

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ



: Кафедра медицинской биофизики, информатики и математики

Тема: Дизайн научного исследования.

Подготовил: Темиров А.
Группа: 304 «А» ОЗР
Приняла: Сапригина. М.Б

План

Введение

1. Каково значение дизайна исследования при проведении медико биологических исследований?
2. Какие исследования называются наблюдательными?
3. Какие исследования называются рандомизированными?

Заключение

Список литературы

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЙ

Сегодня для решения конкретного клинического вопроса идентифицированы оптимальные типы (табл. 7.2) и дизайны (рис. 7.1) исследований. Каждый из видов исследований имеет свои достоинства и недостатки (табл. 7.4).

Клинический вопрос	Оптимальный тип исследования
Эффективность лечения	Рандомизированное контролируемое исследование
Заболеваемость/распространенность факторов риска и их взаимосвязь	Одномоментное обследование популяции
Этиология/факторы риска	Когортное исследование
Прогноз	Когортное и проспективное исследование
Диагностическая ценность теста	Одномоментное исследование с использованием случайной или последовательной выборки из популяции

Важно понять, что структура исследования, в существенной мере предопределяемая поставленным клиническим вопросом, прямо влияет на степень доказательности полученных данных (табл. 7.3).



Рис. 7.1. Наиболее часто используемые дизайны проведения клинических исследований

Таблица 7.3. Уровень доказательности исследований в зависимости от их структуры при оценке эффективности вмешательства

Структура (тип) исследования	Особенности протокола
Систематический обзор	Основывается на результатах существующих РКИ. Представляет собой заранее разработанный план поиска, оценки, отбора и обобщения данных из нескольких исследований
РКИ	Оценка различий в исходах между группами после того как пациентов случайным образом распределяют на группы вмешательства (исследуемое лечение) и контроля (стандартное лечение/плацебо)
Псевдо-рандомизированное исследование	Распределение на группы производится неслучайным образом (например, попеременное включение в разные группы, «гонка за лидером», распределение в зависимости от дня недели, номера амбулаторной карты или истории болезни)
Контролируемое исследование	Сравниваются исходы лечения между группами вмешательства и стандартного лечения (контроль) без проведения рандомизации
Исследование с историческим контролем	Оцениваются исходы в группе вмешательства и сравниваются с исходами в аналогичных группах, ранее лечившихся в том же учреждении
Когортное исследование	Сравнение исходов у пациентов, получивших новое и стандартное лечение без предварительного распределения на группы
Исследование случай–контроль	Ретроспективное исследование в группах больных с определенным исходом заболевания и без него в зависимости от характера проведенного лечения в них
Анализ временных рядов	Анализ частоты наступления определенных исходов в разные моменты времени до и после начала применения нового вида диагностического или лечебного вмешательства
Исследование серии случаев	Наблюдение за исходами вмешательства в одной группе

7.4. Достоинства и недостатки исследований с различной структурой

Структура исследования	Показатели оцениваемые в начале исследования	Показатели оцениваемые в конце исследования	Достоинства	Недостатки
Когортное исследование	Влияние изучаемого фактора	Клинический исход	Допустимо при невозможности проведения рандомизации	Высока вероятность возникновения систематических ошибок, достоверность результатов ограничена
Исследование случай—контроль	Клинические исходы	Влияние изучаемого фактора	Не требует больших затрат времени и крупной выборки	Высока вероятность возникновения систематических ошибок, достоверность результатов ограничена
РКИ	Влияние изучаемого фактора	Неблагоприятные клинические исходы, побочные эффекты	Вероятность возникновения систематических ошибок низкая	Не всегда осуществимо; часто результаты неприменимы к различным популяциям больных

АНАЛИЗ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Главной задачей статистического анализа РКИ является установление разницы и степени ее достоверности по исходам (конечным точкам) между группой с анализируемым вмешательством и контрольной группой. В настоящее время существует много пакетов статических программ для анализа полученных результатов (BMDP, SOLO, Statistica и другие). Для получения объективной информации об эффективности вмешательства в анализ необходимо включать всех первоначально рандомизированных больных (intention-to-treat analysis), а не только тех, которым лечение проведено в строгом соответствии с протоколом исследования (on protocol analysis). Это один из основных способов минимизировать возможные ошибки, когда при intention-to-treat analysis исходят из допущения, что все пациенты получили лечение, предписанное при рандомизации.

