

# ПРАКТИКА ПРОВЕДЕНИЯ И ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

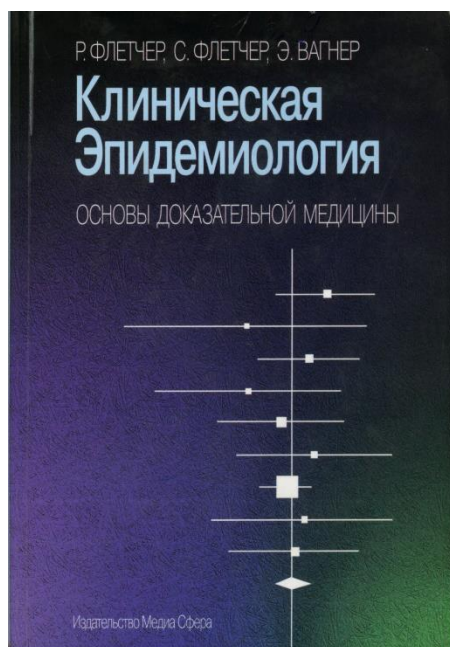
---

**Ахапкин Роман Витальевич, к.м.н.**

Руководитель отделения новых средств и методов  
терапии Отдела пограничной психиатрии

ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

# Подготовка и планирование исследований



# Объект, предмет и субъект исследования

- С. И. Ожегов: «**Объект**. 1. То, что существует вне нас и независимо от нашего сознания, внешний мир, материальная действительность. 2. Явление, предмет, на который направлена какая-н. деятельность. Объект изучения». «**Предмет**. 1. Всякое материальное явление, вещь. 2. То, на что направлена мысль, что составляет его содержание или на что направлено какое-то действие»
- Н. Е. Яценко: «**Объект** – 1. В философии – всякое явление, существующее независимо от человеческого сознания. 2. В широком смысле – предмет, явление, которые человек стремится познать и на которые направлена его деятельность». «**Предмет** – 1. Всякое материальное явление, вещь. 2. То, на что направлена мысль, действие или чувство»
- **Объект** — это процесс или явление, порождающее проблемную ситуацию и взятое исследователем для изучения. **Объект** — это та часть научного знания, с которой исследователь имеет дело
- **Предмет** — это то, что находится в рамках, в границах объекта. **Предмет** исследования — это тот аспект проблемы, исследуя который, мы познаем целостный объект, выделяя его главные, наиболее существенные признаки.
- **Предмет** диссертационного исследования чаще всего совпадает с определением его темы или очень близок к нему
- **Объект** и **предмет** исследования как научные категории соотносятся как общее и частное

# Виды исследовательских вопросов

- Основной
  - лучше чтобы был один
- Дополнительный
  - может быть несколько
- Вспомогательный

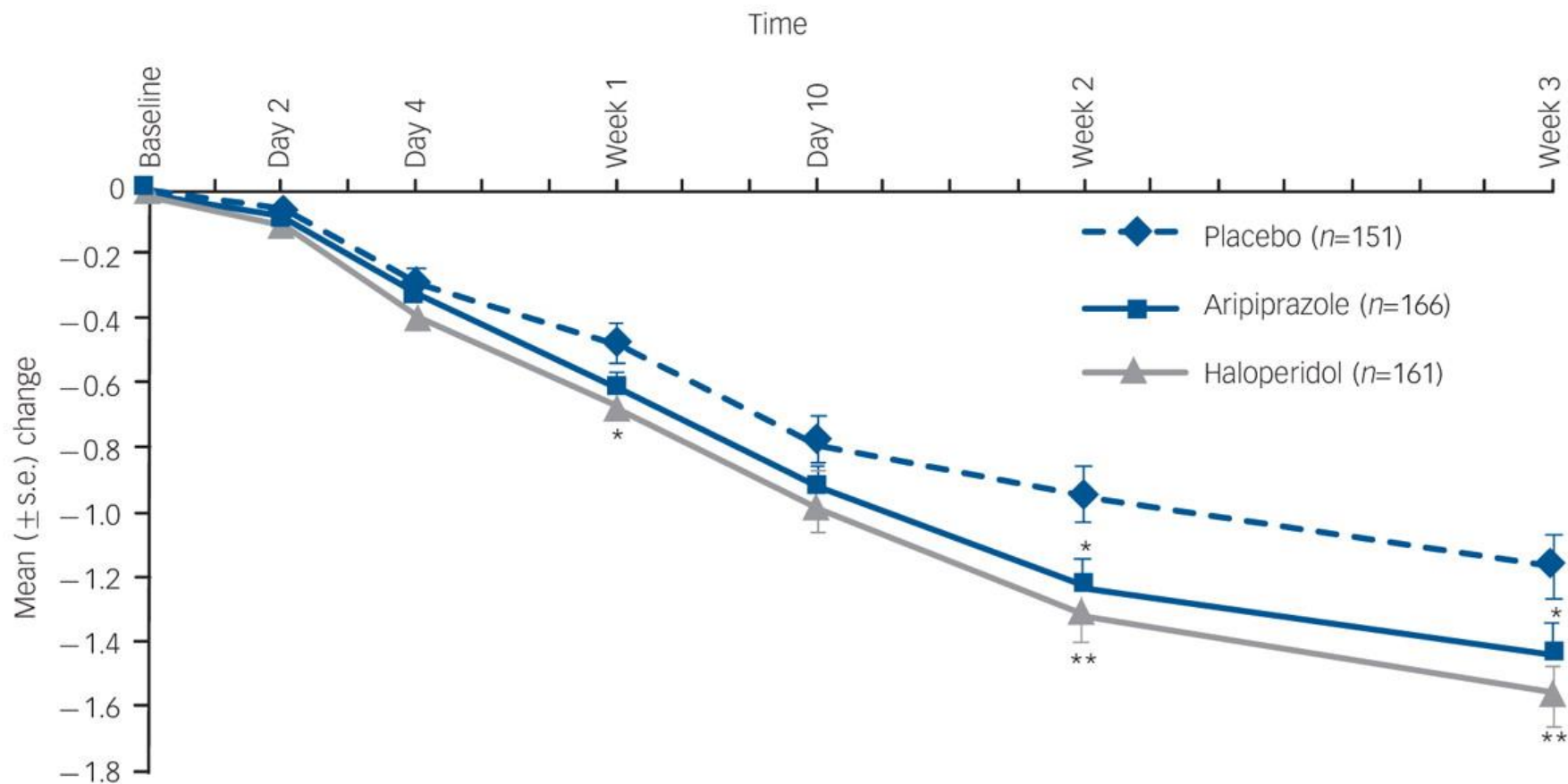
# Компоненты исследовательского вопроса

1. Пациент (проблема)
  - должна быть оптимальная специфичность
2. Вмешательство
  - лечение
  - диагностический тест
  - фактор риска или прогностический фактор (в вопросах, связанных с этиологией или прогнозом)
3. Сравнение
  - явное (группа сравнения, «золотой» стандарт)
  - неявное (отсутствие фактора)
4. Исход
  - положительный (клиническое выздоровление, исчезновение симптома или выживание)
  - отрицательный (рецидив, обострение или смерть)
  - мера совпадения двух диагностических методов (в диагностических вопросах)

