

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СООБЩЕНИЙ О ВРЕДЕ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ В РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИСПЫТАНИЯХ: ПРИМЕНЕНИЕ СТАНДАРТОВ CONSORT

Дж.П.А. Иоанидис¹, С.Дж.У. Эванс, П.К. Гоче, Р.Т. О'Нейл, Д.С. Альтман, К. Шульц, А. Мохер

Существуют многочисленные доказательства некачественной отчетности о результатах рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), что связано с рядом негативных последствий. В результате многие медицинские журналы и издательские группы одобрили официальное заявление группы CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), в котором содержится 22 правила и алгоритм оценки качества представления результатов РКИ. Стандарты CONSORT были созданы прежде всего для улучшения качества отчетности об эффективности, поэтому вопросы безопасности непосредственно рассматриваются только в одном пункте заявления. Многочисленные факты позволяют предположить, что отчетность о вреде для здоровья в РКИ также требует совершенствования. Для решения этого вопроса в мае 2003 г. в Монтебелло, провинция Квебек, Канада, была организована встреча членов группы CONSORT, в которую входят редакторы биомедицинских журналов и ученые. Ее результатом стало создание следующего документа — стандартов CONSORT, в которых содержатся 10 новых рекомендаций по формированию отчетов о вреде для здоровья с объяснениями и примерами, позволяющими выделить важнейшие аспекты этого процесса.

Мы надеемся, что этот документ вместе с другими материалами группы CONSORT (www.consort-statement.org) будет способствовать созданию более качественных отчетов о вреде для здоровья в РКИ. Улучшение качества отчетов поможет читателям в критической оценке и интерпретации результатов испытаний. Для того, чтобы поддержать эту инициативу, редакционные советы журналов могут пересмотреть инструкции для авторов в соответствии с требованиями данного документа.

Информация о вреде для здоровья может значить намного больше, чем все громкие данные об успехе испытаний [1].

Официальное заявление группы CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials— Объединенные стандарты отчетности о клинических испытаниях), включающее список требований, впервые опубликованный в 1996 г. и пересмотренный пять лет спустя [2, 3], представляет собой попытку стандартизовать и, таким образом, улучшить отчеты о рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ). При пересмотре в 2001 г. в стандарт добавлено требование сообщать о нежелательных явлениях, обнаруженных в ходе РКИ. Однако единственный пункт, посвященный такой важной проблеме, — не вполне справедливое решение. Обсуждение возможности исправления этого недостатка стало причиной встречи членов группы CONSORT в сентябре 2001 г. Целью встречи была разработка основанного на доказательствах руководства по созданию отчетов о вреде для здоровья, обнаруженном в ходе РКИ. Проводили поиск в базах данных MEDLINE, EMBASE, Web of Science и Кокрановской библиотеке по широкому кругу вопросов, связанных с вредом для здоровья. Также обсуждали эту проблему со специалистами и проводили поиск по спискам литературы статей с целью выявления дополнительных исследований. В мае 2003 г. на встрече в Монтебелло (провинция Квебек, Канада) члены группы CONSORT, включающей несколько редакторов журналов и специалистов в соответствующих облас-

Впервые опубликовано: Ioannidis J.P.A., Evans S.J.W., Gotzsche P.C., O'Neill R.T., Altman D.C., Schulz K., Moher D., for the CONSORT Group. Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Ann Intern Med* 2004;141:781–8.

Словарь

Побочные эффекты Непредусмотренные эффекты лекарственных препаратов. Однако этот термин не обязательно подразумевает вред для здоровья, поскольку некоторые побочные эффекты могут быть благоприятными. Кроме того, этот термин может преуменьшать важность вреда для здоровья, так как «побочный» может восприниматься в значении маловажного, вторичного.

Вредное событие Побочный эффект, вредный для здоровья. Побочные эффекты подразумевают наличие причинно-следственной связи (эффект обусловлен испытываемым вмешательством). Некоторые авторы используют термин «вредный эффект» как синоним «побочного эффекта». В стандартном РКИ сложно установить, обусловлено ли наблюдаемое явление полностью или частично данным вмешательством или же абсолютно с ним не связано (например, является следствием фонового заболевания). Целью испытания служит сбор данных и правильное составление отчета обо всех благоприятных и неблагоприятных событиях и исходах для последующего сравнения их частоты в разных группах. Поэтому для описания вредных для здоровья явлений в процессе испытания, вероятно, более правильно использовать термин «вредное событие».

Вредная реакция и вредная реакция на ЛС Явление, для которого установлена причинно-следственная связь с испытываемым вмешательством; эта связь достаточно сильная (выявлена в результате чувствительного и специфического эксперимента), чтобы указать на вмешательство как на причину явления (более подробно см. определения в [4, 5]). При проведении РКИ установление причинно-следственной связи нередко затруднительно.

