

Анатомия клинического исследования

Г.П. Тихова

*Лаборатория клинической эпидемиологии
Институт биомедицинских технологий
Петрозаводский государственный университет*

г. Петрозаводск

Алгоритм выполнения клинического исследования (в общем виде)

- А** Формулировка цели и задачи исследования в терминах предметной области
- Б** Перевод задачи в термины мат. статистики
- В** Решение математической (статистической) задачи
- Г** Формулировка результатов математической задачи в терминах мат. статистики
- Д** Перевод результатов в термины предметной области (интерпретация результатов)

Алгоритм выполнения клинического исследования (в общем виде)

Пример

- А** Цель исследования – проверить предположение о том, что выраженное ожирение у беременных является клинически значимым фактором риска развития преэклампсии.
- Б** Цель исследования – проверить гипотезу о статистической достоверности различия частот преэклампсии между 2 выборками беременных, стратифицированных по фактору наличия/отсутствия выраженного ожирения
- В** Расчет частоты преэклампсии в каждой из 2-х выборок;
Формирование 4-польной таблицы сопряженности;
Назначения уровня значимости α и мощности критерия $1-\beta$;
Расчет статистики χ^2 , определение по ней ошибки p ;
или/и
Расчет относительного риска (ОР) и его 95%ДИ;
или/и
Расчет отношения шансов (ОШ) и его 95% ДИ;
- Г** Принятие решения о статистической значимости различия частот 2-х выборок по полученным результатам
- Д** Принятие решения о клинической значимости различия частот между группой беременных с выраженным ожирением и группой беременных без такового на основе статистических результатов и величины разности двух частот.

Перевод задачи в термины математической статистики

ВЫБОР ПЕРЕМЕННЫХ

Роль в исследовании:

- Исходы, конечные точки
(целевые переменные)
- Факторы
(влияния, воздействия, вмешивающиеся в том числе)
- Описатели исследуемой популяции
(критерии включения /исключения)

Типы переменных:

- Числовой
(*continuous*)
- Категориальный
(*categorical*)
- Дихотомический, бинарный
(*dichotomous, binary*)
- Временной
(*time-to-event*)

Перевод задачи в термины математической статистики

Пример

- **Целевая переменная:**
наличие преэклампсии тип: *дихотомический*
- **Фактор (влияния):**
наличие выраженного ожирения тип: *дихотомический*
- **Описатели популяции:**
 - возраст* тип: *числовой*
 - срок гестации* тип: *числовой*
 - АД в III триместре* тип: *числовой*
 - протеинурия* тип: *числовой*
 - отеки* тип: *категориальный*

Перевод задачи в термины математической статистики

ВЫБОР МЕТОДОВ ДЛЯ РЕШЕНИЯ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ЗАДАЧИ

Выбор статистического метода определяется

- Типом целевой переменной
- Статистической целью исследования (целью исследования в статистической формулировке): описание, сравнение, поиск взаимосвязей.

КЛАССЫ МЕТОДОВ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ ТИПОМ ПЕРЕМЕННОЙ

- Класс параметрических методов
- Класс непараметрических методов
- Класс методов для исследования дихотомических переменных
- Класс методов для исследования временных (time-to-event) переменных

Перевод задачи в термины математической статистики

ВЫБОР МЕТОДОВ ДЛЯ РЕШЕНИЯ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ЗАДАЧИ

Класс параметрических методов

- Условие применения – только для переменных с нормальным законом распределения вероятностей
- Высокая чувствительность

Примеры

- Среднее
- Среднеквадратическое отклонение
- Т-критерий Стьюдента
- Дисперсионный анализ (ANOVA и MANOVA)
- Коэффициент (парный и множественный) корреляции Пирсона
- Линейный и нелинейный регрессионный анализ по Пирсону

Перевод задачи в термины математической статистики

ВЫБОР МЕТОДОВ ДЛЯ РЕШЕНИЯ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ЗАДАЧИ

Класс непараметрических методов

- Условие применения – переменные с любым законом распределения, ранговые или качественные переменные
- Пониженная чувствительность

Примеры

- Медиана
- Интерквартильный размах
- Квантили (все процентиля)
- Критерий Манна-Уитни для сравнения двух выборок
- Критерий Крускала-Уоллиса (непараметрический аналог дисперсионного анализа)
- Ранговый коэффициент корреляции Спирмена (или Кендала)