Выбывание пациентов из исследования по разным причинам (отказ от дальнейшего участия, побочные эффекты и плохая переносимость лечения, нарушения протокола пациентами или исследователями) не должно превышать 15% от исходного числа рандомизированных больных. Если процент выше, результаты исследования некорректны. Такой подход существенно снижает вероятность получения ложноположительного результата, когда на самом деле он отсутствует. Считается: если более 80% из включенных больных наблюдались до конца исследования, его результаты могут быть достаточно надежными.

Для статистического анализа большого массива дискретных конечных точек вычисляют с-квадрат. При малой выборке (число пациентов менее 30 в каждой из групп вмешательства) используют методы непараметрической статистики (тесты Фишера или Йетса).

Результаты исследования представляются с использованием следующих показателей: число больных, которых необходимо пролечить для того, чтобы предотвратить один нежелательный исход заболевания, абсолютного/относительного риска нежелательного исхода и их снижения с указанием статистической достоверности.

РАНДОМИЗАЦИЯ

Надежность данных РКИ прямо зависит от сопоставимости сравниваемых групп. Категорически нельзя сравнивать группы, в одну из которых были включены пациенты с анализируемым вмешательством, а в другую - отказавшиеся от участия в РКИ и получавшие «традиционную» терапию. Также нельзя сопоставлять результаты нового метода лечения в разных клиниках, если они не проводили его оценку по одному общему протоколу (различий в технической оснащенности, квалификации кадров и принятых стандартах лечения). Аналогичные недостатки имеет и метод «исторического контроля».

Одно из обязательных условий надежности исследования - сопоставимость сравниваемых групп. Очень часто в публикуемых исследованиях нарушается этот важнейший принцип. Например, группы несопоставимы, если в одну из них включаются больные, леченные новым методом, а в другую - отказавшиеся от него. Согласие больного подвергнуться лечению новым методом зависит от типа нервной деятельности, степени выраженности заболевания, общего состояния, возраста и прочих факторов, которые могут иметь прогностическое значение. Иногда сопоставляются результаты нового метода лечения, проводимого в одной клинике, с эффективностью стандартного способа лечения, используемого в других лечебных учреждениях.

. В этом случае неоднородность групп еще больше увеличивается за счет различий в технической оснащённости и квалификации кадров, использования разных вспомогательных лечебных методов и прочего. Примерно такими же недостатками характеризуется метод так называемого «исторического контроля», когда сопоставляются результаты лечения до внедрения нового метода с эффективностью современного лечения, т.е. сравнивают специально подобранную для применения нового метода лечения группу больных с неподобранной группой «прошлого». К рандомизации также не относятся методы, при которых больных распределяют в опытную и контрольную группы в порядке поступления, по начальным буквам имен и фамилий, по нечетным и четным дням включения в исследование, дате дня рождения. При таком отборе врач может предвзято включить пациента с хорошим, по его мнению, эффектом от вмешательства в «правильную» группу и наоборот.

Рандомизация является ключевым моментом при проведении РКИ. Она должна обеспечить случайное распределение больных, не зависящее от желания врача или каких-либо других факторов, и сопоставимость сравниваемых групп по клинико-демографическим характеристикам пациентов, тяжести основного исследуемого заболевания, сопутствующей патологии и проводимой терапии.

При небольшом числе пациентов в группах даже правильно проведенная рандомизация не может обеспечить их однородность. В этом случае используется предварительная стратификация (*stratum* - слой, пласт), при которой распределение вариантов вмешательства происходит в более однородных группах больных, изначально сформированных по одному или нескольким важным признакам. Различия пациентов по этим ключевым признакам должны быть минимальными. Такой подход практически гарантирует получение надежных результатов и отсутствие систематической ошибки. Отсутствие систематической ошибки в РКИ называют обоснованностью (*validity*).

Наиболее частой причиной несопоставимости сравниваемых групп после рандомизации может быть включение в анализ не всех участвовавших в исследовании пациентов.