# Общая оценка исследования



# Статистическая и клиническая значимость различий



# Виды и типы исследований

**Качественные исследования (Qualitative Research)** - получение глубокой, развернутой информации о предмете исследования

**Количественные исследования (Quantitative research)** направлены на выявление факторов и отношений в выборке, которые можно обобщить на всю популяцию

- **Интервенционные (экспериментальные)**
  - Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ)
  - Нерандомизированные контролируемые исследования
  - Исследования «до и после»
  - Серии случаев (серия случаев «все или ничего»)
  - «N-из-1» или испытанием на единственном больном
- **Обсервационные (наблюдательные)**
  - Исследования «случай-контроль»
  - Когортные исследования
    - проспективные и ретроспективные
  - Поперечные исследования (перекрестно-секциональные)



# Типы исследований в зависимости от используемого контроля

Несравнительные

Сравнительные

Активный препарат

Плацебо

Группа без лечения

Различные дозы одного препарата

Историческое сравнение с данными, полученными у того же пациента

Историческое сравнение с данными, полученными у других пациентов

# Иерархия исследований по степени доказательности

Этиология, факторы риска, терапия	Диагностика	Прогноз заболевания	Распространенность заболевания
Исследования «N-из-1»	Систематические обзоры поперечных диагностических исследований	Систематические обзоры когортных исследований	Систематические обзоры поперечных исследований (опросов)
Систематические обзоры РКИ	Отдельные поперечные диагностические исследования	Отдельные когортные исследования	Отдельные поперечные опросы
РКИ		Последующее наблюдение нелеченых пациентов из контрольной группы РКИ	
Серия случаев «все или ничего»		Серия случаев	
Систематические обзоры когортных исследований			
Отдельные когортные исследования или контролируемые клинические исследования			
Исследования случай-контроль			
Поперечные исследования			
Серия случаев			
Описание случая			

## Виды исследований в зависимости от уровня маскировки

- Открытое
- Простое слепое
- Двойное слепое
- Тройное слепое
- Полное слепое исследование

# Стратификация

Тяжесть заболевания	например, средняя или тяжелая
Возраст	<30 лет 30-50 лет >50 лет
Предшествующая терапия	проводилась не проводилась

**Количество страт:  $2 \times 3 \times 2 = 12$**

Можно использовать для минимизации при динамической (адаптивной) рандомизации

## Минимизация с помощью адаптивной рандомизации

		A (15)	B (14)
Тяжесть заболевания	например, средняя	7	6
	или тяжелая	8	8
Возраст	<30 лет	1	0
	30-50 лет	8	10
	>50 лет	6	4
Предшествующая терапия	проводилась	11	9
	не проводилась	4	5

Новый пациент: средняя степень тяжести, 47 лет,  
ранее леченный



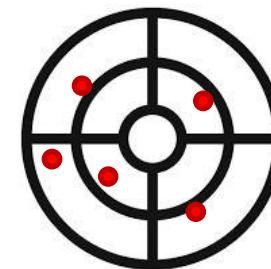
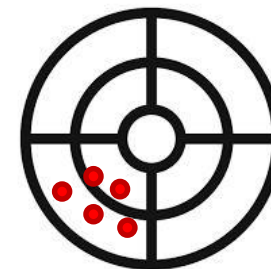
группа B

# Ошибки исследований

Достоверность результатов исследования зависит от степени влияния на него **систематических** и случайных ошибок

**Систематическая ошибка (смещение)** - это неслучайное отклонение результата от истинного значения (Murphy E. A., 1997). Может быть связана с:

- **выборкой**, если сравниваемые группы отличаются не только по изучаемому, но и по другим показателям, влияющим на результат (например, пол, возраст, тяжесть заболевания и т.д.)
- **отбором участников**, когда в исследуемые выборки включаются нерепрезентативные больные
- **измерением или регистрацией** вследствие несовершенства оценочных методов, избирательности (сознательной или неосознанной) представления пациентами информации о себе или предвзятого отношения регистратора
- **дизайном исследования** (например, неправильно выбранная продолжительность терапии) или его анализом (ошибочная интерпретация результатов)
- **различными вмешивающимися факторами** – известными или неизвестными факторами, связанными с изучаемым вмешательством и влияющими на результат (например, плацебо/ноцебо эффект)



**Случайные ошибки** возникают по причине того, что набираемые в исследование группы испытуемых не могут полностью соответствовать всей популяции пациентов с таким же диагнозом или расстройством. Вариабельность показателей в таких выборках зависит от случайности, а обнаруживаемые различия между группами могут быть ошибочно расценены как значительные (ошибка I типа) или малозначимые (ошибка II типа).

## Иллюстрация систематической ошибки

Сообщения о нежелательных явлениях в группах больных, получавших *плацебо* (*ноцебо-эффект*)

Симптомы	В исследованиях ТЦА, %	В исследованиях СИОЗС, %
Утомляемость	<b>17,3</b>	<b>5,5</b>
Потеря веса	<b>1,8</b>	<b>2,9</b>
Головокружение	<b>13,8</b>	<b>7,7</b>
Сонливость	<b>16,8</b>	<b>6,8</b>
Запор	<b>10,7</b>	<b>4,2</b>
Сухость во рту	<b>19,2</b>	<b>6,4</b>