Перевод задачи в термины математической статистики

ВЫБОР МЕТОДОВ ДЛЯ РЕШЕНИЯ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ЗАДАЧИ

Класс методов для исследования дихотомических переменных

- Условие применения – дихотомический тип переменной (только 2 возможных значения)
- Чувствительность различна в зависимости от метода

Примеры

- Относительная частота
- Метод кросс-табуляции
- 4-хпольная таблица сопряженности признаков
- Критерий χ^2
- Отношение шансов
- Относительный риск
- Логистическая регрессия

Перевод задачи в термины математической статистики

ВЫБОР МЕТОДОВ ДЛЯ РЕШЕНИЯ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ЗАДАЧИ

Класс методов для исследования временных (time-to-event) переменных

- Условие применения – переменные типа time-to-event
- Чувствительность не сравнивается

Примеры

- Кривая дожития
- Метод Каплана-Мейера
- Метод пропорциональных рисков Кокса (регрессия Кокса)

Формулировка результатов решения статистической задачи

Как наши результаты соотносятся с реальностью: это установленный факт или только правдоподобное суждение (оценка)?



В результате статистической процедуры мы получаем лишь оценку реальности, а не ее факт. Эта оценка неизбежно содержит в себе неточность, это приближенная оценка. Чем обусловлена ее неточность?

- 1 Оценивается эффект, имеющий стохастическую природу, т.е. варьирующий на определенном интервале значений.
- 2 За пределами исследования остается большая часть популяции. Это обуславливает неизбежную ошибку результата исследования.
- 3 Уровень репрезентативности выборки (сохранение в выборке всех свойств популяции в неизменной пропорции) не может быть идеальным.

Формулировка результатов решения статистической задачи

Принятие правдоподобного суждения (статистической оценки), как установленного факта, основано на соглашении о величине допустимой ошибки

Заключение, сделанное по результатам статистической обработки выборки		РЕАЛЬНОСТЬ	
		Различие ЕСТЬ	Различия НЕТ
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	Различие ЕСТЬ	ТР	FP (α)
	Различия НЕТ	FN (β)	TN

α – это уровень значимости статистического критерия, т.е. максимальная ошибка p , при которой еще принимается гипотеза о различии (значимости эффекта).

($1-\beta$) – это мощность критерия, т.е. вероятность того, что принятое решение об отсутствии различия соответствует реальности (верно).

ВЫБОР УРОВНЯ ЗНАЧИМОСТИ И МОЩНОСТИ КРИТЕРИЯ

Стандартно эти величины принимаются равными:

- Уровень значимости альфа = 0,05
- Мощность критерия 1-бета = 0,8

Формулировка результатов решения статистической задачи

Любой статистический параметр, рассчитанный по выборке, является оценкой реального значения.

Эта оценка может быть представлена в виде числа (точечная оценка) или в виде интервала (интервальная оценка).



Пример

Среднее значение частоты преэклампсии у беременных с выраженным ожирением

Точечная оценка по выборке: 18,5%

Интервальная оценка по выборке: (16,7%; 20,3%)

(95% доверительный интервал [95%ДИ])

Формулировка результатов решения статистической задачи

2 категории результатов, получаемых в ходе статистического анализа:

1

Собственно содержательные результаты (основа для клинических заключений):

- Среднее значение
- Стандартное отклонение
- Величины коэффициентов корреляции
- и т.п.

2

Аргументация в их защиту, обоснование их правдоподобности:

- Ошибка среднего
- 95% ДИ
- Ошибка I рода α
- и т.п.

