

**Систематическая ошибка.
Оценка риска систематической ошибки в
рандомизированном контролируемом клиническом исследовании**

Горбатенко В.С

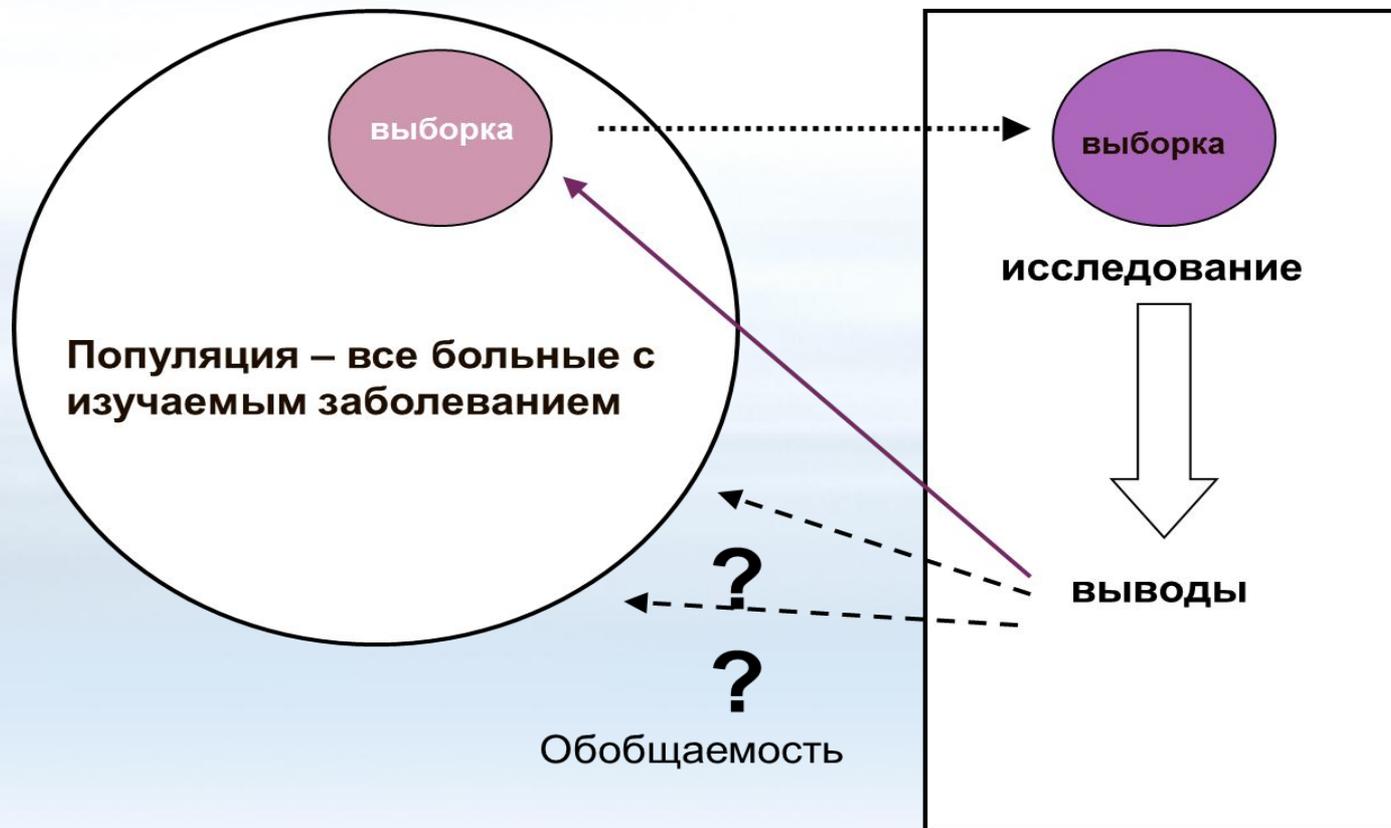
к.м.н. доцент кафедры клинической фармакологии ВолгГМУ

Два вопроса после прочтения статьи

- ◆ Могу ли я доверять выводам и результатам полученным в публикации?
- ◆ Могу ли я применить эти данные в своей практике и помочь своим пациентам?

Выбор больных

- ◆ Критерии включения в исследование
- ◆ Критерии исключения из исследования
- ◆ Информированное согласие на участие в исследовании



Внешняя валидность и случайные ошибки

- ◆ Случайная ошибка (random error) исследования – это исключительно случайное расхождение между результатами измерения, какого-либо явления в конкретном выборочном исследовании и истинной величиной этого явления. Случайная ошибка в отдельном исследовании может отклонить результат от истины с одинаковой вероятностью в сторону заниженной или завышенной оценки. В отличие от случайной ошибки, систематическая ошибка (см. следующий раздел) смещает результат исследования обязательно либо в одну, либо другую сторону от истинного значения.
- ◆ Если бы существовали только случайные ошибки, то, несмотря на возможное различие результатов, полученных на небольших выборках, среднее значение серии исследований достаточно надежно соответствовало бы истинному значению измеряемого явления
- ◆ В более масштабных исследованиях возможно погашение случайных ошибок, и его результат приближаются к наиболее оптимальному

Предотвращение случайных ошибок

- ◆ Основной способ уменьшения случайной ошибки – составление репрезентативной выборки, как по объему, так и по признакам популяции. Полностью исключить случайную ошибку невозможно, но следует ее минимизировать, тщательно продумывая всю организацию предстоящего исследования, не изменяя «на ходу», установленные правила его проведения.