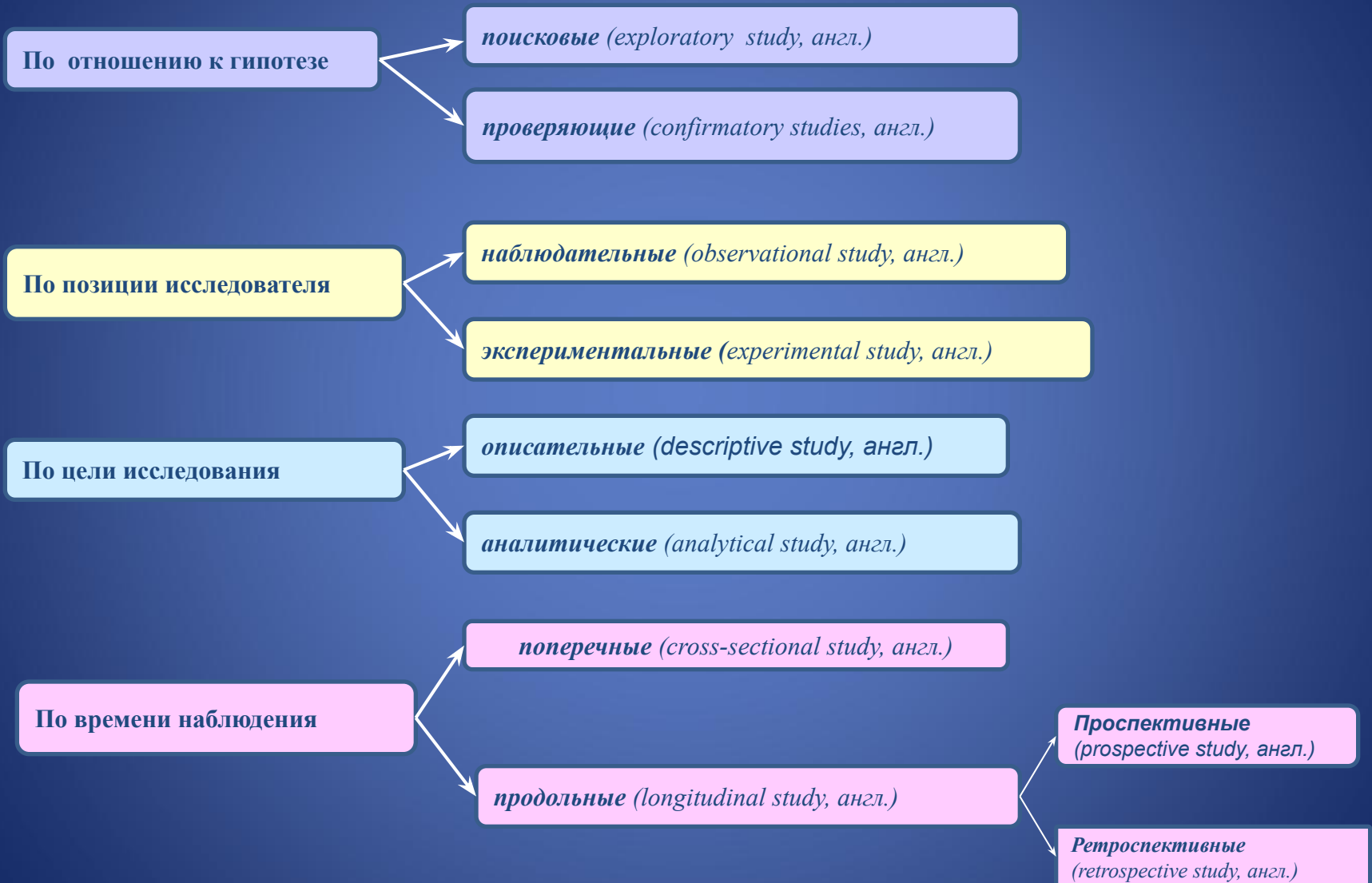
Существует большое количество методов рандомизации: метод непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов, компьютерный метод (процедура рандомизации на основе метода генерации случайных чисел проводится специалистом, непосредственно не участвующим в лечении), метод пронумерованных идентичных контейнеров, подготовленных фармацевтической фирмой (код и истинное содержание контейнеров не известны ни пациентам, ни врачам, участвующим в исследовании), централизованная рандомизация по телефону (IVRS) специалистом фармацевтической фирмы. Наиболее объективным считается последний из них, а наименее объективным - метод конвертов.

