

# 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 ( $\sigma$ ) – 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** !

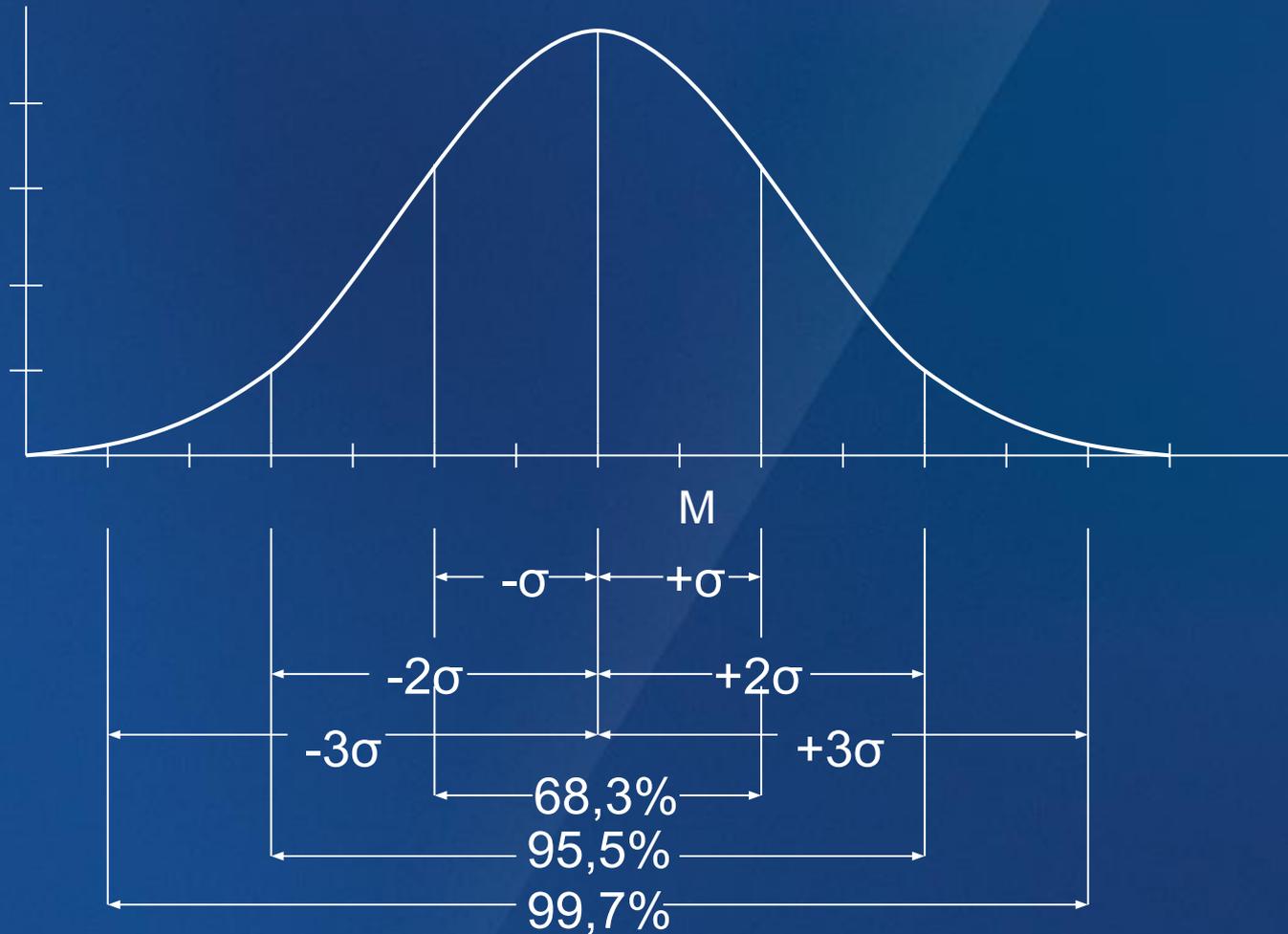
# Описание данных в зависимости от их типа