Могу ли я доверять выводам и результатам полученным в публикации?

- ◆ Систематическая ошибка, или смещение (systematic error, bias) – это непреднамеренное, но регулярное, неслучайное, однонаправленное отклонение результатов измерения от истинного значения.

Исследуемая популяция

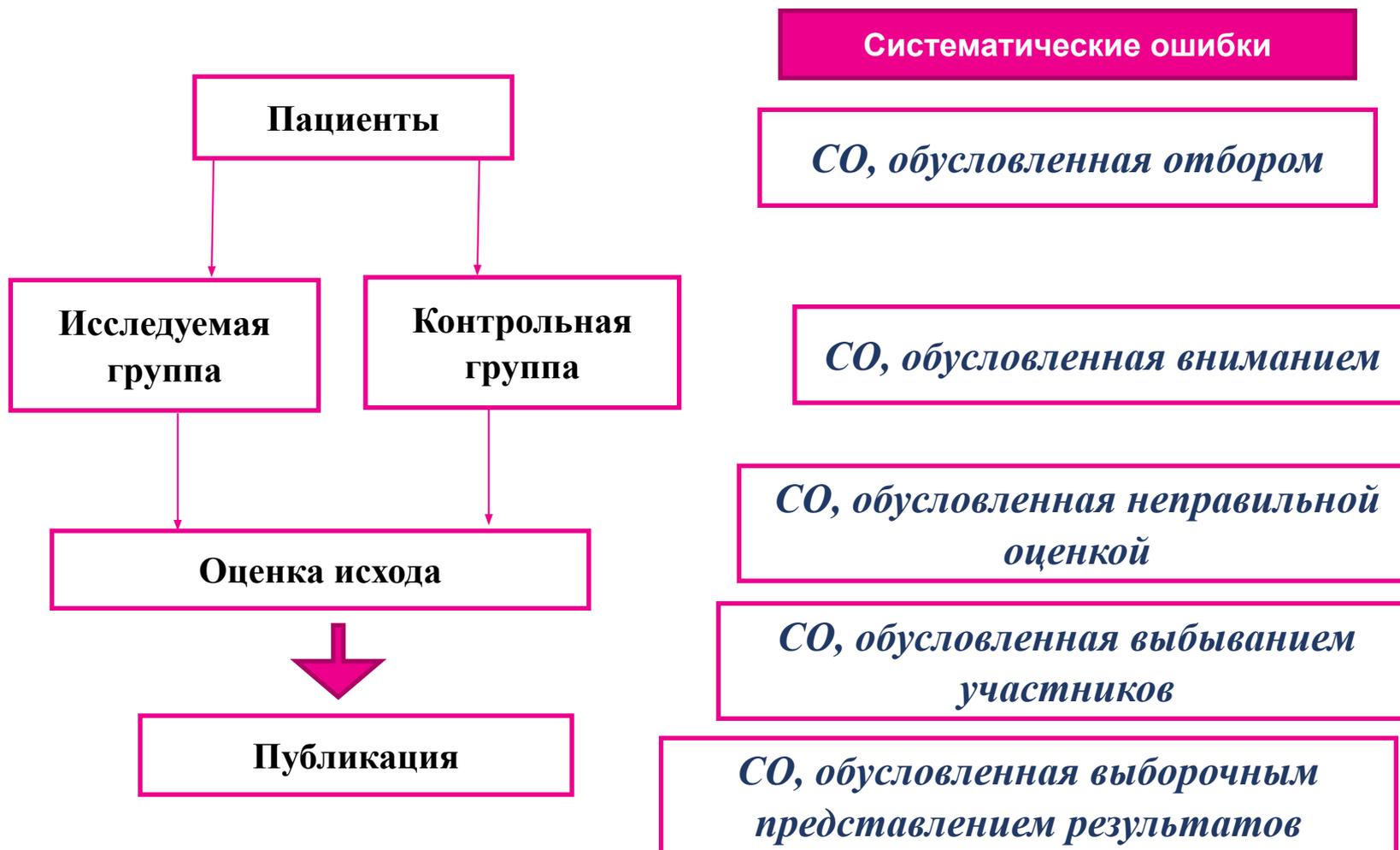
Истинное
значение
измеряемого
явления

Смещенный
результат
выборочного
исследования

Виды систематических ошибок (СО) в РКИ

- ◆ смещение, обусловленное отбором (selection bias)
- ◆ смещение, обусловленное вниманием (performance bias)
- ◆ смещение, обусловленное неправильной оценкой (detection bias)
- ◆ смещение, обусловленное выбыванием участников (attrition bias)
- ◆ смещение, обусловленное выборочным представлением результатов (reporting bias)
- ◆ Смещение, обусловленное влиянием вмешивающихся факторов и модификатов эффекта (Confounding bias vs Effect modification)

Возникновение систематической ошибки в исследовании



Смещение, обусловленное отбором

Участники включаются или не включаются в исследование на основании характеристик, связанных с фактором риска:

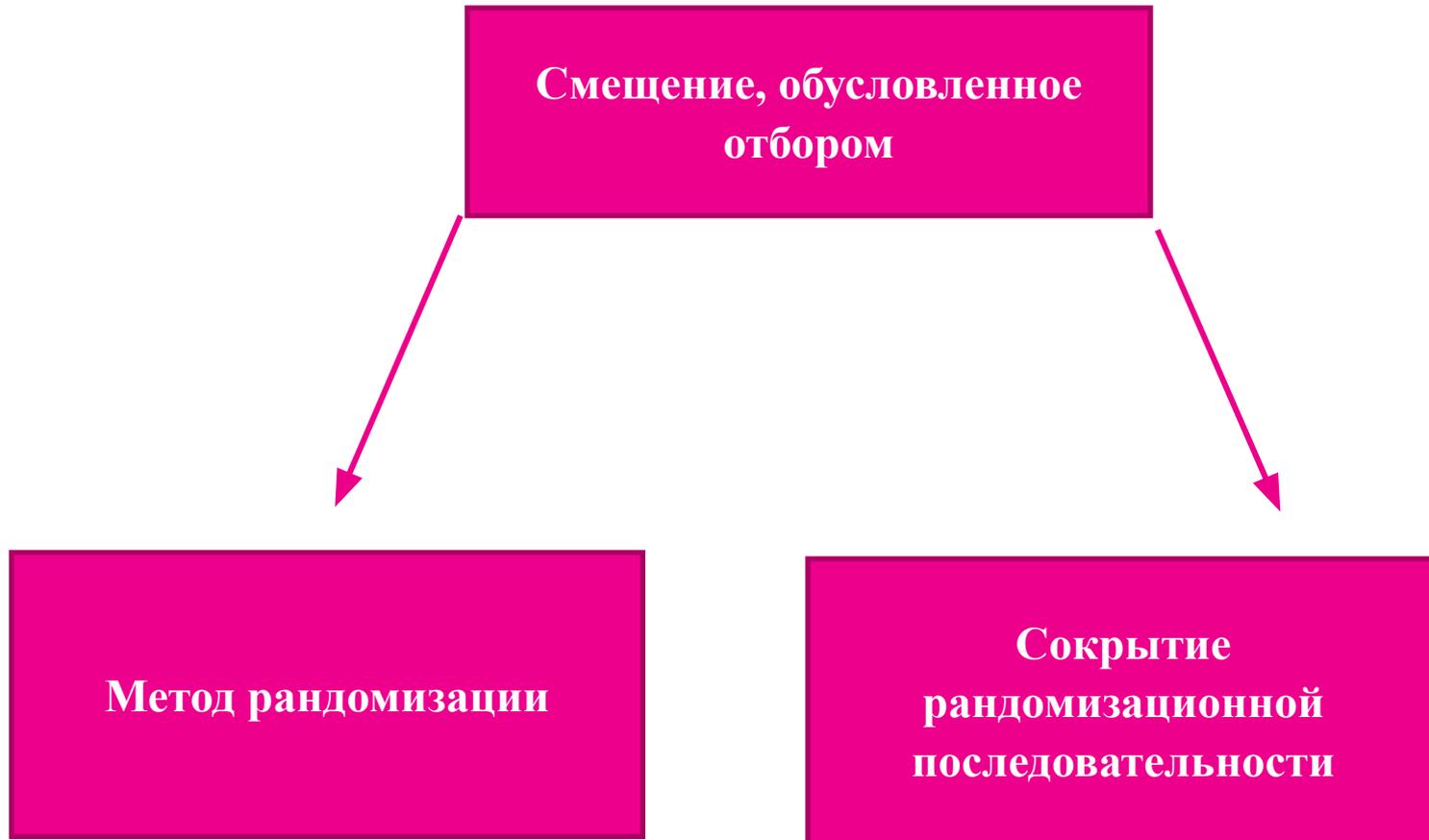
- ◆ *Не включаются пациенты оперированные экстренно*
- ◆ *Не включаются пожилые пациенты (проблемы согласия)*

Смещение, обусловленное отбором подразумевает отличие пациентов в выборке от пациентов целевой популяции.

Худшим примером такой СО является использование разных принципов отбора для пациентов исследуемой и контрольной группы.

Качественно проведенная рандомизация и сокрытие рандомизации предотвращают появление такого вида СО. Однако такой вид СО достаточно часто встречается в наблюдательных исследованиях.

Смещение, обусловленное отбором



Метод рандомизации

Низкий риск	Высокий риск
таблицы случайных чисел	даты рождения или даты включения в испытание или номера медицинской карты
случайной последовательности чисел, генерируемой компьютером	мнения клинического врача
тасования карт или конвертов	предпочтения пациента
выбрасывания жребия или монеты	результатов лабораторных и других тестов
бросания игральных костей	доступности медицинского воздействия
принцип минимизации	

Метод рандомизации

Неопределенный риск выставляется в следующих ситуациях

- ◆ Рандомизация заявлена, нет описания процесса
- ◆ Недостаточно полное описание процесса

Заявлена блоковая рандомизация, однако нет данных как проводился выбор блока (таблица случайных чисел, компьютерная рандомизация)

Соккрытие рандомизационной последовательности

Низкий риск	Высокий риск
централизованное распределение (по телефону, через интернет или выполняемое независимой исследовательской организацией)	общедоступную рандомизационную последовательность (например, легкодоступный список случайных чисел);
идентичные контейнеры для всех сравниваемых веществ	непрономерованные, незапечатанные или прозрачные конверты;
запечатанные конверты	другой метод, который с очевидностью не позволяет скрыть последовательность распределения

Смещение, обусловленное вниманием

- ◆ Данная систематическая ошибка возникает в связи с повышенным вниманием к исследуемой группе по сравнению с контрольной.
- ◆ Механизм возникновения данной СО связан с Хотторнским эффектом.
- ◆ Пациенты из экспериментальной группы и лечащий персонал знают, и в связи с этим меняют свое поведение. Врачи чаще осматривают пациентов и уделяют больше внимания на визитах. Пациенты обращают внимания на самые незначительные изменения в своем состоянии.