В настоящее время существует несколько причин, по которым в научных исследованиях рандомизация не используется:

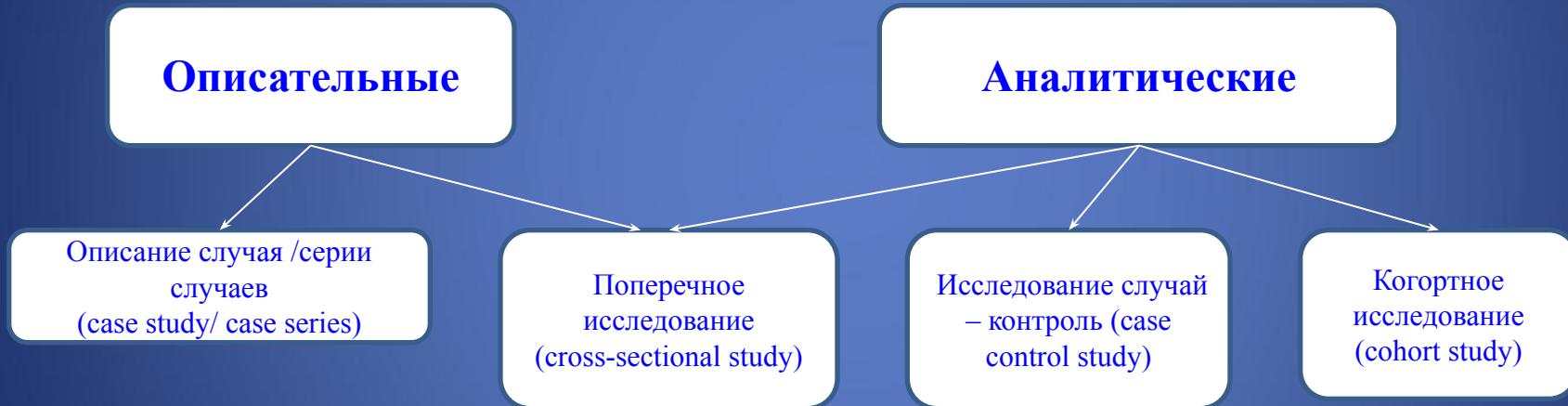
- незнание врачами-исследователями основ доказательной медицины;
- слепое следование традиционной практике и боязнь получить результаты, отличные от общепринятых и мнения авторитетов;
- боязнь применить у пациента менее эффективный метод вмешательства, но именно ради выявления его реальной эффективности проводится РКИ;
- существующее негативное общественное мнение, отождествляющее РКИ с испытаниями на людях.

В тоже время в последние годы термин «рандомизация» стал использоваться авторами публикаций как «магическое заклинание», гарантирующее авторам отсутствие критики и повышающее их научный рейтинг самооценки. Истинная рандомизация подменяется ее декларированием, проявляется несопоставимостью сравниваемых групп и «информационным шумом» от выводов по некачественно сделанным исследованиям. Так, К.Ф. Schultz et al. считают, что только 9-15% статей в медицинских журналах имели истинную рандомизацию.

Классификация исследований



Обсервационные исследования (observational study)



Свойства измерения

Правильность (accuracy) — соответствие результата измерения истинному значению.

Точность (precision) — свойство быть строго определенным посредством точных деталей.

Надежность (reliability) - повторение измерения или опыта дает один и тот же результат, в том числе и в разных условиях измерения.

Достоверность (validity) - соответствие результатов измерения тому, что предполагается измерить (отсутствие смещения).

Достоверность и обобщаемость исследования

- **Достоверность (*internal validity*) исследования** определяется тем, в какой мере полученные результаты справедливы в отношении данной выборки.
- **Обобщаемость (*external validity / generalizability*) исследования**- определяется тем, в какой мере результаты данного исследования применимы к другим группам.

Флетчер Р. и соавт., 1998, с. 24.

Что влияет на достоверность исследования?

- *Дизайн*: соответствие структуры целям исследования.
- *Размер выборки*: уменьшение случайных ошибок, точность оценки.
- *Способ формирования выборки*: контроль ошибки отбора.
- *Надежность методов измерения*: устранение или минимизация систематических ошибок.
- *Методы статистической обработки данных*: использование корректных методов (учет случайных ошибок, вмешивающихся факторов)

Степень достоверности исследования определяется наличием и выраженностью систематических и случайных ошибок.

Что влияет на обобщаемость исследования?

- правильный выбор популяции;
- способ формирования выборки (репрезентативность выборки по отношению к генеральной популяции);
- критерии включения/ исключения;
- достоверность исследования.