- 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

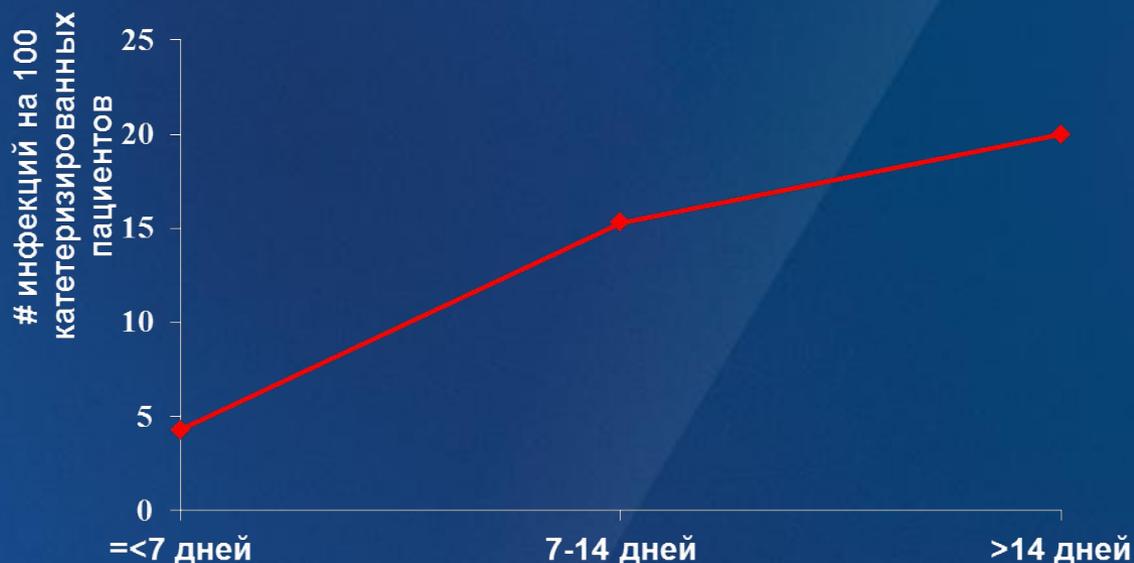
Кол-во **НОВЫХ** случаев заболевания за  
определенный **период** времени

$\times 10^n$

---

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**

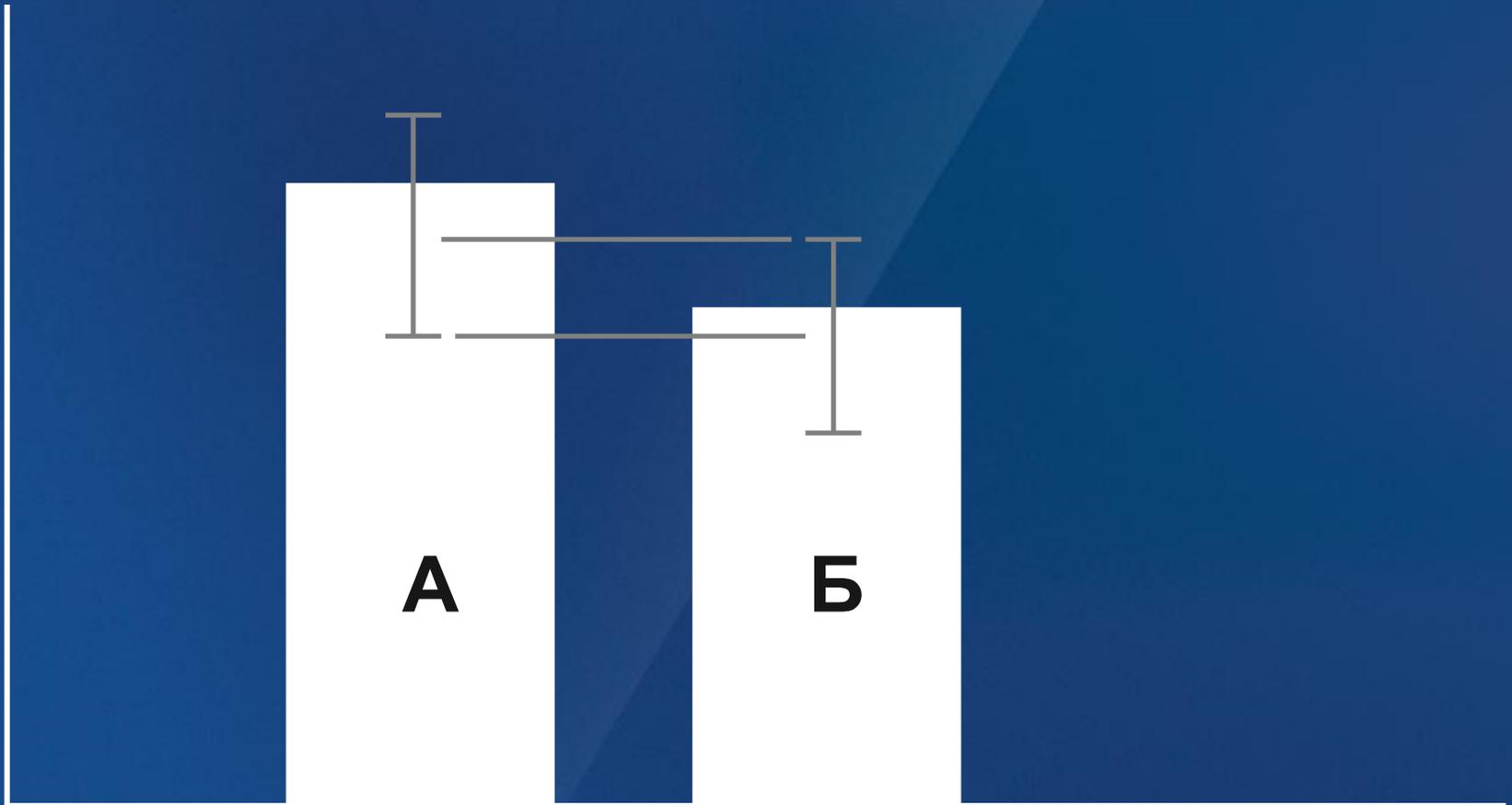
# Проверка статистических гипотез: $\alpha$ - и $\beta$ -ошибки

