

Систематический обзор первичных исходов, их оценка в результатах рандомизированных исследований, изучающих лечение преэклампсии

James M.N. Duffy, Martin Hirsch, Chris Gale, Louise Pealing, Anusuya Kawsar, Marian Showell, Paula R. Williamson, Khalid S. Khan, Sue Ziebland, Richard J. McManus

От имени Международного сотрудничества по гармонизации результатов преэклампсии (ИХОП)

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шуртяк

Для оценки итоговой отчетности требуется разработать комплексный метод, оценивающий основные исходы.

Оценить первичные результаты и оценку результатов в исследованиях по преэклампсии.

Поиск проводился в пяти онлайн-базах данных с момента создания до января 2016 года с использованием терминов «преэклампсия» и «рандомизированное контролируемое исследование».

Были включены рандомизированные контролируемые исследования по лечению преэклампсии, опубликованные на любом языке.

Первоначальные результаты и данные отчетности о показателях систематически извлекались и классифицировались.

В целом было изучено 79 рандомизированных исследований, включая данные 31 615 женщин. Из них в 38 (48%) сообщалось о 35 различных первичных результатах; в 28 сообщалось о материнских исходах, в 7 – о неонатальных исходах. В трех рандомизированных исследованиях сообщалось о комплексных результатах, включающих от шести до девяти компонентов исхода. Метод определения и оценки исходов нередко был плохо освещен. Даже когда результаты были согласованы во всех исследованиях, часто описывались различные методы определения или оценки.

В рандомизированных исследованиях, оценивающих вмешательства при преэклампсии, критическая информация, связанная с первичными исходами, включая определение и оценку, регулярно опускается. Разработка набора базовых исходов, установленного для исследований по преэклампсии, поможет при выборе первичных исходов и их оценки.

основные результаты, беременность, новорожденные, предвзятость отчетности, преэклампсия, рандомизированные контролируемые исследования, систематический обзор.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия – мультисистемный синдром, специфичный для беременности, – является частой причиной материнской и неонатальной смертности и заболеваемости [1]. В срочном порядке требуются вмешательства, способные снизить это существенное бремя. Лучший способ установить эффективность и безопасность новых методов лечения – это рандомизированные исследования, однако они настолько же достоверны, насколько достоверны их первичные исходы [2].

В настоящее время нет консенсуса относительно выбора первичных исходов и методов определения или их оценки при исследованиях преэклампсии [3]. Первичный исход должен быть значением наибольшей терапевтической важ-

ности для предполагаемой гипотезы исследования [4]. В отсутствие стандартизированного подхода исследователи могут принимать произвольные решения при выборе нескольких важных исходов [5]. В контексте преэклампсии требование оценки эффективности и безопасности для матери и плода обуславливает дополнительную сложность. Предположение об ошибках в результатах может возникнуть, если отбор проводился ретроспективно на основе статистической значимости результатов [6, 7].

Под влиянием таких факторов, как требование к размеру выборки, затраты и время, исследователям может потребоваться принять прагматические решения и выбрать менее информативные первичные исходы при разработке исследования [8]. Аналогичным образом исследователи могут не иметь возможности выбрать другие подходящие исходы из-за отсутствия объективных определений или проверенных документов. Выбор нескольких первичных исходов может увеличить статистическую эффективность из-за более высокой частоты событий, может помочь избежать необходимости делать произвольный выбор среди нескольких важных исходов и отражать мультисистемный характер преэклампсии [9].

Первым шагом в разработке набора основных исходов для преэклампсии является оценка отчетности проведенных исследований, а именно – их первичных исходов [3].

Цель настоящего исследования заключалась, таким образом, в оценке согласованности первичной отчетности об исходах, включая адекватность информации, относящейся к определению и измерению, среди рандомизированных исследований, оценивающих лечение преэклампсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящий систематический обзор проводился в соответствии с заявлением о проведении систематических обзоров и мета-анализов (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA) [10]. Был разработан протокол, включающий четко определенные цели, критерии отбора исследований, подходы к оценке качества исследования и статистические методы. Обзор был проведен путем поиска в Центральном регистре контролируемых исследований Кокрановского центра (CENTRAL), использования накопительного индекса для литературы по вопросам сестринского дела и смежных болезней (CINHAL), а также MEDLINE, EMBASE и PsycINFO с момента их создания до 31 января 2016 года. Два исследователя (JMND и АК) независимо проверили каждую потенциально релевантную публикацию на основе ее названия и резюме, а затем просматривали полный текст каждого выбранного исследования для оценки приемлемости. Расхождения в мнениях между двумя исследователями были разрешены путем обсуждения.

