

Типы и дизайн научного исследования

Американский международный союз здравоохранения
Ирина Ибрагимова, ibra@zadar.net
2008

Чем отличаются исследования от других видов доказательной информации? Исследование – это процесс систематический (т.е. проводимый согласно четко определенному протоколу), беспристрастный (т.е. стремящийся исключить или явно обозначить собственные пристрастия исследователя) и релевантный (т.е. позволяющий получить результаты, актуальные для пациентов/клиентов и практикующих медицинских работников, работающих в данной области) (CASP, Unit 2, p.20).

Опубликованные материалы исследований также могут обладать разным уровнем доказательности; существует так называемая «пирамида доказательности» (URL: <http://library.downstate.edu/ebmdos/3ebm100.htm>), в которой наименее значимые в клиническом отношении материалы располагаются у основания, а наиболее значимые – на самом вершине пирамиды. Четыре уровня, лежащие выше описаний отдельных случаев и их серий, – это реальные клинические исследования (исследования «случай-контроль», когортные исследования, рандомизированные контролируемые испытания, систематические обзоры и мета-анализ); уровни, расположенные ниже, наименее клинически обоснованы и могут использоваться как ресурсы для ответа на общие, а не частные вопросы.

Также надо учитывать, что для различных вопросов могут быть различные иерархии доказательств (так, например, для хирургических вмешательств достаточно редким методом исследования будет РКИ, а для вопросов о восприятии пациентами или членами их семей различных аспектов болезни зачастую единственным возможным типом исследования будут не количественные, а качественные исследования).

История современных методов клинических исследований

- гипотеза
- эксперимент
- исследования на людях

Терапия (лечение)

- **Как лечить?**
- **Лечение, профилактика и контроль заболеваний, повышение качества медицинской помощи**

Систематические и случайные ошибки

- Истинный размер эффективности вмешательства никогда точно не известен - получена лишь часть возможных значений (для популяции в целом)
- Систематическое отклонение результатов от истинных значений

Систематическая ошибка

- назначение лечения с учетом прогноза
- методы регистрации данных
- выявление определенного исхода (в группе)

- более тщательный опрос одной группы
- предпочтение публикации положительных результатов
- влияние клинического исхода на воспоминание
- влияние ожидаемого исхода на особенности исследования
- подтверждение диагноза

РКИ - основные особенности

- рандомизация
- ослепление (маскирование)
- follow-up (наблюдение всех больных до конца исследования)
- Сравнение **исходов** (этиологии, причин, эффективности) в исследуемой и контрольной группах **после** вмешательства
- Наиболее мощный способ оценки эффективности

РКИ - дизайн

РКИ - статистические показатели

- абсолютный риск
- относительный риск
- ЧБНЛ
- доверительный интервал
- Риск (доля, вероятность или процент) – это отношение числа людей, у которых состоялось данное событие, к общей численности группы

Risk difference (RD) (absolute risk reduction) – Разность рисков (Снижение Абсолютного Риска).

- **САР** – различие по величине **АР** (выраженное в процентах или доле больных, у которых отмечен изучаемый исход) между группами вмешательства и контроля.
- Разность рисков, равная нулю, указывает на отсутствие различия между сравниваемыми группами.
- Для **нежелательных исходов разность рисков меньше нуля** свидетельствует о том, что **вмешательство**, направленное на снижение риска этого исхода, оказалось **эффективным**.

Relative Risk (RR) (risk ratio) – Относительный риск (отношение рисков)

- Отношение риска в группе вмешательства к риску в группе контроля.
- Риск (доля, вероятность или процент) – это отношение числа людей, у которых состоялось данное событие, к общей численности группы.
- Если **относительный риск равен единице**, это указывает на **отсутствие различий** между сравниваемыми группами. Для **нежелательных исходов относительный риск меньше единицы** свидетельствует о том, что **вмешательство**, направленное на снижение риска этого исхода, оказалось **эффективным**.

