



*Запорізький державний медико-фармацевтичний  
університет*

# *Вимоги біостатистики до формування дизайну дослідження*

*Лекція*

*Кафедра медичної фізики, біофізики та вищої математики*

1. Визначення основних понять: «доказова медицина», «епідеміологія», «біостатистика».
2. Етапи наукового дослідження.
3. Планування наукового дослідження.
4. Класифікація типів медичних досліджень.
5. Класифікація типів даних.

Актуальним питанням досліджень в медицині є *коректне* застосування статистичних методів, науковий підхід до планування медичних досліджень, тобто впровадження *доказової медицини (ДМ)*.

**Принципами** доказової медицини є:

рішення лікаря має спиратись на наукові данні;

значущість отриманих наукових фактів визначається строгістю наукової методики, яка була застосована.

*Доказова медицина, або медицина, заснована на доказах (Evidence-based medicine) - це сукупність методологічних підходів до проведення клінічних досліджень, оцінки і застосування їх результатів. У вузькому значенні доказова медицина – це спосіб (різновид) медичної практики, коли лікар застосовує в лікуванні пацієнта тільки ті методи, корисність яких доведена об'єктивними дослідженнями.*

Методичною основою *доказової медицини* є *клінічна епідеміологія* (КЕ) – наука, предметом якої є методи клінічних досліджень, які забезпечують отримання науково обґрунтованих висновків та зведення до мінімуму впливу систематичних та випадкових похибок на результати дослідження.

**Клінічна епідеміологія** потребує застосування методів статистичних досліджень.

**Клінічна епідеміологія** – наука, що вивчає закономірності поширення будь-яких захворювань, здійснює прогнозування їх у кожного конкретного пацієнта на підставі вивчення клінічного перебігу хвороби в аналогічних випадках.

Для цього вона використовує відповідні наукові методи вивчення груп хворих, забезпечуючи точність прогнозів.

Біостатистика (*Biostatistics*) – це наука, яка використовує статистичну теорію при проведенні досліджень в області медицини, екології, біології, здоров'я населення.

# *Зв'язок понять «Доказова медицина», «Клінічна епідеміологія» і «Біостатистика»*





## **Біостатистика –**

**це розробка і застосування статистичних і математичних методів для планування й аналізу проблем громадського здоров'я, профілактичних програм і біомедичних досліджень.**

# Що таке доказова медицина?

Новітня технологія систематичного збору, аналізу, синтезу та застосування якісної наукової медичної інформації, яка дозволяє приймати оптимальні клінічні рішення на користь пацієнта.

Добросовісне, точне і свідоме використання кращих результатів клінічних досліджень для вибору лікування конкретного пацієнта.

## **Задачі доказової медицини**

Підвищити ефективність лікування, а саме зменшити смертність та покращити якість життя пацієнтів

Підвищити безпечність лікування, тобто зменшити ризик розвитку ускладнень при використанні застосовуваних методів лікування

Оптимізувати економічні аспекти лікування шляхом вибору найбільш ефективного та найбільш економічного лікувального підходу

**Принципами доказової медицини є:**

рішення лікаря має спиратись на наукові данні;

значущість отриманих наукових фактів визначається строгістю наукової методики, яка була застосована.



**Клінічний  
досвід лікаря**

**Останні  
наукові  
докази**

**Доказова  
медицина**

**Індивідуальні  
особливості  
пацієнта**

**Доказова медицина має на меті вирішення таких завдань:**  
Стандартизувати діяльність науковців, лікарів та організаторів охорони здоров'я на принципах доказової медицини;

Підвищити ефективність фармакотерапії та виліковування гострих захворювань і синдромів (особливо невідкладних станів), а стосовно хронічних захворювань - стабілізувати тривалу ремісію, знизити летальність і поліпшити якість життя хворих;

Підвищити безпеку лікування та знизити ризик появи ускладнень і погіршення перебігу захворювання шляхом раціонального призначення лікарських засобів і методів лікування;

Оптимізувати діяльність національних систем охорони здоров'я;

Оптимізувати економічне забезпечення лікування, надаючи перевагу менш дорогим і водночас достатньо ефективним лікарським засобам, методам діагностики і лікування.

Клінічні випробування, як правило, проводяться в майже ідеальних умовах, з прискіпливою увагою до ведення пацієнта та дотримання протоколів лікування, кращої доступності обслуговуючого персоналу, мало або взагалі (або навіть негативної) вартості для пацієнта та меншого тиску часу, ніж у регулярній клінічній практиці. Здатність лікування давати результати в цих ідеальних умовах - це його **ефективність** ("чи може це працювати?")

**дієвість** - здатність давати результати в реальному клінічному використанні, коли час і ресурси, ймовірно, будуть обмежені ("чи працює це в реальних умовах?").