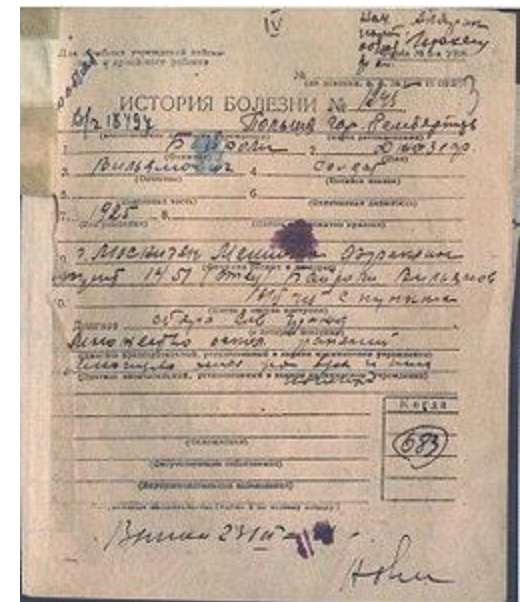
# Общие понятия менеджмента данных





# Менеджмент данных

- Перенос информации из первичной документации в электронную базу данных для последующего анализа
- Тщательная проверка информации (визуальная «ручная», автоматическая)
  - Исправление ошибок
  - Проверка на достоверность (валидизация)
  - Обеспечение логичности, стройности данных
- Подготовка базы данных к проведению статистического анализа
  - Преобразование данных
    - Пересчет
    - Кодировка и перекодировка
- Копирование, архивирование базы данных
- Статистический анализ



# Пример ошибок базы данных

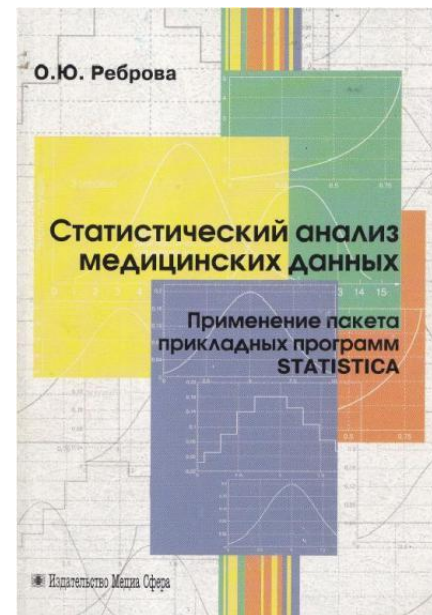
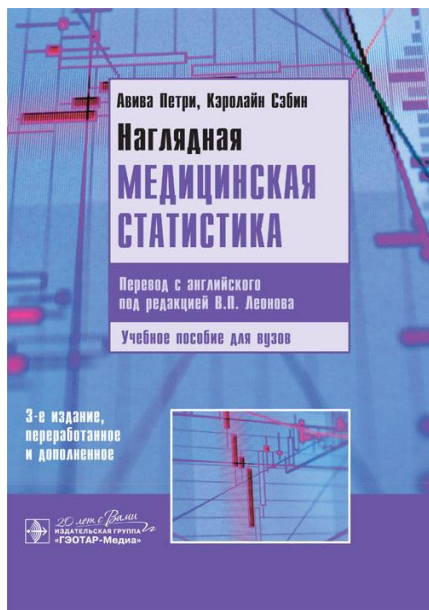
1	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
2	Сырые оценки ст.пок.				ИТОГ														
3	Пр	Ск	Тч	Эф	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4	22	15,85	0,733	48,88	2873	3543	1320	5868	46,1	0	98,83	3785	0,733	1	0	0	0,266	0	0,733
5	29	19,56	0,966	92,63	2479	2825	1029	6354	46,1	0	141,8	3066	0,966	1	0	0	0,033	0	0,966
6	27	17,73	0,9	78,75	2624	2923	1144	12197	42,46	0	129,9	3274	0,9	1,066	0	0	0,1	0	0,87
7	26	16,63	0,866	72,22	2837	3366	1652	6805	30,2	0	147,9	3607	0,866	1	0	0	0,133	0	0,866
8	26	19,86	0,866	72,22	2466	2779	1242	5251	38,22	0	173,1	3021	0,866	1	0	0	0,133	0	0,866
9	29	17,78	0,966	92,63	2606	2766	929	5717	57,18	0	168,7	3163	0,966	1,133	0	0	0,033	0	0,906
10	27	18,3	0,9	78,75	2762	3035	1386	5212	53,88	0	135,4	3277	0,9	1	0	0	0,1	0	0,9
11	10597	7418	0,7	51,99	4196	5445	2642	8061	31,56	0	176,1	5687	0,666	1	0	0	0,333	0	0,666
12	29	20	9,983	0,666	4140	5768	2318	7655	39,19	0	166,9	6009	0,666	1	0	0	0,333	0	0,666
13	40	46	47	25	3619	4121	2137	8749	32,39	0	168,8	4362	0,833	1	0	0	0,166	0	0,833
14	14	11,44	0,466	15,55	4331	4998	1762	12477	62,39	0	163,7	5240	0,466	1	0	0	0,533	0	0,466
15	26	15,33	0,866	72,22	2997	3671	1351	9622	44,43	0	97,2	3913	0,866	1	0	0	0,133	0	0,866
16	21	9,758	0,7	43,75	4698	5907	2725	15487	38,18	0	142,9	6148	0,7	1	0	0	0,3	0	0,7
17	26	14,55	0,866	72,22	3421	3881	1728	6331	46,61	0	172,7	4123	0,866	1	0	0	0,133	0	0,866
18	19	7,824	0,633	34,3	6452	7426	1885	12758	44,67	0	133,5	7667	0,633	1,033	0	0	0,366	0	0,633
19	13	7,624	0,433	12,63	6851	7627	3568	11784	75,62	0	128	7869	0,433	1	0	0	0,566	0	0,433
20	18	9,913	0,6	30	4869	5810	2784	9479	42,76	0	130,6	6052	0,6	1	0	0	0,4	0	0,6
21	21	9,177	0,7	43,75	4792	6295	1482	15700	57,23	0	121,4	6537	0,7	1,033	0	0	0,3	0	0,7
22	20	18,34	0,666	38,88	2659	3028	1212	4848	34,44	0	128,6	3270	0,666	1	0	0	0,333	0	0,666
23	16	16,48	0,533	22,22	2503	3399	1633	6964	38,41	0	79	3640	0,533	1	0	0	0,466	0	0,533
24	21	19,72	0,7	43,75	2498	2800	1144	6479	39,22	0	166,8	3042	0,7	1	0	0	0,3	0	0,7
25	24	18,47	0,8	60	2667	3006	1147	5724	35,31	0	123,6	3248	0,8	1,066	0	0	0,2	0	0,8
26	10	12,26	0,333	5,555	2649	4651	1740	7144	61,19	0	121,5	4893	0,333	1,033	0	0	0,666	0	0,333
27	18	16	0,6	30	2812	3506	1313	5785	44,4	0	92,23	3747	0,6	1	0	0	0,4	0	0,6
28	22	14,76	0,733	48,88	3315	3822	1728	12366	32,88	0	110,3	4064	0,733	1	0	0	0,266	0	0,733
29	16,85	1678	0,375	17,45	5147	6577	2925	10136	32,14	0	61,46	6818	0,633	1	0	0	0,366	0	0,633
30	18	14,16	0,6	30	3625	3992	1648	6097	29,11	0	166,7	4234	0,6	1	0	0	0,4	0	0,6
31	28	12,7	0,933	85,55	4073	4481	1200	8926	64,21	0	168,4	4722	0,933	1	0	0	0,066	0	0,933
32	25	12,78	0,833	65,97	3876	4450	1557	15645	45,9	0	154,8	4692	0,833	1	0	0	0,166	0	0,833
33	28	11,62	0,933	85,55	4220	4921	1549	14421	48,1	0	143,7	5163	0,933	1	0	0	0,066	0	0,933
34	26	10,44	0,866	72,22	4048	5086	2108	7635	48,4	0	138,2	5561	0,866	1,066	0	0	0,133	0	0,838
35	25	12,72	0,833	65,97	4063	4475	2209	8355	32,91	0	120,7	4716	0,833	1	0	0	0,166	0	0,833
36	0	14,72	0	0	0	3831	0	0	0	0	131,7	4073	0	1,033	0	0	1	0	0
37	22	8,991	0,733	48,88	5180	6431	1783	19565	61,75	0	117	6673	0,733	1	0	0	0,266	0	0,733
38	29	14,45	0,966	92,63	3714	3909	1357	9162	63,07	0	177,7	4150	0,966	1	0	0	0,033	0	0,966
39	23	11,23	0,766	54,3	4639	5100	1711	9804	43,93	0	118,7	5342	0,766	1,033	0	0	0,233	0	0,766
40	30	15,88	1	100	3208	3535	1220	13035	50,91	0	154,1	3777	1	1	0	0	0	0	1
41	9216	6336	0,687	50,56	3415	4138	1250	13362	53,06	0	83,83	4380	0,9	1	0	0	0,1	0	0,9
42	29	22,86	0,966	92,63	2236	2382	1058	4980	49,74	0	133,2	2623	0,966	1	0	0	0,033	0	0,966
43	1,34	0	200	1435	2545	2614	1234	5132	46,63	0	95,6	2856	0,966	1	0	0	0,033	0	0,966
44	25	13,66	0,833	65,97	3187	4149	1764	8865	40,34	0	247,3	4391	0,833	1	0	0	0,166	0	0,833
45	19	11,06	0,633	34,3	3810	5178	1765	7123	38,54	0	182,4	5420	0,633	1	0	0	0,366	0	0,633
46	27	10,72	0,9	78,75	5112	5354	2698	9147	39,04	0	171,6	5596	0,9	1	0	0	0,1	0	0,9
47	22	14,95	0,733	48,88	2880	3508	993	7866	60,47	0	129,6	3883	0,733	1,066	0	0	0,266	0	0,709
48	3	2122	20	15,41	3267	3650	1783	5813	35,34	0	128	3892	0,666	1	0	0	0,333	0	0,666
49	22	17,4	0,733	48,88	3033	3206	1472	5445	32,91	0	136,5	3448	0,733	1	0	0	0,266	0	0,733
50	19	20,04	0,633	34,3	2611	2752	1316	4547	39,24	0	201,8	2993	0,633	1	0	0	0,366	0	0,633
51	23	16	0,766	54,3	3270	3506	1696	5681	34,29	0	193,3	3748	0,766	1	0	0	0,233	0	0,766
52	21	18,48	0,7	43,75	2465	3004	1241	5262	40,5	0	174,7	3246	0,7	1	0	0	0,3	0	0,7
53	19	17,94	0,633	34,3	2818	3102	1319	5957	43,76	0	187,7	3344	0,633	1,033	0	0	0,366	0	0,633

