

Zasljepljivanje u randomiziranim kontroliranim pokusima iz područja anesteziologije

Penić, Antonija

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:027031>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

I

MEDICINSKI FAKULTET

Antonija Penić

**ZASLJEPLJIVANJE U RANDOMIZIRANIM KONTROLIRANIM POKUSIMA IZ
PODRUČJA ANESTEZIOLOGIJE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2017./2018.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Livia Puljak, dr. med.

Split, rujan 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

I

MEDICINSKI FAKULTET

Antonija Penić

**ZASLJEPLJIVANJE U RANDOMIZIRANIM KONTROLIRANIM POKUSIMA IZ
PODRUČJA ANESTEZIOLOGIJE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2017./2018.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Livia Puljak, dr. med.

Split, rujan 2018.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje: Farmacija
Nastavni predmet: Anatomija i histologija čovjeka
Tema rada je prihvaćena na XX. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na XX. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta i XX. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta
Mentor: izv. prof. dr. sc. Livia Puljak, dr. med.

ZASLJEPLJIVANJE U RANDOMIZIRANIM KONTROLIRANIM POKUSIMA IZ PODRUČJA ANESTEZIOLOGIJE

Antonija Penić, broj indeksa: 102

Sažetak:

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je analizirati potpunost izvještavanja o zaslijepljivanju u randomiziranim kontroliranim pokusima (engl. *randomized controlled trial*, RCT) na području anesteziologije, utvrditi status zaslijepljivanja sudionika pokusa i iznijeti različite interpretacije zaslijepljivanja kojima su se autori koristili u RCT-ovima.

Metode: Provedeno je metodološko istraživanje RCT-ova o intervencijama koji su objavljeni od početka 2014. do kraja 2017. u sedam najcitiranih anestezioloških časopisa. Primarni ishod bio je broj RCT-a koji su jasno opisali tko je bio zaslijepljen tijekom ispitivanja, a sekundarni ishodi bili su definicije pojma zaslijepljivanja i terminologije vezane za zaslijepljivanje.

Rezultati: Glavni rezultati istraživanja pokazuju da čak 38% analiziranih kliničkih pokusa nije eksplicitno opisano kao otvoreno ili zaslijepljeno ispitivanje, a u 10% ispitivanja nisu iznesene nikakve informacije o zaslijepljivanju ili izostanku zaslijepljivanja. Najčešći izraz o zaslijepljivanju u naslovu i cjelovitom radu je da je studija opisana kao dvostruko zaslijepljena. U pogledu potpunosti izvještavanja pronađen je samo jedan rad s potpunim izvještavanjem, 27% radova s djelomičnim izvještavanjem, 51,7% radova s minimalnim izvještavanjem i 21,1% radova bez izvještavanja.

Zaključak: Izvještavanje o statusu zaslijepljivanja ključnih pojedinaca u RCT-ovima iz područja anesteziologije nije dostatno. U ispitivanjima na području anesteziologije rijetko se navodi tko je bio zaslijepljen, čitatelju se ne pružaju dostatne informacije o zaslijepljenim pojedincima i najčešće se za opisivanje pokusa koristi nejasan izraz dvostruko-zaslijepljeni pokus, koji je podložan različitim interpretacijama.

Ključne riječi: zaslijepljivanje, randomizacija, rizik od pristranosti, izvještavanje

Rad sadrži: 35 stranica, 5 tablica, 21 literaturna referenca

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. doc. dr. sc. Ivana Mudnić - predsjednik
2. prof. dr. sc. Ana Marušić - član
3. izv. prof. dr. sc. Livia Puljak, dr. med. – član-mentor

Datum obrane: 26. rujna, 2018.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Teslina 10 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 1.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split, Croatia

Scientific area: Biomedical sciences
Scientific field: Pharmacy
Course title: Human anatomy and histology
Thesis subject: was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. XX as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. XX and Faculty Council of School of Medicine, session no. XX
Mentor: Livia Puljak, MD, PhD, associate prof.

**DEFINITIONS OF BLINDING IN RANDOMISED CONTROLLED TRIALS OF INTERVENTIONS
PUBLISHED IN HIGH IMPACT ANESTHESIOLOGY JOURNALS: A METHODOLOGICAL STUDY**
Antonija Penić, index number: 102

Summary:

Objectives: The aim of this study was to analyze completeness of reporting of blinding in randomized controlled trials (RCTs) of interventions in the field of anesthesiology, the actual blinding status of various persons associated with an RCT and trial authors' interpretation of blinding terminology related to RCTs.

Methods: This was a methodological study of published RCTs of interventions published from the beginning of 2014 to the end of 2017 in seven highly cited anesthesiology journals. The following data were analyzed: number of RCTs that clearly described who was blinded in a trial, definitions of blinding terminology in the trials and trial authors' interpretation of blinding terminology. We grouped reporting of blinding in four categories.

Results: The main results of our study indicate that as many as 38% of analyzed trials were not explicitly described as either open-label or blinded studies and 10% did not report any information about blinding or lack of blinding. Most common description related to blinding, both in the title and in the manuscript, was that study was double-blind. With regard to full reporting, we found one manuscript with "full reporting", 27% of the manuscript with "partial reporting", 51.7% of the manuscript with „minimal reporting“, and 21.1% of the manuscript with "no reporting".

Conclusion: Explicit and complete reporting of the blinding status of key individuals involved in RCTs is inadequate. Anesthesiology trials rarely report who was blinded and mostly use ambiguous term double-blind which if not sufficiently informative for readers.

Keywords: blinding, randomization, risk of bias, reporting

Thesis contains: 35 pages, 5 tables, 21 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. Ivana Mudnić, MD, PhD, assis. prof. - chairperson
2. Ana Marušić, MD, PhD, full prof. - member
3. Livia Puljak, MD, PhD, assoc. prof. - supervisor

Defence date: September 26st, 2018.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of Faculty of Chemistry and Technology, Split, Teslina 10 and Library of School of Medicine, Šoltanska 1

ZAHVALA

Od srca zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Liviji Puljak na pomoći pri izradi i pisanju diplomskog rada. Hvala Vam na bezgraničnoj pomoći, savjetima, strpljenju i vremenu koje ste uložili u mene i na svakom toplom susretu.

Zahvaljujem svojim roditeljima, sestrama i bratu na pruženoj podršci i strpljenju tijekom cijelog mog školovanja. Hvala vam što ste vjerovali u mene i u moj uspjeh, što ste me svojim savjetima i velikom podrškom bodrili posebno kroz teške dane mog studiranja. Bez vas i vaše ljubavi ovaj uspjeh ne bi bio tako potpun i velik. Hvala vam!

Posebno se želim zahvaliti svojoj najboljoj prijateljici Luci Šipić koja je uvijek bila uz mene i iskreno vjerovala u mene i moj uspjeh. Hvala ti na podršci, ohrabrenju, savjetima i što si me svojim primjerom potakla da se vrijedno posvetim pisanju diplomskog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Randomizirani kontrolirani pokus	2
1.2. Zasljepljivanje	3
1.3. Rizik od pristranosti.....	5
1.4. Prethodna istraživanja o informacijama o zasljepljivanju u kliničkim pokusima	8
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	9
3. METODE	11
3.1. Ustroj istraživanja.....	12
3.2. Kriteriji uključivanja.....	12
3.3. Istraživanje.....	12
3.4. Ishodi	12
3.5. Vađenje podataka	12
3.6. Analiza.....	13
4. REZULTATI.....	14
4.1. Učestalost nepodudaranja u procjenama zasljepljivanja istraživanih pokusa	15
4.2. Prikaz rezultata usklađenih podataka	15
4.2.1. Način opisivanja pokusa u smislu zasljepljenosti	15
4.2.2. Zasljepljenost pojedinih sudionika pokusa	18
5. RASPRAVA.....	20
5.1. Važnost zasljepljivanja	21
5.2. Zasljepljivanje u drugim istraživanjima	22
5.3. Značenje dvostrukog zasljepljivanja	23
6. ZAKLJUČAK	25
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	27
8. SAŽETAK.....	30
9. SUMMARY	32

10. ŽIVOTOPIS	34
---------------------	----

1. UVOD

1.1. Randomizirani kontrolirani pokus

Na području medicinske znanosti sve veća pozornost predaje se važnosti provođenja randomiziranih kontroliranih pokusa (engl. *randomized controlled trial*; RCT) (1). Obilježja istraživanja, pouzdanost i kvaliteta rezultata čine RCT-ove osnovom medicine utemeljene na dokazima (engl. *evidence based medicine*; EBM) (1). RCT-ovi se smatraju najobjektivnijim načinom analize medicinskih intervencija (2) te uz sustavne preglede predstavljaju najviši stupanj dokaza u medicinskoj znanosti (1,3).