# Етапи наукового дослідження

- виникнення ідеї, формулювання теми;
- формування мети та завдань дослідження;
- висунення гіпотези, теоретичні дослідження;
- складання плану дослідження;
- реєстрація і збір статистичного матеріалу;
- розробка і зведення даних;
- статистичний аналіз;
- інтерпретація отриманих результатів;
- формулювання висновків та пропозицій;
- літературний виклад матеріалів дослідження та оформлення роботи;
- апробація.



Планування дослідження складається з визначення типу дослідження та розміру вибірки.

### **Класифікація типів медичних досліджень:**

*за метою:* висування гіпотези, перевірка гіпотези;

*за часом:* одномоментні, динамічні;

*за наявністю втручання:* пасивні та активні;

*за співвідношенням часу збору даних та формування вибірки:*

проспективні та ретроспективні.

Медичні дослідження, як правило, мають на меті виявити взаємозв'язок між однією або кількома подіями або ознаками (наприклад, потрапляння токсичної речовини, сімейного анамнезу певного захворювання або прийому певного препарату) та іншими (наприклад, зараження чи подолання хвороби). Усі ці події чи характеристики називаються **змінними**.

Імовірно, що **незалежні** змінні є причинами змін **залежних** змінних, які, як вважається, залежать від значень незалежних змінних.

Отже, дослідження зазвичай прагнуть *виявити взаємозв'язок між незалежними та залежними змінними*.

Зв'язок між незалежними та залежними змінними може бути досліджений двома способами:

**Експериментальні** дослідження, в яких дослідник здійснює контроль над незалежними змінними, свідомо маніпулюючи ними; експериментальні дослідження іноді називають дослідженнями втручання (інтервенції).

**Неекспериментальні** дослідження, в яких все відбувається природним шляхом; неекспериментальні дослідження також називають спостережними дослідженнями.

# КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

Експериментальний метод у медичних дослідженнях зазвичай приймає форму **клінічного випробування**, як правило, *рандомізованого контрольованого клінічного випробування*, яке намагається оцінити ефекти від лікування. Клінічні випробування є «золотим стандартом» доказів причинно-наслідкових зв'язків.

Однак у них є недоліки:

- Вони можуть створювати численні етичні проблеми.
- Вони непрактичні, якщо причинно-наслідкові зв'язки є такими, що потребують тривалого часу.
- Вони дуже дорогі і трудомісткі.
- Вони вимагають, щоб лікування було адекватно стандартизоване

# КОНТРОЛЬНІ ГРУПИ

Контрольовані клінічні випробування включають поділ учасників або пацієнтів на дві групи:

1. **Експериментальна група**, якій надається досліджуване лікування додатково до стандартного.

2. **Контрольна група**, яка лікується точно так само, як експериментальна група, за винятком того, що їй не призначено досліджуване лікування.

Існує два основних типи контрольних груп, що використовуються в медичних дослідженнях:

1. Контрольна група **без лікування**, яка взагалі не отримує лікування.

2. Контрольна група **плацебо**, якій призначають інертне лікування плацебо.

Тому пацієнти та всі, хто бере участь у проведенні експерименту, повинні бути «сліпими» щодо того, які пацієнти перебувають у якій групі.

Такі дослідження називаються **подвійними сліпими дослідженнями**. Однак виконати подвійне сліпе дослідження не завжди можливо.

Клінічні випробування мають на меті виділити один фактор (наприклад, вживання наркотиків) та вивчити його внесок у здоров'я пацієнтів, підтримуючи всі інші фактори як можна більш постійними. Фактори, крім експериментального лікування, які не є постійними для контрольної та експериментальної груп, називаються факторами **спотворення (змішування)**.

Спотворення можна запобігти або мінімізувати кількома методами формування дизайну дослідження, включаючи *рандомізацію, зіставлення, стратифікацію та обмеження*.

# РАНДОМІЗАЦІЯ

**Рандомізація** означає, що пацієнтів випадковим чином відносять до різних груп (тобто до експериментальної та контрольної груп).

Більшість клінічних випробувань включають рандомізацію, і тому їх називають **рандомізованими клінічними випробуваннями (RCT)** або **рандомізованими контрольованими клінічними випробуваннями (RCCT)**.

Справжня рандомізація означає, що групи повинні бути подібними щодо раси, статі, ступеня тяжкості захворювання, віку, професії та будь-якої іншої змінної (включаючи змінні, про які ми навіть не знаємо), які можуть впливати на реакцію на експериментальне втручання.



Методи рандомізації

Проста

Блокова

Стратифікована

Кластерна

Мінімізація як альтернатива рандомізації

Псевдорандомізація!!!