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

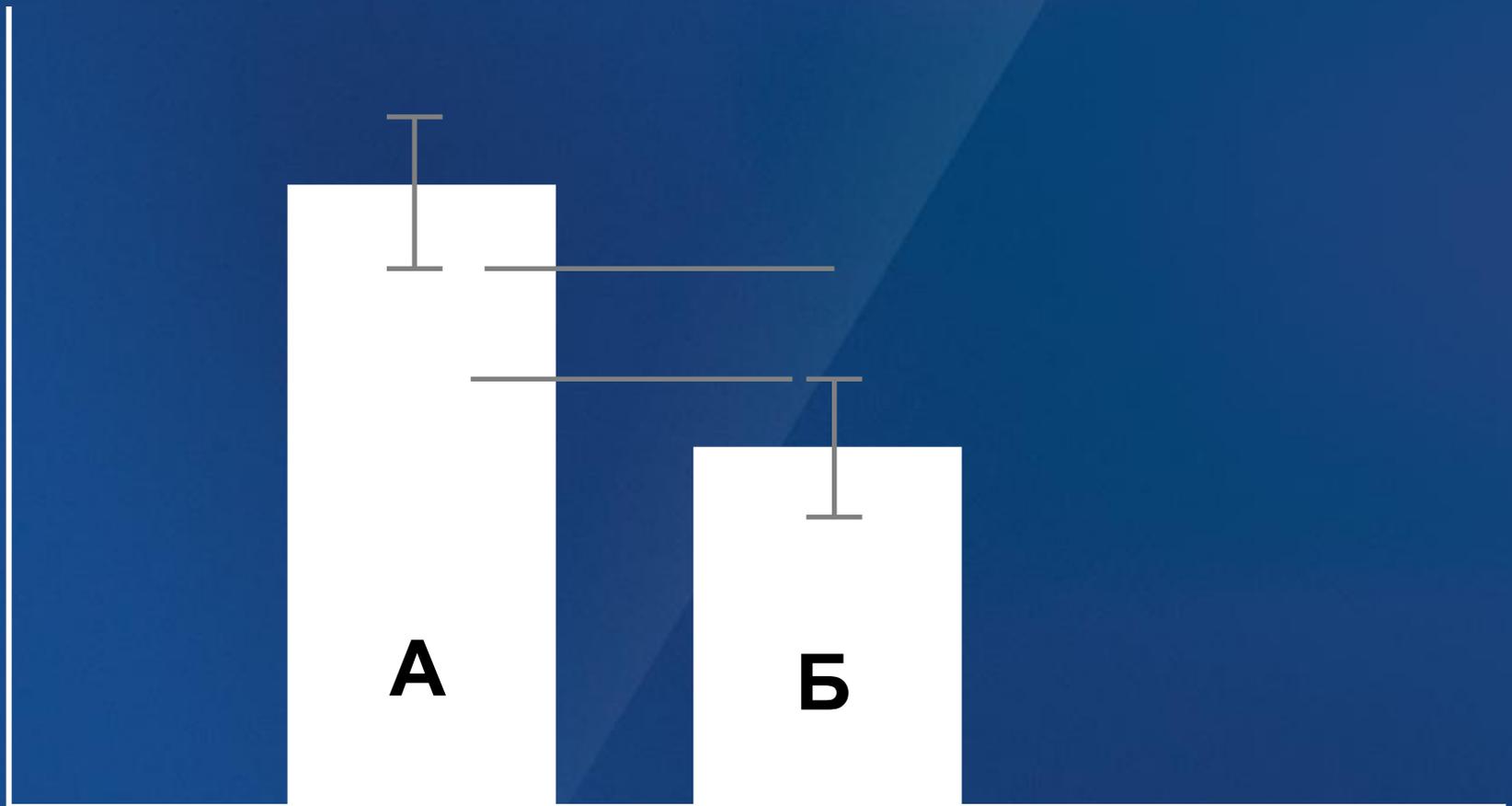
# Уровень значимости P

- Вероятность справедливости нулевой гипотезы (т.е. вероятность  $\alpha$  - 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	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>a+b</b>
Воздействие фактора отсутствует	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>c+d</b>
	<b>a+c</b>	<b>b+d</b>	<b>N</b> <b>a+b+c+d</b>