Вред Совокупность возможных нежелательных последствий вмешательства/терапии; прямая противоположность благоприятным эффектам, с которыми их необходимо сравнивать.

Серьезное вредное явление Используется определение Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов, применяемых у человека (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, документ E2A (URL: http://www.ich.org/UrlGrpServer.jserv?@JD=2?6&@_TEMPLATE=254)): «При проведении клинических исследований возможно развитие таких вредных явлений, которые при наличии связи с лекарственным препаратом (вредные реакции на лекарственное средство) могут быть достаточно значимыми, чтобы повлиять на способ применения препарата (например, вызвать изменение дозы, показаний к применению, необходимых мер контроля во время лечения). Это в особенности относится к реакциям, которые в случае развития в тяжелой форме могут угрожать утратой жизни или функций организма. Отчет о таких реакциях должен срочно направляться руководителям исследования».



тях, провели специальное обсуждение рекомендаций по оформлению отчетов о вреде для здоровья в РКИ. Результатом обсуждения стал документ, который был распространен среди членов группы для получения отзывов и предлагается вниманию читателей в этой статье.

Терминология, описывающая выявленный в ходе РКИ вред для здоровья, нередко неправильно используется и вводит в заблуждение читателей (см. Словарь) [4, 5]. Понятие «безопасность» является эвфемизмом, за которым может скрываться реальный, и нередко значительный вред для здоровья вследствие применения лекарственных средств (ЛС) или иных вмешательств.

Группа CONSORT рекомендует заменить термин «безопасность» на «вред для здоровья». Помимо неправильного применения терминологии, существуют и другие проблемы: рапорты о вреде для здоровья обычно привлекают меньше внимания, чем сведения об идеальной и реальной эффективности, и зачастую неадекватны [6–14]. Научные доказательства и этические соображения требуют принятия мер по улучшению качества отчетов о вреде для здоровья в РКИ [15, 16]. В настоящей статье представлены рекомендации и соответствующие разъяснения по правильному оформлению отчетов о вреде для здоровья в РКИ. Эти рекомендации дополняют существующее официальное заявление группы CONSORT. С примерами можно ознакомиться на сайте CONSORT (www.consort-statement.org).

Оформление заголовка и реферата

Рекомендация 1. Если в исследовании собирали данные о вреде и пользе вмешательства для здоровья, это должно быть указано в заголовке статьи или реферате.

Если оценка вреда для здоровья являлась основной целью испытания, это должно отражаться в заголовке. Вред для здоровья является первичной конечной точкой во многих испытаниях I и II фаз, некоторых испытаниях II/III фаз и большинстве испытаний IV фазы [17, 18]. Однако заголовки и рефераты таких статей редко содержат слова «вред для здоровья». Из 375 143 статей в Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний (Cochrane Library, выпуск 3, 2003) мы нашли только 337 статей, в заглавии которых имелись слова «вред для здоровья» (слова «эффективность» и «безопасность» обнаружены в заголовках соответственно 55 374 и 23 415 статей). После исключения нескольких не относящихся к теме статей о причинении пациентами вреда собственному здоровью или уменьшении вреда для здоровья оказалось, что слова «вред для здоровья» содержались в заглавиях только 3 отчетов об испытаниях и 2 рефератов.

Авторы должны представить информацию о вреде для здоровья в реферате. При отсутствии значимого вреда для здоровья авторы должны сообщить об этом. Вынесение информации о нежелательных яв-

Словарь (продолжение)

Токсичность Характеризует вред для здоровья, связанный с лекарственным средством. Этот термин наиболее целесообразно использовать при выявлении лабораторных изменений, однако он также употребляется по отношению к клиническим отклонениям от нормы. Отклонения от нормы в лабораторных анализах могут считаться лабораторными признаками токсичности лекарственного препарата. Недостатком термина «токсичность» является то, что он подразумевает наличие причинно-следственной связи нежелательного явления с исследуемым вмешательством. Если авторы не могут доказать, что такая связь существует, целесообразно использовать термины «отклонения от нормы в лабораторных анализах» или «лабораторные отклонения».

Отношение «вред—польза» Это самый распространенный способ сравнения вреда и пользы вмешательства для здоровья. Данный технический термин подразумевает, что такое соотношение может быть вычислено. Поскольку полезные и вредные эффекты вмешательства нередко чрезвычайно различаются по природе или измеряются с помощью разных шкал, этот термин не следует понимать буквально. Кроме того, могут существовать несколько различных вредных и полезных эффектов. Мы предлагаем заменить иногда используемый термин «отношение «риск—польза»» выражением «отношение вреда и пользы для здоровья».

Безопасность Убедительное доказательство отсутствия вреда для здоровья. Этот термин нередко употребляется неправильно, в ситуациях, когда просто отсутствуют доказательства вреда для здоровья.