Маскування втручання (осліплення)

Просте (пацієнт)

Подвійне (пацієнт, лікар)

Потрійне (пацієнт, лікар, статистик)

# ЗІСТАВЛЕННЯ

Рандомізація не може гарантувати, що експериментальна та контрольна групи схожі за всіма важливими факторами.

Альтернативний спосіб забезпечити схожість - шляхом **зіставлення**: кожен пацієнт експериментальної групи поєднується з пацієнтом контрольної групи, який відповідає всім відповідним характеристикам - тому, якщо стать, раса, вік та статус куріння були важливими факторами, що впливають на перебіг хвороби, яка вивчається, кожний пацієнт в експериментальній групі має відповідного пацієнта в контрольній групі (тієї ж статі, раси, віку та статусу паління).

Таким чином, будь-які результуючі відмінності між цими двома групами не могли бути віднесені до відмінностей цих факторів.

# **СТРАТИФІКОВАНА РАНДОМІЗАЦІЯ** **(також використовуються назви** **ПРЕСТРАТИФІКАЦІЯ АБО БЛОКУВАННЯ)**

Це поєднання методів рандомізації та зіставлення. Популяція, яка вивчається, спочатку поділяється або стратифікується на підгрупи ("блоки"), які є внутрішньо однорідними щодо важливих потенційних факторів, які можуть впливати на результат (наприклад, статі, раси, віку, тяжкості захворювання). Потім однакову кількість пацієнтів з кожної підгрупи випадковим чином розподіляють на експериментальну та контрольну групи. Дві групи в результаті цього будуть схожими, але їх точне членство все ще буде результатом рандомізації.

# ОБМЕЖЕННЯ

Це передбачає обмеження дослідження учасниками з певними характеристиками - якщо дослідження обмежується людьми лише однієї статі, раси, вікової групи, географічного району, ступеня тяжкості захворювання тощо, то всі ці фактори вилучаються як потенційні фактори спотворення (змішування).

Неекспериментальні (або спостережні) дослідження поділяються на два згальні класи: **описові дослідження** та **аналітичні дослідження**.

**Описові дослідження** мають на меті описати виникнення та поширення захворювання чи інших явищ. Вони не намагаються запропонувати пояснень або перевірити теорію чи гіпотезу, а просто намагаються сформулювати опис частоти захворювання чи іншого явища, що цікавить, відповідно до місця, часу та людей, які займаються цим. Ці дослідження будуть використовувати описову статистику, але не статистику перевірки гіпотез.

**Аналітичні дослідження** мають на меті перевірити гіпотези або дати пояснення щодо захворювання чи інших явищ - гіпотез чи пояснень, які часто випливають із попередніх описових досліджень. Тому вони використовують статистику висновків для перевірки гіпотез.

# ДИЗАЙН НЕЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Описові чи аналітичні дослідження використовують один з чотирьох основних типів дизайну дослідження:

Це можуть бути

- **когортні** дослідження,
- дослідження **випадок-контроль**,
- дослідження **серії випадків**,
- або визначення **поширеності**.

# КОГОРТНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Когортні дослідження фокусуються на факторах, пов'язаних з розвитком захворювання.

Вибирається когорта (група людей), яка не має захворювання, яке досліджується, і потім спостерігається протягом тривалого періоду. Деякі члени когорти вже піддаються підозрюваному фактору ризику захворювання, а інші з часом стануть підпадуть під дію цього фактору; спостерігаючи їх усіх, можна побачити взаємозв'язок між факторами ризику та можливими результатами. Таким чином, таке дослідження дозволяє вивчити *захворюваність* та історію хвороби.

Когортні дослідження можуть бути легко названі довготривалими або поздовжніми дослідженнями, оскільки вони слідкують за людьми протягом тривалого періоду, відслідковуючи будь-які зміни шляхом повторного спостереження.

Їх ще називають проспективними дослідженнями, оскільки за людьми спостерігають з певного часу, тому дослідник шукає дані про події, які ще мають відбутися.

Когортні дослідження іноді також називають дослідженнями захворюваності, оскільки вони шукають частоту появи нових випадків захворювання.



# ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДОК-КОНТРОЛЬ

На відміну від когортних досліджень, які вивчають людей, спочатку вільних від досліджуваної хвороби, дослідження випадок-контроль порівнюють людей, у яких є захворювання (випадки), з іншими людьми, які не мають захворювання (контролі).

Дослідження випадок-контроль починаються з результату або залежної змінної (наявність або відсутність захворювання). Потім вони оглядаються в минуле для пошуку можливих незалежних змінних, які, можливо, спричинили захворювання, щоб побачити, чи цей фактор ризику присутній частіше у випадках, ніж у контролі; отже, їх ще називають ретроспективними дослідженнями.