# Что делать с пропущенными и аномальными (крайними) данными?

## ***Оптимально:***

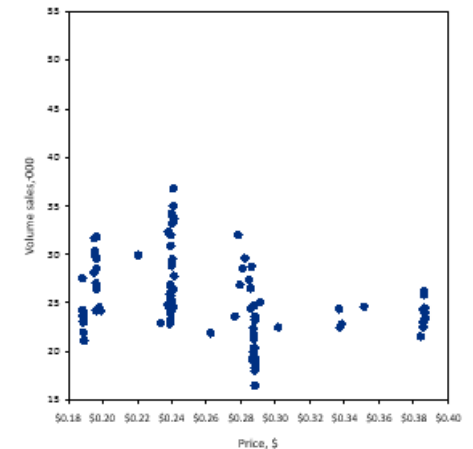
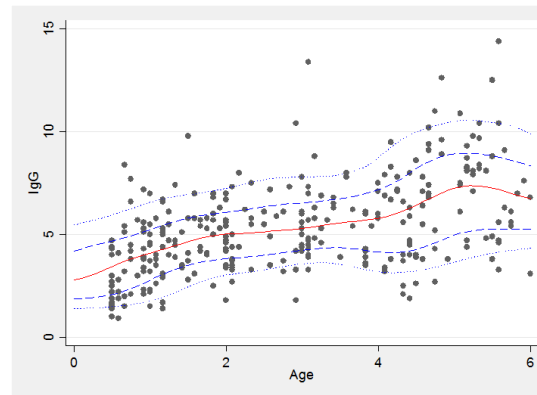
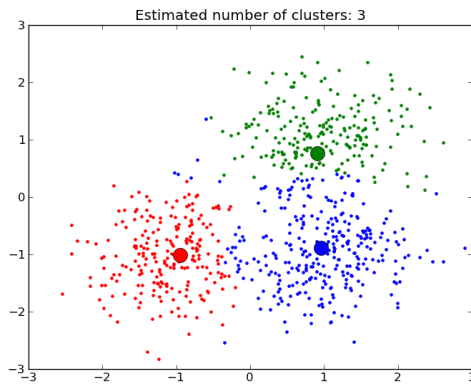
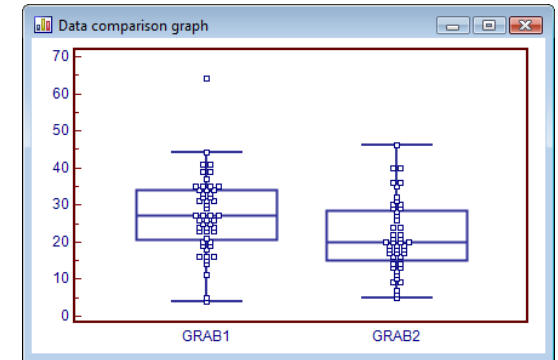
- свести к минимуму пропуск данных
- провести анализ как с включением, так и исключением пропущенных и крайних данных

