доверительный интервал)

Пример

См. таблицу 7.

Разъяснение

Для каждого из оцениваемых исходов исследования в каждой группе должны быть представлены итоговые показатели (например, доли случаев с возникновением или без возникновения исхода или среднее значение и стандартное отклонение измерений), а также различие результатов в группе лечения и контроля (размер эффекта*). Для бинарных исходов размер эффекта может быть выражен как отношение рисков (относительный риск — ОР), отношение шансов или разность рисков; для данных о выживаемости за период времени — как отношение шансов выживания или отношение риска смерти или разность медиан продолжительности жизни; для непрерывных данных — обычно как различия средних показателей. При сравнении групп должны указываться также доверительные интервалы перечисленных показателей. К распространенным ошибкам относится представление доверительного интервала для результатов в каждой группе,

а не для их разницы [160]. Зачастую представление результатов в виде таблицы может быть более наглядным, чем в виде текста, как показано в таблице 7.

Для всех показателей оценки исходов с целью характеристики их точности (прецизионности)* авторы должны привести доверительный интервал [46, 161]. Обычно используют 95% доверительный интервал, хотя в ряде случаев можно применить другие его диапазоны. Редакции многих журналов требуют или настоятельно рекомендуют использовать доверительные интервалы [162]. Доверительные интервалы особенно важны для оценки результатов со статистически несущественными различиями, для которых они часто указывают, что результат не исключает важных клинически значимых различий. В последние годы доверительные интервалы применяются заметно чаще, хотя и не при всех медицинских специальностях [160]. Доверительные интервалы в отчете могут быть дополнены значением Р, но, в любом случае, результаты не должны представляться только в виде значения Р [163, 164].

Результаты следует представлять для всех запланированных первичных и вторичных конечных точек исследования, а не только для тех сравнений, при которых были получены статистически значимые различия. Хотя существует мало эмпирических доказательств избирательного представления результатов в отчетах РКИ [28], но это, вероятно, широко распространенная и серьезная проблема [165, 166]. В тех случаях, когда проводился промежуточный анализ, интерпретировать следует данные, полученные в конце исследования, а не результаты промежуточного анализа [167].

Как при анализе бинарных исходов, так и при анализе выживаемости результаты можно представить также в виде числа больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить определенный неблагоприятный исход у 1 больного (ЧБНЛ) или индекса

Таблица 7. Пункт 17: Пример представления итоговых результатов анализа для каждой группы исследования †

Критерий оценки (конечная точка)	Группа этанерцепта (n=30) n (%)	Группа плацебо (n=30) n (%)	Разность относительных частот (95% ДИ) %	Значение p
Первичный: Число больных, у которых результат лечения через 12 недель соответствовал критериям эффективного лечения псориатического артрита	26 (87)	7 (23)	63 (44–83)	0,001
Вторичный Число больных, соответствующих критериям оценки Американской коллегии ревматологов (АКР):				
ACR20	22 (73)	4 (13)	60 (40–80)	0,001
ACR50	15 (50)	1 (3)	47 (28–66)	0,001
ACR70	4 (13)	0 (0)	13 (1–26)	0,04
† См. также пример, представленный в пункте 6а. Использована адаптированная таблица 2 из (80)				

потенциального вреда (ИПВ) — числа больных, которые должны получить лечение, чтобы у 1 больного развился неблагоприятный исход (см. пункт 21) [168, 169].

Пункт 18. Разрешение вопросов, связанных с множественностью влияний путем представления любых других (кроме основного) видов проведенного анализа, включая анализ в подгруппах и скорректированный анализ, с указанием, какие виды вспомогательного анализа были запланированы, а какие было решено провести уже в ходе исследования.

Пример

«Интересно также отметить некоторую взаимосвязь между применением витамина А и тяжестью заболевания при амбулаторном или стационарном лечении больных: при стационарном лечении его результаты в группе витамина А были несколько лучше, чем в контрольной группе, а при амбулаторном лечении — наоборот. Хотя этот вывод был сделан в ходе запланированного анализа в подгруппах, ни при одном из сравнений выявленные различия не достигли уровня статистической значимости (5%)» [126].