# ДОСЛІДЖЕННЯ **СЕРІЇ ВИПАДКІВ**

Дослідження **серії випадків** просто описує наявність захворювання у ряду пацієнтів. Воно не спостерігає за пацієнтами протягом певного періоду, і воно не використовує групи контролю та порівняння. Отже, воно не може встановити причинно-наслідковий зв'язок, і його сутність - це звіт про те, що 8 із 10 пацієнтів з певним захворюванням мають історію впливу певного фактора ризику. Ці відомості можуть бути визнані надзвичайно корисними або майже нікчемними.

**Опис випадку** – це окрема форма дослідження серії випадків, при якій тільки один пацієнт описується —це теж може бути дуже цінним або практично марним.

# ДОСЛІДЖЕННЯ ПОШИРЕНОСТІ

Обстеження щодо поширеності чи обстеження громади - це опитування цілої популяції. Воно оцінює питому вагу людей з певним захворюванням (поширеність хвороби) та вивчає взаємозв'язок між хворобою та іншими характеристиками населення.

Таке дослідження також може бути використано для виявлення поширеності захворювання у людей, які не зазнали впливу фактору ризику (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень у курців проти некурящих): це коефіцієнт поширеності.

Оскільки обстеження поширеності ґрунтуються на однократному дослідженні населення в певний момент часу і не спостерігають за популяцією в часі, їх також називають **поперечними дослідженнями**.

# ІЄРАРХІЯ ДОКАЗОВОСТІ

- Узагальнення
  - • Систематичні огляди
  - Мета-аналіз
- Експериментальні дослідження
  - • Рандомізовані контрольовані дослідження
  - контрольовані дослідження
- Неекспериментальні (спостережні) дослідження
  - • Когортні дослідження
  - Дослідження випадок-контроль
  - Дослідження серії випадків
  - Опис випадку
  - Думка експерта, яка базується на анекдотах, даних з фізіології або *in vitro*, або на першому принципі

Зростання  
доказовості

Метаналіз

Систематичні  
огляди

Клінічні настанови з  
доказової практики

Рандомізовані клінічні  
дослідження

Нерандомізовані клінічні дослідження

Когортні дослідження (спостереження за  
пацієнтами протягом тривалого часу)

Серія випадків

Опис одного єдиного випадку

Експерименти на тваринах та "в пробірках"

# ПОШУК ДОКАЗІВ

У пошуках доказів для відповіді на клінічне запитання найпростіший спосіб знайти високоякісні докази - це пошук систематичних оглядів та мета-аналізів, зокрема з використанням ресурсів, присвячених ЕВМ, таких як:

Cochrane Database of Systematic Reviews at  
[www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)

TRIP Database at [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)

DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) at  
[www.york.ac.uk/inst/crd/](http://www.york.ac.uk/inst/crd/)

Bandolier at [www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/knowledge.html](http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/knowledge.html)

American College of Physicians Journal Club at  
[acpjournals.org/](http://acpjournals.org/)

Найважливішою умовою отримання усвідомлених висновків, яким можна довіряти, у доказовій медицині є відсутність систематичної помилки чи **упередженості (bias)** у дослідженні. Причин появи упереджень може бути багато; тому існує багато типів упереджень. Список найвідоміших упереджень подається в окремому файлі

**Bias – упередженість, зміщення**

Результати досліджень мають бути достовірними та такими, що можуть бути узагальнені.

Необхідно розрізняти *систематичні* та *випадкові* похибки та знати причини виникнення систематичних похибок:

- порушення правил формування вибірок (похибка відбору),
- похибка вимірювання,
- вплив неврахованих факторів.



# **Об'єкт дослідження: респіраторні захворювання рекурентного перебігу у дітей раннього віку.**

*З метою оцінки впливу соціально-гігієнічних, медико-біологічних факторів на розвиток рекурентного перебігу респіраторної патології, визначення їхнього паритету ретроспективно був проведений аналіз історій хвороб та амбулаторних карт розвитку 422 дітей у віці від 1 до 3 років, які перебували на лікуванні в інфекційно-боксованому відділенні дітей раннього віку комунальної установи «Запорізька міська дитяча багатопрофільна лікарня №5» з 30.09.08 по 01.02.14 рр.*

# Доказова медицина та якість проведення клінічних досліджень.

Згідно з принципами доказової медицини створено міжнародний Регламент наукових досліджень в медицині – **Good Clinical Practice (GCP)** – належна клінічна практика. Він гарантує достовірність результатів і захист прав суб'єктів клінічних випробувань різних методів фармакотерапії.

