

Доказательная медицина и биостатистика: введение

Б. И. Асланов

Кафедра эпидемиологии
СЗГМУ им. И.И Мечникова



Типичные клинические вопросы

- Причина заболеваний
 - Диагностика
 - Лечение
 - Профилактика
 - Прогноз
-
- Экономическая эффективность

Что такое доказательная медицина?

«Доказательная медицина (ДМ) – это такой подход к медицинской помощи, который обеспечивает сбор, интерпретацию и применение на практике надежных **доказательств, полученных в специальных исследованиях,** учитывающих наблюдения клиницистов и предпочтения пациентов.»

McKibbin, K.A. et al. (1995)

Основной принцип ДМ

- Каждое медицинское решение должно быть основано на доказанном (т.е. должно быть научно обосновано)

Принятие клинических решений:

Верные решения требуют верной информации (доказательств), ***НО...***

Доказательства сами по себе
НИКОГДА не являются единственным
основанием для принятия
окончательного решения

Принятие клинических решений:

Должно основываться на оценке

- пользы и риска вмешательства
- предпочтениях пациента
- возможного дискомфорта в дальнейшем
- стоимости вмешательства

Принятие клинических решений:

Стоимость вмешательства (применение различных препаратов):

Плавикс vs. аспирин при ИБС

Реализация принципов доказательной медицины

Пять шагов реализации принципов ДМ:

- I. Формулировка медицинского вопроса
- II. Поиск доказательств (медицинских статей с данными о проведенных **специальных исследованиях**, дающих ответ на поставленный вопрос)
- III. Критическая оценка доказательств
- IV. Внедрение результатов в практику врача
- V. Оценка результатов внедрения в практику

I. Виды медицинских вопросов

- Причина (факторы риска)
 - Диагностика
 - **Лечение/Профилактика**
 - Прогноз
-
- Экономическая эффективность
 - Качество жизни

Пример вопроса

Является ли **системная антибиотикопрофилактика** эффективным мероприятием, снижающим риск развития инфекций, связанных с постановкой внутрисосудистых катетеров?

Пример вопроса

Является ли **применение фильтров** эффективным мероприятием, снижающим риск развития инфекций, связанных с постановкой внутрисосудистых катетеров?

II. Поиск доказательств

Виды доказательств

- Важным принципом доказательной медицины является необходимость подобрать такой вид доказательства, который наиболее вероятно позволит ответить на поставленный вопрос

II. Поиск доказательств

Виды доказательств

- Исследования в зависимости от поставленных вопросов:
 - Определение характера заболевания (причин): **когортные исследования, исследования «случай-контроль»**
 - Определение характеристик диагностического теста: **поперечные (срезовые)** исследования
 - Определение эффективности вмешательства: **рандомизированные контролируемые испытания**
 - Оценка прогноза дальнейшего течения заболевания: **когортные исследования**

Выборочные исследования



Статистические методы

- Описание данных
- Оценка статистической значимости результатов исследования (проверка гипотез)

Типы данных

Количественные

Дискретные

Непрерывные

Качественные

Номинальные

Порядковые

Дихотомические

Типы данных

- Количественные
 - Различия равновелики
 - Непрерывные (напр., кровяное давление, масса тела, рост, возраст, биохимические показатели крови)
 - Дискретные (напр., кол-во беременностей, кол-во детей и др.; выражаются только целыми числами)

Типы данных

- Качественные
 - Порядковые (отражают условную степень выраженности признака)*
 - Можно ранжировать, но различия между категориями не обязательно равновелики
 - Напр., маленький/средний/большой, или состояние тяжести пациента

Типы данных

- Качественные
 - Номинальные (отражают условные коды неизмеряемых категорий)*
 - Коды диагнозов
 - Коды пола: мужской, женский
 - Раса: белая, черная, желтая
 - Семейное положение
 - **Дихотомические**: только 2 категории (да/нет, т.е. заболел/не заболел, умер/жив)

Статистические методы

- Описание данных
- Оценка статистической значимости результатов исследования (проверка гипотез)

Способы описания данных

- Средние величины (центральная тенденция)
- Рассеяние (вариабельность) данных

Средние величины

- Среднее арифметическое (среднее)
- Мода
- Медиана

Средние величины

- **Медиана** (Me) - это средняя (центральная) варианта, делящая ряд распределения пополам, на две равные части
- **Мода** (Mo) - наиболее часто встречающаяся в ряду распределения варианта

Вариабельность данных (дисперсия)

- Стандартное отклонение (σ) – величина, отражающая вариабельность данных относительно **средней арифметической**
- Межквартильный размах (для **медианы**) – показывает значения 25-го и 75 перцентилей, т.е. тот интервал, который включает в себя 50% данных в выборке
- Интерперцентильный размах – значения перцентилей распределения данных (например, интервал между 10-м и 90-м перцентильями)
- Размах – разность максимального и минимального значений данных

Описание данных

- Описание данных зависит от их **типа** (качественные или количественные) и **способа их распределения** !