# Основы биомедицинской статистики



# Виды статистики

- Описательная статистика, графики
- Сравнение выборок
- Систематизация, классификация
- Поиск связей, закономерностей, предикторов



# Оценка размера выборки

- Дизайн исследования
- Гипотеза
- Тип основной переменной
- Вариабельность основной переменной
- Величина клинически значимого различия
- Мощность вывода
- Уровень значимости

# Статистические шкалы

Тип статистической шкалы	Пример
 A stack of colorful alphabet blocks, representing a nominal scale where categories are distinct and unordered.	<p><b>Номинальная</b></p> <p>Числовая величина не имеет значение (может быть одна или несколько альтернатив)</p> <p>Пол</p>
 A wooden ruler with markings in millimeters and inches, representing an interval scale where the difference between values is meaningful.	<p><b>Интервальная</b> (шкала отношений)</p> <p>Имеют нулевую точку, разность чисел имеет значение</p> <p>Возраст, рост, вес</p>
 A three-tiered white podium with the numbers 1, 2, and 3 on the tiers, representing an ordinal scale where the order of values is meaningful.	<p><b>Порядковая</b></p> <p>Порядок чисел имеет значение</p> <p>Тяжесть заболевания по шкале CGI (1-7 баллов)</p>



# Психометрические методы

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

## Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS)

**Instructions:** The ratings should be based on a clinical interview moving from broadly phrased questions about symptoms to more detailed ones which allow a precise rating of severity. The rater must decide whether the rating lies on the defined scale steps (0, 2, 4, 6) or between them (1, 3, 5). It is important to remember that it is only rare occasions that a depressed patient is encountered who cannot be rated on the items in the scale. If definite answers cannot be elicited from the patients, all relevant clues as well as information from other sources should be used as a basis for the rating in line with customary clinical practice. This scale may be used for any time interval between ratings, be it weekly or otherwise, but this must be recorded.

### 1. **Apparent Sadness**

Representing despondency, gloom and despair, (more than just ordinary transient low spirits) reflected in speech, facial expression, and posture. Rate on depth and inability to brighten up.

- 0 No sadness
- 1
- 2 Looks dispirited but does brighten up without difficulty.
- 3
- 4 Appears sad and unhappy most of the time.
- 5
- 6 Looks miserable all the time. Extremely despondent.

### 2. **Reported Sadness**

Representing reports of depressed mood, regardless of whether it is reflected in appearance or not. Includes low spirits, despondency or feeling of being beyond help without hope. Rate according to intensity, duration and the extent to which the mood is reported to be influenced by events.

- 0 Occasional sadness in keeping with the circumstances.
- 1
- 2 Sad or low but brightens up without difficulty.
- 3
- 4 Pervasive feelings of sadness or gloominess. The mood is still influenced by external circumstances.
- 5
- 6 Continuous or unvarying sadness, misery or despondency.

### 3. **Inner Tension**

Representing feelings of ill-defined discomfort, edginess, inner turmoil amounting to either panic, dread or anguish. Rate according to intensity, frequency, duration and the extent of reassurance called for.

- 0 Placid. Only reflecting inner tension.
- 1
- 2 Occasional feelings of edginess and ill-defined discomfort.
- 3
- 4 Continuous feelings of inner tension or intermittent panic which the patient can only master with some difficulty.
- 5
- 6 Unrelenting dread or anguish. Overwhelming panic.

### 4. **Reduced Sleep**

Representing the experience of reduced duration or depth of sleep compared to the subject's own normal pattern when well.

- 0 Sleeps as usual.
- 1
- 2 Slight difficulty dropping off to sleep or slightly reduced light or fitful sleep.
- 3
- 4 Sleep reduced or broken by at least two hours.
- 5
- 6 Less than two or three hours sleep.

### 5. **Reduced Appetite**

Representing the feeling of loss of appetite compared with when well. Rate by loss of desire for food or the need to force oneself to eat.

- 0 Normal or increased appetite.
- 1
- 2 Slightly reduced appetite.
- 3
- 4 No appetite. Food is tasteless.
- 5
- 6 Needs persuasion to eat.

### 6. **Concentration Difficulties**

Representing difficulties in collecting one's thoughts amounting to incapacitating lack of concentration. Rate according to intensity, frequency, and degree of incapacity produced.

- 0 No difficulties in concentrating.
- 1
- 2 Occasional difficulties in collecting one's thoughts.
- 3
- 4 Difficulties in concentrating and sustaining thought which reduces ability to read or hold a conversation.
- 5
- 6 Unable to read or converse without great initiative.

### 7. **Lassitude**

Representing a difficulty getting started or slowness initiating and performing everyday activities.

- 0 Hardly no difficulty in getting started. No sluggishness.
- 1
- 2 Difficulties in starting activities.
- 3
- 4 Difficulties in starting simple routine activities which are carried out with effort.
- 5
- 6 Complete lassitude. Unable to do anything without help.

### 8. **Inability to Feel**

Representing the subjective experience of reduced interest in the surroundings, or activities that normally give pleasure. The ability to react with adequate emotion to circumstances or people is reduced.

- 0 Normal interest in the surroundings and in other people.
- 1
- 2 Reduced ability to enjoy usual interest.
- 3
- 4 Loss of interest in surroundings. Loss of feelings for friends and acquaintances.
- 5
- 6 The experience of being emotionally paralyzed, inability to feel anger, grief or pleasure and a complete or even painful failure to feel for close relatives and friends.

### 9. **Pessimistic Thoughts**

Representing thoughts of guilt, inferiority, self-reproach, sinfulness, remorse and ruin.

- 0 No pessimistic thoughts.
- 1
- 2 Fluctuating ideas of failure, self-reproach or self-deprecation.
- 3
- 4 Persistent self-accusations, or definite but still rational ideas of guilt or sin. Increasingly pessimistic about the future.
- 5
- 6 Delusions of ruin, remorse or unredeemable sin. Self-accusations which are absurd and unshakable.

### 10. **Suicidal Thoughts**

Representing the feeling that life is not worth living, that a natural death would be welcome, suicidal thoughts, and the preparations for suicide. Suicidal attempts should not in themselves influence the rating.

- 0 Enjoys life or takes it as it comes.
- 1
- 2 Weary of life. Only fleeting suicidal thoughts.
- 3
- 4 Probably better off dead. Suicidal thoughts are common, and suicide is considered as a possible solution, but without specific plans or intention.
- 5
- 6 Explicit plans for suicide when there is an opportunity. Active preparations for suicide.