Найважливіші положення цього Регламенту включені в національне законодавство багатьох країн світу.

<https://ichgcp.net/>

<https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/ich-good-clinical-practice/>

# Поняття про кінцеві результати

Питання "Чи корисне лікування наркотиками?", явно занадто розпливчате. Важливо знати, чи дають методи лікування чітке клінічне значення (наприклад, як пацієнт почуває себе, функціонує чи виживає). Дослідження, які забезпечують це, називаються РОЕМs ("Patient-Oriented Evidence that Matters" - "Орієнтовані на пацієнта докази, які мають значення")

Навпаки, дослідження, які вимірюють лише фізіологічні результати, або біомаркери (такі як рівень холестерину, товщина інтима-медіа або артеріальний тиск) називаються ДОЕ ("Disease Oriented Evidence" - "Дані, орієнтовані на захворювання").

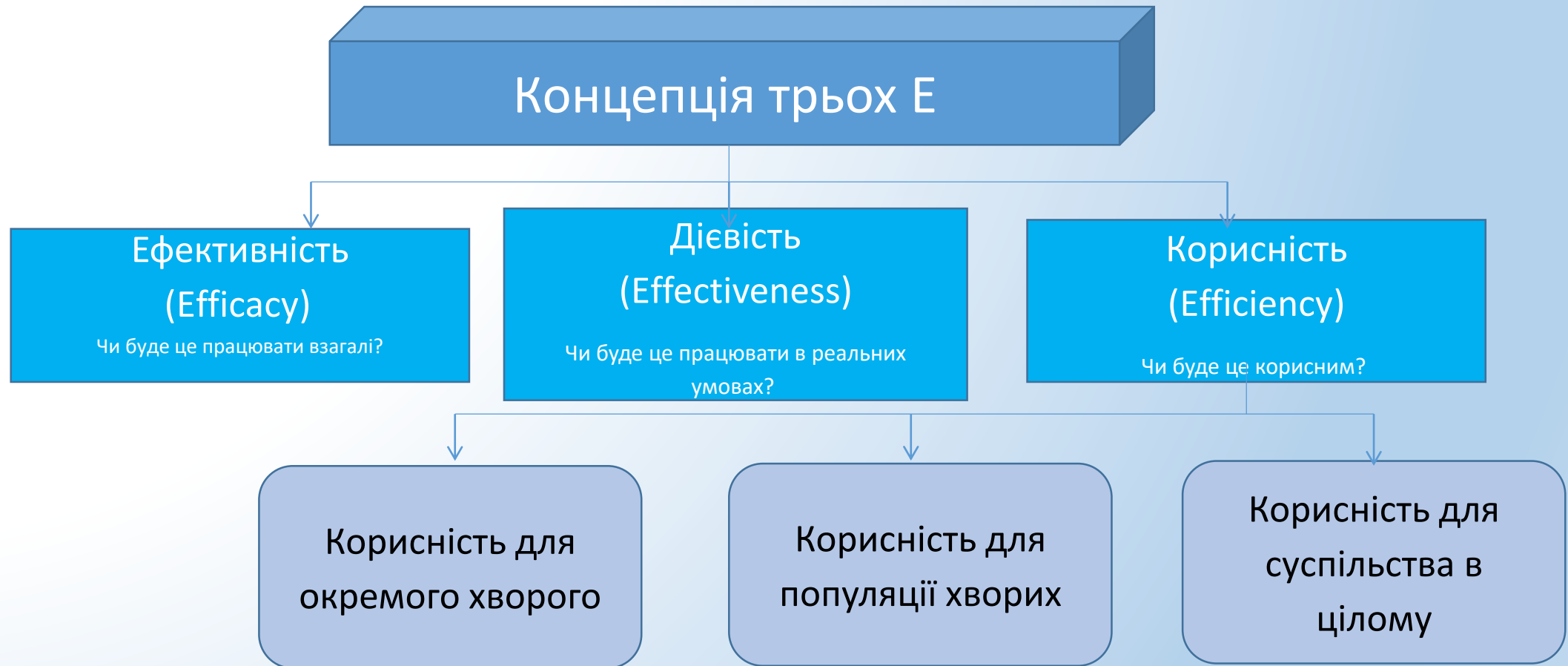
Ці фізіологічні результати - це сурогатні результати (або, правильніше, сурогатні кінцеві точки, оскільки вони є заміниками фактичних результатів).

Результати досліджень мають бути достовірними та такими, що можуть бути узагальнені.

Необхідно розрізняти *систематичні та випадкові похибки та знати причини виникнення систематичних похибок:*

порушення правил формування вибірок (похибка відбору),  
похибка вимірювання,  
вплив неврахованих факторів.