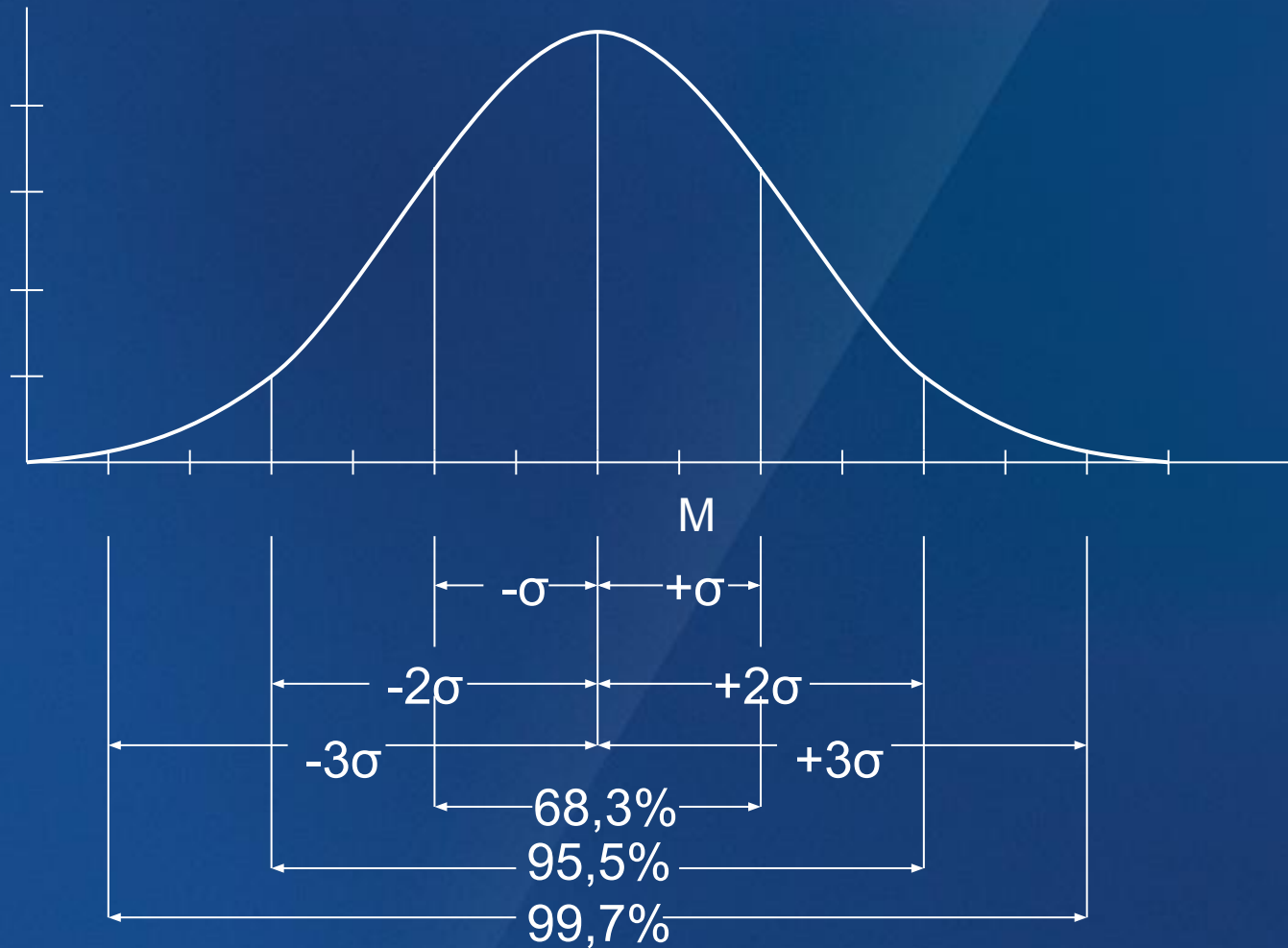
Описание данных в зависимости от их типа

- Количественные
 - Для описания используется **среднее или медиана**
- Качественные (номинальные)
 - Для описания используется **мода**
- Качественные (порядковые)
 - Для описания используется **медиана**

Какую среднюю величину
использовать?

Нормальное
или
ненормальное
распределение ?

Кривая нормального распределения



Ассиметричные распределения

- Скошенное вправо распределение
- Скошенное влево распределение
- Асимметричные данные НИКОГДА не являются нормально распределенными

Заключение: методы описания данных

- **Параметрический метод:** для нормально распределенных количественных данных
 - Для описания используется **среднее арифметическое и стандартное отклонение**
- **Непараметрический метод:** для не нормально распределенных количественных данных и качественных данных
 - Для описания используется **медиана и межквартильный размах**
 - Медиана менее чувствительна к асимметрии и «выскакивающим» значениям

Описание качественных
дихотомических данных:

относительные показатели

Интенсивность

- **Инцидентность**

 - кумулятивная инцидентность

 - плотность инцидентности

- **Превалентность**

 - точечная

 - периодная

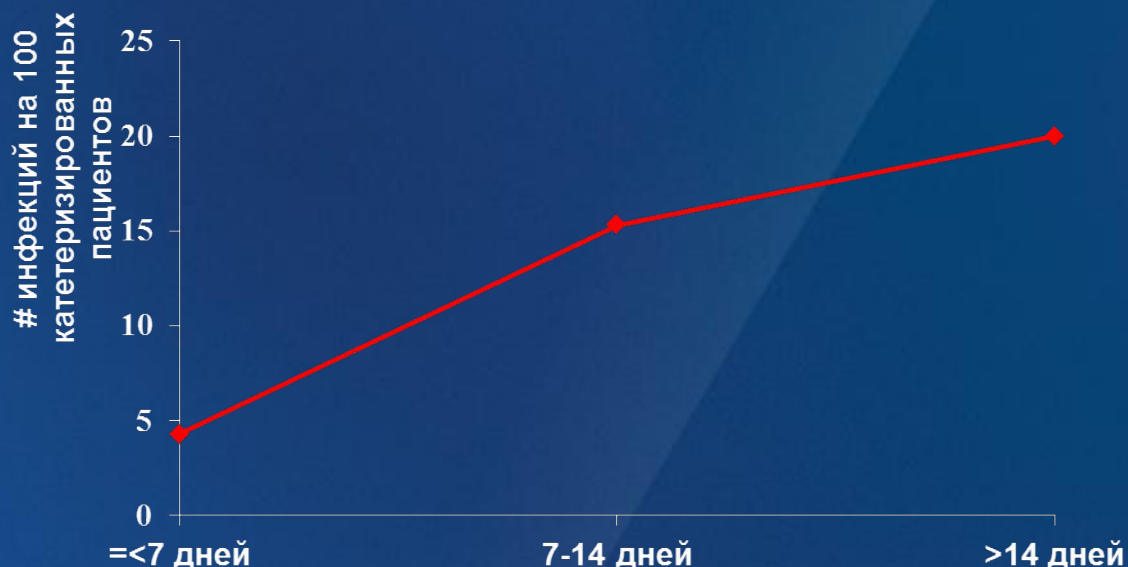
Кумулятивная инцидентность

Кол-во **НОВЫХ** случаев заболевания за
определенный **период** времени

$\times 10^n$

Популяция риска в тот же период времени

Длительность катетеризации центральных вен



Зависимость частоты возникновения инфекций кровотока от длительности катетеризации центральных вен

