

Лекція з біостатистики для студентів 4 курсу медичного факультету

Узагальнення результатів статистичних досліджень як наукова база прийняття клінічних рішень

Складач: д.мед.н. Децик Орина Зенонівна

План лекції:

- Типи даних, принципи формування статистичних сукупностей (баз даних) для аналізу.
 - Аналіз якісних параметрів, сучасні підходи до аналізу та оцінки якості життя.
 - Види опитувачів, їх характеристика.
 - Узагальнення результатів статистичних досліджень, мета-аналіз.
-

Клінічна епідеміологія

розробляє наукові основи лікарської практики - перелік правил для прийняття клінічних рішень.

Головне правило: кожне клінічне рішення повинно базуватись на строго доказаних наукових фактах (ЕВМ).

Доказова медицина

дозволяє відділити достовірні дослідження від недостовірних (з імовірністю систематичних похибок).

Клінічні випробування (clinical trials)

спеціальний вид проспективних когортних досліджень, умови проведення яких (відбір груп втручання, організація спостереження та оцінка наслідків) забезпечують усунення систематичних похибок (Флетчер Р. і ін, 1998) .

Основні методи усунення систематичних похибок («Золотий стандарт» клінічних випробувань):

- випадковий сліпий відбір досліджуваних в групі спостереження (сліпа рандомізація і стратифікація, контрольоване дослідження);
 - достатня величина вибірки;
 - сліпий контроль результатів (в ідеалі потрійний).
-

Основні методи усунення систематичних похибок:

- **Рандомізація** – метод випадкового віднесення хворого до тієї чи іншої досліджуваної групи.
- **Стратифікація** – розділення спостережень по підгрупах із однаковим прогнозом наслідків (найчастіше за віком і статтю, станом здоров'я).
- **Стратифікована рандомізація** – спосіб формування вибірки, при якому спочатку пацієнтів розподіляють по підгрупах з однаковим прогнозом, а потім рандомізують їх окремо в кожній підгрупі.
- **Стандартизація** – математичне коригування розходжень за факторами, що впливають на результат, таким чином, щоб зрівняти групи за вихідним ризиком.

Стратифікацію проводять на етапі планування дослідження, а стандартизацію – на етапі аналізу даних.

Основні методи усунення систематичних похибок:

- **Сліпий метод** (замасковане втручання) – на відміну від відкритих досліджень передбачає збереження в таємниці від учасників (1), медичного персоналу (2) і осіб, що здійснюють збір даних або оцінку клінічних результатів (3).
- **Метааналіз** – статистичний аналіз об'єднаних результатів декількох клінічних досліджень одного і того ж самого методу лікування, що забезпечує більшу статистичну потужність і точність за рахунок збільшення розміру вибірки.
- **Систематичний огляд** – це належним чином оформлені сукупні результати всіх досліджень, пов'язаних із певною медичною проблемою (наприклад, лікування певного захворювання або його профілактика).