# 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

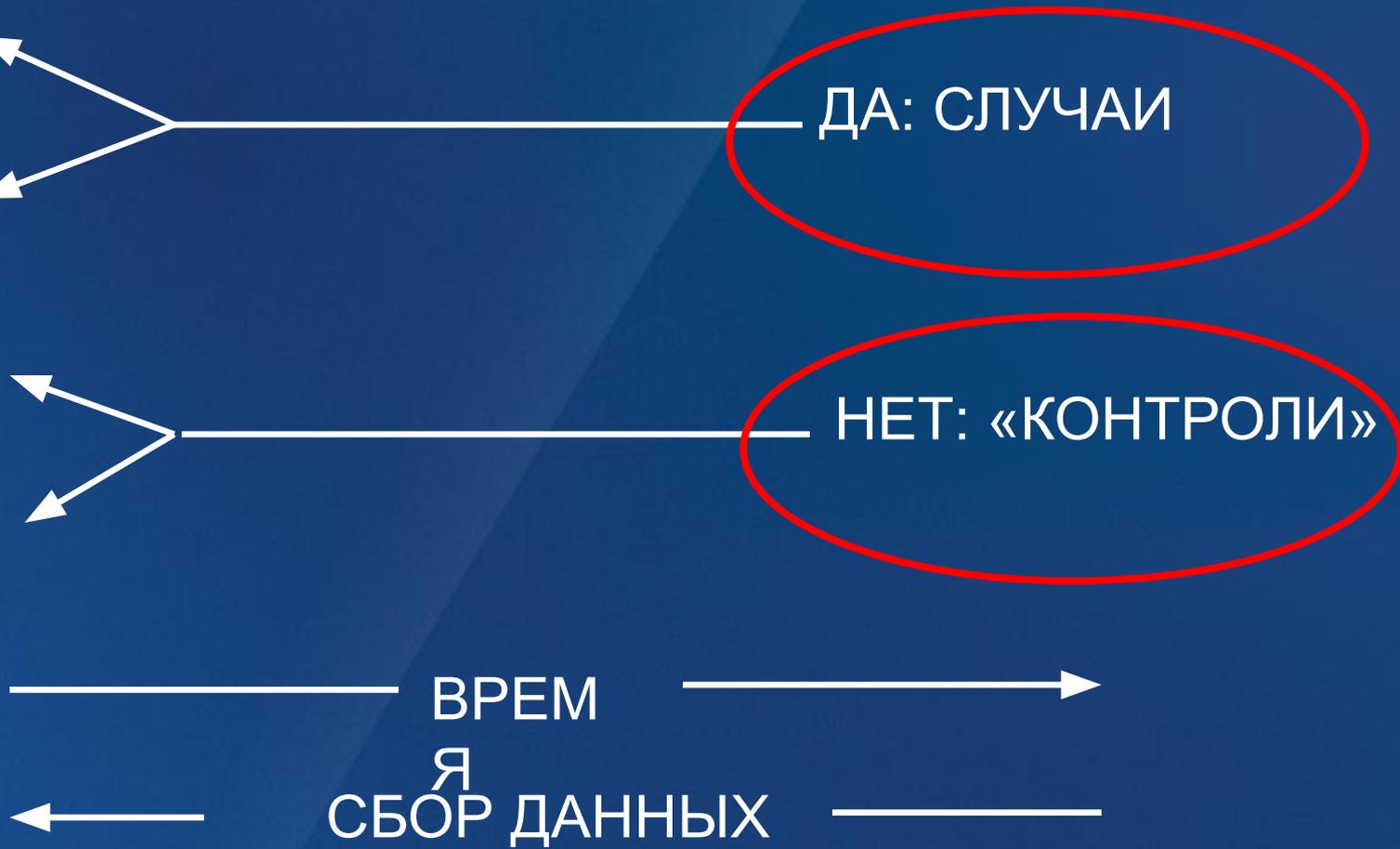
ДА

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

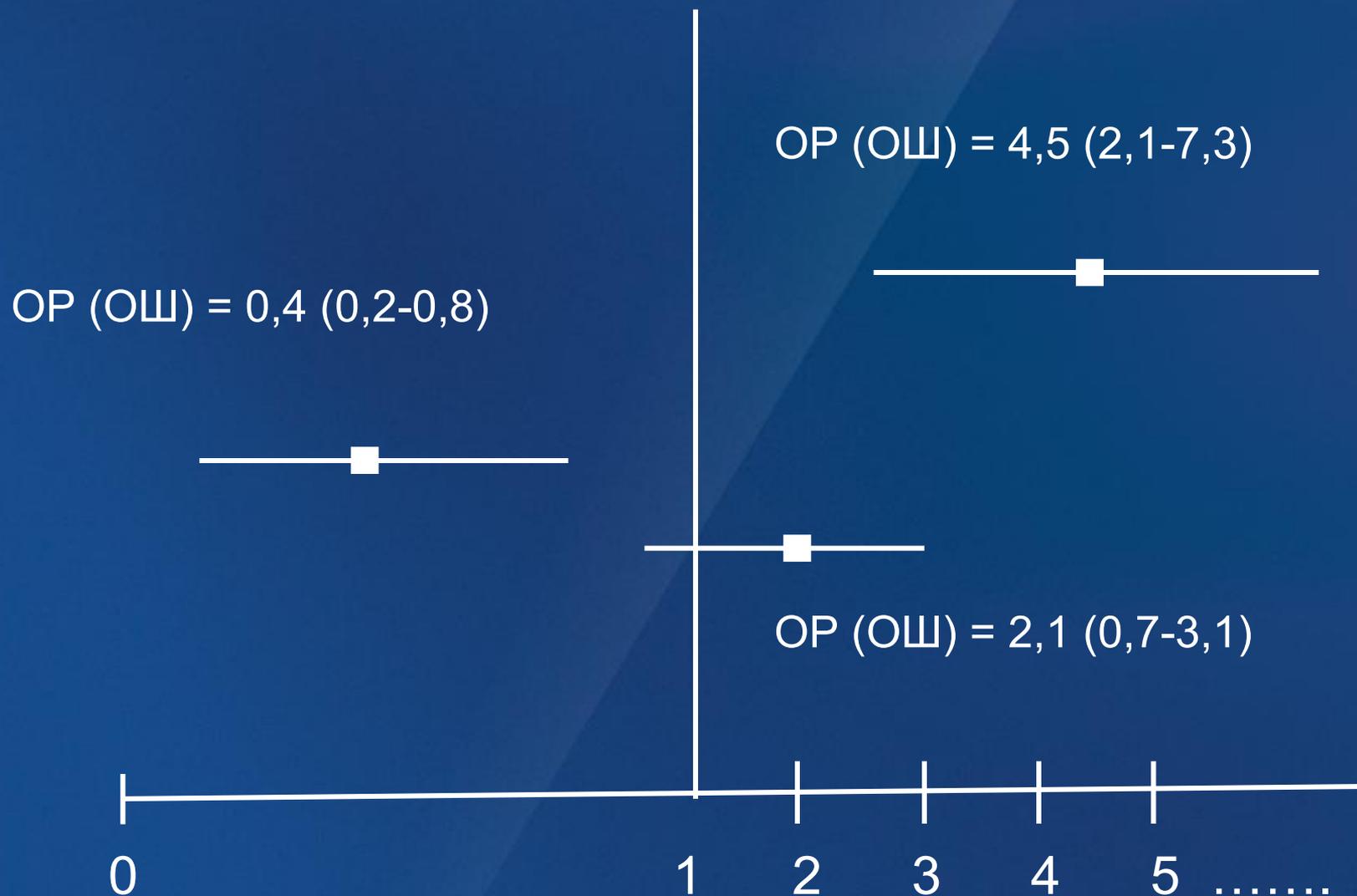