RCT predstavlja tip istraživanja koji se temelji na usporedbi rezultata dviju ili više intervencija koje se provode na ispitanicima nasumično podijeljenim u više pokusnih skupina (1). Nasumično raspoređivanje ispitanika u pokusne skupine rezultat je provođenja „randomizacije“ ili metode slučajne raspodjele (1,2). Princip randomizacije predstavlja prvu, važnu i glavnu karakteristiku ovog tipa istraživanja (1). To je postupak u kojem se svakom ispitaniku daje jednaka vjerojatnost da se pridruži skupini koja prima ispitivani lijek (eksperimentalna skupina) ili skupini koja prima drugu terapiju (zlatni standard) ili placebo (kontrolna skupina) (1,3). Postoji više vrsta randomizacija (jednostavna, restriktivna, stratificirana, dinamička), a ispitanici se najčešće razvrstavaju u skupine jednostavnim metodama randomizacije koje uključuju metode poput bacanja kocke ili novčića, izvlačenja papirića ili pomoću računalnih programa (1). Randomizacijom se tako osigurava jednolika raspodjela osobina svih ispitanika po pokusnim skupinama, pokusne skupine imaju osobine najbližnje općoj populaciji, a razlike u ishodima pokusnih skupina rezultat su razlika u terapijskom učinku, a ne razlike među ispitanicima koji primaju određenu intervenciju (liječenje) (1,4).

Izuzev odgovarajuće provedenog postupka randomizacije, kvaliteta RCT-ova ovisi o drugim karakteristikama istraživanja, uključujući postupak „zasljepljivanja“ (engl. *blinding*, *masking*) sudionika kliničkog istraživanja (ispitanici, istraživači, druge osobe) te pravilno oblikovanog protokola istraživanja (1,4). Ta obilježja doprinose smanjenju rizika od pristranosti (engl. *bias*) tijekom provođenja kliničkog istraživanja (2), a konačni rezultat kliničkog istraživanja daje potpunu vjerodostojnost i kvalitetu rezultata (1).

Glavne prednosti RCT-ova su objektivnost i pouzdanost rezultata koje se temelje na principima randomizacije i zasljepljivanja. Ako je dobro ustrojen, RCT je vrsta istraživanja s najvećom dokaznom snagom, najmanjom mogućnošću pristranosti, može mjeriti više različitih ishoda i omogućuje uključivanje velikog broja ispitanika (1). Premda postoje velike prednosti

koje doprinose važnosti provođenja randomiziranih kontroliranih pokusa, ne smiju se zanemariti ograničenja i nedostaci tog tipa istraživanja. Ograničavajući čimbenici su etičke dvojbe u pojedinim slučajevima, RCT-ovi su općenito skuplji i zahtijevaju duže vrijeme provođenja istraživanja u odnosu na druge vrste istraživanja, a u ograničenja takvog istraživanja ubrajaju se i nepridržavanje uputa od strane sudionika istraživanja te rizik od pristranosti (5).

1.2. Zasljepljivanje

Iako randomizacija umanjuje razlike između pokusnih skupina na početku istraživanja, rizik od pristranosti nije u potpunosti smanjen i izbjegnut samim postojanjem randomizacije. Provedba randomizacije ne sprječava kasniju primjenu različitih intervencija kod pokusnih skupina ili pristrano procjenjivanje ishoda. Optimalna strategija za smanjenje takvog rizika je „zasljepljivanje“ sudionika u kliničkom istraživanju. Zasljepljivanje predstavlja ključnu metodološku značajku RCT-ova, a podrazumijeva postupak u kojem se jedan ili više sudionika kliničkog istraživanja drže neobaviještenim ili nesvjesnim o intervenciji koju prima pojedina pokusna skupina istraživanja, sve u cilju da se izbjegne pristranost i da se dobiju što objektivniji i vjerodostojni rezultati (6).

Prilikom ustrojavanja RCT-a važno je pomno razmotriti tko bi trebao biti zaslijepljen. Kako bi smanjili rizik od pristranosti, istraživači bi trebali „zaslijepiti“ pet skupina pojedinaca koji su uključeni u istraživanje: ispitanike, kliničare (liječnici, medicinske sestre, itd.), osobe koje prikupljaju podatke, osobe koje procjenjuju ishod i osobe koje analiziraju podatke (6). Ako ispitanici nisu zaslijepljeni, poznavanje namjene i očekivanih rezultata za pokusnu skupinu u kojoj pripadaju može utjecati na njihovo ponašanje tijekom istraživanja kao i na njihove odgovore na subjektivne mjere ishoda. Oni koji su svjesni da primaju ili ne primaju određenu terapiju, vjerojatno će pridonijeti pristranosti procjene učinkovitosti intervencije u odnosu na zaslijepljene ispitanike kod kojih je taj rizik manji (6,7). Isto tako, zaslijepljeni kliničari imaju manju vjerojatnost da će prenijeti svoje stavove ispitanicima i na taj način doprinijeti pristranosti. Zasljepljivanje osoba koje prikupljaju podatke i koje procjenjuju ishod (često se radi o istoj osobi) iznimno je važno kako bi se osiguralo nepristrano utvrđivanje ishoda istraživanja. Rizik od pristranosti prisutan je i tijekom statističke analize kroz selektivnu uporabu statističkih testova. To može biti podsvjesni proces potaknut željom istražitelja da vide pozitivne rezultate istraživanja. Najbolja metoda za izbjegavanje te

potencijalne pristranosti je zaslijepljivanje osoba koje analiziraju podatke sve dok cijela analiza ne bude gotova. Ova obrazloženja snažno upućuju na važnost zaslijepljivanja pojedinaca u randomiziranim kontroliranim pokusima kako bi se ograničila pristranost u kliničkim ispitivanjima (6).

Zaslijepljivanje nije uvijek moguće ili lako provesti. Zaslijepljivanje je nedvojbeno teže provesti kod kirurških intervencija nego kod intervencija koje uključuju ispitivanje nekog lijeka gdje se primjenom placeba može postići zaslijepljivanje kontrolne skupine dok je kod kirurških zahvata često nemoguće sakriti razlike među skupinama ispitanika ili takve razlike sakriti barem od nekih pojedinaca koji su uključeni u ispitivanje. Iako kirurzi rijetko mogu biti zaslijepljeni, istraživači mogu zaslijepiti druge članove liječničkog tima i tako ograničiti potencijal različitog liječenja ispitanika u pojedinim skupinama. U nekim slučajevima to zahtjeva izvedbu kreativnih tehnika zaslijepljivanja kao što je npr. prekrivanje različitih rezova s velikim oblogama. Pri provedbi inovativnih tehnika zaslijepljivanja, istraživači takvim postupkom trebaju osigurati uspješno zaslijepljivanje pojedinaca, ne smije se smanjiti sposobnost točnog procjenjivanja ishoda i takav postupak treba biti prihvatljiv za procjenitelje ishoda. U idealnim slučajevima, istraživači će također testirati i uspješnost zaslijepljivanja. U konačnici, istraživači mogu uvijek zaslijepiti i osobe koje analiziraju podatke jednostavnim označavanjem skupina s neidentificiranim pojmovima (kao što su A i B) (6).