Пассивное наблюдение за популяцией для выявления вредных событий Наблюдение за популяцией участвующих в РКИ с регистрацией тех нежелательных явлений, о которых участники испытания сообщают по своей инициативе. При активном наблюдении участников расспрашивают об нежелательных явлениях с помощью специальных опросников или во время беседы, или проводят запланированные лабораторные или иные исследования в четко определенные сроки.

лениях в заголовке статьи или в реферат позволяет правильно индексировать статью в базах данных и системах поиска информации [19].

Оформление разделов «Введение» и «Предпосылки и цель исследования»

Рекомендация 2. Если в процессе испытания проводилась оценка как вреда, так и пользы вмешательства для здоровья, это должно быть указано во введении.

Во введении указываются научные предпосылки и цели РКИ. При этом необходимо перечислить как возможные полезные эффекты исследуемого вмешательства, так и вероятный вред для здоровья, связанный с этим методом лечения. Если основная цель РКИ — изучение вредных последствий вмешательства для здоровья пациентов, это необходимо четко указать при описании целей исследования в разделах «Введение» и «Методы».

Оформление разделов «Методы» и «Исходы (критерии оценки)»

Рекомендация 3. Следует перечислить изучаемые вредные события и их определения (при необходимости указывая степень тяжести явления, уточняя, относится ли данное явление к ожидаемым или непредвиденным, используя стандартизованные и утвержденные определения нежелательных явлений и давая описание новых).

В разделе «Методы» необходимо дать сжатое определение выявленных вредных событий (клинических и лабораторных). Авторы должны пояснить, включают ли указанные в статье вредные события все выявленные вредные события или же специально отобранную часть. Необходимо объяснить, кем, как и по каким критериям проводился отбор вредных событий для публикации. Если в отчете об испытании отсутствуют данные о вреде для здоровья, в разделе «Методы» следует кратко объяснить причины (например, «сбор информации о вреде для здоровья не входил в структуру исследования»).

Кроме того, при составлении отчета авторы должны четко подразделять ожидаемые и непредвиденные вредные события. Ожидание развития нежелательного явления может повлиять на частоту выявления. Ознакомление участников с возможными нежелательными явлениями с помощью формы информированного согласия может повысить частоту сообщения о таких явлениях [20]. Еще одним примером влияния предварительного информирования на результаты являются данные о том, что частота выбывания из-за нежелательных явлений и частота отдельных нежелательных явлений при сравнительных испытаниях аспирина, диклофенака или индометацина с другими препаратами была значительно выше, чем в плацебо-контролируемых испытаниях [21]. Можно предположить, что участники чаще стремились сообщить о нежелательном явлении и отказаться от участия в испытании, если они знали, что получают активный препарат, а не плацебо.

Авторы должны указать, использовали ли они стандартизованные и утвержденные методы оценки нежелательных явлений. В нескольких медицинских учреждениях были разработаны стандартизованные шкалы оценки нежелательных явлений [22—32], однако часто используются неутвержденные критерии оценки. Необходимо дать ссылки на источники, из которых взяты определения и шкалы. Новые определения нежелательных явлений должны быть четкими и ясными. Для новых методов оценки необходимо описать, как проходила их разработка и утверждение.

При исследовании вмешательств у здоровых лиц (например, ряда профилактических мер) важно регистрировать любой, даже незначительный вред для здоровья, так как в популяции с низким риском равновесие между вредом и пользой для здоровья легко смещается в сторону вреда. Напротив, в других популяциях или при исследовании вмешательств, улучшающих основные исходы (например, выживаемость), на равновесие между вредом и пользой нередко могут повлиять только тяжелые, угрожающие жизни нежелательные явления.

Рекомендация 4. Необходимо описать, как происходил сбор информации о вреде для здоровья (метод сбора данных, сроки, методы установления взаимосвязи и определения силы взаимосвязи, при необходимости — правила наблюдения и прекращения наблюдения).

Важная подробность — описание опросников, используемых для сбора информации о вреде для здоровья, а также сроков их использования во время наблюдения. Пассивное наблюдение за вредом для

здоровья позволяет выявить меньше нежелательных явлений, чем активное [4]. Вопросы, не предлагающие готовых вариантов ответов, иногда позволяют получить качественную и количественную информацию, отличную от получаемой с помощью структурированных опросников [33]. Исследования нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) служат примером того, как методы сбора данных могут повлиять на выявление вреда для здоровья и составление отчетов. После появления селективных НПВС, реже вызывающих нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, проводились испытания, в которых новые НПВС сравнивали со старыми. Частота образования язв желудочно-кишечного тракта в этих испытаниях была в 10 раз выше, чем в испытаниях, в которых старые НПВС сравнивали с плацебо. Высокая частота диагностики язв в более поздних испытаниях была связана с регулярным проведением эндоскопии у участников [34].