# Оценка риска

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

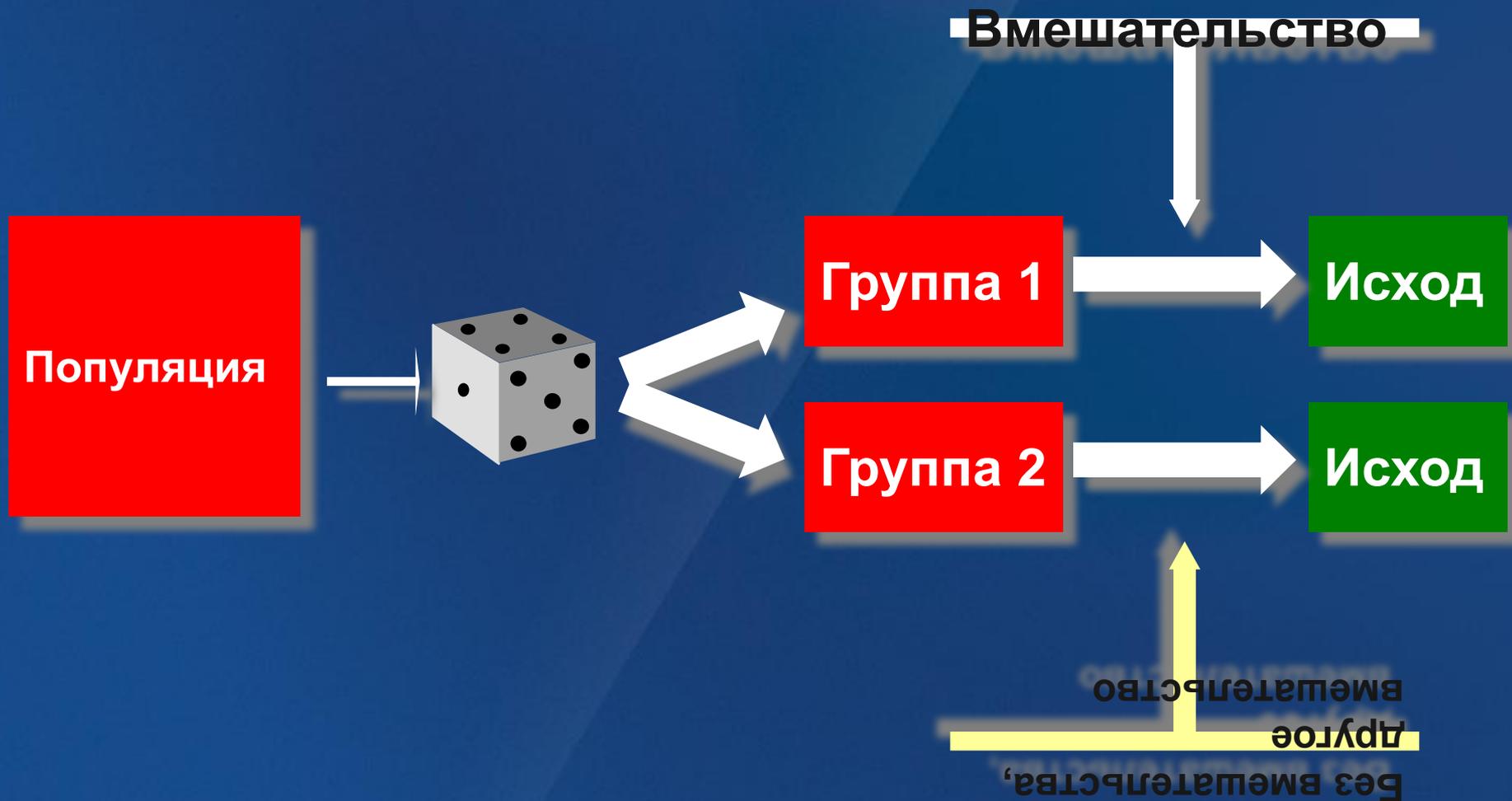
# Доверительный интервал

- 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

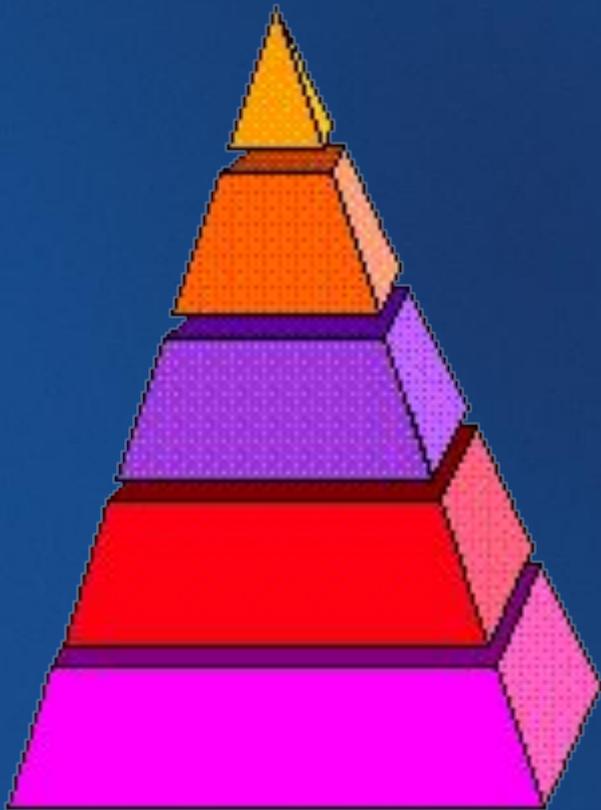