Zaslijepljivanje se provodi u obliku jednostruko ili višestruko slijepih pokusa pa tako prema tipu zaslijepljivanja razlikujemo nezaslijepljene pokuse (engl. „*open-label*“), jednostruko zaslijepljene pokuse (engl. „*single-blind*“), dvostruko zaslijepljene pokuse (engl. „*double-blind*“) i trostruko zaslijepljene pokuse (engl. „*triple-blind*“) (6).

Nezaslijepljeni su pokusi u kojima se ne provodi zaslijepljivanje, svi pojedinci (dionici) su svjesni intervencija koje se provode u kliničkom istraživanju. Taj tip pokusa primjenjuje se kod kirurških zahvata, kada etička načela ne dozvoljavaju zaslijepljivanje u kliničkom istraživanju, kada se ne može koristiti kontrolna grupa ili kada su krajnje točke objektivne i ne mogu se tumačiti na različite načine. Jednostruko zaslijepljeni su pokusi u kojima samo jedna skupina, istražitelji ili ispitanici, nije svjesna intervencija kojima su podvrgnute pokusne skupine. Jednostruko zaslijepljene studije pružaju kontrolu kada dvostruko-zaslijepljene studije nije moguće provesti. Dvostruko zaslijepljeni su pokusi u kojima niti ispitanici niti osoblje uključeno u studiju ne znaju tko od ispitanika pripada intervencijskoj skupini, a tko kontrolnoj skupini. Smatra se da taj tip pokusa daje najobjektivnije rezultate jer očekivanja

liječnika i ispitanika ne utječu na konačni ishod kliničkog ispitivanja. Zbog smanjenog rizika od pristranosti, dvostruko zaslijepljena studija smatra se i najboljim ustrojem pokusa te istraživači trebaju provoditi taj tip istraživanja kad god je to moguće. Trostruko zaslijepljeni su pokusi u kojima su pacijenti, kliničari, osobe koje prikupljaju podatke, osobe koje procjenjuju ishod i osobe koje analiziraju podatke zaslijepljeni. Zabranjen im je pristup svim pojedinostima grupne raspodjele, a u konačnici smanjen je rizik od pristranosti u analizi rezultata istraživanja (6).

Unatoč pažljivoj obradi metoda zaslijepljivanja, postoje situacije kada se neke ili sve skupine pojedinaca uključenih u istraživanje jednostavno ne mogu zaslijepiti iz etičkih razloga. Istraživači u tim slučajevima moraju prihvatiti stvarnost i pronaći drugu strategiju kako bi se smanjio rizik od pristranosti. Kada pacijenti ili kliničari ne mogu biti zaslijepljeni, istraživači bi trebali osigurati da se dvije (ili više) grupe raspodjele, neovisno o intervenciji, tretiraju što je moguće sličnije. Druga je mogućnost da istraživači odaberu ustroj ispitivanja u kojem se pacijenti slučajno dodjeljuju različitim kirurzima, a svaki od njih prati jednu intervenciju. U tom slučaju svaki kliničar će vjerojatno biti pristran u korist intervencije koju opisuje. Kada se osobe koje prikupljaju podatke ili osobe koje procjenjuju ishod ne mogu zaslijepiti, istraživači bi trebali osigurati da rezultati mjerenja budu što objektivniji i pouzdaniji. Konačno, istraživači bi trebali razmotriti upotrebu dvostrukih, neovisnih procjena ishoda i izvijestiti o uspješnosti postignutoj od strane osoba koje procjenjuju ishod (6).

1.3. Rizik od pristranosti

RCT-ovi i sustavni pregledi RCT-ova smatraju se najboljim dokazom u medicini jer pružaju najpouzdanije dokaze o učincima intervencija u kliničkim ispitivanjima. Pod uvjetom da postoji dovoljan broj ispitanika kliničkog istraživanja, randomizacija bi trebala osigurati da ispitanici eksperimentalne i kontrolne grupe budu što sličniji, odnosno randomizacija treba osigurati da sve značajke koje bi mogle utjecati na učinak intervencije budu ravnomjerno raspoređene među skupina tako da se razlike u ishodima intervencije na kraju kliničkog ispitivanja mogu pripisati učinku intervencije (liječenja). Međutim, u RCT-ovima na procjenu učinka intervencije mogu utjecati značajke vezane za ustroj pokusa, njegovo provođenje, analizu ili izvještavanje što može dovesti do podcjenjivanja ili precjenjivanja pravog učinka intervencije, a rezultat toga je povećan rizik od pristranosti, odnosno pojava sustavne pogreške (1,4).

Sustavni pregledi imaju cilj povećati značajnost provedenih kliničkih studija i pronađenih znanstvenih dokaza. Sustavnim prikupljanjem i obradom kliničkih studija ograničava se pristranost i povećava se pouzdanost i točnost izvedenih zaključaka (4,8). Kako bi se dobili pouzdani zaključci, autori sustavnih pregleda trebaju pažljivo razmotriti moguća ograničenja uključenih istraživanja koja predstavljaju rizik za pristranost. Sam pojam „kvalitete“ istraživanja nije jasno definiran, ali se odnosi na opseg unutar kojeg ustroj istraživanja, način provedbe istraživanja, analiza i izvještavanje daju odgovarajući rezultat na istraživačko pitanje. Metodološka Cochraneova skupina razvila je alat za procjenu rizika od pristranosti u RCT-ovima koji služi za procjenu glavnih izvora sustavnih pogreški u kliničkim ispitivanjima (engl. *Cochrane risk of bias tool*) (4). Ta skupina podiže svijest o važnosti problema pristranosti, istražuje oblike pristranosti te provodi ispitivanja u kojima ispituje kako, na koji način i u kojim okolnostima oblici pristranosti utječu na sustavne preglede (9).

Pristranost je sustavna greška, otklon ili odstupanje od istine u rezultatima ili zaključcima kliničkih ispitivanja. Može se iskazati u više oblika, a različiti oblici pristranosti dovode do podcjenjivanja ili precjenjivanja istinskog učinka intervencije. Oblici pristranosti mogu se razlikovati i po njihovoj važnosti, odnosno značaju, a obično je nemoguće točno znati u kojoj je mjeri pristranost utjecala na rezultate studije. Stoga se i govori o riziku od pristranosti, a ne samoj pristranosti. Razlike u rizicima od pristranosti mogu pomoći u objašnjenju varijacija među rezultatima studija uključenih u sustavni pregled. Strogo provedene studije imaju veću vjerojatnost dati rezultate bliže istini. Meta-analize rezultata studija varijabilne vrijednosti (valjanosti) tako mogu dati lažno-pozitivne ili lažno-negativne rezultate. Bez obzira na očekivane varijabilnosti u rezultatima ili valjanosti uključenih studija, važno je procijeniti rizik pristranosti u svim kliničkim istraživanjima (10).

Procjena rizika od pristranosti pomoću Cochraneovog alata obuhvaća sedam domena, od kojih je šest unaprijed definiranih područja pristranosti: pristranost odabira (engl. *selection bias*) koja procjenjuje ispravnost metodologije randomizacije (engl. *random sequence generation*) i prikrivanja razvrstavanja ispitanika (engl. *allocation concealment*), pristranost izvedbe koja procjenjuje zasljepljivanje ispitanika i osoblja (engl. *performance bias*), pristranost otkrivanja koja procjenjuje zasljepljivanje osoba koje procjenjuju ishode (engl. *detection bias*), pristranost zbog gubitka ispitanika (engl. *attrition bias*), pristranost izvještavanja (engl. *reporting bias*), dok sedma domena ostavlja mogućnost bilježenja i drugih vrsta pristranosti (engl. *other bias*) koje nisu obuhvaćene s prvih šest domena. Unutar svakog

područja pristranosti izrađuju se procjene za jednu ili više stavki koje mogu obuhvatiti različite spektre pristranosti ili različite ishode (4,10).