Приклад мета-аналізу із систематичного огляду

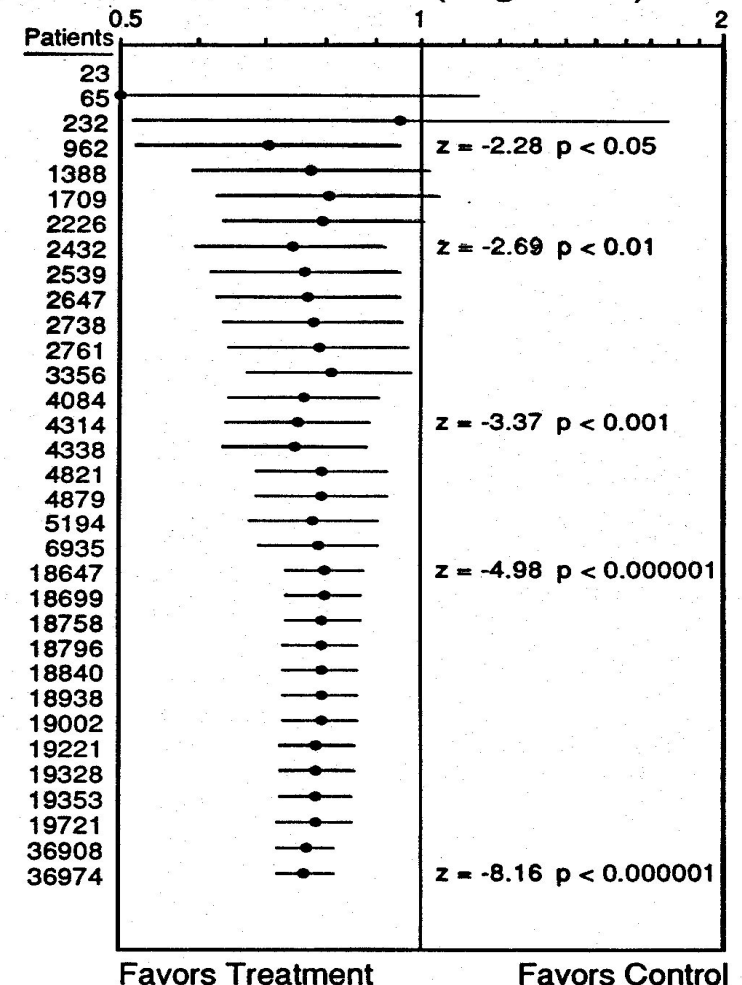
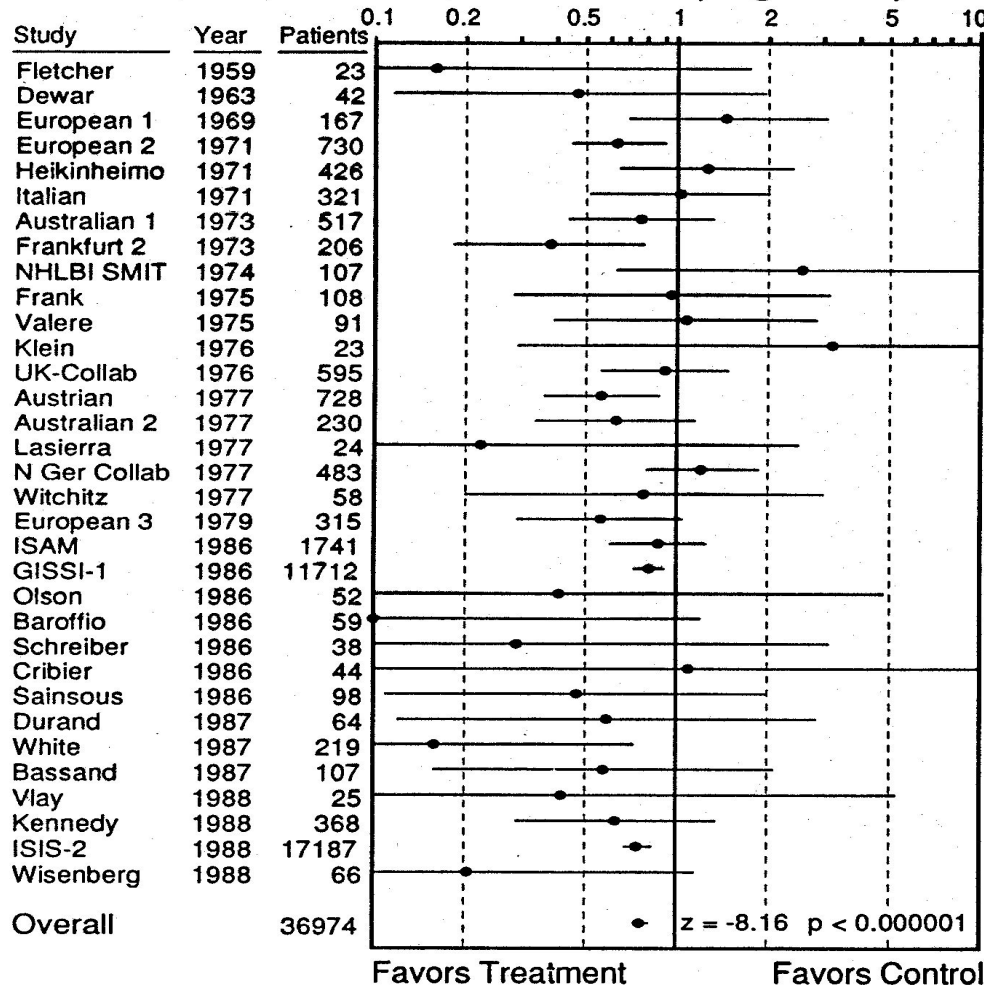
Intravenous Streptokinase Therapy in Acute Myocardial Infarction

Individual RCT and Overall Meta-Analysis Results

Cumulative Mantel-Haenszel method

Odds Ratio (Log Scale)

Odds Ratio (Log Scale)



Процес прийняття клінічних рішень в доказовій медицині:

- 1 крок.** Формулювання клінічного питання і визначення його виду
 - 2 крок.** Пошук доказів (відповідей на сформульоване запитання)
 - 3 крок.** Критична оцінка отриманих доказів
 - 4 крок.** Застосування доказів у медичній практиці
 - 5 крок.** Оцінка отриманих результатів у медичній практиці
-