Авторы должны уточнять продолжительность времени наблюдения за участниками по поводу нежелательных явлений. Некоторые исследователи прекращают отслеживать нежелательные явления в конце периода лечения или несколькими днями позже (например, через 30 дней после прекращения приема исследуемого препарата); в результате вредные явления с длительным латентным периодом остаются незамеченными [35]. В испытаниях хирургических методов лечения нередко регистрируются только те нежелательные явления, которые возникают во время операции. Однако ряд важных осложнений хирургической операции может развиваться позднее. И, наконец, в перекрестных испытаниях отсроченные нежелательные явления могут развиваться уже после смены терапии.

Установление взаимосвязи подразумевает процесс принятия решения о том, связано ли нежелательное явление с вмешательством. Всякий раз при установлении взаимосвязи авторы должны указывать, кто именно устанавливал связь (исследователи, участники, спонсоры или вместе), знали ли эти лица о проводимом лечении, и какие определения нежелательных явлений они использовали [4].

Очень важны обстоятельства прекращения вмешательства и выбывания вследствие нежелательного явления, поскольку они отражают окончательное решение участника испытания и/или врача прекратить лечение. Несмотря на то что прекращение лечения может быть обусловлено легким или умеренным нежелательным явлением, иногда установление связи прекращения лечения с определенной причиной (токсичностью, отсутствием эффективности, другими причинами или их сочетанием) представляет большие трудности. Например, в психофармакологии отказ от лечения может отражать как неэффективность лечения, так и непереносимость препарата, связанную с токсическими эффектами [36]. В отчетах об испытаниях необходимо указывать, кто привел причину выбывания (участник или врач), и знал ли он о том, какое лечение получает участник. Например, даже в слепых испытаниях перед принятием решения о прекращении лечения участники и врачи нередко раскрывают коды препаратов. Также

важно сообщать об участниках, не выполняющих предписания врача или выбывших из наблюдения, так как это может свидетельствовать о том, что они плохо переносят назначенное лечение. Кроме того, авторы должны указать, в какую рубрику вошли выбывшие при анализе данных.

В отчетах об РКИ следует сообщать о плане наблюдения за вредом для здоровья и правилах прекращения испытания вследствие вреда для здоровья [37]. Необходимо уточнить, что учитывается при принятии решения о завершении испытания— раздельный анализ пользы и вреда или сложный показатель, отражающий баланс между пользой и вредом для здоровья [38].

Статистические методы

Рекомендация 5. Необходимо описать план представления и анализа информации о вреде для здоровья (включая коды, анализ повторяющихся явлений, определение сроков, анализ непрерывных переменных и все иные виды статистического анализа).

В большинстве РКИ при составлении отчетов о вреде для здоровья абсолютно оправдано ограничиться использованием только методов описательной статистики. Это связано с тем, что большинство испытаний не обладают достаточной мощностью для проверки гипотез о вреде исследуемого препарата для здоровья, более того, проверка этой гипотезы не входит в план исследования. Если исследователи используют один комбинированный критерий оценки, характеризующий различные нежелательные явления, необходимо описать каждую комбинацию нежелательных явлений, привести стандартные определения каждого явления из соответствующего справочника и указать, когда было принято решение о группировке нежелательных явлений — до или после проведения испытания.

Возникновение нежелательных явлений в период наблюдения может затруднить анализ данных. Если возможно, авторы должны уточнить, считают ли они рецидивирующие явления (развивающиеся более чем один раз у одного и того же участника) как одно явление или несколько. В проспективных испытаниях может иметь значение определение сроков возникновения нежелательных явлений (например, для того, чтобы выделить раннюю и отсроченную токсичность). Кроме того, при оценке нежелательного явления может иметь значение информация о частоте его развития, встречаемости в определенные периоды или на конкретную дату. Иногда целесообразно использовать кривые Каплана—Майера, с помощью которых изображают накопленную частоту важных нежелательных явлений. Определение общего числа нежелательных явлений за какой-либо период (например, в пересчете на среднее число месяцев терапии) может давать неправильное представление об их частоте, если нежелательные явления развиваются только после длительного лечения и наблюдения, а длительность наблюдения за большинством участников ограничена.

Для описания большинства непрерывных переменных (например, результатов большинства лабораторных анализов) возможно использование сред-

них, стандартных отклонений, медиан и внутриквартильных разбросов; однако эти показатели могут не отражать крайних (чрезвычайно низких или высоких) значений, соответствующих тяжелому токсическому действию. Средние значения и медианы могут использоваться для получения информации о сравнительно небольших ожидаемых отклонениях.