Priistranost odabira odnosi se na sustavne razlike između osnovnih obilježja pokusnih skupina koje sudjeluju u kliničkom istraživanju. Jedinstvena snaga randomizacije je da sprječava pristranost odabira u dodjeljivanju intervencija ispitanicima. Za uspješnost tog postupka nužno je navesti pravilo za slučajnu dodjelu intervencija ispitanicima na temelju nekih slučajnih postupaka. Nadalje, moraju se poduzeti koraci kako bi se osigurala stroga provedba slučajnog raspodjeljivanja koji se mogu opisati i kao prikrivanja razvrstavanja ispitanika u skupine. Jedna prikladna metoda za dodjeljivanje intervencija bila bi korištenje jednostavnog, slučajnog i nepredvidljivog slijeda i prikrivanje predstojećeg razvrstavanja od onih koji su uključeni u studiju. Za sve potencijalne izvore pristranosti, važno je razmotriti vjerojatnu veličinu i vjerojatan smjer pristranosti (10).

Priistranost izvedbe odnosi se na zasljepljivanje ispitanika i osoblja koje može smanjiti rizik otkrivanja koja skupina prima koju intervenciju. Učinkovito zasljepljivanje liječničkog osoblja također može osigurati da pokusne skupine dobivaju sličan tretman, pomoćnu terapiju i dijagnostičke pretrage, ali zasljepljivanje liječničkog osoblja nije uvijek moguće posebno kada je riječ o kirurškim zahvatima. Priistranost otkrivanja odnosi se na sustavne razlike između skupina koje čine pojedinci za procjenu ishoda. Zasljepljivanje osoba koje procjenjuju ishod smanjuje rizik da znanje o primljenim intervencijama utječe na mjerenje ishoda i konačnu procjenu. Njihovo zasljepljivanje od posebne je važnosti kod subjektivnih ishoda, kao što je mjerenje stupanja postoperativne boli (10).

Priistranost povezana s gubitkom ispitanika odnosi se na sustavne razlike među skupinama u povlačenju iz studije. Povlačenje iz studije daje nepotpunost podatka o ishodu. Priistranost izvještavanja odnosi se na sustavne razlike između prijavljenih i neprijavljenih rezultata. Unutar objavljenog izvješća, analize s statistički značajnim razlikama između intervencijskih skupina imaju veću vjerojatnost da će biti objavljene od neznačajnih razlika. Ova vrsta pristranosti obično je poznata kao pristranost izvještavanja o ishodima ili selektivna pristranost u izvještavanju, a može biti i jedna od najznačajnijih pristranosti koje utječu na rezultate pojedinih studija. Pored toga postoje i drugi izvori pristranosti koji su relevantni samo u određenim okolnostima. One se uglavnom odnose na određeni ustroj istraživanja, neke se mogu naći unutar širokog spektra istraživanja zbog specifičnih okolnosti i mogu postojati izvori pristranosti koji se nalaze samo u određenom kliničkom okruženju (10).

Svaka stavka alata za procjenu pristranosti definira se u dva dijela. Prvi dio podrazumijeva da se daje podrška prosudbi o pristranosti sažetim opisom karakteristika relevantne studije (sažetak poznatih činjenica ili citiranjem studije) na kojima se temelji presuda rizika od pristranosti i ima za cilj osigurati transparentnost u donošenju presuda. Drugi dio uključuje dodjeljivanje prosudbe visokog, niskog ili nejasnog rizika od materijalne pristranosti za svaku stavku. Određuje se materijalna pristranost kao pristranost dovoljne veličine kako bi imali značajan utjecaj na rezultate ili zaključke studije, prepoznajući subjektivnost takve prosudbe. Ako se ne navede dovoljno pojedinosti o onome što se dogodilo u studiji, presuda će obično biti nejasan rizik od pristranosti (4).

Da bi se donijeli zaključci o ukupnom riziku od pristranosti unutar ili između studija potrebno je sažeti procjene svih stavki alata za svaki ishod unutar svake studije. Način na koji se sažeto prosuđuje rizik od pristranosti treba biti eksplicitan i trebao bi biti informiran empirijskim dokazima pristranosti, smjeru pristranosti i vjerojatnom veličinom pristranosti (4).

1.4. Prethodna istraživanja o informacijama o zasljepljivanju u kliničkim pokusima

Iako studija opisana kao zasljepljena ukazuje na kvalitetu studije, definicija zasljepljivanja može varirati (11). Devereaux i suradnici analizirali su kako liječnici tumače zasljepljivanje u RCT-ovima u usporedbi s definicijama zasljepljivanja navedenim u knjigama. Njihovo istraživanje uključivalo je 91 liječnika interne medicine i analizu 25 knjiga. Kod liječnika je zabilježeno 10, a u knjigama 5 različitih definicija jednostrukog zasljepljivanja, za dvostruko slijepe pokuse 17 različitih definicija kod liječnika i 9 različitih definicija u knjigama, dok je za trostruko slijepe pokuse zabilježeno 15 različitih definicija kod liječnika i 7 različitih definicija u knjigama. Ova studija ukazuje na vrlo neujednačena tumačenja terminologije zasljepljivanja korištene u kliničkim ispitivanjima i ukazuje na važnost jasnog definiranja zasljepljivanja u pokusima prema CONSORT-ovoj kontrolnoj listi za izvještavanje RCT-a. U radovima bi stoga trebalo navesti je li zasljepljivanje provedeno i ako jest tko je u pokusu bio zasljepljen (ispitanici, medicinsko osoblje, osobe koje procjenjuju ishod) i navesti način na koji je zasljepljivanje postignuto (12,13).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati potpunost izvještavanja o zasljepljivanju u RCT-ovima na području anesteziologije, utvrditi status zasljepljivanja sudionika pokusa i iznijeti različite interpretacije zasljepljivanja kojima su se autori koristili u RCT-ovima.

3. METODE

3.1. Ustroj istraživanja

Proveli smo metodološko istraživanje objavljenih RCT-ova.

3.2. Kriteriji uključivanja

Uključili smo RCT-ove o intervencijama koji su objavljeni od početka 2014. do kraja 2017. u sedam časopisa koji pripadaju gornjoj kvartili prema čimbeniku odjeka (engl. *Journal Impact Factor*) iz kategorije Anesthesiology u bazi Journal Citation Reports (JCR). Isključili smo RCT-ove objavljene kao pisma uredniku.

3.3. Istraživanje

Pretražili smo PubMed koristeći se naslovima časopisa, u periodu od 2014. do 2017. godine i filtrom za RCT-ove. U računalni program za upravljanje referencama EndNote (Clarivate Analytics, Boston, MA, SAD) izvukli smo naslove i sažetke. Dva autora su neovisno jedno o drugome analizirali naslove i sažetke kako bi uključili samo radove koji odgovaraju kriterijima uključenja. Potencijalno prihvatljivi radovi su pribavljeni u cjelovitom tekstu, a dva su ih autora pregledavala samostalno. Svaka nesuglasica o uključivosti pojedinih radova je razriješena kroz raspravu.

3.4. Ishodi

Primarni ishod bio je broj RCT-a koji su jasno opisali tko je zaslijepljen tijekom ispitivanja. Sekundarni ishodi bili su definicije pojma slijepe terminologije u pokusima (kako autori definiraju u rukopisu ono što je jednostruko zaslijepljujuće, dvostruko zaslijepljujuće i trostruko zaslijepljujuće) i autorovo tumačenje slijepe terminologije vezane uz RCT.