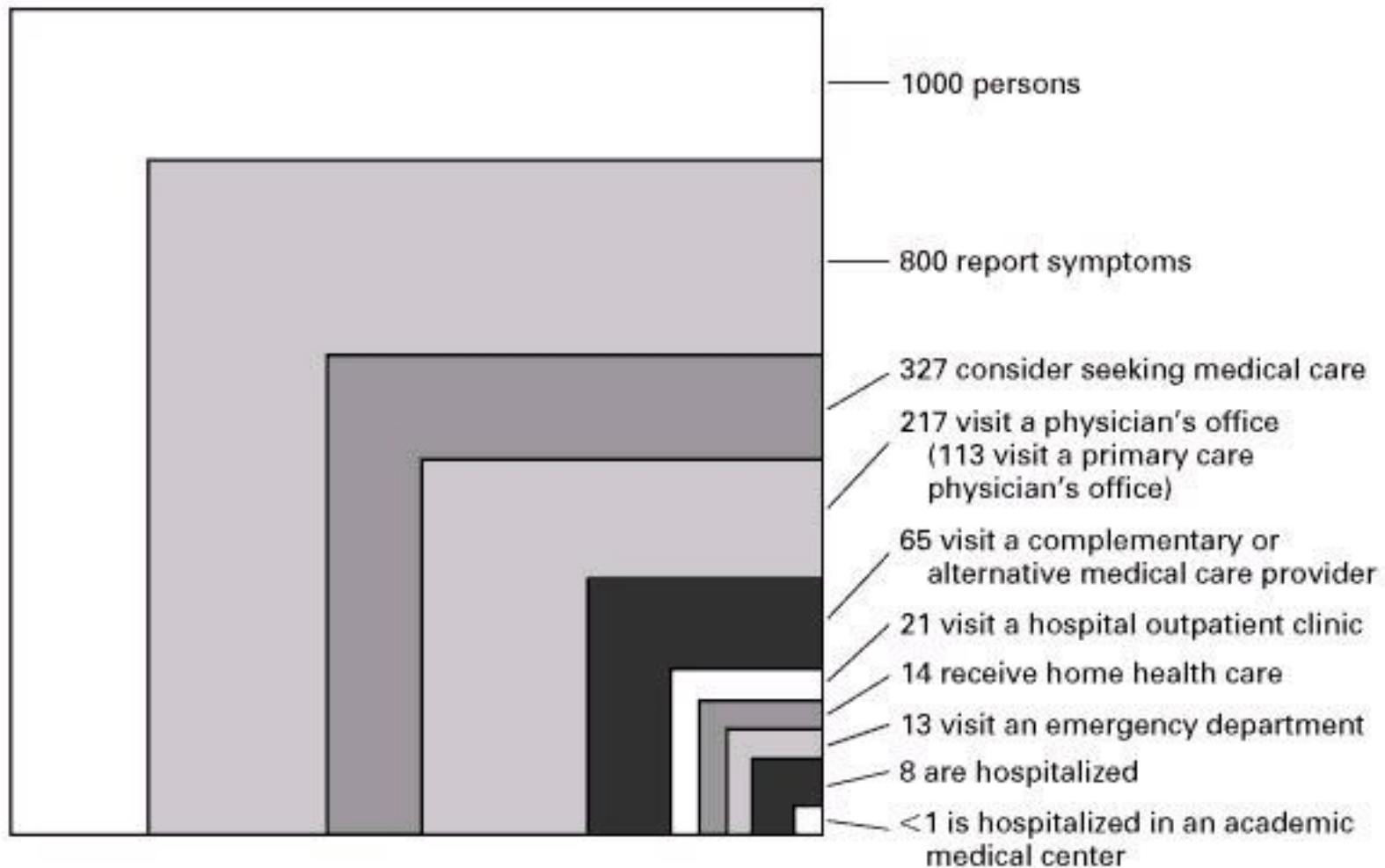
Крок 1. Структура добре сформульованого клінічного питання для пошуку доказів: PICO

1. **Patient or Problem** - **Пацієнт** або **Проблема**
 2. **Intervention** – **Втручання**, прогноз
 3. **Comparison** - **Порівняння**
 4. **Outcome** – **Наслідок** (результат)
-

Структура добре сформульованого клінічного питання: PICO

Складові	Частини питання	Їх зміст
<i>Пацієнт або проблема</i>	Як би ми описали групу пацієнтів, подібну до нашого?	Релевантність (сумісність параметрів) групи, популяції...
<i>Втручання і прогноз</i>	Яке втручання я розглядаю?	Стратегія ведення хворого, діагностичний тест, величина ефекту препарату, хірургічної процедури, дози препарату...
<i>Порівняння</i>	Яке альтернативне втручання необхідне для порівняння із тим, що розглядається мною?	Контрольна або альтернативна стратегія, тест, доза препарату...
<i>Наслідок</i>	Який наслідок я очікую?	Характеристики ефектів (наслідків), у яких ми зацікавлені...

Релевантність популяції



Типи клінічних питань (за характером втручань)

Основні:

- **діагноз**
 - диференціальний діагноз
 - діагностичні тести
- **лікування**
- **прогноз**
- **ризик / причина**

Додаткові:

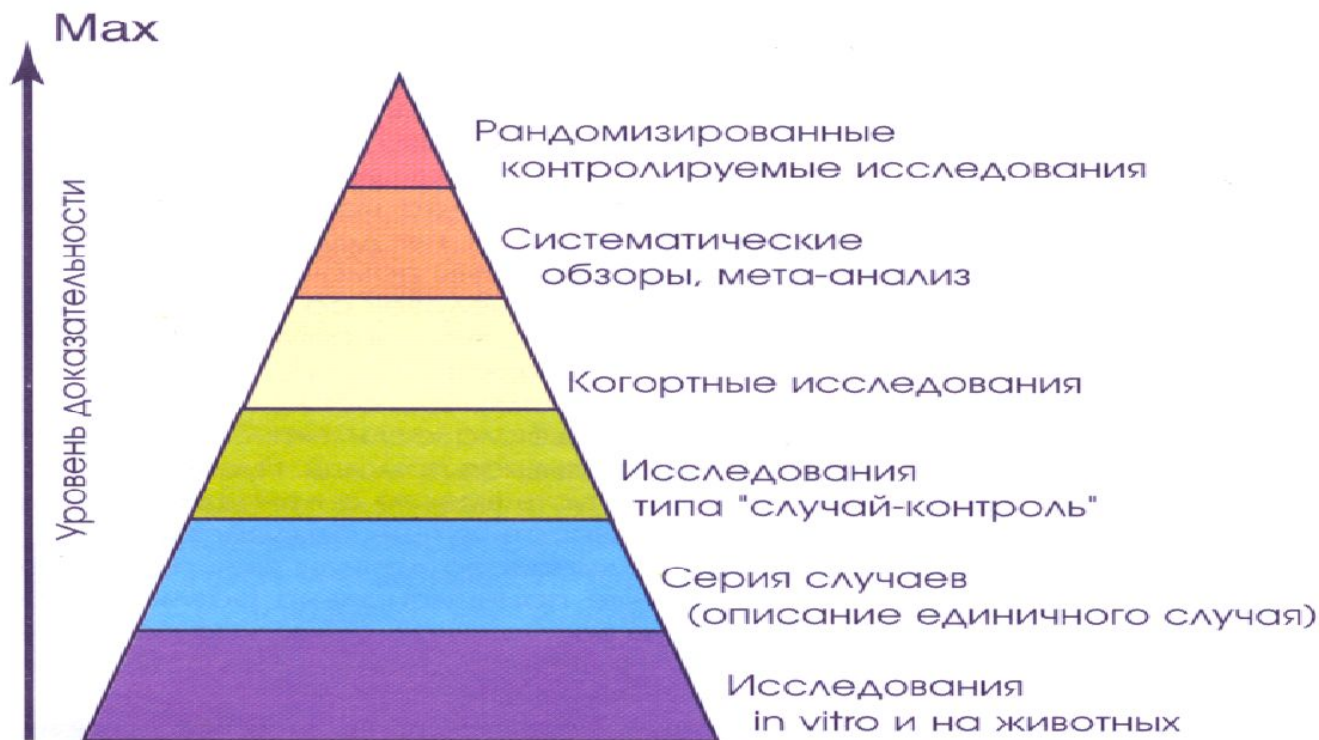
- **частота**
 - **профілактика**
 - **аналіз вартості**
-

Типи наслідків (результатів) – шість D:

Результат	Зміст результату
Смерть (death)	Поганий результат, якщо смерть передчасна
Захворювання (disease)	Набір симптомів, фізікальних і лабораторних даних, що відхиляються від норми
Дискомфорт (discomfort)	Такі симптоми як біль, нудота, задишка, сверблячка, шум у вухах, запаморочення та ін.
Інвалідизація (disability)	Нездатність до звичайної діяльності вдома, на роботі, під час відпочинку
Незадоволеність (dissatisfaction)	Емоційна реакція на хворобу та лікування, наприклад, туга або гнів
Фінансові утруднення (destitution)	Витрати коштів для самого пацієнта і для суспільства

Крок 2. Пошук доказів.

Типи досліджень за рівнем доказовості



Який дизайн дослідження найточніше відповідає типу поставленого запитання?

Стандарти досліджень в залежності від типу клінічного запитання

<i>Тип запитання</i>	<i>«Золотий стандарт» досліджень</i>
<i>Ефективність лікування</i>	Двійне сліпе рандомізоване контрольоване клінічне випробування (РКВ)
<i>Прогноз захворювання</i>	Проспективне когортне дослідження з тривалим відслідковуванням результатів
<i>Ефективність діагностичного методу</i>	Незалежне сліпе порівняння з референтним тестом (перехресне аналітичне дослідження)
<i>Етіологія/ризик</i>	Когортне дослідження або дослідження типу «випадок-контроль»

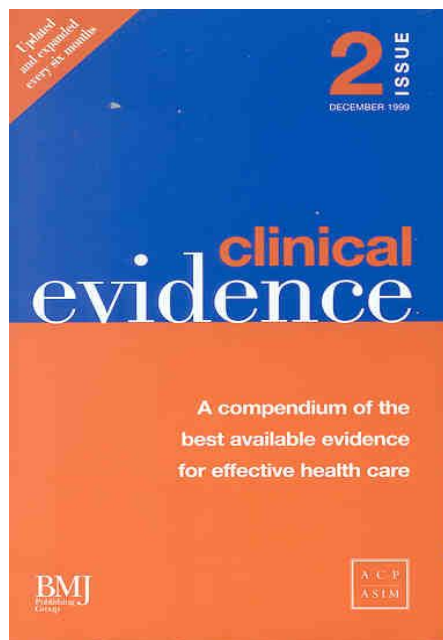
Алгоритм пошуку доказів

- попередній пошук в друкованих джерелах
 - джерела, що надають уже готові систематичні огляди (доказові звіти - *Evidence Reports, Cochrane ревью, ACP Journal Club*)
 - електронні ресурси:
 - CD-ROM
 - електронні журнали
 - медичні бази даних (*ACP Journal Club, Best Evidence, Cochrane Library, UpToDate, MEDLINE, PubMed*)
-