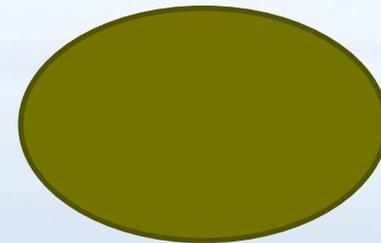
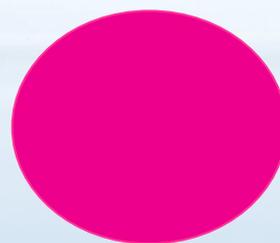
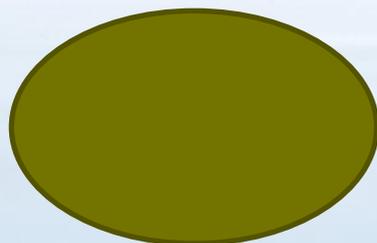
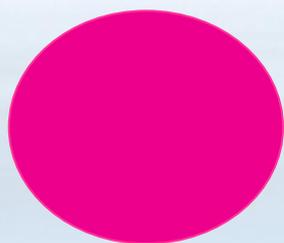
Кого ослепляют?

В публикации отсутствуют четко сформулированное описание ослепления пациентов, персонала, лиц оценивающих исходы

Вероятное ослепление	Вероятно ослепление отсутствует
Плацебо-контролируемое исследование	Активный контроль сравнение двух препаратов. Нет указания на то, что пациент получает 2 препарата. No mention double dummy.
Активный контроль сравнение двух препаратов. Пациент получает сразу два препарата одновременно. Double dummy design.	Исследование нелекарственных методов лечения

Ослепление с помощью плацебо (double dummy)

Основная группа	Группа контроля
Пациент получает таблетку тофацитиниба + плацебо в форме метотрексата	Пациент получает таблетку метотрексата + плацебо в форме тофацитиниба
Таблетки приходят централизованно в контейнерах (таблетницах) персонально для каждого пациента	



**Тофацитиниб + плацебо в форме
Метотрексата**

**Плацебо в форме + Метотрексат
тофацитиниба**

Виды ослепления

Кто знает о лечении	Пациент	Врач	Статистика
Открытое	Да	Да	Да
Простой слепой дизайн	Нет	Да	Да
Двойной слепой дизайн	Нет	Нет	Да
Тройной слепой дизайн	Нет	Нет	Нет

Смещение, обусловленное неправильной оценкой

❑ Кто оценивает исход?

Пациент

Медик

Другие лица

❑ Есть ли ослепление при оценке исхода?

❑ Процедура ослепления эффективна?

❑ Сам исход является объективным или субъективным?

Смещение, обусловленное неправильной оценкой

Низкий риск	Высокий риск
Ослепление было заявлено, нет оснований предполагать, что оно могло быть нарушено	Отсутствие ослепления, исход субъективный
Отсутствие ослепление не могло повлиять на оценку исхода (изучаемый исход объективный)	ослепление» было заявлено, но есть основания предполагать, что оно могло быть нарушено (например, исследователи не предупредили пациентов, знающих о проводимом им вмешательстве, о неразглашении этой информации лицам, оценивающим эффект; лечение и оценка эффекта проводились одним и тем же врачом, который мог догадаться о производимом пациенту вмешательстве в процессе лечения

Смещение, обусловленное неправильной оценкой

Example

Research

Open Access

High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]

- ▶ *Assessment of the principal outcomes and repeated measurements **was not blinded.***
- ▶ *Outcomes consisted of:*
 - ▶ *Therapy failure*
 - ▶ *Mortality*

Смещение, обусловленное неправильной оценкой



PubMed
Central

Sponsored document from
Lancet

Published as: *Lancet*. 2011 June 30; 378(9785): 49–55.

Smoking cessation support delivered via mobile phone text messaging (txt2stop): a single-blind, randomised trial

Caroline Free^{a,*}, Rosemary Knight^a, Steven Robertson^a, Robyn Whittaker^b, Phil Edwards^a, Weiwei Zhou^a, Anthony Rodgers^c, John Cairns^a, Michael G Kenward^a, and Ian Roberts^a

Randomisation and masking

We randomised participants using an independent telephone randomisation system that included a minimisation algorithm balancing for sex (male, female), age (16–18 years, 19–34 years, and >34 years), educational level (to age ≤ 16 years, >16 years), and Fagerstrom score for nicotine addiction (≤ 5 , >5). The system automatically generated intervention or control group texts according to the allocation. Researchers who gathered data and undertook laboratory analyses were masked to treatment allocation.

Outcomes

Self-reporting continuous abstinence at 6 months

Biochemically verified continuous abstinence at 6 months

Смещение, обусловленное выбыванием участников

- ◆ Сколько пропусков данных об исходах в каждой группе?
- ◆ Какие причины выбывания пациентов из исследования в каждой группе?
- ◆ Как восполнялась потеря данных?