3.5. Vađenje podataka

Podatci izvađeni iz RCT-ova su upisani u radne listove Microsoft Excela (Microsoft Inc., Redmond, WA, SAD) nakon što je tablica za ekstrakciju podataka pilotirana s deset studija. Analizirali smo cijeli tekst RCT-a kako bismo vidjeli je li spomenuto da je pokus bio zaslijepljen/maskiran i u kojem dijelu rukopisa. Zatim smo analizirali odjeljak metoda svakog uključenog RCT-a i izdvojili informacije o slijepoj terminologiji (jednostruko zaslijepljeno,

dvostruko zaslijepljeno, trostruko zaslijepljeno, bez takve definicije) i jesu li autori pokusa eksplicitno razradili tko je zaslijepljen u pokusu. Koristeći metode koji su opisali Haahr i suradnici (14) grupirali smo izvještavanje o zaslijepljivanju u četiri kategorije: i) cjelokupno izvještavanje, kao specifičan opis zaslijepljujućeg statusa šest kategorija osoba uključenih u pokus: ispitanici, zdravstveno osoblje kao što su liječnici ili medicinske sestre koje vode brigu o ispitaniku, osobe koje prikupljaju podatke, osobe koje procjenjuju ishod, osobe koje analiziraju podatke, pisci rukopisa, ii) djelomično izvještavanje kao specifični opis zaslijepljujućeg statusa ispitanika, zdravstvenog osoblja i osoba koje prikupljaju podatke, iii) minimalno izvještavanje kao specifične opise najmanje jedne kategorije osoba uključenih u pokus, i iv) bez izvještavanja, kao nedostatak bilo kakvih specifičnih informacija o zaslijepljujućem statusu osoba uključenih u pokus.

3.6. Analiza

Učinjena je deskriptivna statistika; podatci su prikazani kao frekvencije i postotci. Podaci su analizirani pomoću Microsoft Excela.

4. REZULTATI

4.1. Učestalost nepodudaranja u procjenama zaslijepljivanja istraživanih pokusa

U ovom istraživanju analizirali smo 622 RCT-a. Za svaki rad su dva autora neovisno analizirala 14 pitanja za prikupljanje podataka, čime je ukupno prikupljeno 17416 procjena. Analizom podudarnosti vađenja podataka za 14 analiziranih pitanja uočene su nepodudarnosti između dva neovisna autora u 1196 pitanja (6,9%). Raspon nepodudarnosti prema pojedinim pitanjima bio je od 1 do 235. Tablica 1 prikazuje raspon neslaganja prema pojedinim pitanjima.

Tablica 1. Učestalost nepodudaranja u procjenama pojedinih pitanja za vađenje podataka između dva autora; N= 622

Redni broj	Naziv pitanja za vađenje podataka	Nepodudaranje, N (%)
1	Je li pokus opisan kao otvoren (engl. <i>open-label</i>) ili nezaslijepljen?	83 (13)
2	Je li pokus opisan kao zaslijepljen (engl. <i>blinded, masked</i>)?	113 (18)
3	Spominje li se pojam zaslijepljivanja u naslovu?	1 (0,1)
4	Ako se pojam zaslijepljivanja spominje u naslovu, kopirati izraz u kojem se spominje zaslijepljivanje.	1 (0,1)
5	Spominje li se pojam zaslijepljivanja u Sažetku pokusa?	10 (1,6)
6	Ako se pojam zaslijepljivanja spominje u Sažetku pokusa, kopirati izraze u kojima se spominje zaslijepljivanje.	14 (2,3)
7	Opis zaslijepljivanja u Metodama pokusa	17 (2,7)
8	Koristi li se izraz zaslijepljivanja (engl. <i>blinding</i>) ili maskiranja (engl. <i>masking</i>) ili oba?	22 (3,5)
9	Pacijenti su bili zaslijepljeni.	128 (21)
10	Osoblje (liječnici, medicinske sestre) je bilo zaslijepljeno.	161 (26)
11	Osobe koje su prikupljale podatke su bile zaslijepljene.	235 (38)
12	Osobe koje su procjenjivale ishod su bile zaslijepljene.	212 (34)
13	Osobe koje su analizirale podatke su bile zaslijepljene.	108 (17)
14	Autori koji su pisali rad bili su zaslijepljeni.	91 (15)

4.2. Prikaz rezultata usklađenih podataka

4.2.1. Način opisivanja pokusa u smislu zaslijepljenosti

Među 622 analizirana pokusa, 29 (4,7%) je eksplicitno opisano kao nezaslijepljene studije (engl. *open-label, non-blinded*) dok je 357 (57%) eksplicitno opisano kao zaslijepljene (engl. *blinded, single-blinded, double-blinded, triple-blinded*) ili maskirane (engl. *masked*).

Ostalih 236 pokusa nisu eksplicitno opisani niti kao otvoreni niti zaslijepljeni, ali se u nekom dijelu cjelovitog teksta tih pokusa spominju izrazi zaslijepljivanja u drugom kontekstu (npr. koji pojedinci ispitivanja su bili zaslijepljeni) ili se uopće ne spominju.

U 116 (19%) pokusa zaslijepljivanje je spomenuto u naslovu. Opisi zaslijepljivanja iz naslova navedeni su u Tablici 2.

Tablica 2. Opisi zaslijepljivanja iz naslova analiziranih pokusa, N=116

Opis zaslijepljivanja	Učestalost, N (%)
Dvostruko zaslijepljeno (engl. <i>double-blind</i>)	89 (76)
Zaslijepljeno (engl. <i>blinded</i>)	8 (6,8)
Jednostruko zaslijepljeno (engl. <i>single-blinded</i>)	6 (5,3)
Trostruko maskirano (engl. <i>triple-masked</i>)	3 (2,7)
Trostruko zaslijepljeno (engl. <i>triple-blind</i>)	3 (2,7)
Otvorene ili nezaslijepljene (engl. <i>open-label</i>)	1 (0,9)
Zaslijepljeni promatrači (engl. <i>observer-blinded</i>)	1 (0,9)
Zaslijepljeno procjenjivanje (engl. <i>blinded evaluation</i>)	1 (0,9)
Zaslijepljeno ispitivanje (engl. <i>blinded trial</i>)	1 (0,9)
Nezaslijepljeno (engl. <i>non blinded</i>)	1 (0,9)
Dvostruko maskirano (engl. <i>double-masked</i>)	1 (0,9)
Maskirano (engl. <i>masked</i>)	1 (0,9)

Izjave o zaslijepljivanju pronađene su u sažetcima 283 (45%) pokusa. Kategorizirane izjave o zaslijepljivanju prikazane su u Tablici 3.

Tablica 3. Izjave o zaslijepljivanju pronađene u sažetcima RCT-ova, N= 294

Izjave	Učestalost, N (%)
Dvostruko zaslijepljeno (engl. <i>double-blind</i>)	183 (62)
Jednostruko zaslijepljeno (engl. <i>single-blind</i>)	25 (8,5)
Zaslijepljeno osoblje (engl. <i>blinded personnel</i>)	22 (7,5)
Zaslijepljeno (engl. <i>blinded</i>)	20 (6,8)

Zaslijepljene osobe koje analiziraju ishode (engl. <i>outcome assessors blinded</i>)	14 (4,8)
Otvoreno ili nezaslijepljeno (engl. <i>open label</i>)	8 (2,7)
Pacijenti i osobe koje analiziraju ishode su zaslijepljeni (engl. <i>patient and assessor blinded</i>)	4 (1,4)
Trostruko maskirano (engl. <i>triple-masked</i>)	3 (1,0)
Zaslijepljeno provođenje intervencije (engl. <i>blinded intervention application</i>)	3 (1,0)
Intervencija nije maskirana (engl. <i>unmasked intervention</i>)	2 (0,7)
Zaslijepljeni pacijenti (engl. <i>blinded patients</i>)	2 (0,7)
Trostruko zaslijepljeno (engl. <i>triple blind</i>)	2 (0,7)
Pacijenti i osoblje su zaslijepljeni (engl. <i>patients and personnel blinded</i>)	2 (0,7)
Kliničari nisu zaslijepljeni (engl. <i>clinicians not blinded</i>)	1 (0,3)
Nezaslijepljena procjena (engl. <i>unblinded assessment</i>)	1 (0,3)
Zaslijepljeno praćenje ishoda (engl. <i>blinded monitoring</i>)	1 (0,3)
Uspjeh zaslijepljivanja pacijenta (engl. <i>success of patients' blinding</i>)	1 (0,3)

Izjave o zaslijepljivanju nađene su u odjeljku Metode u 470 analiziranih radova. U Tablici 4. prikazani su kategorizirani izrazi koji su se nalazili u opisu metoda istraživanih pokusa.