Как повысить обобщаемость исследования?

Проведение других исследований в других условиях.

Многоцентровые исследования.

Систематическая и случайная ошибки

систематическое (неслучайное), однонаправленное отклонение результатов от истинных значений

отклонение результата отдельного наблюдения (измерения) от его истинного значения, обусловленное исключительно случайностью

Систематическая ошибка (смещение, bias)

- Величина не зависит от объема выборки.
- Вероятность систематической ошибки существует при любых наблюдениях и на любом этапе исследования.
- Систематическая ошибка может создать видимость различий, когда в действительности их нет, либо скрыть различия, которые на самом деле существуют.
- Может быть минимизирована на этапе планирования и учтена на этапе анализа результатов исследования.

Случайная ошибка (разброс, вариабельность)

- Одинаковая вероятность завышенной или заниженной оценки.
- Величина зависит от объема выборки.
- Случайные ошибки можно минимизировать, но нельзя полностью исключить.
- Может быть оценена и учтена на этапе анализа результатов.

Разновидности систематических ошибок

- Ошибка выборки
- Ошибка измерения
- Ошибки дизайна и анализа
- Ошибки, обусловленные вмешивающимися факторами
- и др.

Вмешивающиеся факторы

Результаты исследования могут быть искажены вследствие воздействия многих дополнительных факторов (причин).

- *Вмешивающиеся факторы (confounding factor)* - факторы, связанные с известным исследуемым фактором, и некоторым образом влияющие на результат (исход). Влияние вмешивающихся факторов приводит к возникновению систематической ошибки (confounding bias).
- Например *известно, что мужчины чаще, чем женщины болеют ИБС. Однако это может быть связано не с исследуемым фактором (пол), а с тем, что допустим, мужчины чаще курят, больше подвергаются стрессам, потребляют больше пищи, богатой холестерином*

Флетчер Р. и др., 1998

- *Вмешивающиеся факторы могут как ослаблять, так и усиливать изучаемую закономерность. Правильно спланированное исследование позволяет устранить влияние вмешивающихся факторов или скорректировать их.*

Сплошные и выборочные исследования

- Сплошным называется такое наблюдение, при котором изучаются все единицы наблюдения объекта исследования (*генеральная совокупность*).
- Выборочное наблюдение - вид несплошного наблюдения, при котором отбор подлежащих обследованию единиц наблюдения осуществляется из генеральной совокупности случайно. Случайность отбора единиц наблюдения из генеральной совокупности (рандомизированный отбор) обеспечивает репрезентативность выборки, то есть способность правильно свойства генеральной совокупности.

Вероятностный отбор — методология отбора, согласно которой каждая единица совокупности (человек, домашнее хозяйство и т. д.) имеет известную (не равную нулю) вероятность включения в выборку.

Вероятностная выборка (*probability sampling*)

□ **Случайная выборка** (простой случайный отбор, *simple random sampling*)

Такая выборка предполагает однородность генеральной совокупности, одинаковую вероятность доступности всех элементов, наличие полного списка всех элементов. При отборе элементов, как правило, используется таблица случайных чисел.

□ **Механическая выборка** (систематическая, *systematic random sampling*)

Разновидность случайной выборки, упорядоченная по какому-либо признаку (алфавитный порядок, номер телефона, дата рождения и т.д.). Первый элемент отбирается случайно, затем, с шагом 'n' отбирается каждый 'k'-ый элемент. Размер генеральной совокупности, при этом – $N=n*k$

□ **Стратифицированная выборка** (районированная, *stratified random sampling*)

Применяется в случае неоднородности генеральной совокупности. Генеральная совокупность разбивается на группы (страты). В каждой страте отбор осуществляется случайным или механическим образом.

□ **Кластерная выборка** (серийная или гнездовая, *cluster random sampling*)

При серийной выборке единицами отбора выступают не сами объекты, а группы (кластеры или гнёзда). Группы отбираются случайным образом. Объекты внутри групп обследуются сплошняком.

Невероятностная выборка (*nonprobability sampling*)

Отбор в такой выборке осуществляется не по принципам случайности, а по субъективным критериям – доступности, типичности, равного представительства и т.д..