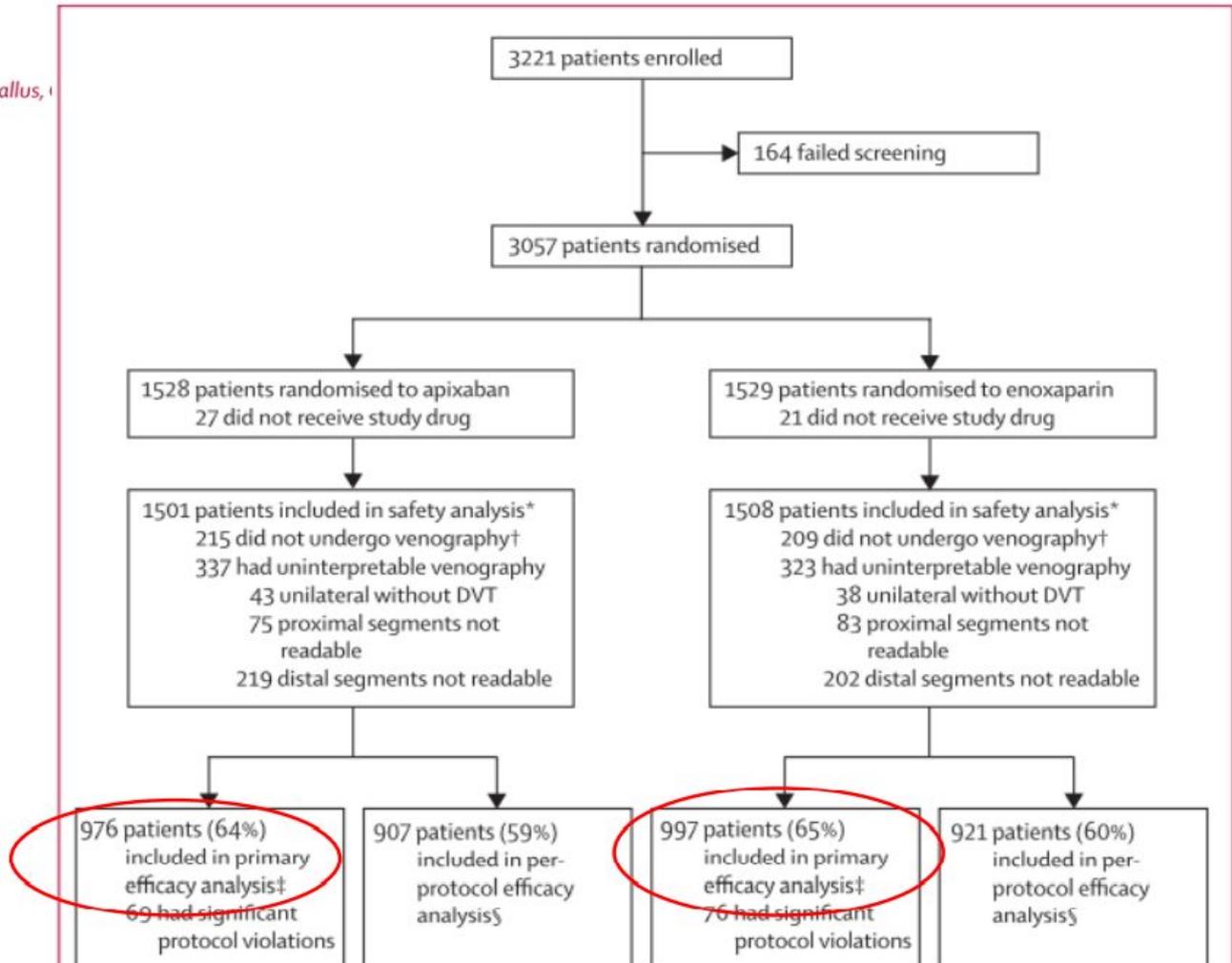
Смещение, обусловленное выбыванием участников

Низкий риск	Высокий риск
Отсутствуют потерянные данные	доля пропусков в данных об исходах составляет более 20%;
Возникновение пропусков в данных об исходах скорее всего не связано с эффектом вмешательства	доля пропусков в данных об исходах не превышает 20%, но был использован неадекватный метод восстановления пропущенных данных
Доля пропусков в данных об исходах не превышает 20%, и при этом пропуски равномерно распределены между группами сравнения	пропуски в данных об исходах скорее всего связаны с эффектом вмешательства, которое привело к неравномерному распределению пропусков данных
Адекватный метод восстановления пропущенных данных (использование информации, полученной при последнем визите пациента)	