Плотность инцидентности

Количество **НОВЫХ** случаев заболевания за **период** времени x1000
Суммарное время риска заболевания, добавленное всеми членами популяции риска

Показатель превалентности

$$\frac{\text{Кол-во всех существующих случаев заболевания в определенный момент времени}}{\text{Общая численность популяции риска в этот же момент}} \times 10^n$$

Вариабельность относительных величин: доверительный интервал

- 95% ДИ – интервал, в пределах которого лежит истинное значение изучаемого признака с достоверностью 95%
- Т.е., если повторить исследование бесконечное число раз, оценка показателя окажется в пределах ДИ по крайней мере в 95% случаев

Статистические методы

- Описание данных
- Оценка статистической значимости результатов исследования (проверка гипотез):
 - Пример: сравнение групп по средним значениям и дисперсиям

Оценка статистической значимости результатов

Большинство статистических тестов предназначено для того, чтобы решить, можно ли отвергнуть **нулевую гипотезу**

Нулевая гипотеза

- Различия между переменными **отсутствуют**
- Взаимосвязь между переменными **отсутствует**

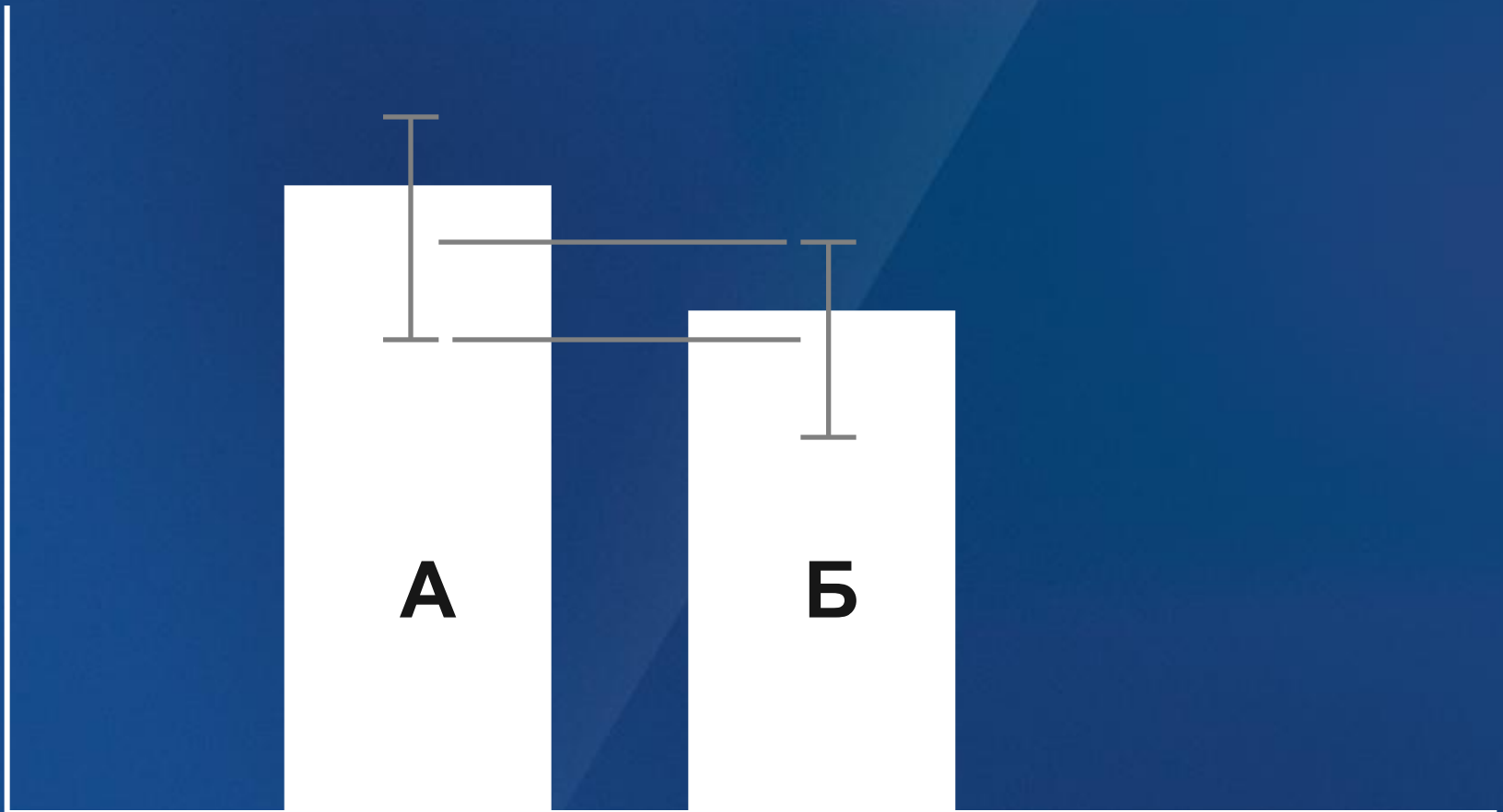
Проверка статистических гипотез: α - и β -ошибки

- Ошибка I рода = α - ошибка
 - Нулевая гипотеза отвергается, в то время как она истинна
 - Обычно допустимое значение α - ошибки = 0.05
- Ошибка II рода = β - ошибка
 - Нулевая гипотеза принимается, в то время как она ложна
 - Обычно допустимое значение β - ошибки = 0.20
 - Вероятность ошибки II рода соотносится со статистической мощностью
 - Вероятность ошибки II рода = 1 – стат. мощность