Разъяснение

Множественные анализы одних и тех же данных существенно повышают риск получения ложноположительных результатов [170]. Авторам особенно не следует поддаваться искушению проведения большого числа анализов в подгруппах [133, 135, 171]. Результаты анализов, запланированных в протоколе РКИ, значительно надежнее результатов тех анализов, решение о проведении которых было обусловлено полученными данными. Авторы должны указать, какие анализы были заранее запланированы. Если проводились анализы данных в подгруппах, необходимо описать эти подгруппы и обосновать их выбор, хотя приводить подробные разъяснения не всегда обязательно. Избирательное представление результатов этих анализов может способствовать возникновению систематической ошибки [172]. Для правильной оценки взаимодействия (см. пункт 126) данные следует представлять в виде различия оценок эффекта вмешательства между каждой из подгрупп (вместе с диапазоном доверительного интервала), не ограничиваясь только значением p .

По данным S.F. Assmann et al. [133], о проведении анализа в подгруппах сообщалось в 35 из 50 отчетов об РКИ, только в 42% из которых использовался тест для оценки взаимодействия. Авторы обзора отметили, что во многих отчетах было трудно определить, какой из анализов был запланирован в протоколе.

Подобные рекомендации применимы к анализу, скорректированному с учетом исходных характеристик. Следует сообщать обо всех анализах независимо от того, были они скорректированными или нет, и указывать,

было ли проведение скорректированного анализа запланировано в протоколе и какие показатели были для этого выбраны.

Пункт 19. Все неблагоприятные или побочные эффекты, зарегистрированные в каждой из групп вмешательства

Пример

«Доли пациентов, у которых было отмечено возникновение любых неблагоприятных эффектов, в группе rBPI21 (рекомбинантный бактерицидный белок, повышающий проницаемость мембран) и группе плацебо были одинаковыми: 168 (88,4%) из 190 и 180 (88,7%) из 203 больных, соответственно; при отдельной оценке неблагоприятных эффектов, классифицированных по 12 системам органов, доля побочных эффектов, относящихся к 11 системам органов, была несколько ниже в группе rBPI21. Доля больных, у которых развились тяжелые неблагоприятные эффекты, в группе rBPI21 была ниже, чем в группе плацебо: 53 (27,9%) из 190 и 74 (36,5%) из 203 больных, соответственно. Только в 3 случаях возникновения тяжелых побочных эффектов сообщалось об их связи с применявшимся вмешательством; все они отмечались в группе плацебо» [173].

Разъяснение

Кроме ожидаемых положительных эффектов для большинства лечебных вмешательств характерны также побочные, часто нежелательные эффекты. Чтобы принимать обоснованные взвешенные решения, читатель должен иметь информацию как о преимуществах, так и о недостатках различных вмешательств. От частоты развития и характера побочных эффектов конкретного метода лечения во многом зависит, будет ли он признан полезным и приемлемым. Не все отмеченные в ходе РКИ побочные эффекты * являются следствием тех или иных лечебных вмешательств; некоторые из них обусловлены самим заболеванием. Рандомизированные контролируемые исследования — лучший подход для обеспечения данных о безопасности и об эффективности лечебного вмешательства, хотя при РКИ не всегда могут быть выявлены редкие побочные эффекты.

По крайней мере, авторы должны сообщить о частоте главных тяжелых побочных реакций и причинах досрочного прекращения лечения отдельно в каждой из групп сравнения. Если неблагоприятный эффект возник у участников РКИ неоднократно, следует указать, у какого числа больных и с какой частотой он наблюдался. Кроме того, авторы должны указать, каким образом оценивалась тяжесть неблагоприятных эффектов [174].

Во многих отчетах информация о неблагоприятных реакциях отсутствует или недостаточна. Только в 39% из 192 отчетов об испытаниях лекарственных препаратов были должным образом представлены данные о кли-

нических проявлениях неблагоприятных эффектов, и лишь в 29% отчетов сообщалось о лабораторном определении токсичности препаратов [174]. Более того, при анализе 52 отчетов об исследованиях (преимущественно РКИ), опубликованных в одном томе ведущего общемедицинского журнала в 1998 году, оказалось, что в 30 (58%) отчетах никаких деталей о не-

благоприятных эффектах вмешательств не было приведено (Hasford J., личное сообщение).

(Продолжение в следующем номере)

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте

<http://www.consort-statement.org>

или запросить в издательстве по адресу: rpc@sticom.ru