Смещение, обусловленное выбыванием участников

Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial

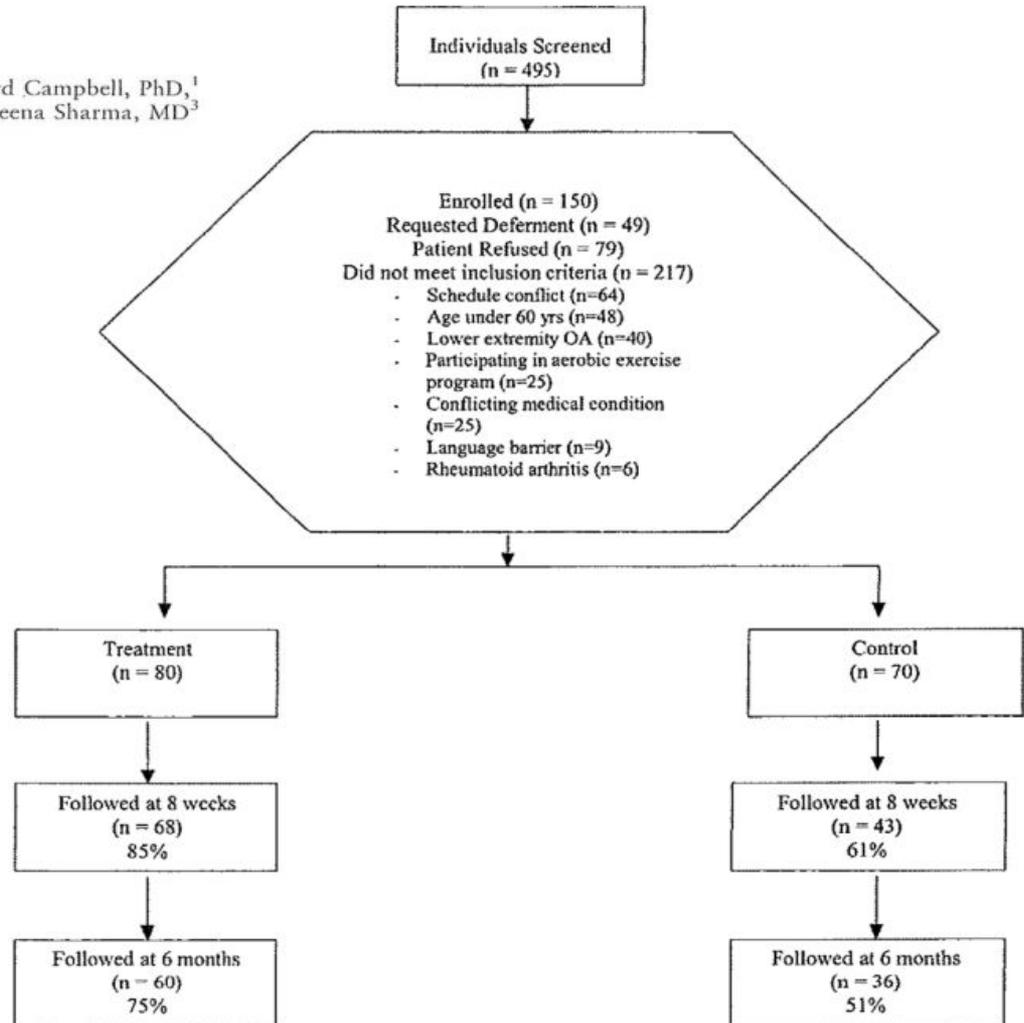
Michael Rud Lassen, Gary E Raskob, Alexander Gallus, et al.



Смещение, обусловленное выбыванием участников

Impact of the Fit and Strong Intervention on Older Adults With Osteoarthritis

Susan L. Hughes, DSW,¹ Rachel B. Seymour, MS,¹ Richard Campbell, PhD,¹
Naomi Pollak, MS, PT,¹ Gail Huber, MHPE, PT,² and Leena Sharma, MD³



Смещение, обусловленное выборочным представлением результатов

Низкий риск

есть информация о том, какие исходы были запланированы для изучения в исследовании (например, в протоколе исследования, в регистрах клинических исследований, в предварительных публикациях и т. п.), и результаты по всем заявленным исходам были представлены в отчетах об исследовании

нет информации о том, какие исходы были запланированы для изучения в исследовании, но в отчетах об исследовании ясно указано, что были приведены результаты по всем заявленным в протоколе исходам

Высокий риск

представлены результаты дополнительных основных исходов, которые не были заявлены до начала исследования (исключая случаи, когда их включение в исследование было обоснованным, например при появлении непредвиденного побочного эффекта);

результаты по основным исходам получены на основании незаявленных методов измерения и анализа данных (например, на основании лишь части оценочной шкалы и т. п.);

представлены результаты не по всем основным исходам заявленным до начала исследования

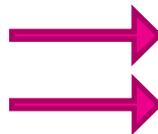
Смещение, обусловленное влиянием вмешивающихся факторов

Другие возможные источники систематических ошибок, например:

- ◆ конфликт интересов
- ◆ сложный дизайн исследования (более двух групп сравнения, перекрестный план, последовательный план и т. д.);
- ◆ отклонение от протокола исследования, противоречащее стандартам надлежащей клинической практики (GCP – good clinical practice);
- ◆ недостаточная длительность исследования для оценки заявленных в протоколе клинических исходов;
- ◆ малый размер выборки (менее 20 наблюдений хотя бы в одной из групп).

Инструменты для контроля систематических ошибок

СО, обусловленная отбором



Рандомизация

Соккрытие рандомизации

СО, обусловленная вниманием



Ослепление участников и персонала

СО, обусловленная неправильной оценкой



Ослепление лиц, оценивающих вмешательство

СО, обусловленная выбыванием участников



Оценка полноты данных об исходах

СО, обусловленная выборочным представлением результатов



Соответствие заявленным данным в протоколе

СО, обусловленная влиянием вмешивающихся факторов



Другие источники СО

Валидированный опросник Cochrane

Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях

О. Ю. Реброва^{1,2}, В. К. Федяева², Г. Р. Хачатрян²

¹ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

В публикации представлены перевод на русский язык вопросника Кокрановского сотрудничества для оценки риска основных систематических ошибок (смещений) в рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ), результаты его адаптации и валидизации. В качестве обязательного аспекта дополнительно предлагается рассматривать риск, связанный с конфликтом интересов. Модифицировано правило определения общего (итогового) риска систематических смещений в РКИ. Выполнена валидизация вопросника двумя экспертами по 20 РКИ, согласие оказалось хорошим: Каппа = 0,785, 95% ДИ (0,503; 1,000).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рандомизированные контролируемые испытания, систематические ошибки, вопросник, Кокрановское сотрудничество, валидизация, адаптация.