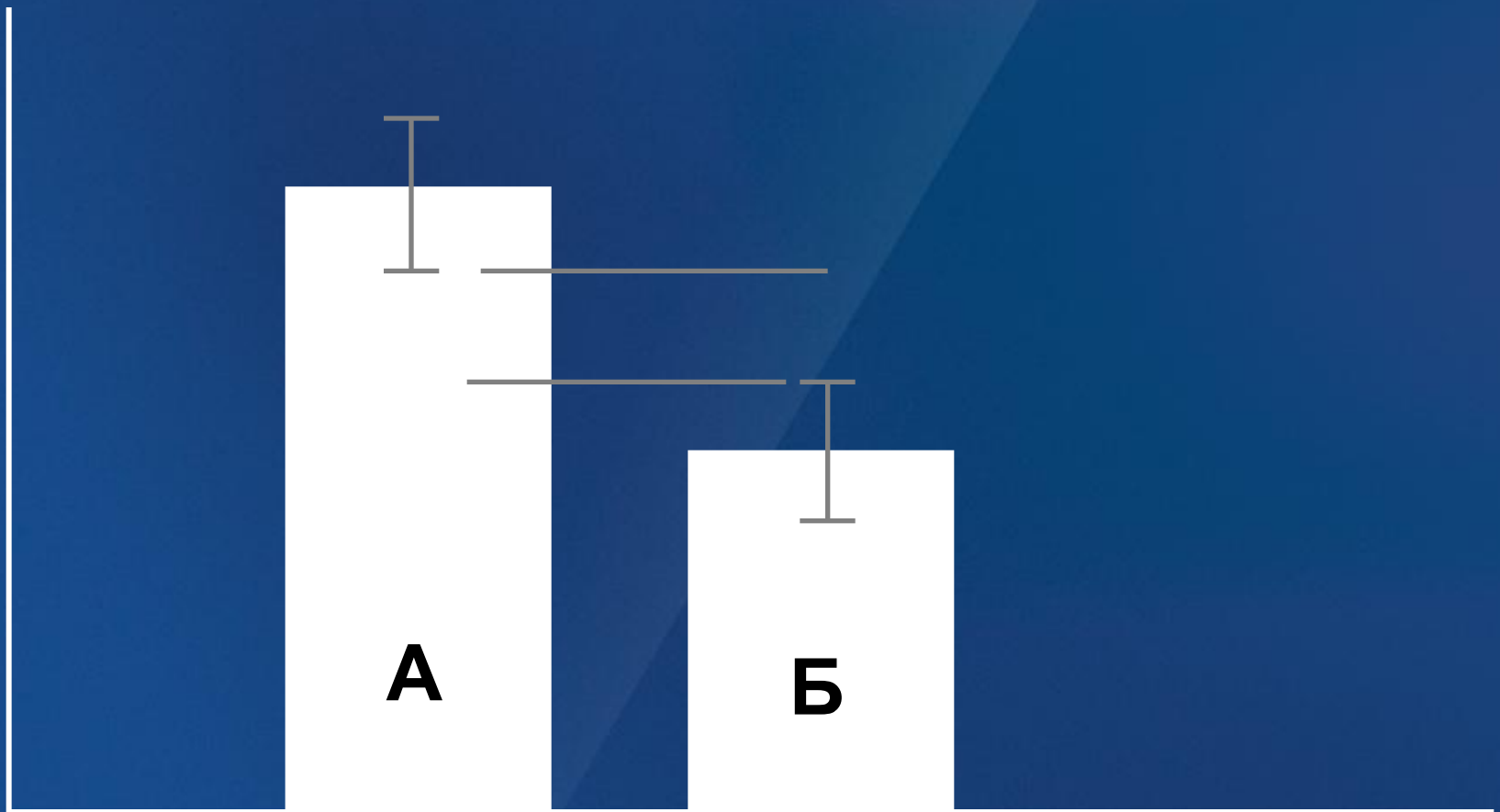
Уровень значимости P

- Вероятность справедливости нулевой гипотезы (т.е. вероятность α - ошибки)
- Вероятность колеблется между 0 и 1
- Обычно уровень значимости $p \leq 0.05$
- Смысл: вероятность, с которой нулевая гипотеза отвергается лишь по чистой случайности, $\leq 5\%$

Сравнение качественных данных: доверительный интервал



Сравнение качественных данных: доверительный интервал



Аналитическая эпидемиология:

- Измерение эффекта и силы связи между воздействием (фактором) и исходом

Оценка воздействия фактора на исход

- Когортные исследования
- Исследования случай-контроль

Когортное исследование



Таблица 2 x 2

	Заболевание имеется	Без заболевания	
Фактор действует	a	b	a+b
Воздействие фактора отсутствует	c	d	c+d
	a+c	b+d	N a+b+c+d

Относительный риск (ОР)

$$OP = \frac{R_e}{R_{ne}}$$

	Болезнь +	Болезнь -	
Фактор +	a	b	a+b
Фактор -	c	d	c+d
	a+c	b+d	N

$$OP = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Относительный риск

- ОР = относительный риск = отношение абсолютных рисков = отношение инцидентностей = относительная частота
 - $OP = R_e / R_{ne} = I_e / I_{ne}$
- ОР показывает:
 - во сколько раз риск заболевания для подверженных воздействию > по ср-ю с неэкспонированными?
 - В ОР раз
- Когортное исследование