Tablica 4. Izjave o zaslijepljivanju opisane u Metodama pokusa, N=470

Opis zaslijepljivanja	N (%)
Dvostruko zaslijepljeno (engl. <i>double-blind</i>)	191 (41)
Osoblje je zaslijepljeno (engl. <i>personnel blinded</i>)	75 (16)
Jednostruko zaslijepljeno (engl. <i>single-blind</i>)	38 (8,1)
Pacijenti i osoblje su zaslijepljeni (engl. <i>patients and personnel blinded</i>)	37 (7,9)
Osoba koja analizira ishod je zaslijepljena (engl. <i>outcome assessor blinded</i>)	26 (5,5)
Osoba koja prikuplja podatke je zaslijepljena (engl. <i>data collectors blinded</i>)	19 (4,0)
Osoblje nije zaslijepljeno (engl. <i>non-blinded personnel</i>)	17 (3,6)
Pacijenti su zaslijepljeni (engl. <i>patients blinded</i>)	16 (3,4)
Zaslijepljeno (engl. <i>blinded</i>)	14 (3,0)
Nezaslijepljeno ili otvoreno (engl. <i>open-label</i>)	8 (1,7)

Osobe koje analiziraju podatke su zaslijepljeni (engl. <i>data analysts blinded</i>)	8 (1,7)
Djelomično zaslijepljeno (engl. <i>partially blinded</i>)	3 (0,6)
Pacijenti i istraživači nisu maskirani (engl. <i>unmasked patients and investigators</i>)	3 (0,6)
Pacijenti nisu zaslijepljeni (engl. <i>non-blinded patients</i>)	2 (0,4)
Zaslijepljene intervencije (engl. <i>blinded interventions</i>)	2 (0,4)
Trostruko zaslijepljeno (engl. <i>triple-blind</i>)	1 (0,2)
Maskiranje dodjele tretmana (engl. <i>masking treatment allocation</i>)	1 (0,2)
Zaslijepljena vrećica za infuziju (engl. <i>blinded infusion bag</i>)	1 (0,2)
Razotkrivanje informacija (engl. <i>unmasking informations</i>)	1 (0,2)
Pacijenti i osoblje nisu maskirani (engl. <i>non-masked patients and personnel</i>)	1 (0,2)
Ocjenjivači zaslijepljeni (engl. <i>rater-blinded</i>)	1 (0,2)
Maskirana raspodjela (engl. <i>masked assignement</i>)	1 (0,2)
Maskiranje (engl. <i>masking</i>)	1 (0,2)
Osoba koja analizira ishode i osoba koja analizira podatke su zaslijepljeni (engl. <i>outcome assessors and data analysts blinded</i>)	1 (0,2)
Osoba koja prikuplja podatke i osoba koja analizira podatke su zaslijepljeni (engl. <i>data collector and data analysts blinded</i>)	1 (0,2)
Osoba koja prikuplja podatke i osoba koja analizira ishode su zaslijepljeni (engl. <i>data collector and outcome assessor blinded</i>)	1 (0,2)

Najčešće korišteno nazivlje u proučenih 622 pokusa je riječ *blinding* (76%) kod 477 pokusa, riječ *masking* spominje se u svega 9 (1,4%) pokusa, a u 45 (7,2%) pokusa spominju se obje riječi. U 91(15%) pokusu ne spominju se niti *blinding* niti *masking*.

4.2.2. Zaslijepljenost pojedinih sudionika pokusa

Tablica 5. prikazuje učestalost opisa zaslijepljivanja pojedinih osoba koje su sudjelovale u pokusu kao ispitanici ili na druge načine. Budući da postoje studije koje nisu opisane niti kao zaslijepljene niti kao nezaslijepljene ili su pak opisane kao nezaslijepljene, a ni u jednom dijelu punog teksta tih pokusa se ne spominju pojmovi vezani za zaslijepljivanje, u tom slučaju nisu provedene procjene zaslijepljivanja pojedinih sudionika pokusa pa je stoga procjena zaslijepljenosti sudionika pokusa napravljena u 531 pokusu kod kojih se u jednom dijelu teksta navodi da je pojedini sudionik pokusa bilo zaslijepljen ili je ostao nezaslijepljen ili je nejasno.

Tablica 5. Učestalost opisa zasljepljivanja pojedinih osoba u pokusu, N= 531

Osoba	Da, N (%)	Ne, N (%)	Nejasno, N (%)
Ispitanici (engl. <i>participants</i>)	227 (42,7)	46 (8,7)	258 (48,6)
Osoblje (liječnici, sestre koje skrbe o ispitaniku) (engl. <i>healthcare providers such as physicians or nurses taking care of a participant</i>)	225 (42,4)	55 (10,4)	251 (47,2)
Osobe koje prikupljaju podatke (engl. <i>data collectors</i>)	161 (30,3)	29 (5,5)	341 (64,2)
Osobe koje analiziraju ishode (engl. <i>outcome assessors</i>)	130 (24,5)	21 (3,9)	380 (71,6)
Osobe koje analiziraju podatke (engl. <i>data analysts</i>)	43(8,1)	20 (3,8)	468 (88,1)
Osobe koje pišu znanstveni rad (engl. <i>manuscript writers</i>)	0 (0)	16 (3,0)	515 (97)
Istraživači (engl. <i>investigators</i>)	104 (19,6)	31 (5,8)	396 (74,6)

5. RASPRAVA

Glavni rezultati ovog istraživanja pokazuju da čak 38% analiziranih ispitivanja nije eksplicitno opisano kao otvoreno ili zaslijepljeno ispitivanje, a u 62 (10%) ispitivanja nisu iznesene nikakve informacije o zaslijepljivanju ili nedostatnosti zaslijepljivanja. Samo jedna petina analiziranih ispitivanja iznijela je informacije o zaslijepljivanju ili nedostatku zaslijepljivanja u naslovu. Najčešći izraz o zaslijepljivanju u naslovu i rukopisu je da je studija opisana kao dvostruko zaslijepljena. Prema terminologiji, pojam zaslijepljivanja koristio se u većini ispitivanja dok je samo nekoliko ispitivanja koristilo pojam maskiranja. U polovici ispitivanja koja su opisana kao zaslijepljena, nije bilo jasno jesu li ispitanici i ostali relevantni pojedinci zaslijepljeni ili ne.