Попередній пошук в друкованих джерелах

- ~ понад 4 000 000 статей / рік
- > 20 тис. медичних журналів

Джерела із готовими систематичними оглядами

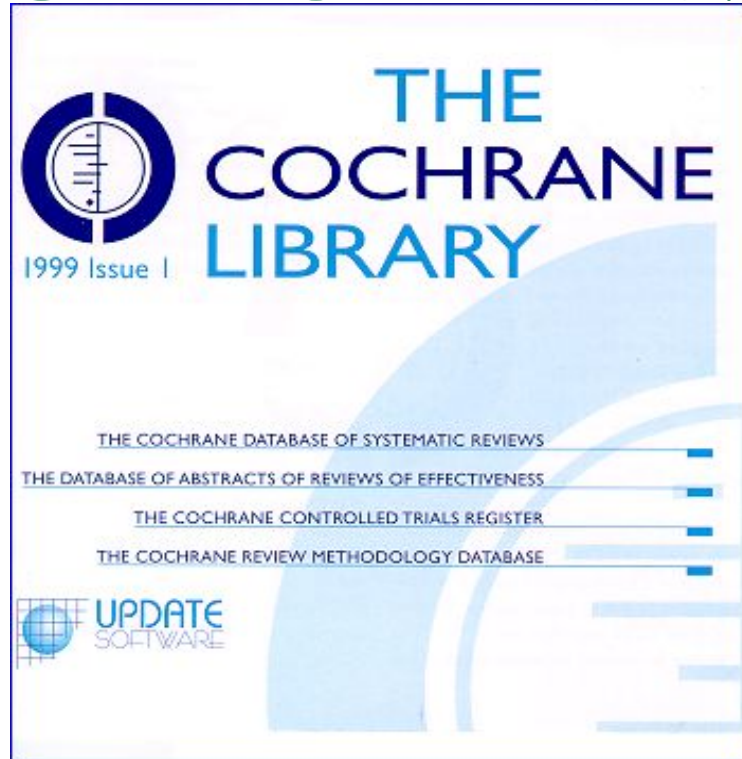


<http://clinicalevidence.com>

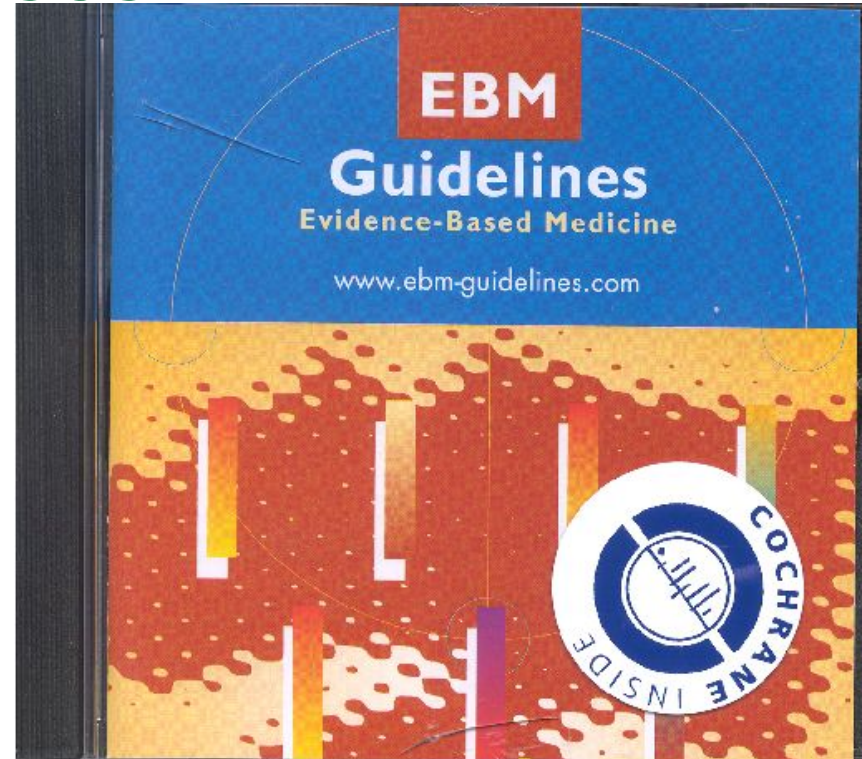


www.mediapshera.ru

CD-ROM Databases



Систематичні огляди



Клінічні настанови

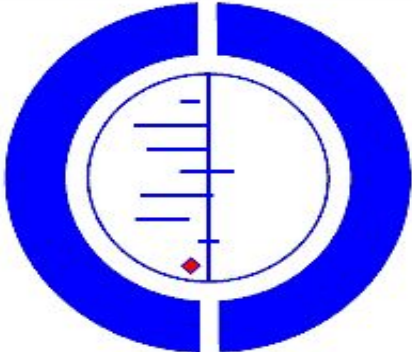
Internet ресурсы

The Cochrane Library - 2002 Issue 2

- The Cochrane Database of Systematic Reviews** (0 hits, 2432 total)
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness** (0 hits, 3444 total)
- The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL/CCTR)** (0 hits, 343270 total)
- The Cochrane Database of Methodology Reviews** (0 hits, 11 total)
- The Cochrane Methodology Register** (0 hits, 3595 total)
- About the Cochrane Collaboration** (0 hits, 88 total)
- Health Technology Assessment Database (HTA)** (0 hits, 2530 total)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)** (0 hits, 9646 total)

Search
Clear
Print+Save
Setup
Handbook
Glossary
Help
Exit

Comments/Criticisms Back Find Outline



**THE
COCHRANE
LIBRARY**

2002 Issue 2

ISSN 1464-780X

*The best single source of reliable evidence
about the effects of health care*

[Important Release Notes](#)

[Internet Links](#)

[General Information](#)

Off-line

Internet ресурсы

Entrez-PubMed - Netscape

File Edit View Go Communicator Help

NCBI PubMed National Library of Medicine NLM

PubMed Nucleotide Protein Genome Structure PopSet Taxonomy OMIM Books

Search PubMed for [] Go Clear

Limits Preview/Index History Clipboard Details

About Entrez

Text Version

Entrez PubMed

Overview

Help | FAQ

Tutorial

New/Noteworthy

E-Utilities

PubMed Services

Journals Database

MeSH Browser

Single Citation Matcher

Batch Citation Matcher

Clinical Queries

LinkOut

Cubby

- Enter one or more search terms, or click [Preview/Index](#) for advanced searching.
- Enter [author names](#) as smith jc. Initials are optional.
- Enter [journal titles](#) in full or as MEDLINE abbreviations. Use the [Journals Database](#) to find journal titles.

PubMed, a service of the National Library of Medicine, provides access to over 12 million MEDLINE citations back to the mid-1960's and additional life science journals. PubMed includes links to many sites providing full text articles and other related resources.