Исследование случай-контроль

Воздействие фактора риска

БОЛЕЗНЬ

ДА

НЕТ

ДА: СЛУЧАИ

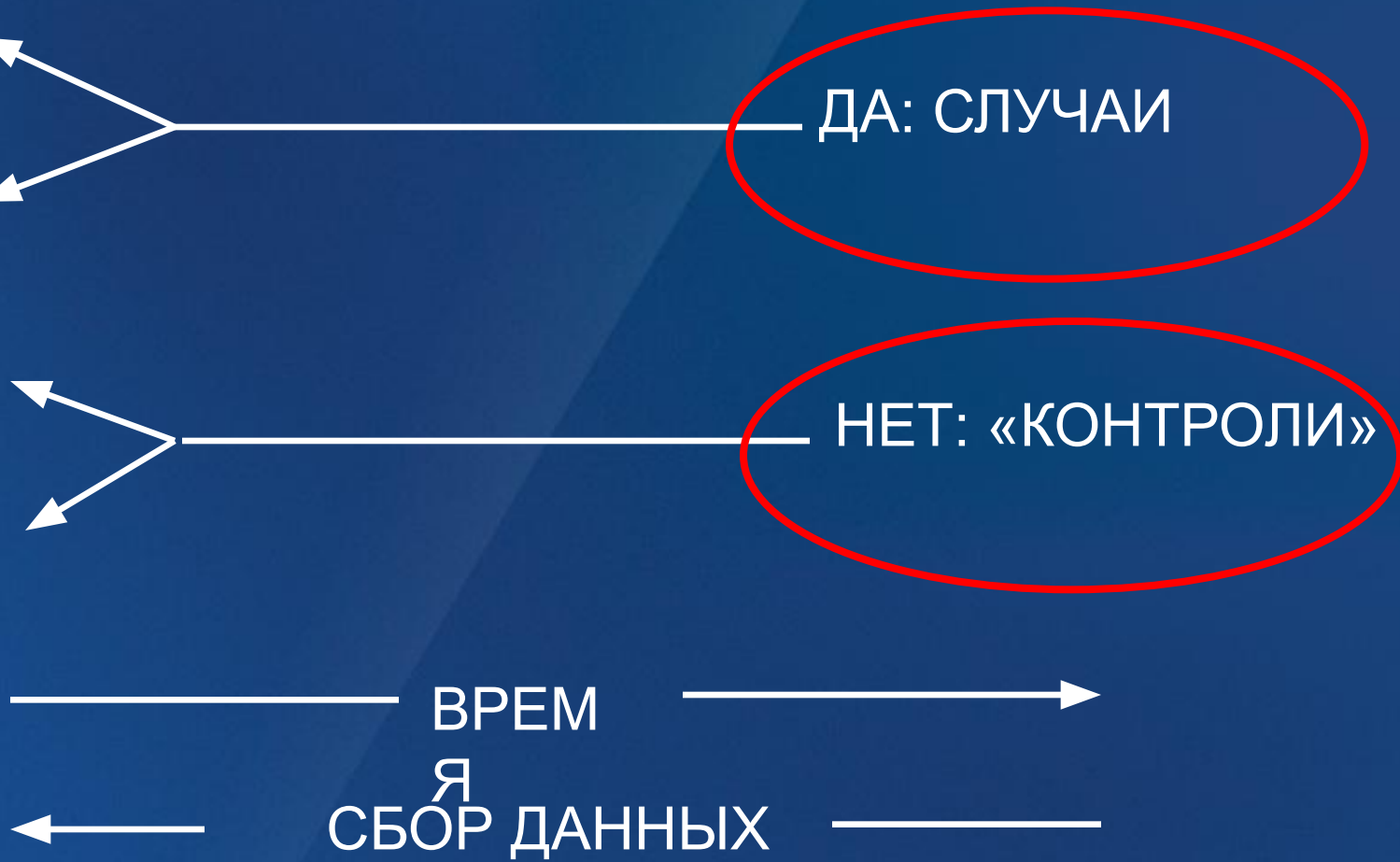
ДА

НЕТ

НЕТ: «КОНТРОЛИ»

ВРЕМ

СБОР ДАННЫХ



Отношение шансов

$$\text{ОШ} \neq \frac{R_e}{R_{ne}}$$

	Болезнь +	Болезнь -	
Фактор +	a	b	a+b
Фактор -	c	d	c+d
	a+c	b+d	N

$$\text{ОШ} = \frac{ad}{bc}$$

Отношение шансов

- Исследование случай-контроль
- ОШ = сравнение «шансов» возникновения заболеваний в одной группе к «шансам» в другой
- ОШ = оценка относительного риска