Формулировка результатов решения статистической задачи

Ошибка полученного результата обязательно включает:

- Статистическую ошибку:
обусловлена вариабельностью изучаемого свойства и объемом выборки

может включать:

- Систематическую ошибку (ошибка смещения):
*обусловлена уровнем репрезентативности выборки, выбором дизайна (иногда и выбором статистических методов)
слабой дисциплиной соблюдения протокола исследования*

Ошибка результата, полученного в ходе применения статистического метода

Статистическая ошибка:

- *Неизбежна*
- *Величина прогнозируема и управляема*

Систематическая ошибка (смещения):

- *Необходимо избегать*
- *Величина неизвестна не управляема*

Формулировка результатов решения статистической задачи

Реальное значение
коэффициента связи

Оценка, полученная в
результате исследования



ТОЛЬКО СЛУЧАЙНАЯ ОШИБКА

Оценка, полученная в
результате исследования

Реальное значение
коэффициента связи



СЛУЧАЙНАЯ ОШИБКА

+

ОШИБКА СМЕЩЕНИЯ

Причины возникновения ошибки смещения:

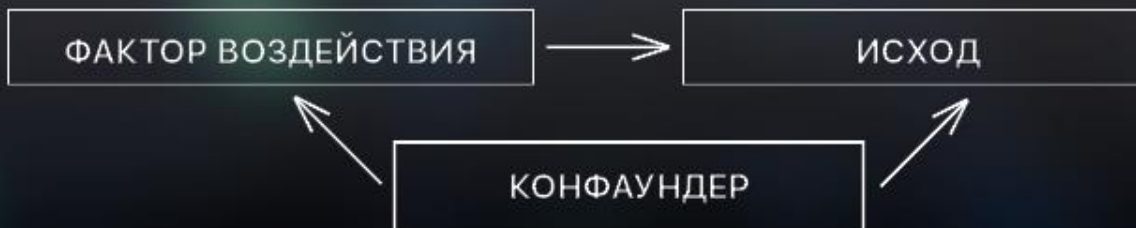
- Малый объем выборки
- Вмешательство неучтенных или неизвестных конфаундеров

Формулировка результатов решения статистической задачи

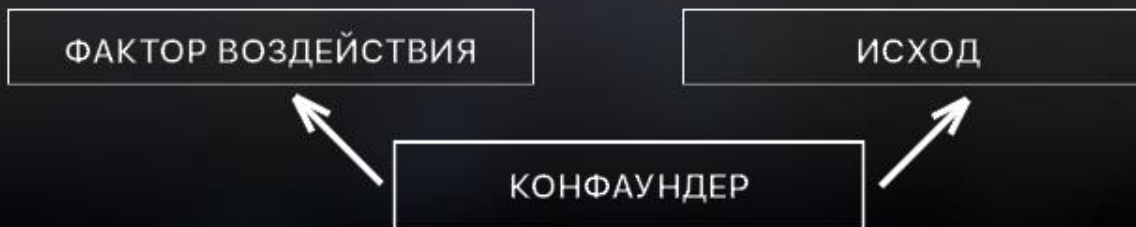
Наша интерпретация результатов исследования



Реальная картина. Вариант 1.



Реальная картина. Вариант 2.



Перевод результатов в термины предметной области

- 1 Внутренняя валидность (Internal validity)
- 2 Правдоподобность (Positive criteria)
- 3 Внешняя валидность (External validity)

Перевод результатов в термины предметной области

Внутренняя валидность (Internal validity)

Является ли полученная ассоциация между фактором и событием валидной (достоверной) статистической ассоциативной связью или она обусловлена случайностью?

Для ответа на этот вопрос необходимо оценить вероятность

- Случайной ошибки
- Ошибки смещения
- Вмешательства конфаундеров (сторонних или неучтенных воздействий)

Перевод результатов в термины предметной области

Правдоподобность (Positive criteria)

Является ли полученная ассоциация объяснимой?

Для ответа на этот вопрос используется набор критериев (positive criteria), которые позволяют вынести вердикт относительно объяснимой возможности (правдоподобия) такой связи между фактором и исходом, оценивается:

- Сила полученной ассоциации
- Согласованность с другими исследованиями
- Биологическое правдоподобие (убедительность)
- Дозозависимый эффект воздействия (при исследовании препаратов или процедур, которые можно дозировать)

Перевод результатов в термины предметной области

Внешняя валидность или генерализуемость (External validity)

Можно ли расширить область приложения полученного результата за пределы целевой популяции (генерализуемость)?



Контакты

Тихова Галина

gala@critical.ru

tikhovag@gmail.com

+7 911 417 30 42



**Сайт ЛАБОРАТОРИЯ
медицинского портала CRITICAL**

<http://www.critical.ru/expert/lab/>



**Сайт журнала «Регионарная анестезия
и лечение острой боли»**

<http://reganest.ru/>



Спасибо за внимание!