Adaptation and Validation of the Cochrane Questionnaire to Assess Risks of Bias in Randomized Controlled Trials

O. Yu. Rebrova^{1,2}, V. K. Fedyeva², G. R. Khachatryan²

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNRMU), Moscow, Russia

² The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia,

The questionnaire of the Cochrane Collaboration developed to assess risks of the main bias in randomized controlled trials (RCT) was translated into Russian. It was also adapted and validated. We proposed to consider the risk of the conflict of interests as a mandatory part of the questionnaire. Also we slightly modified the rule to determine the total risk of bias in RCTs. Validation of the questionnaire accomplished by two experts on 20 RCTs demonstrated good agreement: Kappa = 0.785, 95% CI (0.503; 1.000).

KEYWORDS: randomized controlled trials, bias, questionnaire, Cochrane collaboration, validation, adaptation.

Оценка риска систематической ошибки в РКИ тофацитиниба

Tofacitinib withdrawal and re-treatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomised controlled trial

R. Bissonnette,¹ L. Iversen,² H. Sofen,³ C.E.M. Griffiths,⁴ P. Foley,⁵ R. Romiti,⁶
M. Bachinsky,⁷ S.T. Rottinghaus,⁷ H. Tan,⁷ J. Proulx,⁷ H. Valdez,⁸ P. Gupta,⁷ L. Mallbris,⁹
R. Wolk⁷

¹Innovaderm Research, Montreal, QC, Canada; ²Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ³UCLA School of Medicine, Department of Medicine/Dermatology, Los Angeles, California; ⁴Salford Royal Hospital, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; ⁵The University of Melbourne, Skin and Cancer Foundation Inc, Carlton, Australia; ⁶Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁷Pfizer Inc, Groton, Connecticut; ⁸Pfizer Inc, New York, New York; ⁹Pfizer Inc, Collegeville, Pennsylvania

Corresponding author: R. Bissonnette, 1851 Sherbrooke East, suite 502, Montreal, QC, Canada, H2K 4L5. E-mail: rbissonnette@innovaderm.ca

Tel: 514-521-4285; Fax: 514-521-4175

Метод рандомизация и сокрытие последовательности

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. Данная работа представляет собой рандомизированное двойное слепое исследование 3 фазы с отменой и повторным назначением активного лечения. Исследование было разделено на 3 последовательных части: этапа индукции тофацитинибом (1 этап), «период отмены» (2 этап), «период отмены» (3 этап). На этапе индукции все в разных дозировках. Рандомизация была в двух схем в течение 24 недель тофацитинибом в дозе 10 мг 2 раза в день. Пациенты продолжали участие в исследовании на конце периода индукции 75% улучшение и «0» и «1», что соответствует чистой или отвечающие этим двум критериям, не принимавшие участие в исследовании на втором этапе рандомизация была произведена таким образом, что 25% продолжали принимать лечение ещё 16 недель, а оставшаяся половина пациентов обеих групп будет сохранять полученной после курса на этапе индукции. На третьем этапе, всем пациентам, принимавшим плацебо снова назначали тофацитиниб в тех же дозировках, что и на этапе индукции. Больные, получавшие тофацитиниб на 2 этапе продолжали его прием в той же дозе на 3 этапе.

Пациенты, медицинский персонал, представители компании спонсора и лица, оценивающие эффект вмешательств были «ослеплены» от момента рандомизации и до момента разблокировки базы данных. Рандомизация осуществлена с помощью последовательности случайных чисел, сгенерированной компьютером, а распределение осуществлялось с помощью интернет-системы. В рамках данного исследования все принимаемые препараты были идентичны по внешнему виду и вкусу.

Первичные конечные точки по эффективности оценивались на 2 этапе (период отмены) и на 3 этапе (повторное активное лечение). В период отмены

Patients, investigational site staff, the Pfizer study team and data analysts were blinded to treatment from the time of randomisation until database lock. A computer-generated central randomisation schema was implemented in an automated web/telephone system. Randomisation data were strictly controlled throughout and were accessible only to pharmacokinetic analytical personnel since plasma specimens from patients randomised to placebo were not routinely analysed. Treatment identification was concealed by use of study drugs (tablets) that were identical in labelling, packaging, appearance and odour.