Bookshelf Additions

Developmental Biology, 6th ed.
by SF Gilbert

Surgical Treatments - Evidence Based and

New Journals Database

NCBI has created a new Entrez database, [Journals](#), which replaces the Journal Browser.

Journals provides additional

Document: Done

Start Eudo... Entr... med... ovid... Pub... [1] 0... 2:12 PM

Internet ресурси. Оптимальні бази даних:

Тип питання	Оптимальні бази даних	Ключове слово
Діагностика	Best Evidence, UpToDate, MEDLINE	Sensitivity.tw
Оцінка ризику	Best Evidence, UpToDate, MEDLINE	Risk.tw
Прогноз	Best Evidence, UpToDate, MEDLINE	Explode cohort studies
Лікування	Cochrane Library, Best Evidence, UpToDate, MEDLINE	Meta-analysis.pt (для систематичних оглядів) або Clinical trial.pt (для РКВ)

Крок 3. Критичний аналіз доказів

Чи достовірні результати дослідження ?

- Як здійснювався відбір пацієнтів у основну і контрольну групи (сліпа рандомізація, стратифікація)?
- Чи репрезентативна вибірка пацієнтів?
- Чи проводилось незалежне і сліпе порівняння із референтним тестом («золотий» стандарт)?
- Чи використовувались в основній і контрольній групах однакові методи для оцінки впливу факторів і результатів?
- Яка частка пацієнтів завершили дослідження відносно до включених у нього?

Які результати дослідження (залежно від його типу)?

Аналіз результатів досліджень: діагностика

Співвідношення між результатами досліджуваного і референтного діагностичного тестів

<i>Досліджуваний тест</i>	<i>Референтний тест («Золотий стандарт»)</i>	
	<i>хворі</i>	<i>здорові</i>
<i>ПОЗИТИВНИЙ</i>	<i>a</i>	<i>b</i>
<i>НЕГАТИВНИЙ</i>	<i>c</i>	<i>d</i>

a – істинно позитивні (TP)

b – хибно позитивні (FP)

c – хибно негативні (FN)

d – істинно негативні (TN)

Показники ефективності діагностичних тестів:

Показник	Зміст показника	Формула
Чутливість (sensitivity)	Імовірність позитивного результату діагностичного тесту при наявності хвороби	$Se = a/(a+c)$
Специфічність (specificity)	Імовірність негативного результату діагностичного тесту при відсутності хвороби	$Sp = d/(b+d)$
Прогностична цінність позитивного результату	Імовірність хвороби при позитивному результаті діагностичного тесту	$PVP = a/(a+b)$
Прогностична цінність негативного результату	Імовірність відсутності хвороби при негативному результаті діагностичного тесту	$PVN = d/(c+d)$