Для оценки качества жизни в РКИ все чаще используют различные шкалы. Полученные таким образом показатели являются составными критериями оценки, отражающими как пользу, так и вред для здоровья [39]. Авторы должны привести данные о разработке и утверждении этих инструментов, и о чувствительности при выявлении изменений, а также указать, допустимо ли использование промежуточных значений по шкале, т.е. являются ли полученные показатели дискретными или непрерывными переменными.

Если вред для здоровья является основным или дополнительным критерием оценки в испытании, авторы должны представить план проведения формального статистического анализа и свои выводы. Необходимо отдельно указывать результаты заранее запланированного статистического анализа и анализ после завершения испытания [40], а также описывать распространенные ограничения исследования: низкую мощность для редких нежелательных явлений, корректировку по множественным и составным критериям оценки, обратный анализ средних величин (например, если лабораторные показатели используются как в качестве критериев включения, так и для дальнейшего анализа) и гетерогенность результатов лечения в заранее выделенных подгруппах [41].

Оформление раздела «Результаты. Прохождение участниками этапов исследования»

Рекомендация 6. Для каждой группы описать выбывание участников вследствие вреда для здоровья и результаты назначенного лечения.

Авторы должны указывать причины прекращения приема или уменьшения доз назначенных препаратов, а также выбывания из исследования. Необходимо уделить особое внимание причинам, связанным с вредом для здоровья, и указать другие данные, перечисленные в рекомендации 6. Авторы должны сообщать обо всех смертях в любой из исследуемых групп, даже если смерть не является критерием оценки, и отсутствует ее связь с определенной причиной [42].

В отчетах об РКИ с длительным наблюдением следует сообщать о продолжительности назначенного лечения, времени снижения доз, отмены препаратов или исключения из исследования. Причины исключения в начале и конце исследования могут быть различными; их раздельное описание позволит представить более точную информацию о переносимости вмешательства.

При этом целесообразно использовать кривые Каплана—Майера для времени от начала лечения до прекращения или исключения из исследования, особенно если длительность лечения существенно отличается от продолжительности наблюдения. Такие графики должны отражать межгрупповые различия в частоте нежелательных явлений, позволяю-

щие предположить наличие взаимосвязи между вредом для здоровья и исследуемым вмешательством.

Оформление раздела «Результаты. Число включенных в анализ участников»

Рекомендация 7. Указать знаменатели, используемые при оценке вреда для здоровья.

Существует много способов указать число участников испытания, включенных в анализ вреда для здоровья. Если в РКИ период лечения не совпадает с общим периодом наблюдения, необходимо указывать знаменатели для каждого вида статистического анализа (т.е. число участников и время наблюдения, характеризующие общий эффект назначенного лечения). Такие термины, как «анализ в соответствии с намерением применить вмешательство», «модифицированный анализ в соответствии с намерением применить вмешательство» и «анализ в соответствии с назначенным лечением», могут вводить в заблуждение и служить причиной получения разных результатов, зависящих от выбранного типа анализа. В целом для оценки эффективности вмешательства и его вреда для здоровья предпочтительно использовать анализ в соответствии с намерением применить вмешательство; этот анализ позволяет учитывать, в какую группу был рандомизирован каждый участник испытания. Различия в понимании терминологии, относящейся к этим типам анализа данных, имеют важное значение; поэтому авторы должны указать, какие типы анализа и какие определения они используют.

Более того, авторы должны сообщить о том, различные или одинаковые типы анализа применялись для критериев оценки, связанных с эффективностью и вредом для здоровья.

Оформление раздела «Результаты. Частоты возникновения исходов и вспомогательный анализ вредных событий»

Рекомендация 8. Необходимо представить сведения об абсолютном риске каждого вредного события (с указанием вида нежелательного явления, степени тяжести и серьезности в каждой группе) с использованием адекватных параметров оценки повторных вредных событий, непрерывных и балльных переменных.

Таблица. Наиболее распространенные ошибки при составлении отчетов о вреде для здоровья

1. Использование общих или неточных утверждений, например «в целом переносимость препарата была хорошей» или «переносимость сравниваемого препарата была хуже».
2. Отсутствие данных для каждой отдельно взятой группы.
3. Предоставление общей информации обо всех нежелательных явлениях в каждой группе без описания отдельных нежелательных явлений.
4. Описание общего количества тех или иных нежелательных явлений без уточнения их степени тяжести или серьезности.
5. Предоставление данных только о нежелательных явлениях, встречающихся с определенной частотой (например, более чем у 3 или 10% участников).
6. Сообщение только о тех нежелательных явлениях, частота которых статистически значимо различается в различных группах (например, при $p < 0,05$).
7. Предоставление сведений о центральной тенденции (например, средних значениях или медианах) для непрерывных переменных без указания минимальных и максимальных значений.
8. Сообщение о нежелательных явлениях без учета времени их развития в тех случаях, когда время является важным фактором, характеризующим нежелательное явление.
9. Объединение больных с одним и несколькими нежелательными явлениями.
10. Утверждение о статистической значимости различий без указания точного числа нежелательных явлений.
11. Предоставление информации о вреде для здоровья не во всех группах рандомизированных больных.