5.1. Važnost zaslijepljivanja

Zaslijepljivanje je vrlo važno za rezultate RCT-ova. Saltaji i suradnici opisali su značajne razlike u procjeni veličine učinka liječenja među pokusima na temu oralnog zdravlja, ovisno o zaslijepljivanju ispitanika i osoba koje procjenjuju ishod. Procjena veličine učinka liječenja u njihovoj metodološkoj studiji bila je 0,19 i 0,14 puta viša u ispitivanjima s nedostatkom zaslijepljivanja pacijenata i osoba koje su procjenjivale ishod ili istovremenog zaslijepljivanja pacijenata, osoblja i osoba koje su procjenjivale ishod (15). Juni i suradnici su pronašli kako su ispitivanja opisana kao dvostruko zaslijepljena u prosjeku imala 14% manji učinak u usporedbi s ispitivanjima koja nisu opisana kao dvostruko zaslijepljena (16). Armijo-Olivo i suradnici utvrdili su da su pokusi fizikalne terapije bez odgovarajućeg zaslijepljivanja ispitanika i osoba koje procjenjuju ishode pokazali sklonost podcjenjivanja učinka liječenja. Iako razlika nije statistički značajna, autori upozoravaju kako to ne znači da zaslijepljivanje nema utjecaja u pokusima fizikalne terapije (17). Također su provedene studije koje su istraživale učinak zaslijepljivanja određene skupine pojedinaca u pokusu. Hrobjartsson i suradnici prikazali su kako ispitivanja na području komplementarne i alternativne medicine pokazuju izrazitu pristranost u rezultatima ishoda prikupljenim od strane pacijenata ukoliko nisu bili zaslijepljeni. Analizirali su 12 pokusa s ukupno 3869 ispitanika i ustanovili da je prosječna razlika u veličini učinka za ishode koje su procjenjivali sami pacijenti bila -0,56 (95% interval pouzdanosti -0,71 do -0,41), što ukazuje da su nezaslijepljeni ispitanici preuveličali veličinu učinka za prosječno 0,56 standardnih devijacija, ali uz znatnu varijaciju rezultata (18).

Noseworthy i suradnici analizirali su pokuse o multiploj sklerozi i 1994. prikazali da su ispitivanja gdje su bili zaslijepljeni ocjenitelji koji su analizirali ishode imala niže rezultate o procjeni funkcije u usporedbi s pokusima gdje ocjenitelji nisu bili zaslijepljeni (19).

5.2. Zasljepljivanje u drugim istraživanjima

Više ranijih istraživanja detaljno je analiziralo tko je zaslijepljen u RCT-ovima. Haar i Hjobartssonsu su 2006. objavili analizu 200 slučajnih RCT-ova koji su 2001. objavljeni u Cochraneovoj bazi Središnjeg registra kontroliranih pokusa (CENTRAL), koji indeksira samo klinička ispitivanja. Otkrili su da 78% rukopisa opisuje pokuse kao dvostruko zaslijepljene. Samo u tri (2%) analiziranih ispitivanja, jasno je iznesen status zaslijepljenosti ispitanika, zdravstvenog osoblja i osoba koje su prikupljale podatke (14).

Haar i Hjobartsson izvijestili su da 56% ispitivanja koje su analizirali nisu prijavili status zasljepljivanja bilo koje skupine sudionika povezanih s pokusom, a 26% nije objavilo nikakvu informaciju koja bi bila relevantna za zasljepljivanje i ukazala na to da je pokus bio "dvostruko zaslijepljen". Iako je ta studija objavljena prije dvanaest godina, rezultati istraživanja prikazanog u ovom radu bili su lošiji u usporedbi s Haar i Hjobartssonovom studijom, jer smo otkrili da je 57% analiziranih ispitivanja eksplicitno opisano kao zaslijepljeno, korištenjem pojmova zaslijepljeno, jednostruko zaslijepljeno, dvostruko zaslijepljeno, trostruko-zaslijepljeno ili izraz maskirano. U pogledu potpunosti izvještavanja, u studiji Haara i Hjobartssona, među 156 rukopisa koji opisuju dvostruko slijepe pokuse, nisu pronašli niti jedan rukopis s "potpunim izvještavanjem". Pronašli su samo tri (2%) rukopisa s "djelomičnim izvještavanjem", 65 (42%) rukopisa s "minimalnim izvještavanjem" i 88 (56%) rukopisa s "bez izvještavanja" (14).

Međutim, već je naglašeno kako je procjena pristranosti povezana sa zasljepljivanjem ili nedostatkom zasljepljivanja u kliničkim ispitivanjima otežana lošim izvještavanjem (20). U 2002. Montori i suradnici analizirali su izvještavanje o kvaliteti zasljepljivanja u RCT ovima objavljenim u pet vodećih časopisa i utvrdili da manje od 25% RCT-ova izričito objavljuje status zasljepljivanja šest relevantnih skupina pojedinaca povezanih s pokusom. U 83 pokusa koja su opisana kao dvostruko zaslijepljena, autori su pronašli 8 različitih kombinacija zasljepljivanja grupa pojedinaca. Dakle, već prije šesnaest godina Montori i suradnici upozorili su da bi časopisi trebali napustiti pojam dvostruke zaslijepljenosti i zahtijevaju

eksplicitno izvještavanje o zaslijepljujućem statusu relevantnih skupina sudionika koji su uključeni u kliničko ispitivanje (20).

U ovom istraživanju je pokazano da je pojam dvostruke zaslijepljenosti bio najčešće korišten izraz koji se odnosi na zaslijepljivanje, tj. maskiranje. Stoga je očito da prethodna upozorenja usmjerena prema urednicima časopisa nisu bila uspješna u nastojanjima da se smanji uporaba pojma dvostruko zaslijepljivanje.

Feys i suradnici proučavali su RCT-ove s neprikladnim izvještavanjem o zaslijepljivanju pojačanih učinaka placeba za interventne skupine i placebo učinaka za placebo grupe. Njihova analiza obuhvatila je 110 studija s ukupno 23877 sudionika. Utvrdili su nejasan rizik od pristranosti kod prikrivanja raspodjele u 93 (85%) pokusa, zaslijepljivanja ispitanika u 51 (46%) pokusa, zaslijepljivanja osoba koje su se skrbile za bolesnike u 93 (85%) pokusa i zaslijepljivanja osoba koje su procjenjivale ishod u 93 (85%) pokusa (21). Zbog lošeg ukupnog izvještavanja u analiziranim pokusima i malog broja pokusa koje bi autori mogli ocijeniti kao adekvatno ili neadekvatno zaslijepljene, autori su izvijestili da ne mogu pružiti snažne zaključke o prisutnosti ili odsutnosti placeba i poboljšanih placebo učinaka (21).

U istraživanju koje opisuje ovaj rad pronađeno je da 109 (21%) analiziranih pokusa nije prijavilo status zaslijepljivanja bilo koje skupine sudionika povezanih s pokusom, a 46 (7,4%) pokusa nije objavilo nikakvu informaciju koja bi bila relevantna za zaslijepljivanje i koja bi ukazala na to da je pokus bio zaslijepljen. U pogledu potpunosti izvještavanja, analizirajući studije koje su bile eksplicitno opisane kao zaslijepljene ili nisu opisane kao zaslijepljene, ali se u rukopisu tih pokusa navodi tko je bio zaslijepljen, pronašli smo jedan (0,2%) rukopis s „potpunim izvještavanjem“, 139 (27%) rukopisa sa „djelomičnim izvještavanjem“, 267 (51,7%) rukopisa s „minimalnim izvještavanjem“ i 109 (21,1%) rukopisa s „bez izvještavanja“.

5.3. Značenje dvostrukog zaslijepljivanja

Prijedlog Montorija i suradnika da se neodređeni pojam dvostruke zaslijepljenosti treba napustiti (20), također je kasnije naglašen u literaturi drugih autora. Haar i Hjobartsson također su proveli istraživanje među autorima analiziranih pokusa, s visokom stopom odgovora od 65%. Na temelju odgovora autora, 20 (19%) pokusa koji su bili opisani kao dvostruko zaslijepljeni u rukopisu ne navode da su pacijenti, pružatelji zdravstvene skrbi i

osobe koje su prikupljale podatke bili zaslijepljeni. Stoga su autori zaključili da nije prikladno pretpostaviti zaslijepljivanje ključnih sudionika samo na temelju dvosmislenog izraza kao što je dvostruko zaslijepljeno (14). Ispitanici koji su sudjelovali u anketi naveli su 15 različitih operativnih značenja pojma dvostruke zaslijepljenosti i navodili su uvjerenje da se njihova preferirana definicija najčešće koristi (14). Prije tih dviju studija, Devereaux i suradnici izvijestili su da bolnički liječnici koriste 17 različitih definicija značenja pojma dvostruko zaslijepljivanje (12).