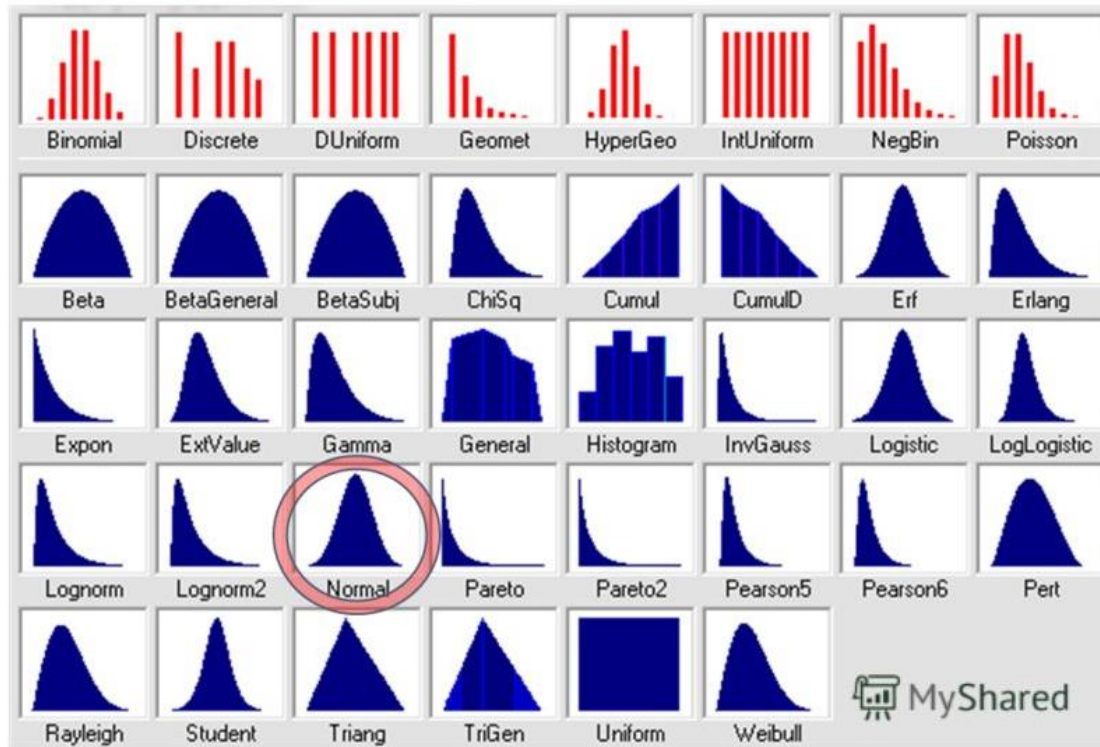
Total Score: \_\_\_\_\_

## Шкала депрессии Монтомгери-Асберг

- 10 пунктов оценивающих выраженность симптомов депрессии
- 7-бальная оценка каждого симптома от 0-6 баллов
- Общий балл – 0-60
- Заполняется клиницистом за 15-20 минут



# Описание выборки



- Среднее значение
- Медиана
- Мода
- Стандартное (среднеквадратичное) отклонение

# Основные статистические понятия

## Проверка гипотезы

- Пример:

- клиническое исследование-сравнение экспериментальной терапии с контролем
- участники случайно распределены в одну из двух групп лечения
- в конце исследования оценивается результат в этих двух группах (**выборках**) – средние значения и их стандартные отклонения ( $\mu \pm s$ )

### Вопрос:

- *Являются ли различия значимыми, или они случайны?*

**Нулевая гипотеза** предполагает отсутствие различий (однородности) в распределениях (параметрах распределений) двух и/или более выборок.

Необходимо проверить нулевую гипотезу

# Основные статистические понятия

## Проверка гипотезы

- Решение:

- нужно найти  $p$  – вероятность случайности различий
- для отклонения нулевой гипотезы традиционно допускается лишь 5% шанс случайного различия между величинами
- $p$  рассчитывается с помощью статистических тестов (например,  $t$ ,  $F$ , или  $\chi^2$ , и т.д.)
- если  $p \leq 0.05$ , различие считают *статистически значимым*.

# Выбор тестов для проверки гипотез о среднем

Интервальная шкала с нормальным распределением

Количество сравниваемых выборок	Зависимость	Тест
2	Независимые	t-тест Стьюдента
2	Зависимые	t-тест для зависимых выборок
>2	Независимые	Простой дисперсионный анализ
>2	Зависимые	Простой дисперсионный анализ с повторными измерениями

## Выбор тестов для проверки гипотез о среднем

Интервальная или порядковая шкала не подчиняющаяся нормальному распределению

Количество сравниваемых выборок	Зависимость	Тест
2	Независимые	U-тест Манна и Уитни
2	Зависимые	тест Уилкоксона
>2	Независимые	H-тест Крускала и Уоллиса
>2	Зависимые	тест Фридмана