Сведения о результатах испытания представляют для каждой исследуемой группы по отдельности. Для каждого вида вредного события необходимо использовать адекватные параметры оценки абсолютного риска (например, частота новых случаев), при необходимости предоставляя дополнительную информацию о степени тяжести явления. О серьезных нежелательных явлениях сообщают отдельно для каждого вида явления. Обращают особое внимание на подачу информации о повторных нежелательных явлениях и времени развития явлений (см. Рекомендацию 5). В случае частых повторных нежелательных явлений целесообразно сообщать как о числе участников, у которых они отмечены, так и о числе явлений в каждой исследуемой группе и их частоте (числе нежелательных явлений за определенный промежуток времени на одного пациента). Иногда для этой цели используют графики, отображающие распределение нежелательных явлений в группах участников, или анализ времени до развития нежелательного явления.

Раздел «Результаты» должен содержать ответы на вопросы, поставленные в разделе «Методы» [43]. Любое отклонение от этого правила требует разъяснений. В случае отсутствия тех или иных нежелательных явлений определенной степени тяжести об этом также необходимо сообщить в разделе «Результаты» [44]. В таблице приведены примеры неправильного представления информации о результатах испытания.

Рекомендация 9. Необходимо описать все виды анализа данных, проводившегося в подгруппах, и сообщить результаты исследовательского анализа вреда для здоровья.

Принципы составления отчета о нежелательных явлениях в различных подгруппах участников аналогичны таковым для отчетов об эффективности. Авторы не должны преувеличивать значения ложноположительных результатов анализа в подгруппах [45]. Следует указать, как, почему и когда был запланирован анализ в подгруппах (до или после проведения испытания). При лицензировании лекарственных средств контролирующими органами все чаще требуют проведения анализа в подгруппах в зависимости от возраста, пола и расы. Однако полученные при этом

результаты редко влияют на критерии оценки эффективности [45, 46]; при оценке вреда для здоровья эти показатели бывают бесполезны и даже вредны, вводя читателя в заблуждение.

Оформление раздела «Обсуждение»

Рекомендация 10. Необходимо привести взвешенное обсуждение данных о пользе и вреде для здоровья, уделив особое внимание ограничениям исследования, применимости данных в общей популяции и информации о вреде для здоровья, полученной из других источников.

Раздел «Обсуждение» в отчете об РКИ обычно имеет наименее четкую структуру; поэтому в нем удобнее всего привести более подробную информацию о вреде для здоровья.

Наряду с подведением итогов РКИ в разделе «Обсуждение» необходимо уделить внимание первоначальным целям испытания и взвешенной оценке пользы и вреда исследуемого вмешательства для здоровья и связанных с этим перспектив. Авторы не должны переоценивать результаты испытания. Пожалуй, самой важной частью этого раздела является описание ограничений испытания. К наиболее распространенным ограничениям исследований, в которых производится оценка вреда для здоровья, относятся недостаточно убедительные результаты, недостаточная мощность, множественность сравнений, проведение анализа после окончания исследования и слишком короткий срок вмешательства, особенно при лечении хронических заболеваний. При оценке вреда для здоровья исследователи часто сталкиваются с проблемой применимости полученных данных в общей популяции. Частота и степень тяжести нежелательных явлений могут зависеть от лечебного учреждения и участников. В клинические испытания нередко включают пациентов с исследуемым заболеванием и отсутствием каких-либо сопутствующих болезней. Однако после лицензирования большинство вмешательств будут применяться у лиц, страдающих несколькими сопутствующими заболеваниями и принимающих различные лекарственные препараты, токсические эффекты которых могут складываться или потенцировать друг друга.

В разделе «Обсуждение» также следует оценить современные данные о пользе и вреде данного вмешательства для здоровья. По возможности авторы должны учитывать ранее полученные данные о вреде для здоровья [47]. При невозможности привести систематический обзор результатов предшествующих исследований, посвященных изучению вреда для здоровья, авторы должны сообщить об этом, чтобы, возможно, инициировать дальнейшие исследования в этом направлении. Результаты испытания должны быть сопоставлены с данными других источников, в том числе с результатами обсервационных исследований по материалам автоматизированных баз данных, исследований типа случай—контроль и данными, полученными при изучении отдельных случаев.

Объем отчета

Совершенствование отчетности о вреде для здоровья не обязательно приведет к увеличению объе-

мов рукописей. Использование стандартных определений с соответствующими ссылками в разделе «Методы» может даже сэкономить место. Основные результаты исследования вреда для здоровья можно представить в виде таблиц. С помощью графиков можно отразить связь критериев оценки со временем или повторяющийся характер нежелательных явлений. И, наконец, использование адекватной структуры изложения материала позволит сократить раздел «Обсуждение» [48].