6. ZAKLJUČAK

Eksplicitno i cjelovito izvještavanje o statusu zaslijepljivanja ključnih pojedinaca u RCT-ovima nije dostatno. U ispitivanjima na području anesteziologije rijetko se navodi tko je bio zaslijepljen, čitatelju se ne pružaju dostatne informacije, povećava se rizik od pristranosti u procjeni ishoda i u analizi prema statusu zaslijepljivanja određenih grupa sudionika na rezultate studije.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Štimac D, Lacković A, Poropat G. Važnost provođenja randomiziranih kliničkih istraživanja. *MedFlum*. 2017;53(4):448-453.
2. Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet*. 2002;359:515-9.
3. Kabisch M, Ruckes C, Seibert- Grafe M, Blettner M. Randomized Controlled Trials. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(39):663-668.
4. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
5. Sibbald B, Roland M. Understanding controlled trial: Why are randomised controlled trials important?. *BMJ*. 1998;316:201.
6. Karanickolas PJ, Farrokhyar F, Bhandari M. Blinding: Who, what, when, why, how?. *Can J Surg*. 2010;53(5):345–348.
7. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet*. 2002;359:696-700.
8. Franić M, Dokuzović S, Petrak J. Sustavni pregled – podloga medicini utemeljenoj na znanstvenim spoznajama. *JAHS*. 2016;2(2):113-120.
9. Štimac D, Lončarić A, Poropat G. Cochrane kolaboracija: povijest i razvoj. *MedFlum*. 2017;53(4):404-409.
10. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Verzija 5.1.0 [ožujak 2011]. Ulog: Julian PT Higgins, Douglas G Altman and Jonathan AC Sterne on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group and the Cochrane Bias Methods Group. Assessing risk of bias in included studies. The Cochrane Collaboration, 2011.
11. Devereaux PJ, Bhandari M, Montori VM, Manns BJ, Ghali WA, Guyatt GH. Double blind, you are the weakest link--good-bye! *ACP J Club*. 2002;136(1):A11.
12. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Lacchetti C, Montori VM, et al. Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials. *JAMA*. 2001;285:2000-3.

13. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276:637-9.
14. Haahr MT, Hrobjartsson A. Who is blinded in randomized clinical trials? A study of 200 trials and a survey of authors. *Clin Trials*. 2006;3:360-5.
15. Saltaji H, Armijo-Olivo S, Cummings GG, Amin M, da Costa BR, Flores-Mir C. Influence of blinding on treatment effect size estimate in randomized controlled trials of oral health interventions. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):42.
16. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001;323:42-6.
17. Armijo-Olivo S, Fuentes J, da Costa BR, Saltaji H, Ha C, Cummings GG. Blinding in Physical Therapy Trials and Its Association with Treatment Effects: A Meta-epidemiological Study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017;96(1):34-44.
18. Hrobjartsson A, Emanuelsson F, Skou Thomsen AS, Hilden J, Brorson S. Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. *Int J Epidemiol*. 2014;43(4):1272-83.
19. Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, Farquhar RE, Yetisir E, Roberts R. The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology*. 1994;44(1):16-20.
20. Montori VM, Bhandari M, Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Guyatt GH. In the dark: the reporting of blinding status in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(8):787-90.
21. Feys F, Bekkering GE, Singh K, Devroey D. Do randomized clinical trials with inadequate blinding report enhanced placebo effects for intervention groups and nocebo effects for placebo groups? *Syst Rev*. 2014;3:14.

8. SAŽETAK

Naslov teme: Zasljepljivanje u randomiziranim kontroliranim pokusima iz područja anesteziologije

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je analizirati potpunost izvještavanja o zasljepljivanju u randomiziranim kontroliranim pokusima (engl. *randomized controlled trial*, RCT) na području anesteziologije, utvrditi status zasljepljivanja sudionika pokusa i iznijeti različite interpretacije zasljepljivanja kojima su se autori koristili u RCT-ovima.

Metode: Provedeno je metodološko istraživanje RCT-ova o intervencijama koji su objavljeni od početka 2014. do kraja 2017. u sedam najcitiranijih anestezioloških časopisa. Primarni ishod bio je broj RCT-a koji su jasno opisali tko je bio zasljepljen tijekom ispitivanja, a sekundarni ishodi bili su definicije pojma zasljepljivanja i terminologije vezane za zasljepljivanje.

Rezultati: Glavni rezultati istraživanja pokazuju da čak 38% analiziranih kliničkih pokusa nije eksplicitno opisano kao otvoreno ili zasljepljeno ispitivanje, a u 10% ispitivanja nisu iznesene nikakve informacije o zasljepljivanju ili izostanku zasljepljivanja. Najčešći izraz o zasljepljivanju u naslovu i cjelovitom radu je da je studija opisana kao dvostruko zasljepljena. U pogledu potpunosti izvještavanja pronađen je samo jedan rad s potpunim izvještavanjem, 27% radova s djelomičnim izvještavanjem, 51,7% radova s minimalnim izvještavanjem i 21,1% radova bez izvještavanja.

Zaključak: Izvještavanje o statusu zasljepljivanja ključnih pojedinaca u RCT-ovima iz područja anesteziologije nije dostatno. U ispitivanjima na području anesteziologije rijetko se navodi tko je bio zasljepljen, čitatelju se ne pružaju dostatne informacije o zasljepljenim pojedincima i najčešće se za opisivanje pokusa koristi nejasan izraz dvostruko-zasljepljeni pokus, koji je podložan različitim interpretacijama.

9. SUMMARY

Thesis title: Definitions of blinding in randomized controlled trials of interventions published in high-impact anesthesiology journals: a methodological study

Objectives: The aim of this study was to analyze completeness of reporting of blinding in randomized controlled trials (RCTs) of interventions in the field of anesthesiology, the actual blinding status of various persons associated with an RCT and trial authors' interpretation of blinding terminology related to RCTs.

Methods: This was a methodological study of published RCTs of interventions published from the beginning of 2014 to the end of 2017 in seven highly cited anesthesiology journals. The following data were analyzed: number of RCTs that clearly described who was blinded in a trial, definitions of blinding terminology in the trials and trial authors' interpretation of blinding terminology. We grouped reporting of blinding in four categories.

Results: The main results of our study indicate that as many as 38% of analyzed trials were not explicitly described as either open-label or blinded studies and 10% did not report any information about blinding or lack of blinding. Most common description related to blinding, both in the title and in the manuscript, was that study was double-blind. With regard to full reporting, we found one manuscript with "full reporting", 27% of the manuscript with "partial reporting", 51.7% of the manuscript with „minimal reporting“ and 21.1% of the manuscript with "no reporting".

Conclusion: Explicit and complete reporting of the blinding status of key individuals involved in RCTs is inadequate. Anesthesiology trials rarely report who was blinded, and mostly use ambiguous term double-blind which is not sufficiently informative for readers.

Ime i prezime: Antonija Penić

Datum rođenja: 15. listopada 1994.

Mjesto rođenja: Split

Adresa: Ćurlini 11, 21230 Sinj

Elektronička pošta: antonijapenic5@gmail.com

Državljanstvo: Hrvatsko

Materinski jezik: hrvatski jezik

Ostali jezici: engleski jezik

Obrazovanje

2001. -2008.: Osnovna škola „Ivan Lovrić“, Sinj

2009. – 2012.: Opća gimnazija „Dinko Šimunović“, Sinj

2013. – 2018.: Integrirani preddiplomski i diplomski studij farmacije Sveučilišta u Splitu