Исследования, включенные в обзор, были рандомизированными контролируемыми, оценивающими эффективность любого лечения преэклампсии. Были включены исследова-



Рис. 1. Блок-схема, в которой указаны рандомизированные контролируемые исследования, включенные в обзор

ния со смешанными популяциями с преэклампсией и хронической гипертензией и/или гестационной гипертензией. Не было никаких ограничений по языку или дате публикации; два отчета об исследованиях были переведены.

С помощью экспериментальной и стандартизированной формы извлечения данных два исследователя независимо извлекали характеристики исследований, включая участников, вмешательства и исходы. Опять же, расхождения между исследователями были решены путем обсуждения. С авторами исследований, в которых не были четко указаны первичные исходы, не связывались.

Был разработан комплексный перечень основных результатов. Если первичный исход не был указан точно, исход, включенный в расчет силы исследования, извлекался. Первоначально результаты были разделены по двум широким категориям: материнские исходы и исходы для плода/новорожденного. Затем эти результаты были разделены на отдельные области после консультаций с поставщиками медицинских услуг, исследователями и женщинами, перенесшими преэклампсию.

Описательная статистика использовалась для характеристики испытаний, включенных в обзор, сопоставления первичных исходов и методов их определения или оценки в рамках включенных исследований. Эти данные обрабатывались в Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было просмотрено 7093 названий и резюме, а 162 потенциально соответствующих исследования были рассмотрены подробно (рис. 1). Семьдесят девять рандомизированных исследований, в которых были представлены данные о 31 615 женщинах, соответствовали критериям включения. Почти половина этих исследований (38/79, 48%) сообщали о первичных исходах. В общей сложности было зарегистрировано 35 различных исходов, из которых 28 были материнскими, а 7 – неонатальными. После консультации с поставщиками медицинских услуг, исследователями и женщинами, перенесшими преэклампсию, результаты были разделены на 10 областей, включая пять материнских доменов и пять доменов для плода / новорожденных (табл. 1).

Первичные материнские исходы, которые встречались наиболее часто, включали артериальное давление (10/79, 13%), эклампсию (7/79, 9%), материнскую смертность (3/79, 4%) и отек легких (3/79, 4%). Частота сообщений о первичных неонатальных исходах была намного ниже, чем о материнских, например, о неонатальной смертности сообщалось в 2 (3%) исследованиях, о неонатальном респираторном дистресс-синдроме сообщалось в 1 (1%) и неврологическом статусе в 1 (1%) исследовании (см. табл. 1).

В трех (4%) исследованиях сообщалось о комплексных исходах. Количество компонентов варьировало от шести до девяти. Два компонента – материнская смертность и отек легких – были общими для комплексных исходов. Одно исследование включало неонатальные исходы (неонатальный респираторный дистресс-синдром) в комплексных исходах. В каждом из трех исследований компоненты комплексных исходов были одинаковыми в резюме, методах и результатах.

Шесть (8%) исследований сообщали о нескольких первичных исходах. Три (3%) сообщили о более чем одном материнском исходе (диапазон 2–3). В одном (1%) исследовании сообщалось о двух первичных неонатальных исходах. Два (3%) исследования сообщали о материнских и неонатальных исходах (диапазон 2–3).

Также были описаны 34 различных метода определения или оценки (см. табл. 1). Даже когда результаты были последовательно сообщены в ходе рассмотренных исследований, наблюдались различные методы определения или измерения. Например, об артериальном давлении сообщалось следующими тремя способами: систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление и среднее артериальное давление.

ОБСУЖДЕНИЕ

Было обнаружено, что рандомизированные исследования, оценивающие вмешательства при преэклампсии, регулярно упускают информацию относительно первичных исходов. Почти в половине испытаний в обзоре не сообщалось о первичных исходах. Когда первичные исходы были согласованы во всех исследованиях, часто описывались различные методы определения или оценки. Этот вариант означает,

Таблица 1

Методы определения и оценки первичных исходов, описанные в исследованиях по преэклампсии