# *Принятие клинических (иных медицинских) решений:*

## **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



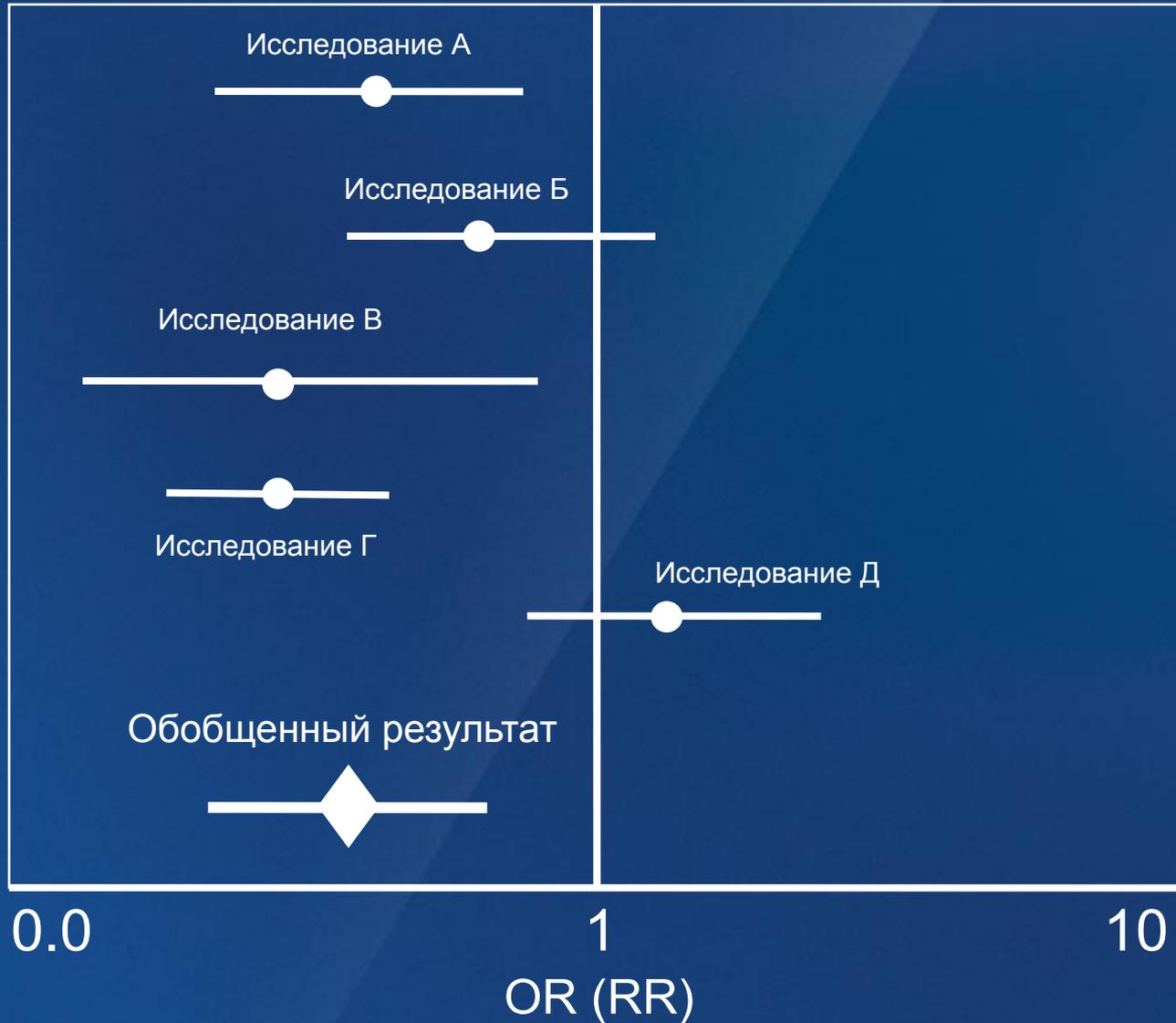
Smith, 1987



Jones, 1978