# Доказова медицина та якість надання медичної допомоги



Клінічні випробування, як правило, проводяться в майже ідеальних умовах, з прискіпливою увагою до ведення пацієнта та дотримання протоколів лікування, кращої доступності обслуговуючого персоналу, мало або взагалі (або навіть негативної) вартості для пацієнта та меншого тиску часу, ніж у регулярній клінічній практиці. Здатність лікування давати результати в цих ідеальних умовах - це його **ефективність** ("чи може це працювати?")

**дієвість** - здатність давати результати в реальному клінічному використанні, коли час і ресурси, ймовірно, будуть обмежені ("чи працює це в реальних умовах?").

**Клінічні випробування (КВ) –найбільш застосовний варіант рандомізованих досліджень.**

КВ –це проспективне порівняльне дослідження ефективності двох втручань або діагностичного методу, в якому групи формуються із застосуванням рандомізації із врахуванням критеріїв включення та виключення.

Виокремлюють наступні *види клінічних випробувань*:

**паралельні**

перехресні

**парні**

послідовні

**факторний протокол**

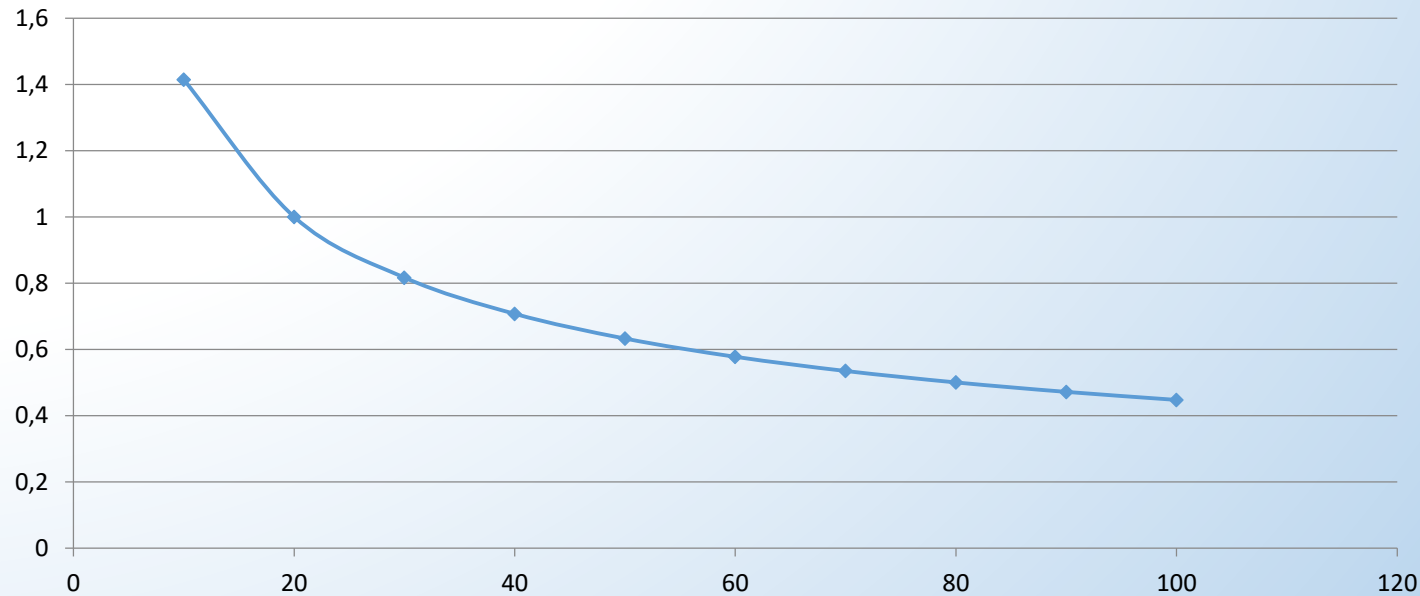
Адаптивна структура

структура Зелена

# Визначення обсягу вибірки

$$n = \frac{4D}{e^2} \qquad e = \sqrt{\frac{4D}{n}}$$

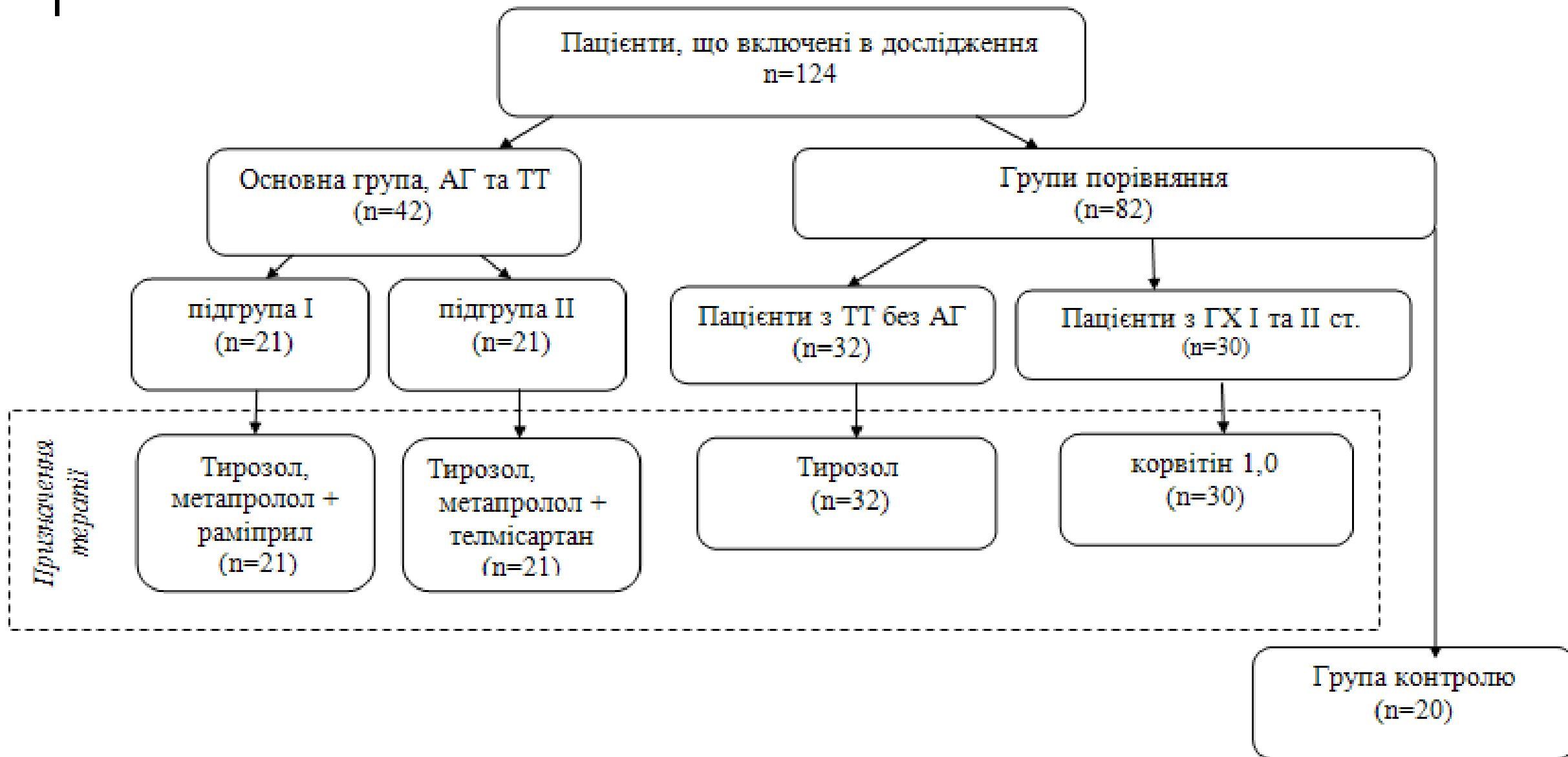
середнє	5,4		
обсяг вибірки	30		
помилка	0,43		8%