Продолжение табл. 1

Определение первичного исхода	Количество рандомизированных контролируемых исследований
1 Материнская смертность	
Не определено	3
2 Материнская заболеваемость	
Гипотония: систолическое АД <40 мм рт.ст.	1
Нарушение функции печени: определение ACOG 2013	1
Почечная недостаточность: определение ACOG 2013	1
Тромбоцитопения	
Определение ACOG 2001	1
Не определено	1
Отек легких	
Определение ACOG 2013	1
Не определено	2
Тяжелая преэклампсия	
> 160/110 мм рт.ст. Или протеинурия 5 г/24 ч	1
Неясно (а)	1
Эклампсия	
Наблюдались тонико-клонические судороги	3
Наблюдались судороги	1
Не определено	3
Синдром HELLP	
Тромбоциты <100×10 ⁹ /л, АСТ >70 ЕД/л, АЛТ >70 ЕД/л	1
Не определено	1
Отслойка плаценты: не определено	2
Послеродовое кровотечение: кровопотеря > 1000 мл в течение 24 ч	1
Неврологические симптомы: определение ACOG 2013	1
3 Характеристика родов	
Продолжительность беременности: вмешательства при родах	6
Продолжительность родов	
Вмешательства при родах	1
Неясно (а)	1
Способ родоразрешения: кесарево сечение (да / нет)	1
Показания к родоразрешению: повторяющиеся поздние или сильные переменные децелерации	1
4 Терапевтические вмешательства	
Продолжительность инфузии сульфата магния: неясно (а)	2
Повторные инфузии сульфата магния	
Не определено	1
Неясно (а)	1
Неэффективность лечения: систолическое АД >90 мм рт.ст. после вмешательства	1

5 Материнские биологические показатели	
Артериальное давление	
Систолическое АД	3
Диастолическое АД	3
Среднее АД	2
Неясно (а)	2
Протеинурия: >5 г/24 ч	1
Сердечная функция: сердечный индекс; торакальный электрический биоимпеданс	1
Частота сердечных сокращений: в 1 мин	1
Почечная функция: клиренс креатинина	1
Липиды: MDA-TBARS (нмоль / мл)	1
Антиоксиданты	
Витамин Е (мкмоль / л)	1
Thiol levels (мкмоль / л)	1
Ток крови в маточной артерии: артерия пуповины, индекс пульсации	1
6 Фетальная или неонатальная смертность	
Смерть новорожденного перед выпиской из больницы	1
Перинатальная смертность	1
7 Исходы плода	
Гестационный возраст при рождении: неясен	1
Масса тела при рождении	1
8 Неонатальные исходы	
Респираторный дистресс-синдром: дополнительный кислород > 24 ч и рентгенологические данные	1
9 Исходы в раннем детстве	
Неврологическое развитие: неонатальная неврологическая шкала Prechtl	1
10 Фетальные биологические показатели	
Частота сердечных сокращений плода: неясная (а)	1
Ток крови в артерии пуповины: индекс пульсации артерии пуповины	

Примечание. (а) – Нет меры измерения, определения или инструмента.

что отдельные исследования нельзя сравнивать, противопоставлять и комбинировать, а полезность исследований для информирования в клинической практике ограничена.

Сильные стороны настоящего систематического обзора включают его оригинальность, комплексность стратегии поиска и методологический дизайн. Насколько нам известно, нынешний систематический обзор является первым, который отображает первичные исходы, их средства определения и оценки в исследованиях по преэклампсии.

Чтобы предотвратить предвзятость в процессе обзора, выбор исследований, извлечение и оценка данных проводились независимо двумя исследователями. Для наблюдения за исследованием была создана международная руководящая группа, включая женщин с опытом преэклампсии; их вклад играет важную роль в разработке комплексного набора основных исходов для преэклампсии. Эмпирическая оценка имеет ограничения. Исходы, которые были включены в расчет размера выборки, были рассмотрены в качестве основного исхода для данного обзора. Отсутствие явных первичных исходов во многих исследованиях означало, что результаты, которые не были зарегистрированы как первичные исходы в

отчете об исследовании, в основном не отображались. С авторами исследований, в которых не были четко указаны первичные исходы, не связывались с целью уточнения.

Первичные исходы, особенно в исследованиях ранней фазы, могут быть выбраны для отражения цели вмешательства: например, первичный исход для испытаний гипертензивных препаратов не обязательно должен быть таким же, как и при исследовании судорог. Изучение первичной отчетности об исходах и ее взаимосвязь с другими факторами, включая год публикации, коммерческое финансирование и фактор воздействия на журнал, могут обеспечить дополнительное понимание [11]. Однако в настоящее время нет достоверных инструментов для оценки качества отчетности по результатам, что ограничивает возможность проведения такого анализа.

The Global Pregnancy CoLaboratory – международное сотрудничество с участием ключевых заинтересованных сторон, включая поставщиков медицинских услуг, исследователей и женщин с опытом преэклампсии, опубликовала стратегию стандартизации исследований по преэклампсии, включая стандарты набора данных для исследований [12].

Их работа отражает энтузиазм исследовательского сообщества по преэклампсии для совместной работы над улучшением дизайна исследований и клинической помощи. Следующая задача состоит в том, чтобы решить проблему плохой отчетности о результатах, что приводит к смещению результатов, путем разработки и внедрения набора базовых исходов. Инициатива «Основные результаты в области здоровья женщин и новорожденных» (CROWN) была сформирована для решения проблемы устранения необоснованных вариаций в сборе и представлении результатов [13].