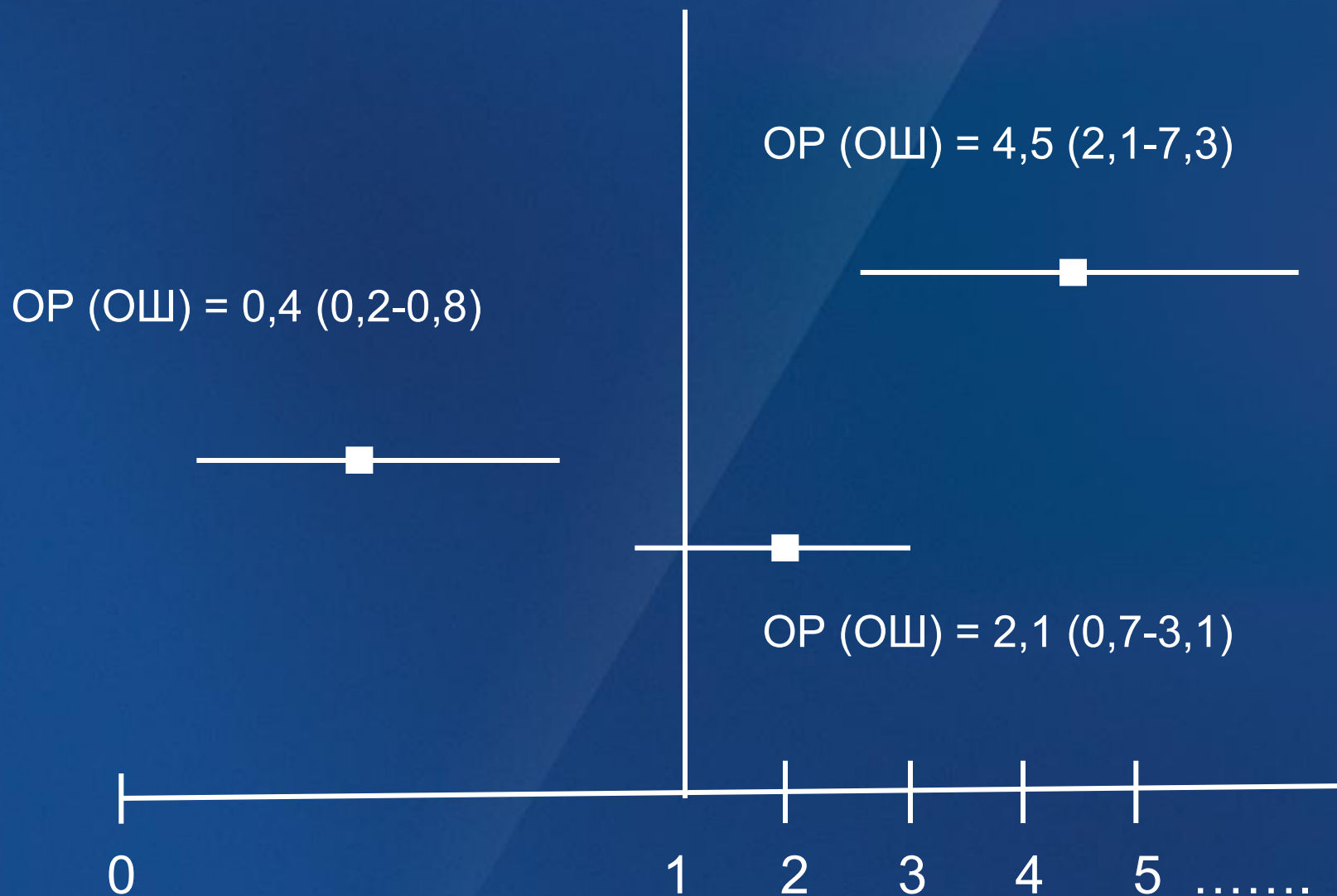
Оценка риска

- $OR(\text{или } OШ) \gg 1$
 - Сильная положительная связь
- $OR(\text{или } OШ) = 1$
 - Отсутствие связи
- $OR(\text{или } OШ) \ll 1$
 - Сильная отрицательная связь

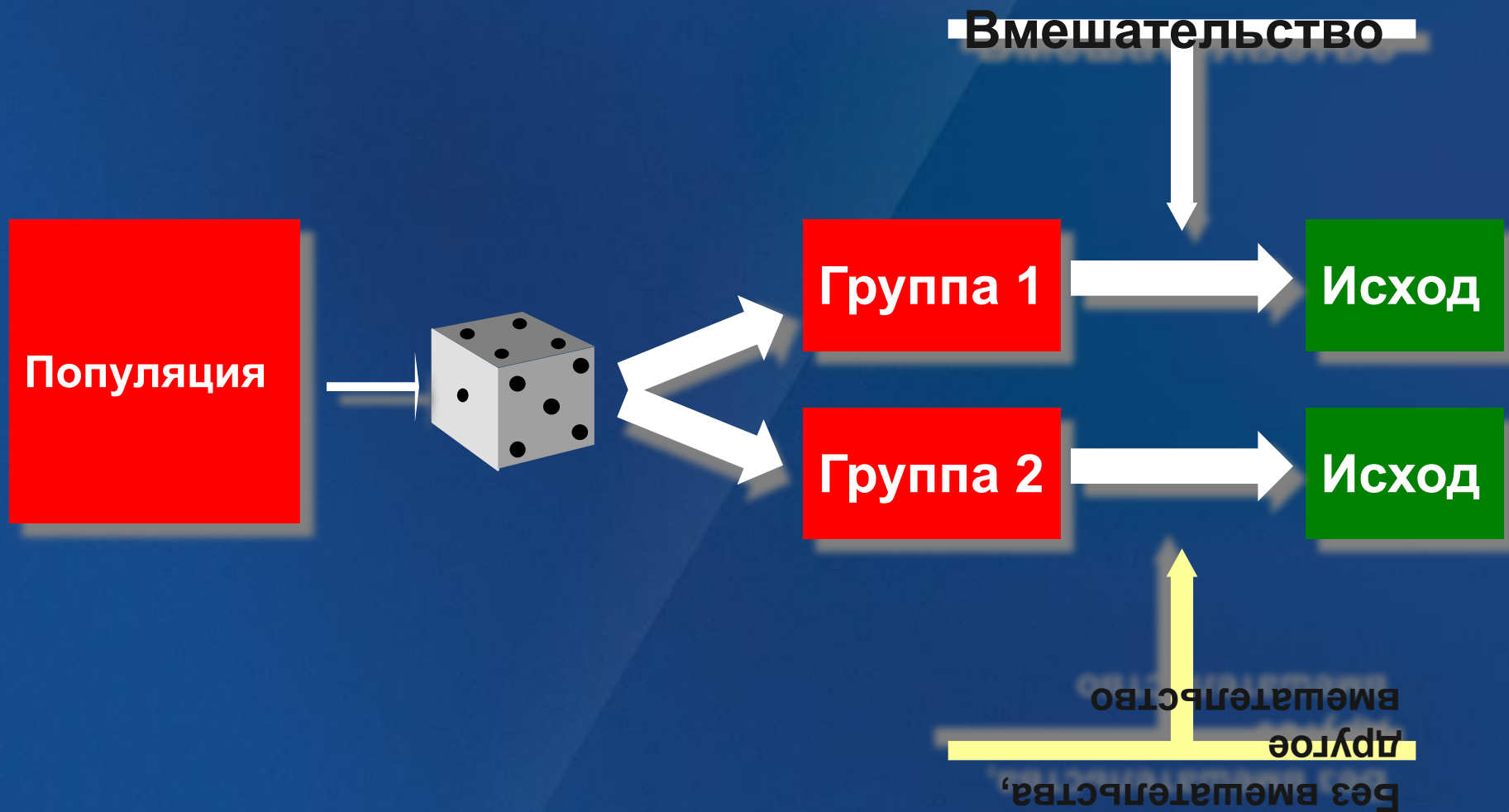
Доверительный интервал

- Например:
 - Относительный риск (отношение шансов) = 4.5
 - 95% доверительный интервал: 2.1-7.3
- Если повторить исследование бесконечное число раз, оценка отношения преобладаний оказалась бы между 2.1 и 7.3 по крайней мере в 95% случаев