Ослепление в рамках исследования

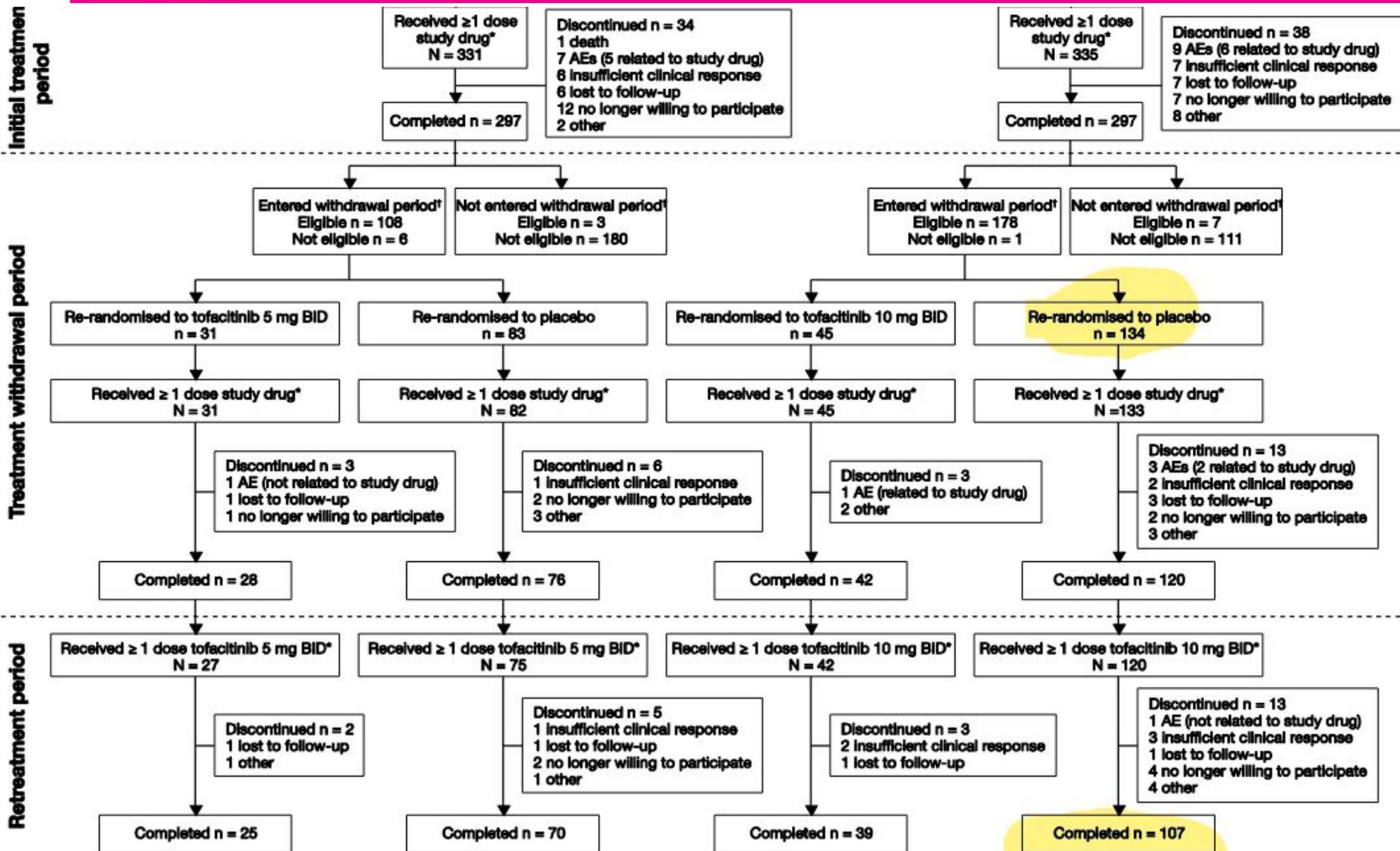
Patients, investigational site staff, the Pfizer study team and data analysts were blinded to treatment from the time of randomisation until database lock. A computer-generated central randomisation schema was implemented in an automated web/telephone system. Randomisation data were strictly controlled throughout and were accessible only to

втором этапе рандомизация была произведена повторно в соотношении 3:1 таким образом, что 25% продолжали принимать их прошлую дозу тофацитиниба в течение ещё 16 недель, а оставшаяся большая часть пациентов получала плацебо дважды в день в течение 16 недель. Исследователи оценивали, как долго у пациентов обеих групп будет сохраняться положительная динамика показателей, полученной после курса на этапе индукции. На третьем этапе, всем пациентам, принимавшим плацебо снова назначали тофацитиниб в тех же дозировках, что и на этапе индукции. Больные, получавшие тофацитиниб на 2 этапе продолжали его прием в той же дозе на 3 этапе.

Пациенты, медицинский персонал, представители компании спонсора и лица, оценивающие эффект вмешательств были «ослеплены» от момента рандомизации и до момента разблокировки базы данных. Рандомизация осуществлена с помощью последовательности случайных чисел, сгенерированной компьютером, а распределение осуществлялось с помощью интернет-системы. В рамках данного исследования все принимаемые препараты были идентичны по внешнему виду и вкусу.

Первичные конечные точки по эффективности оценивались на 2 этапе

Выбывание пациентов



Интерпретация результатов

Высокий риск систематической ошибки, хотя бы в одном домене говорит о высоком риске СО во всем исследовании.

Результаты: На этапе индукции 33,5% и 55,2% пациентов достигли PASI 75% и улучшение по шкале PGA, принимавших тофацитиниб 5 мг и 10 мг два раза в день, соответственно. В течение следующих 16 недель эти пациенты участвовали на этапе отмены: 56,2 %, 62,3%, 23,3% и 26,1% удержали значения индекса PASI 75 в группах тофацитиниб 5 мг, тофацитиниб 10 мг, плацебо 5 мг, плацебо 10 мг и сохраняли значение по шкале PGA 49,9%, 63,9%, 22,9% и 18%. На третьем этапе – «повторного активного лечения» оценили насколько у пациентов снова измениться значение PASI75 и PGA.

Обсуждение: Пациенты, получавшие тофацитиниб постоянно, имели более высокие показатели эффективности, чем те кто прерывался на курс плацебо при сравнимых показателях безопасности

Выводы

1. Систематическая ошибка может изменить эффект вмешательства и окажет влияние на итоговые результаты.
2. Кокрановский опросник – это лишь инструмент для оценки риска систематической ошибки. Он используется кокрановским сотрудничеством для оценки РКИ перед включением в мета-анализ.
3. Высокий риск систематической ошибки не означает, что препарат плохой или совсем не работает. Однако, эффективность и безопасность в реальной клинической практике могут быть иными.
4. Перед началом своего исследования стоит ознакомиться с лучшими и худшими практиками в своем направлении и не совершать ошибок.