Участвующие журналы нацелены на сокращение количества исследовательских отходов путем содействия последовательной отчетности по основным исходам [14]. Наборы базовых исходов – это минимальные сборники результатов, кото-

рые предварительно измерены стандартизированным образом и последовательно сообщаются в окончательной публикации [15]. Исходы не должны быть обширными, в то же время исследователи могут измерять и оценивать другие исходы.

В идеале первичные исходы должны выбираться из набора базовых исходов. Инициатива The Core Outcome Measures for Efficacy Trials (COMET) посвящена разработке набора базовых исходов группами, включая поставщиков медицинских услуг, исследователей и пациентов. Их разработка обычно включает три этапа: первый – определение потенциальных основных исходов; второй – определение основных исходов с помощью надежных консенсусных методов среди основных заинтересованных сторон; третий – определение того, как следует оценивать основные исходы [8, 15]. Было создано несколько консорциумов для разработки набора базовых исходов по специальности «Акушерство» [16–18].

Была сформирована международная руководящая группа, в том числе из специалистов в области здравоохранения, исследователей и пациентов, для разработки набора базовых исходов при преэклампсии. Перечень первичных исходов, выявленных в результате этого систематического обзора, будет добавлен к списку исходов, внесенных в модифицированный метод Дельфы [19]. В разработке консенсуса относительно базовых исходов при преэклампсии участвовали 283 поставщика медицинских услуг, 41 исследователь и 112 пациентов из 55 стран.

В заключение – рандомизированные исследования, оценивающие вмешательства при преэклампсии, регулярно выпускают информацию, связанную с первичными исходами, их определением или оценкой. Внедрение набора базовых исходов в будущих исследованиях по преэклампсии должно помочь при выборе первичных исходов, а также способствовать последовательной отчетности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4:97–104.
2. Ioannidis JPA, Greenland S, Hlatky MA, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet.* 2014;383:166–175.
3. Du y JMN, van 't Hoo J, Gale C, et al. A protocol for developing, disseminating, and implementing a core outcome set for pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6:274–278.
4. Schulz KF, Altman DG, Moher D, et al. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c332.
5. Mace eld RC, Bouliind CE, Blazeby JM. Selecting and measuring optimal outcomes for randomised controlled trials in surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399:263–272.
6. Saini P, Loke YK, Gamble C, Altman DG, Williamson PR, Kirkham JJ. Selective reporting bias of harm outcomes within studies: Findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ.* 2014;349:g6501.
7. Hu on JL, Williamson PR. Bias in meta-analysis due to outcome variable selection within studies. *J Roy Stat Soc.* 2000;49:359–370.
8. Du y JMN, McManus RJ. Influence of methodology upon the identification of potential core outcomes. Recommendations for core outcome set developers are needed. *BJOG.* 2016;123:1599.
9. Cordoba G, Schwartz L, Woloshin S, Bae H, Gotzsche PC. Denominator, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: Systematic review. *BMJ.* 2010;341:c3920.
10. Libera A, Altman DG, Tetzla J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:e1–e34.
11. Hirsch M, Du y JMN, Kuszniir JO, et al. Variation in outcome reporting in endometriosis trials: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:452–464.
12. Mya L, Redman CW, Sta AC, et al. Strategy for standardization of preeclampsia research study design. *Pregnancy Hypertens.* 2014;63:1293–1301.
13. Du y JMN, Rolph R, Gale C, et al. Core outcome sets in women's and newborn health: A systematic review. *BJOG.* 2017;124:1481–1489.
14. Du y JMN, Bha acharya S, Herman M, et al. Reducing research waste in benign gynaecology and fertility research. *BJOG.* 2017;124:366–369.
15. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, et al. Developing core outcome sets for clinical trials: Issues to consider. *Trials.* 2012;13:132.
16. Hirsch M, Du y JMN, Barker C, et al. Protocol for developing, disseminating and implementing a core outcome set for endometriosis. *BMJ Open.* 2016;6:e013998.
17. Whitehouse KC, Kim CR, Ganatra B, et al. Standardizing abortion research outcomes (STAR): A protocol for developing, disseminating and implementing a core outcome set for medical and surgical abortion. *Contraception.* 2017;95:437–441.
18. van 't Hoo J, Du y JMN, Daly M, et al. A core outcome set for evaluation of interventions to prevent preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2016;127:49–58.
19. Du y JMN, Hirsch M, Kawsar A, et al. Outcome reporting across randomised controlled trials evaluation of therapeutic interventions for pre-eclampsia: A systematic review. *BJOG.* 2017. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14702>. [Epub ahead of print].