Показники відтворюваності (reproducibility) діагностичних тестів:

Показник	Зміст показника	Формула
Відношення правдоподібності позитивного результату (Likelihood ratio +)	Відношення імовірностей позитивного результату тесту при наявності хвороби ($a/(a+c)$) і при її відсутності ($b/(b+d)$)	$LR+ = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)} = Se/(1-Sp)$
Відношення правдоподібності негативного результату (Likelihood ratio -)	Відношення імовірностей негативного результату тесту при наявності хвороби ($c/(a+c)$) і при її відсутності ($d/(b+d)$)	$LR- = \frac{c/(a+c)}{d/(b+d)} = (1-Se)/Sp$
Діагностична точність (відповідність)	Імовірність точних результатів тесту	$\frac{a+d}{a+b+c+d}$
Відтворюваність	Імовірність повторення результатів при аналогічних вимірюваннях в інших умовах	$\frac{a}{a+b+c}$

Критерії оцінки діагностичних тестів за відношеннями правдоподібності

- Зазвичай $LR > 10$ або $LR < 0.1$ дає для діагностики майже кінцеве рішення.
 - LR від 5 до 10 і від 0.1 до 0.2 дає помірні підстави для діагностичного рішення.
 - LR від 2 до 5 і від 0.5 до 0.2 мало дає для оцінки імовірності хвороби у пацієнта.
-

Аналіз результатів досліджень: лікування і ризик

Результати проспективних досліджень (когортних)

Втручання (лікування або вплив чинника)	Клінічний результат	
	є	ні
є	<i>a</i>	<i>b</i>
ні	<i>c</i>	<i>d</i>

Результати ретроспективних досліджень (випадок-контроль)

Клінічний результат	Вплив чинника	
	був	не було
є	<i>a</i>	<i>b</i>
ні	<i>c</i>	<i>d</i>

Показники досліджень: чинники ризику (ЧР)

Показник	Зміст показника	Формула
Абсолютний ризик (absolute risk) <i>під впливом ЧР</i>	Імовірність клінічного наслідку в експонованій групі	$AR+ = a/(a+b)$
Абсолютний ризик <i>без впливу ЧР</i>	Імовірність наслідку в неекспонованій групі	$AR- = c/(c+d)$
Додатковий ризик (attributable absolute risk, AAR)	На скільки зростає ризик виникнення наслідків для здоров'я під впливом ЧР	$AAR = a/(a+b) - c/(c+d)$
Додатковий популяційний ризик (population attributable risk, ARp)	Яка додаткова захворюваність (смертність) у популяції пов'язана з впливом ЧР	$ARp = AAR \times$ (частота ФР в популяції)

Показник	Зміст показника	Формула
Додаткова частка популяційного ризику (population attributable risk fraction, AFp)	Яка частка захворюваності (смертності) у популяції зумовлена дією ЧР	$AFp = AAR /$ (коефіцієнт поширеності захворювань чи смертності)
Відносний ризик (relative risk, RR)	У скільки разів зростає ризик виникнення наслідків для здоров'я під впливом ЧР	$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$
Відношення шансів (odds ratio, OR)	У скільки разів вищі шанси негативних наслідків під впливом ЧР	$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$

Примітка: у ретроспективних дослідженнях обчислюють тільки відношення шансів

Показники досліджень: ефективність лікування

Для оцінки ефективності лікування, крім абсолютного і відносного ризику та відношення шансів негативних наслідків, розраховують ще наступні показники:

<i>Показник</i>	<i>Формула</i>
Зниження абсолютного ризику (absolute risk reduction, ARR)	$ARR = c/(c+d) - a/(a+b)$
Число пацієнтів, яких необхідно лікувати для запобігання одного несприятливого наслідку (number needed to treat, NNT)	$NNT = 1/ARR$
Зниження відносного ризику (relative risk reduction, RRR)	$RRR = 1 - RR$

Оцінка показників відносного ризику і відношення шансів

- Якщо $RR (OR) = 1$, то це свідчить про відсутність різниці між групами порівняння .
- Якщо $RR (OR) < 1$, то втручання (лікування) зменшує ризик (шанси) несприятливого наслідку.
- Якщо $RR (OR) > 1$, то втручання (вплив ЧР) збільшує ризик (шанси) несприятливого наслідку.

Оцінка достовірності відносного ризику, відношення шансів та інших показників досліджень

1. Розрахунок стандартної похибки:

для відносного ризику

відношення шансів

$$m_r = RR \times \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

$$m_o = OR \times \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

2. Встановлення 95 % довірчого інтервалу:

для відносного ризику

відношення шансів

$$CI = RR \pm 1,96 m_r$$

$$CI = OR \pm 1,96 m_o$$

Якщо 95 % довірчий інтервал містить одиницю, це означає, що відхилення відношення шансів (ризиків) від одиниці є статистично недостовірним ($p > 0,05$).