Доверительный интервал



Измерение эффективности мер лечения/профилактики

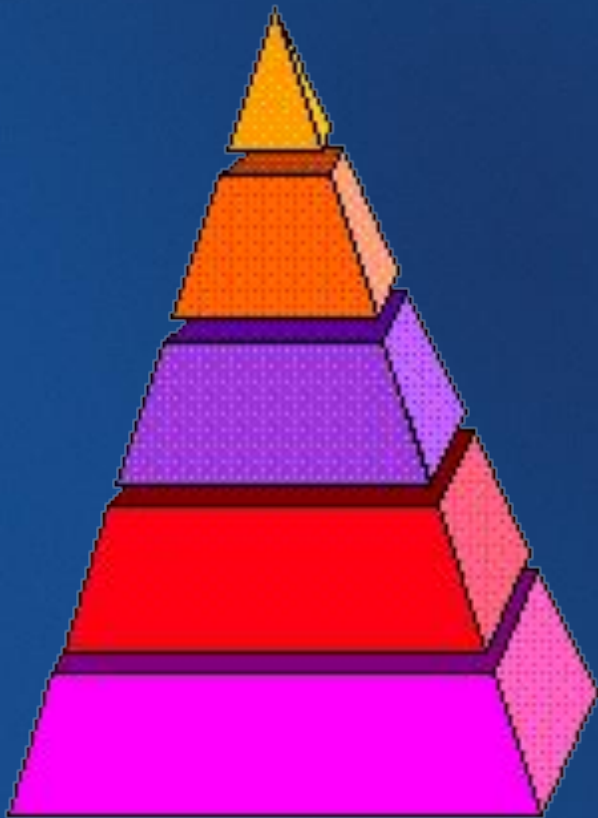


Принятие клинических (иных медицинских) решений:

Принцип:

При принятии клинических решений ДМ
основывается на *иерархии*
доказательств

Пирамида доказательств



- Рандомизированные контролируемые испытания
- «Наблюдательные» аналитические исследования (когортные, с/к)
- Описательные исследования
- Мнения экспертов
- Исследования на животных, исследования *in vitro*

Ранжирование рекомендаций

- **A:** Уровни доказанности Ia, Ib
- **B:** Уровни доказанности IIa, IIb, III
- **C:** Уровень доказанности IV

Ранжирование рекомендаций

- **Категория I A:**

Строго рекомендованы для выполнения и подкреплены строго обоснованными и тщательно спланированными экспериментальными/клиническими/эпидемиологическими исследованиями

Ранжирование рекомендаций

- **Категория I B:**

Строго рекомендованы для выполнения и подкреплены отдельными клиническими/эпидемиологическими исследованиями и серьезным теоретическим обоснованием

Ранжирование рекомендаций

- **Категория II:**

предлагается для внедрения и подкреплены предположительными клиническими/эпидемиологическими исследованиями и серьезным теоретическим обоснованием

II. Поиск имеющихся доказательств

2 млн. статей
40 тыс. журналов ежегодно



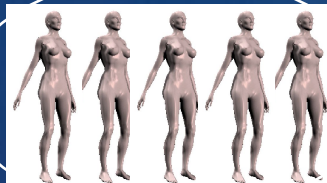
Систематические обзоры

- В СО собираются, критически оцениваются и обобщаются результаты множества первичных исследований по **одной определенной проблеме**