Иногда исследователи сообщают о нежелательных явлениях в отдельной статье. Такой подход лишает как автора, так и читателя возможности оценить баланс между пользой вмешательства и вредом для здоровья. Поэтому в одной рукописи должны содержаться отчеты о вреде и пользе для здоровья. Дополнительную информацию об испытании авторы и редакторы должны публиковать в Интернете. Так, в электронном виде можно представлять иллюстрации к отдельным клиническим случаям [49].

Иногда отчеты о результатах РКИ могут включать краткие описания клинических случаев, например при развитии тяжелых, серьезных и ранее не упоминавшихся нежелательных явлений. Более подробные описания требуют отдельной статьи. В отчете об РКИ для характеристики необычного нежелательного явления может быть достаточно одного предложения, в котором будет указан вид нежелательного явления, время его возникновения, особенности больного, лечение и исход нежелательного явления.

Выводы

Настоящее дополнение к основному заявлению CONSORT находится в процессе доработки.

Мы предлагаем читателям публиковать свои комментарии, замечания и предложения на сайте www.consort-statement.org. Мы также надеемся, что наше начинание по улучшению качества отчетности о вреде для здоровья в РКИ будет поддержано журналами и издательскими группами. Мы предлагаем журналам, одобряющим стандарты CONSORT, включить ссылки на этот документ в раздел инструкций для авторов. Составление отчетов о вреде для здоровья в соответствии с данными стандартами будет способствовать получению читателями более полной информации о вреде для здоровья в результате лечебных вмешательств.

Сообщение о возможном конфликте интересов: Доктор О'Нейл является служащим U.S. Food and Drug Administration. В данной статье представлена точка зрения автора, которая не обязательно представляет точку зрения U.S. Food and Drug Administration.

Возможные финансовые конфликты интересов: не сообщается.

Спонсоры: Встреча в Монтебелло, провинция Квебек, Канада, проходила при финансовой поддержке Abbott Laboratories, Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, Health Canada, *The Lancet*, and Merck and Co., Inc. Финансовую поддержку работе доктора Altman оказывает Cancer Research UK.