# Представление результатов МА

## *MetaView*

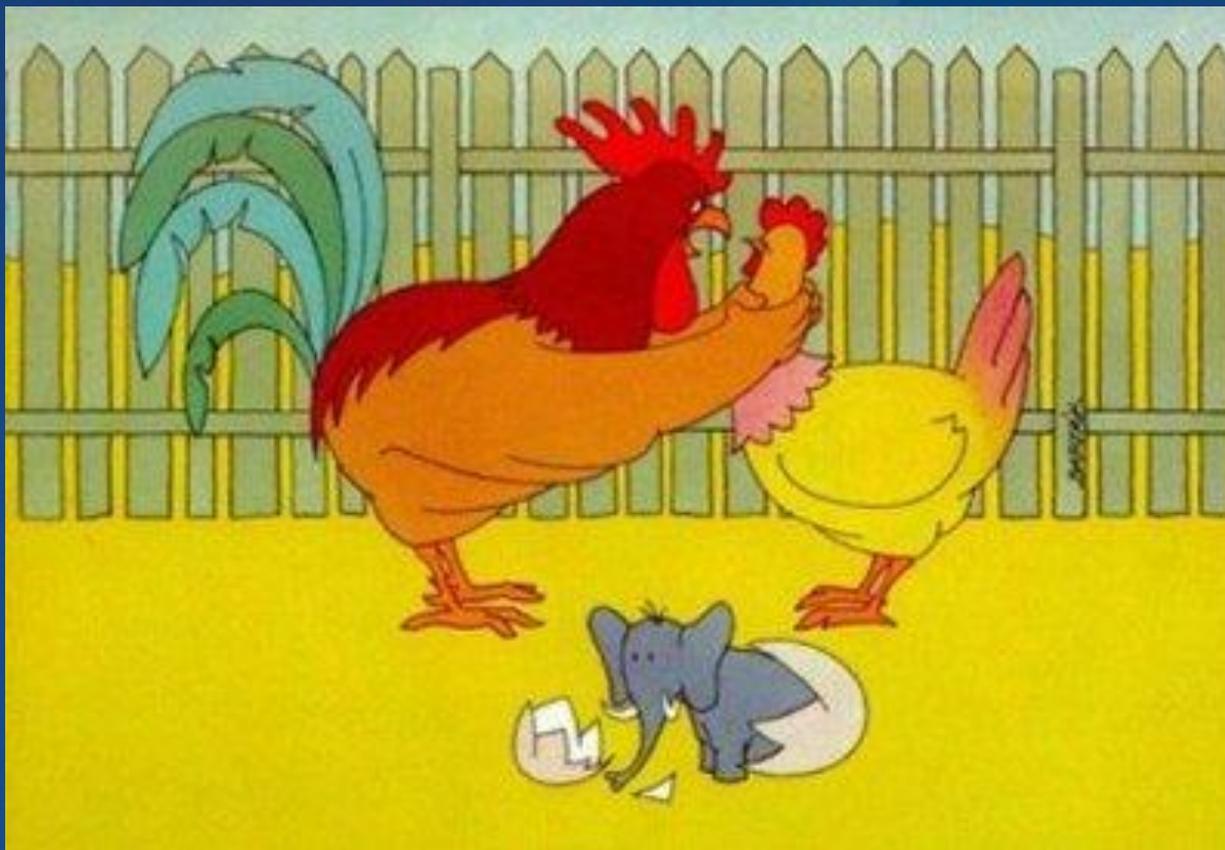


# Источники доказательной информации

- Электронная база данных Medline ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) - PubMed
- Кокрановская библиотека (библиотека Кокрановского сотрудничества [www.cochrane.ru](http://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 внедрите 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