Мета-анализ



Сидоров, 2000



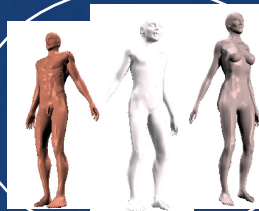
Иванов и соавт., 1999



Brown et al., 1990



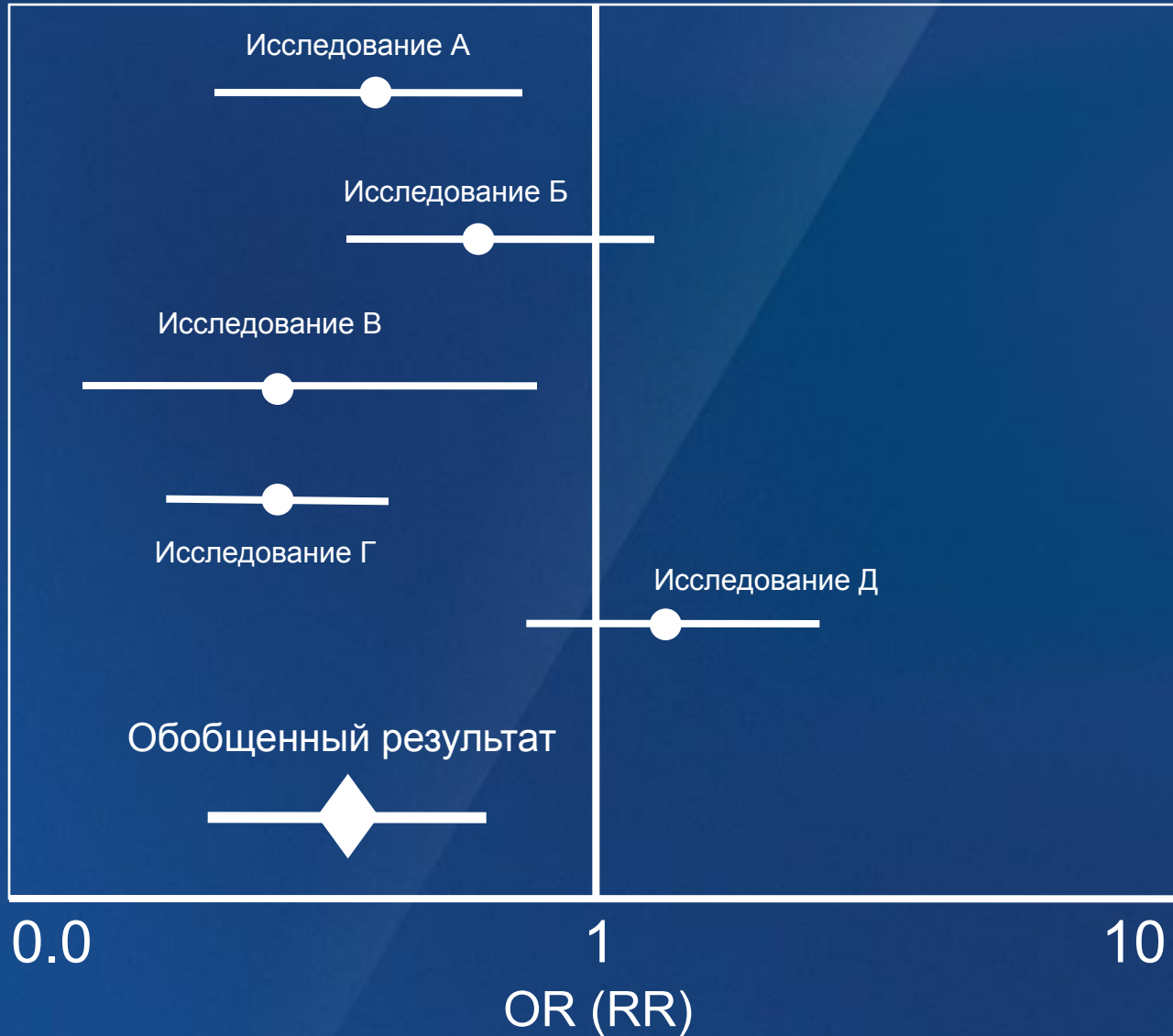
Smith, 1987



Jones, 1978

Представление результатов МА

MetaView

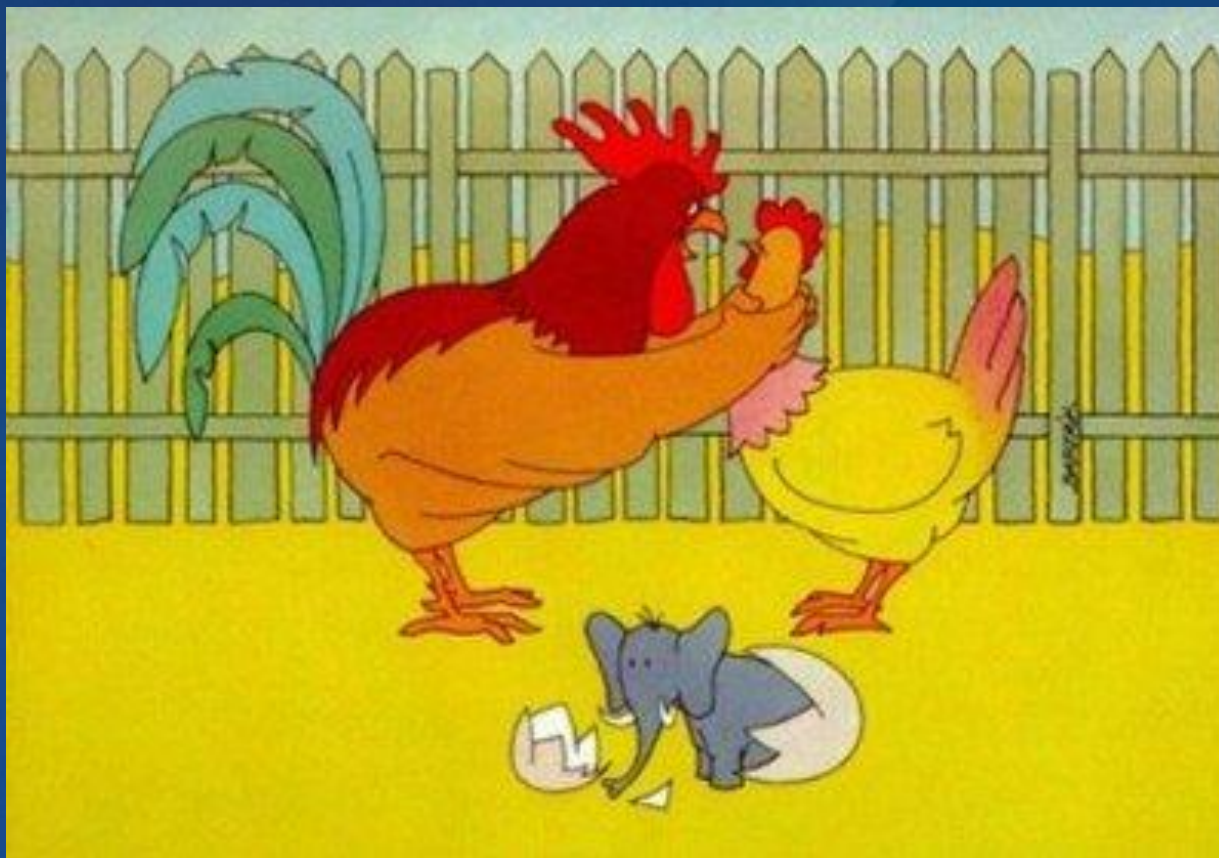


Источники доказательной информации

- Электронная база данных Medline (www.pubmed.gov) - PubMed
- Кокрановская библиотека (библиотека Кокрановского сотрудничества www.cochrane.ru)
- Арчи Кокран

III. Критическая оценка доказательств

Ошибки в эпидемиологических исследованиях



IV. Внедрение результатов в практику

- Приказы и инструкции по
- Руководства по клинической практике

V. Оценка результатов внедрения

- Оценка изменения ситуации
- Регулярный критический разбор данных

Как применять ДМ для снижения частоты инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ)?

1) Сформулируйте вопрос

- Является ли периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП) эффективным методом профилактики ИОХВ?

2) Найдите соответствующие доказательства

- Контролируемые испытания ПАП по данным литературы

3) Оцените доказательства

- Критический разбор данных наблюдения
- Мета-анализ, обзор литературы по ПАП,

4) Распространите информацию и внедряйте меры контроля и профилактики

- Приказы и инструкции по инфекционному контролю
- Руководства по клинической практике

5) Продолжайте эпиднаблюдение за ИОХВ и мониторинг ПАП

- Регулярный критический разбор данных

Выбор способа анализа

Исследование	Количественные данные	Качественные данные
Две группы	Критерий Стьюдента	Хи-квадрат
Более двух групп	Дисперсионный анализ	
Связь признаков	Регрессия, корреляция	Относительный риск, отношение шансов, коэффициент сопряженности