$$n = \frac{N \cdot 4 \cdot D}{N \cdot e^2 + 4 \cdot D}$$



# Графічне представлення дизайну дослідження

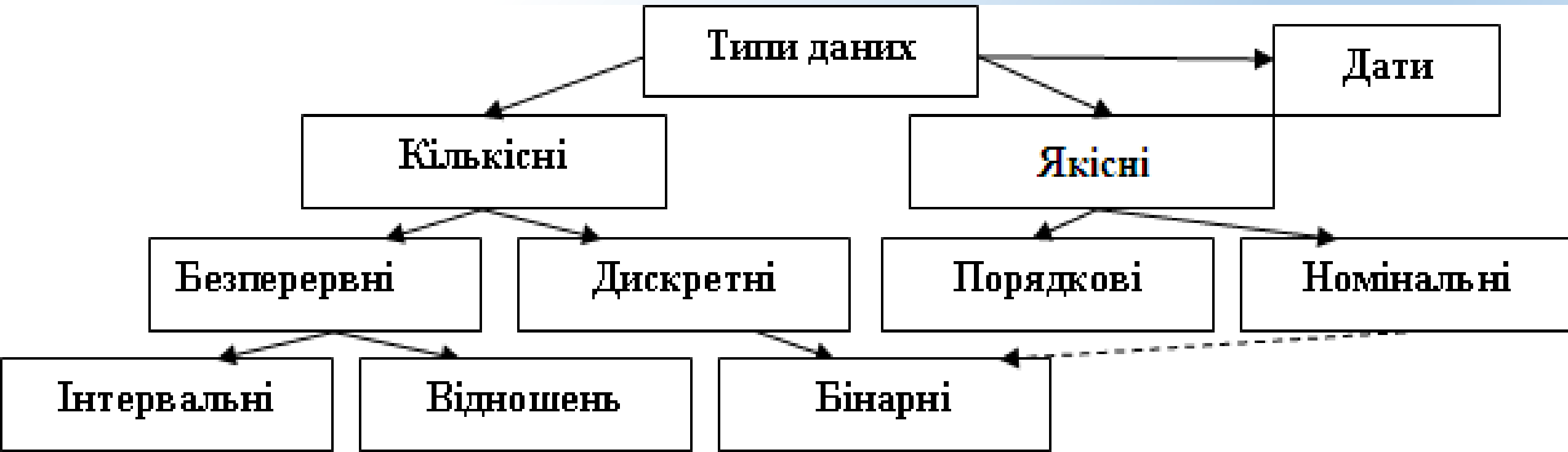


# Графічне представлення дизайну дослідження



# Типи даних

Вибір відповідної статистичної методики залежить від типу даних, що використовуються. Дані завжди утворюватимуть одну з чотирьох шкал вимірювання: номінальну, порядкову, інтервальну чи відносну. Дані також можуть бути охарактеризовані як дискретні або неперервні.



# Типи даних (якісні)

**Номінальна** (номінативна) шкала вимірювань поділяється на якісні категорії або групи, такі як чоловік / жінка, чорний / білий, міський / приміський / сільський та червоний / зелений. Немає жодних наслідків для порядку чи співвідношення. Номінальні дані, які поділяються лише на дві групи, називаються *дихотомічними даними*.

**Порядкова** шкали вимірювань (шкала рангів) може бути розміщена у змістовному порядку (наприклад, учні можуть бути класифіковані 1/2/3 у своєму класі). Однак немає інформації про розмір інтервалу - не можна робити висновок про те, чи різниця між першим та другим учнями однакова, як різниця між другим та третім.

# Типи даних (кількісні)

**Інтервальна** шкала вимірювань схожа на порядкову, оскільки дані можуть бути розміщені у змістовному порядку. Крім того, вони мають змістовні інтервали між предметами, які зазвичай вимірюються величинами.

**Відносна** шкала вимірювання має всі властивості інтервальної шкали і фіксований початок відліку (нульове значення вказує на відсутність того, що вимірюють). Більшість біомедичних змінних утворюють шкалу співвідношення: вага в грамах або фунтах, час у секундах або днях, артеріальний тиск у міліметрах ртуті та частота пульсу в ударах в хвилину - це всі дані шкали співвідношення.

**Дискретні змінні** можуть набувати тільки певних значень та жодне між ними. Наприклад, кількість пацієнтів, яких переписано в лікарнях, може становити 178 або 179, але це не може бути між цими двома; кількість шприців, що використовуються в клініці в будь-який день, може збільшуватися або зменшуватися лише на одну одиницю.

**Безперервні змінні** можуть приймати будь-яке значення (як правило, між певними межами). Більшість біомедичних змінних є безперервними (наприклад, вага, ріст, вік та артеріальний тиск пацієнта). Однак процес вимірювання чи повідомлення постійних змінних зменшить їх до дискретної змінної; артеріальний тиск може бути повідомлено найближчим цілим міліметром ртуті, вагою до найближчого фунта та віком до найближчого року.

# Поняття статистичних показників

Статистична інформація, отримана в ході статистичного опитування, є сукупністю статистичних показників.

**Статистичний показники** є однією з основних категорій статистики, що характеризують явища та процеси у поєднанні кількісної та якісної складових.

Будь-який **статистичний показник** - це сукупність якісних та кількісних компонентів. Якісна складова показника визначається характером і змістом явища та відображається в назві показника, наприклад, захворюваність, кількість ліжок, артеріальний тиск тощо.

**Кількісна частина показника** - це його числове значення відповідно до якісного змісту.

# Статистичні показники повинні мати такі властивості:

**адекватність** - спроможність характеризувати ті властивості, що досліджуються;

**достовірність** - відповідність реальному стану речей;

**точність вимірювання** - відповідність змісту показника, організації спостереження та обробки даних діючим вимогам.





***Запорізький державний медико-фармацевтичний  
університет***

***ДЯКУЮ ЗА УВАГУ !***

***Кафедра медичної фізики, біофізики та вищої математики***