## Особенности метода проверки гипотезы

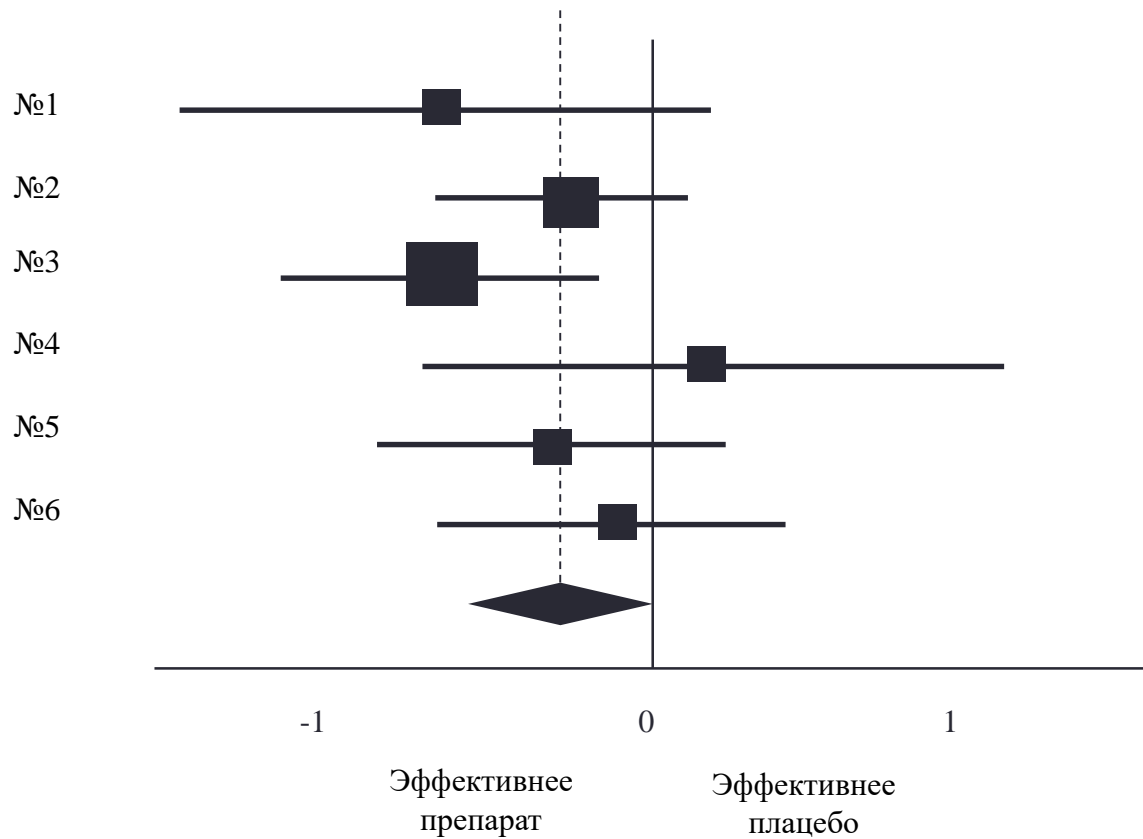
- Величина эффекта терапии, необходимого для обозначения как *статистически значимого*, определяется
  - **вариабельностью результатов**
  - **количеством изученных пациентов**
- Чем больше вариабельность данных, тем больше получаемое различие
- Чем больше вариабельность данных, тем больше количество требуемых пациентов
- Чем больше количество пациентов, тем меньше различий в терапии необходимо для установления статистической значимости
- Метод проверки гипотезы сосредоточен на ценности  $P$  и *статистической значимости*, но он в значительной степени **игнорирует** величину любого найденного различия

## Основные статистические понятия – Доверительные интервалы (CI)

- Различия в эффективности лечения между группами при клиническом исследовании используются для построения CI
- 95% CI означает, что есть 95% шанс того, что истинное различие в эффективности находится в пределах этого интервала.
- Интервал, который не включает ноль, эквивалентен отклонению нулевой гипотезы (то есть является эквивалентом «статистически значимого» результата).

# Дендрограмма

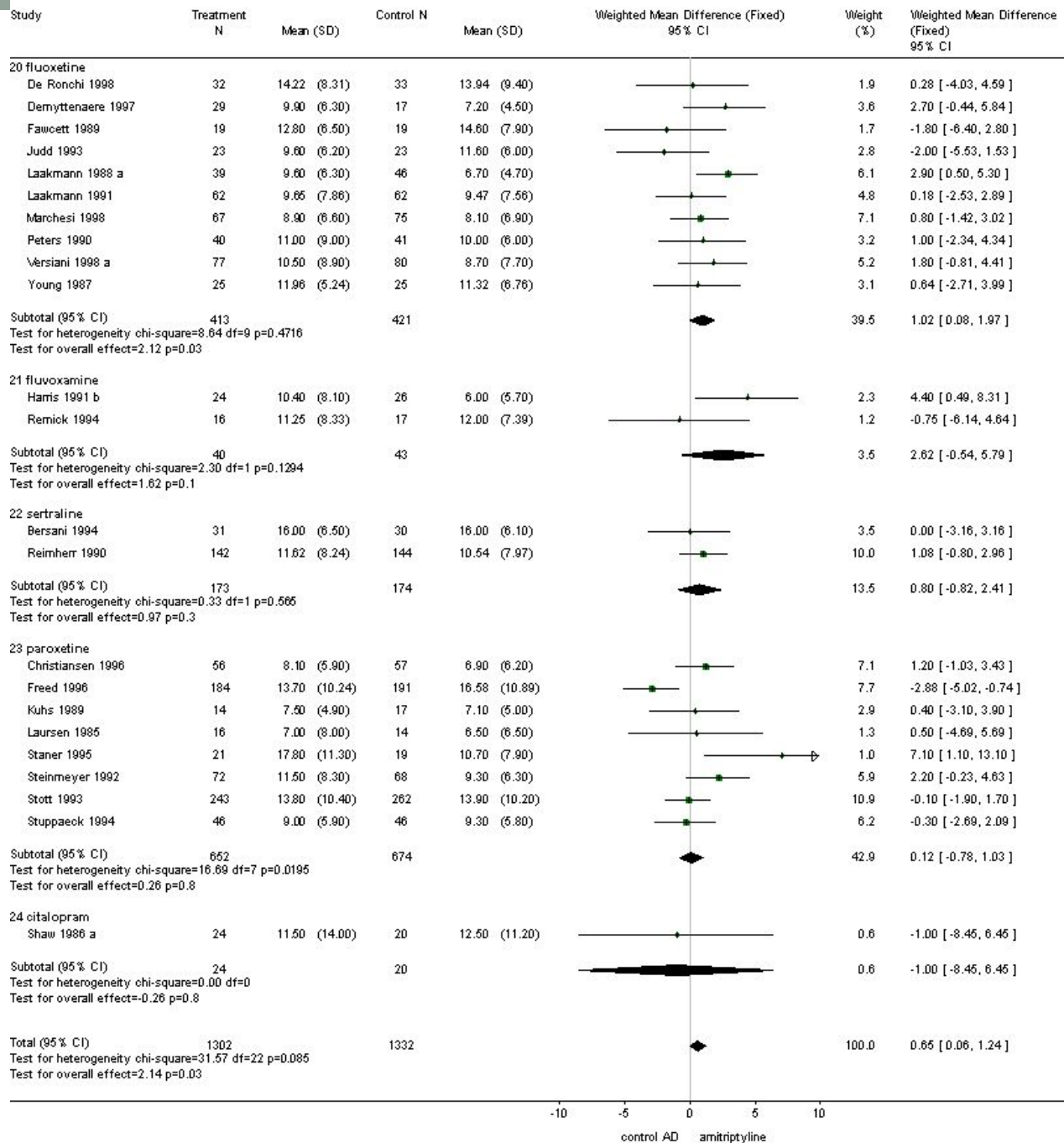
Стандартизированная средняя разница 95% CI