Относительный риск

Relative Risk Increase - ПОР (повышение относительного риска)

- относительное увеличение частоты неблагоприятных исходов в основной группе по

сравнению с контрольной (обычно для вредных воздействий)

Relative Risk reduction - COP (снижение относительного риска)

- рассчитывается путем деления снижения абсолютного риска (CAR) на величину абсолютного риска в контрольной группе

Number needed to treat (NNT) Число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ)

Число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного.

ЧБЛВ - число больных, подвергаемых лечению на один вредный исход

Confidence interval (CI) Доверительный интервал (ДИ)

Область, в пределах которой "истинная" величина (например, размер эффекта вмешательства) находится с определенной степенью вероятности (например, 95% или 99%).

Расчет показателей - пример

- Белая женщина, 50 лет, отсутствие заболеваний раком молочной железы в семье, наличие сердечно-сосудистых заболеваний в семье. Решение о гормоно-заместительной терапии (эстроген+прогестерон, по опр.схеме)
- Рассчитать AP, OP, ЧБНЛ/ЧБЛВ
- Данные исследования Grady D. et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992; 117:1016-37

Данные исследования Grady D.

РКИ - сильные стороны и ограничения дизайна

Сильные стороны

- Предотвращает систематические ошибки селекции;
- Доказывает, что вмешательство предшествует причине;
- Позволяет определить частоту побочных эффектов и осложнений
- Самая убедительная схема;
- Слепота возможна;
- Рандомизация способствует статистическому анализу

Ограничения

- Не всегда этично;
- Не всегда практично;
- Дорого: время и деньги
- Систематические ошибки

РКИ - признаки качественного исследования

- рандомизация (правильно проведена)
- наблюдение больных до конца исследования (80%)
- двойное (тройное) ослепление
- схожесть основных показателей групп при начале исследования
- значительная статистическая разница показателей между группами в конце исследования

Лечение - уровни доказательности

- РКИ (статистически значимый результат)
- РКИ

- Нерандомизированное клиническое испытание с контролем
- Серия случаев (или исследование “до и после”) с историческим контролем (или данными других исследований)
- Серия случаев (без контроля)
- Описание случая

Диагностика и скрининг

- **Эффективность диагностического вмешательства**
- **Какой диагностический тест (тесты) использовать для программ скрининга?**
- **Исследование по диагностике**
- золотой стандарт (референтный диагноз)
- таблица 2x2
- чувствительность и специфичность
- прогностическая ценность положительного/отрицательного результата

Таблица 2X2

Операционные характеристики теста

Чувствительность
(Se) = $A/(A+C)$

Специфичность
(Sp) = $D/D+B$

Диагностика - дизайн исследования

- ослепление лабораторного персонала
- включение пациентов с разной степенью заболевания
- золотой стандарт существует
- каждому участнику проводится каждый из рассматриваемых тестов
- измерение положительных и отрицательных результатов на основе показателей чувствительности и специфичности, прогностичности положительного результата, прогностичности отрицательного результата; отношения правдоподобия

Прогностическая ценность результата исследования

- прогностическая ценность **положительного результата** диагностического исследования равна **вероятности наличия заболевания при положительном результате теста**
- прогностическая ценность **отрицательного результата** диагностического исследования равна **вероятности отсутствия заболевания при отрицательном результате теста**
- **отношение правдоподобия** - отношение вероятности получения определенного результата теста у больных с изучаемым заболеванием к вероятности получения такого же результата у лиц без данного заболевания

Расчет характеристик теста при диагностике острого панкреатита

- наблюдение пациента ИЛИ
- использование serum lipase test
- данные Panzer RJ., et al. Diagnostic strategies for common medical problems. Philadelphia: American College of Physicians, 1991, p.160
- 200 пациентов - 53 с панкреатитом, 147 - нет
- из 53 с панкреатитом - 50 новый тест позитивный

- из 147 без панкр. - 7 новый тест позитивный
- Рассчитать характеристики нового теста

Этиология, риск, вред (причина)

- Связь между неблагоприятным воздействием и клиническим исходом
- Расчет риска развития неблагоприятного исхода