Обчислення стандартних похибок і встановлення довірчих інтервалів для інших показників, які є пропорціями (AR, Se, Sp, PVP, PVN) – див. лекцію № 3

Оцінка достовірності відносного ризику, відношення шансів та інших показників досліджень

3. Висування нульової гіпотези:

<i>Проспективні дослідження</i>	<i>Ретроспективні дослідження</i>
Ризик (шанси) несприятливого наслідку в основній (експонованій) і контрольній (неекспонованій) групах, рівні ($RR = 1$; $OR = 1$)	Шанси бути експонованим чинником ризику в групах хворих і здорових рівні ($OR = 1$)

4. Перевірка нульової гіпотези:

Розрахунок і оцінка критерію χ^2 -квадрат

Види економічного аналізу альтернативних втручань

<i>Вид аналізу</i>	<i>Одиниці вимірювання затрат</i>	<i>Одиниці вимірювання ефекту</i>
Мінімізації затрат (cost-minimization)	\$, €, £, у.о., ...	Ефект однаковий
Затрати - ефективність (cost-effectiveness)	\$, €, £, у.о., ...	Критерії клінічної ефективності, роки життя – однакові для альтернатив
Затрати – корисність (cost-utility)	\$, €, £, у.о., ...	Наслідки різні, приведені до спільної міри – роки якісного життя (QALY)
Затрати - вигода (cost-benefit)	\$, €, £, у.о., ...	Наслідки різні, приведені до спільної міри - \$, €, £, у.о., ...

Міри (критерії) поліпшення стану здоров'я (наслідки):

- **Смертність (тривалість життя)**
- **Захворюваність – кількість хвороб, періоди загострень,**
- **Інвалідність - число виходів на інвалідність, тривалість інвалідності**
- **Роки життя, скореговані на її якість (QALY)**
- **Роки життя, скореговані на захворювання, інвалідність (втрачені DALY)**

Оцінка якості життя

Критерії якості життя (ВООЗ)

- Фізичні
- Психологічні
- Рівень самостійності
- Активність громадського життя
- Довкілля
- Духовність

ЯЖ вивчають шляхом анкетування (інтерв'ю).

Міжнародна організація МАРІ стандартизує *опитувачі*:

- загальні (наприклад, EQ 5D, 15D HRQOL) і
 - спеціальні (якість життя при певному захворюванні).
-

Крок 4. Застосування доказів у практиці

Клінічні настанови (clinical practice guidelines) – систематизовані положення, розроблені з допомогою методології доказової медицини, і покликані допомогти лікареві і хворому прийняти рішення щодо раціональної допомоги в різноманітних клінічних ситуаціях.

Основні завдання КН:

- Впроваджувати в клінічну практику стандарти, основані на сучасних наукових даних
 - Полегшувати процес прийняття рішень
 - Слугувати основою для оцінки професійного рівня і якості роботи
 - Підвищувати ефективність затрат на охорону здоров'я
-

Розробка клінічних настанов

КН розробляються державними агентствами, медичними центрами, професійними об'єднаннями, спеціально створеними групами або радами експертів.

Це тривалий і дороговартісний процес, тому більшість країн адаптують КН, розроблені провідними науковими центрами, у свої національні системи охорони здоров'я.

Алгоритм розробки КН:

- Створення групи
- Пошук доказів
- Складання рекомендацій
- Консультації й експертні оцінки
- Публікація

Рівні доказовості КН:

A	Переконливі дані свідчать про доцільність застосування оцінюваного втручання
B	Дані із середнім рівнем доказовості свідчать про доцільність застосування оцінюваного втручання
C	Існуючих даних недостатньо, щоб однозначно судить про доцільність застосування оцінюваного втручання; однак рішення може бути прийняте з інших міркувань
D	Дані із середнім рівнем доказовості свідчать про доцільність відмови від застосування оцінюваного втручання
E	Переконливі дані свідчать про доцільність відмови від застосування оцінюваного втручання

Рівні доказовості первинних даних:

1++	Високоякісний мета-аналіз, систематичний огляд РКВ або РКВ з дуже низьким ризиком систематичної похибки
1+	Добре проведений мета-аналіз, систематичний огляд РКВ або РКВ з низьким ризиком систематичної похибки
1-	Мета-аналіз, систематичний огляд РКВ або РКВ з високим ризиком систематичної похибки
2++	Високоякісний систематичний огляд досліджень типу “випадок - контроль” і когортних. Високоякісні дослідження типу “випадок - контроль” і когортні з низьким ризиком систематичних похибок або викривлень і високою імовірністю того, що зв'язки - причинні

Рівні доказовості первинних даних:

2+	Добре проведені дослідження типу “випадок - контроль” або когортні з низьким ризиком систематичних похибок або викривлень і допустимою імовірністю того, що зв'язки - причинні
2-	Дослідження типу “випадок - контроль” або когортні з низьким ризиком систематичних похибок або викривлень і значним ризиком того, що відносини не причинні
3	Неаналітичні дослідження, наприклад повідомлення про випадок, серію випадків
4	Думка експертів



Дякую за увагу!