# Преимущества использования CI вместо проверки гипотезы

- CI обеспечивает диапазон, в котором ожидается истинная эффективность лечения
  - узкий CI допускает точную оценку эффективности лечения
- В отрицательном исследовании, в котором нулевая гипотеза не отклонена, CI позволяет предположить, что клинически важное различие присутствует, но мощность исследования слишком мала для его обнаружения.
- Существует различие, например, между широким CI, который лишь включает ноль, и узким CI, который сосредоточен на ноле:
  - в первом случае ширина предполагает, что исследование было слишком мало, чтобы обеспечить точную оценку, а большое различие в лечении не может быть исключено.
  - во втором случае, оценка весьма точна и подразумевает, что любое различие является слишком маленьким, чтобы быть клинически важным.
- CI полезен в систематизированных обзорах и мета-анализах



# Показатели эффективности терапии

- Для врача, выбирающего терапию или рекомендующую ее пациенту, необходима оценка, точно отражающая сопоставимость одного вида лечения с плацебо или другой активной терапией
- В психиатрических исследованиях, особенно лекарственных средств, исследователи часто используют разнообразные **оценочные шкалы**
- Шкалы имеют ограниченное применение:
  - например, врачи и пациенты не могут в достаточной степени оценить практическое значение различий в определенных шкалах
- Напротив, **дихотомические оценки** результатов клинически более полезны, чем оценочные шкалы:
  - например, смерть, случаи повторной госпитализации, достижение полной ремиссии, оценки типа «улучшение» или «значительное улучшение» или имеющаяся по крайней мере 50% редукция балла оценочной шкалы
  - все эти показатели большинство врачей и пациентов расценивают как клинически значимые, поэтому они могут быть лучше поняты, чем изменение числовых показателей оценочных шкал

# Пример исследования

	Эффект	Нет эффекта	Всего
Плацебо	A (40%)	B (60%)	A + B (100%)
Препарат	C (60%)	D (40%)	C + D (100%)

**Риск (R):**

$$\rightarrow R_{\text{пл}} = a/(a+b) = 0,4$$

$$\rightarrow R_{\text{пр}} = c/(c+d) = 0,6$$

**Снижение абсолютного риска:**

$$\rightarrow \text{ARR} = R_{\text{пл}} - R_{\text{пр}} \text{ (CI 95\% [- } \infty; + \infty])$$

**Относительный риск (RR):**

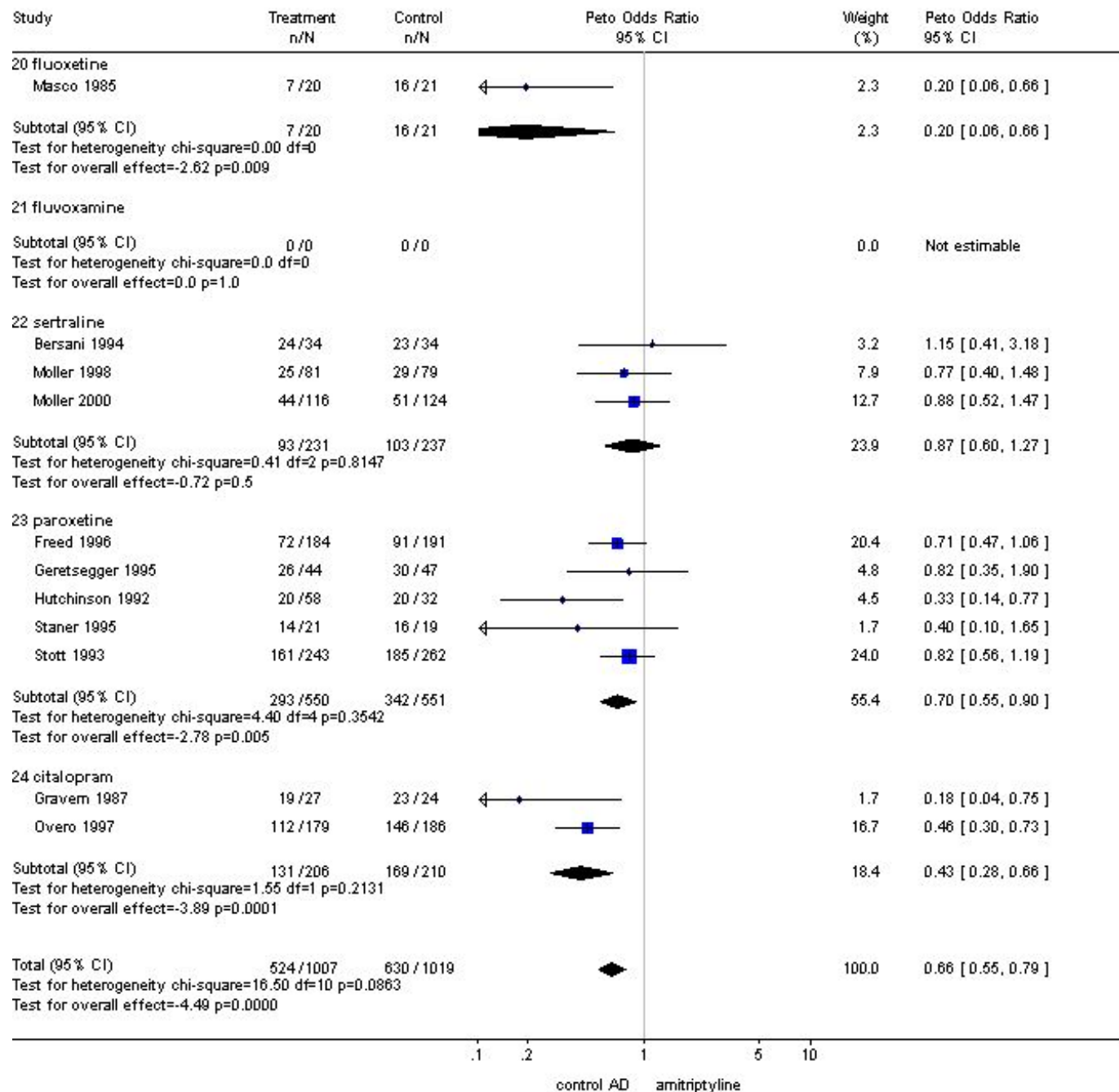
$$\rightarrow \text{RR} = R_{\text{пр}} / R_{\text{пл}} \text{ (CI 95\% [0; } + \infty])$$

**Отношение шансов (OR – Odds Ratio):**

$$\rightarrow \text{OR} = (R_{\text{пр}} / 1 - R_{\text{пр}}) / (R_{\text{пл}} / 1 - R_{\text{пл}}) \text{ (CI 95\% [0; } + \infty])$$

**Число больных, необходимое для лечения (NNT):**

$$\rightarrow \text{NNT} = 1/\text{ARR}$$



# От статистики к интерпретации результатов