□ Стихийная выборка (*удобная, haphazard or convenience sampling*)

Опрашиваются наиболее доступные респонденты. Размер и состав стихийных выборок заранее не известен, и определяется только одним параметром – активностью респондентов.

□ Направленная выборка (*purposive sampling*)

▪ Квотная выборка (*quota sampling*)

Изначально выделяется некоторое количество групп объектов (например, мужчины в возрасте 20-30 лет, 31-45 лет и 46-60 лет). Количество объектов, которые должны попасть в каждую из групп, задается, чаще всего, либо пропорционально заранее известной доле группы в генеральной совокупности, либо одинаковым для каждой группы. Внутри групп объекты отбираются произвольно.

▪ Метод снежного кома (*snowball sampling*)

У каждого респондента, начиная с первого, просят контакты его друзей, коллег, знакомых, которые подходили бы под условия отбора и могли бы принять участие в исследовании. Таким образом, за исключением первого шага, выборка формируется с участием самих объектов исследования. Метод часто применяется, когда необходимо найти и опросить труднодоступные группы респондентов (например, респондентов, имеющих высокий доход и т.д.)

▪ Выборка типичных случаев (*modal instance sampling*)

Отбираются единицы генеральной совокупности, обладающие средним (типичным) значением признака. При этом возникает проблема выбора признака и определения его типичного значения.

• Выборка по экспертной оценке (*expert sampling*)

При отборе элементов выборки полагаются мнение «экспертов».

Почему размер выборки важен для исследователя?

- В исследованиях, направленных на оценку распространенности какой-либо характеристики в популяции, расчет размера выборки необходим для того, чтобы полученные оценки имели желаемую степень точности.
- В исследованиях, направленных на выявление эффекта (например, различия в эффективности двух методов лечения, относительный риск заболевания при наличии или отсутствии фактора риска), достаточный размер выборки обеспечивает возможность обнаружения клинически или биологически значимого эффекта, если он действительно существует, с высокой степенью вероятности. При недостаточных размерах выборки есть опасность не обнаружить данный эффект или доказать, что он не является следствием случайности.
- Размер выборки, необоснованно превышающий необходимый, не увеличивает существенно точность оценок, требует больших финансовых и трудовых затрат, привлечения дополнительных участников.

Что надо знать чтоб определить размер выборки?

1. Структуру исследования
2. Допустимую вероятность ошибки 1 типа.

Ошибка I типа (type I errors) — вероятность ошибочного отвержения нулевой гипотезы. Вероятность ошибки первого типа при проверке статистических гипотез называют уровнем значимости. Размер выборки обратно пропорционален вероятности ошибки 1 типа.

Допустимый критический уровень альфа-риска исследователь устанавливает произвольно (0,05; 0,01; 0,001).

Что надо знать чтоб определить размер выборки? (продолжение)

3. Допустимую вероятность ошибки 2 типа

Ошибка 2 типа (*type II errors*) — вероятность ошибочного принятия нулевой гипотезы. Ошибка типа II часто бывает связана с небольшим размером выборки. Точная вероятность ошибки второго рода, как правило, неизвестна. Допустимый уровень бета-риска исследователь устанавливает произвольно (10, 20% и т. д.).

Мощность исследования, статистическая чувствительность ($1-\beta$) — способность исследования выявлять различия между группами участников, зависимости между признаками и другие закономерности. Чувствительность зависит от размера выборки и структуры исследования.

Что надо знать чтоб определить размер выборки? (продолжение)

4. Предполагаемый размер эффекта / ожидаемую распространенность заболевания/фактора.

Размер эффекта — наименьшая разница, которая была бы клинически или биологически значимой. При увеличении размера эффекта ошибка II типа уменьшается. Для обнаружения минимальных различий необходим большой объем выборки.

5. Вариабельность результата измерений

Чем больше стандартное отклонение, тем больший размер выборки требуется.

- **Список литературы**

1. Власов В.В. Эпидемиология. Учебное пособие для вузов. М.: Гэотар-Медицина, 2004. – 464 с.

2. Мохов О.И., Белоусов Д.Ю. Методология планирования клинических исследований // Качественная клиническая практика. – 2001.-№ 1.

3. Сторожаков Г.И., Малышева Е.А. Оценка методик проведения исследований // Качественная клиническая практика. – 2001.-№ 2.

4. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины). – М.: Медиа Сфера, 1998. – 345 с.

5. <https://ru.wikipedia.org>