Литература

1. *Cuervo L.G., Clarke M.* Balancing benefits and harms in health care [Editorial]. *BMJ* 2002;7:65–6.
2. *Altman D.C., Schulz K.F., Moher D., Egger M., Davidoff F., Elbourne D. et al.* The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134:663–94.
3. *Moher D., Schulz K.F., Altman D.* The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001;285:1987–91.
4. *Stephens M.D., Talbot J.C., Routledge P.A.* The Detection of New Adverse Reactions. 4th ed.: Macmillan Reference 1998.
5. *Edwards I.R., Aronson J.K.* Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255–9.
6. *Ioannidis J.F., Contopoulos-Ioannidis D.C.* Reporting of safety data from randomized trials (Letter). *Lancet* 1998 352:1752–3.
7. *Ioannidis J.P., Lau J.* Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001;285:437–43.
8. *Gotzsche P.C.* Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Control Clin Trials* 1999;10:31–56.
9. *Loke Y.K., Derry S.* Reporting of adverse drug reactions in randomised controlled trials—a systematic survey. *BMC Clin Pharmacol* 2001;1:3.
10. *Edwards J.E., McQuay H.J., Moore R.A., Collins S.L.* Reporting of adverse effects in clinical trials should be improved: lessons from acute postoperative pain. *Pain Symptom Manage* 1999;18:427–37.
11. *Hayashi K., Walker A.M.* Japanese and American reports of randomized trials: differences in the reporting of adverse effects. *Control Clin Trials* 1996;17:99–110.
12. *Papanikolaou P.N., Churchill R., Wahlbeck K., Ioannidis J.P.* Safety reporting in randomized trials of mental health interventions. *Am J Psychiat* 2004;161: 1692–7.
13. *Martin R.C. 2nd, Brennan M.F., Jaques D.P.* Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002;235:803–13.
14. *Ioannidis J.P., Chew P., Lau J.* Standardized retrieval of side effects data for meta-analysis of safety outcomes. A feasibility study in acute sinusitis. *J Clin Epidemiol* 2002;55:619–26.
15. *Ioannidis J.P., Lau J.* Improving safety reporting from randomised trials. *Drug Saf* 2002;25:77–84.
16. *Mucklow J.C.* Reporting drug safety in clinical trials: getting the emphasis right. *Lancet* 2001;357:1384.
17. *Lesko S.M., Mitchell A.A.* An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995;273:929–33.
18. *Castle W., Fuller R., Hall J., Palmer J.* Seventeen nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993;306:1034–7.
19. *Derry S., Kong Loke Y., Aronson J.K.* Incomplete evidence: the inadequacy of databases in tracing published adverse drug reactions in clinical trials. *BMC Med Res Methodol* 2001;1:7.
20. *Myers M.G., Cairns J.A., Singer J.* The consent form as a possible cause of side effects. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:250–3.
21. *Rochon P.A., Binns M.A., Litner J.A., Litner G.M., Fischbach M.S., Eisenberg D., et al.* Are randomized control trial outcomes influenced by the inclusion of a placebo group? A systematic review of nonsteroidal antiinflammatory drug trials for arthritis treatment. *J Clin Epidemiol* 1999;52:113–22.
22. *Peloso P.M., Wright J.G., Bombardier C.* A critical appraisal of toxicity indexes in rheumatology. *J Rheumatol* 1995;22:989–94.
23. *Marshall M., Lockwood A., Bradley C., Adams C., Joy C., Fenton M.* Unpublished rating scales: a major source of bias in randomised controlled trials of treatments for schizophrenia. *Br J Psychiat* 2000;176:249–52.
24. *Vitiello B., Riddle M.A., Greenhill L.L., March J.S., Levine J., Schachar R.J. et al.* How can we improve the assessment of safety in child and adolescent psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 2003;42:634–41.
25. *Bonhoeffer J., Kohl K., Chen R., Duclos P., Heijbel H., Heining U. et al.* The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized, case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine* 2002;21:298–302.
26. *Woodworth T.G., Furst D.E., Strand V., Kempni J., Fenner H., Lau C.S. et al.* Standardizing assessment of adverse effects in rheumatology clinical trials. Status of OMERACT Toxicity Working Group March 2000: towards a common understanding of comparative toxicity/safety profiles for antirheumatic therapies. *J Rheumatol* 2001;28:1163–9.
27. *Trotti A., Bentzen S.M.* The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials [Editorial]. *J Clin Oncol* 2004;22:19–22.
28. *Kohl K.S., Bonhoeffer J., Chen R., Duclos P., Heijbel H., Heining U. et al.* The Brighton Collaboration: enhancing comparability of vaccine safety data. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 2003; 12:335–40.
29. *Division of AIDS.* Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences. Rockville, MD: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 1992.
30. *Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A.* Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207–14.
31. *Common Toxicity Criteria, version 2.* Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1999.
32. *Corso D.M., Pucino F., DeLeo J.M., Calis K.A., Gallelli J.F.* Development of a questionnaire for detecting potential adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 1992;26:890–6.
33. *Wallin J., Sjoval J.* Detection of adverse drug reactions in a clinical trial using two types of questioning. *Gin Ther* 1981;3:450–2.
34. *Gotzsche P.C.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2000;320:1058–61.
35. *Roehrborn C.G.* Reporting of acute urinary retention in BPH treatment trials: importance of patient follow-up after discontinuation and case definitions. *Urology* 2002;59:811–5.
36. *Wahlbeck K., Tuunainen A., Ahokas A., Leucht S.* Dropout rates in randomised antipsychotic drug trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155:230–3.
37. *Whitehead J.* On being the statistician on a Data and Safety Monitoring Board. *Stat Med* 1999;18:3425–34.
38. *Thall P.F., Cheng S.C.* Optimal two-stage designs for clinical trials based on safety and efficacy. *Stat Med* 2001;20:1023–32.
39. *Sanders C., Egger M., Donovan J., Tallon D., Frankel S.* Reporting on quality of life in randomised controlled trials: bibliographic study. *BMJ* 1998;317: 1191–4.
40. *Smith A.* Report of the Statisticians in the Pharmaceutical Industry Working Party 1980.
41. *Chuang-Stein C.* Laboratory data in clinical trials: a statistician's perspective. *Control Clin Trials* 1998;19:167–77.
42. *Cato A.* Premarketing adverse drug experiences: data management procedures. Unexpected death occurring early in clinical trials. *Drug Inf J* 1987;21:3–7.
43. *Chan A.W., Hrobjartsson A., Haahr M.T., Gotzsche P.C., Altman D.G.* Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457–65.
44. *Jovanovic B.D., Zelenki R.J.* Safety evaluation and confidence intervals when the number of observed events is small or zero. *Ann Emerg Med* 1997;30:301–6.
45. *Oxman A.D., Guyatt G.H.* A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992; 116:78–84.
46. *Yusuf S., Wittes J., Probstfield J., Tyroler H.A.* Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991;266:93–8.
47. *Clarke M., Alderson P., Chalmers I.* Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals. *JAMA* 2002;287:2799–801.
48. *Docherty M., Smith R.* The case for structuring the discussion of scientific papers [Editorial]. *BMJ* 1999;318:1224–5.
49. *O'Neill R.T.* Regulatory perspectives on data monitoring. *Stat Med* 2002; 21:2831–42.