Этиология - типы исследований

- РКИ
- когортные исследования
- исследования случай-контроль
- транс-секционные исследования

Этиология - когортные исследования

- Группа формируется на основе воздействия (да/нет) и прослеживается во времени на наличие заболевания (да/нет)
- Отличие от РКИ – нет рандомизации
- Отличие от «случай-контроль» - группы формируются на основе воздействия, а не заболевания
 Два типа:
 - Проспективные
 - Ретроспективные

Когортные исследования

- Для оценки исходов часто требуются годы наблюдения
- Более дорогостоящее по сравнению с исследованиями «случай-контроль»

Когортные исследования

- **Сильные стороны**
 - Воздействие происходит до заболевания;
 - Можно определить частоту новых случаев в подверженной и неподверженной фактору группам и рассчитать относительный риск и разность рисков;
 - Можно исследовать множество исходов под влиянием одного воздействия;
 - Этически безопасно;
 - Можно установить время и направленность событий;
 - Оценка критериев пригодности результатов может быть стандартизована
 - С административной стороны дешевле и проще, чем РКИ
- **Ограничения**
 - Большое число участников;
 - Статус воздействия самоизбираем и может быть связан со скрытым смещением;
 - Стоимость велика;
 - Необходимо отслеживать группы длительное время до получения результатов;
 - Не применяется для редких заболеваний;
 - Устанавливает связи между малым количеством факторов
 - Группу контроля трудно идентифицировать;
 - Слепота затруднена;

— Рандомизация отсутствует

Этиология - «случай-контроль»

- Наличие группы сравнения (контроля)
- Контрольная группа формируется на основе заболевания (нет), затем оценивается информация для определения воздействия (да/нет)

Этиология - «случай-контроль»

- Вначале выявляют **случаи** заболевания (отбор пациентов с изучаемым заболеванием)
- **Ретроспективно** выдвигают гипотезу о возможном факторе риска
- Отбирают **контрольную группу** людей, не имеющих данного заболевания, **сходную по остальным признакам** с изучаемой группой
- Определяют **наличие или отсутствие фактора риска** в этих двух группах.

Этиология - «случай-контроль»

Сильные стороны

Хорош для редких (медленно развивающихся) заболеваний;

Сравнительно дешевый;

Можно исследовать несколько воздействий одновременно;

Этически безопасно;

Можно установить время и направленность событий;

Оценка критериев пригодности результатов может быть стандартизована;

С административной стороны дешевле и проще, чем РКИ

Ограничения

- Зависит от воспоминания воздействия факторов в прошлом;
- Не может устанавливать частоту заболевания;
- Трудно выбрать контрольную группу для сравнения;
- Воздействующий фактор может быть связан со скрытым вмешивающимся фактором (confounder);
- Обеспечение слепоты затруднено;
- Рандомизация не проводится;
- Систематические ошибки, связанные со знанием исхода

Этиология - транс-секционные исследования

- **Одномоментные** - обследование группы лиц в определенный момент времени или в течение определенного периода времени
- **влияние изучаемого фактора и клинический исход** определяются **одновременно (не понятно - что чему предшествовало)**
- определение распространенности заболевания, предрасположенности, исходов данного заболевания в данный период времени
- статистическая коррекция для снижения (снятия) влияния вмешивающихся факторов (стандартизация)

Этиология - представление результатов

- **относительный риск (ОР)**- отношение риска в группе вмешательства к риску в группе контроля. Риск (доля, вероятность или процент) – это отношение числа людей, у которых состоялось данное событие, к общей численности группы
- **отношение шансов (ОШ)** - развития клинического исхода в группе вмешательства и контрольной группе. Шансы - отношение вероятности развития события к вероятности того, что оно не наступит

Расчет относительного риска

- Женщины, прибавившие в весе до 20-25 фунтов после 18 лет, имеют больший риск развития серд-сосуд заболеваний
- из 200 женщин с прибавкой веса - 106 имели и серд-сосуд заболевание
- из 200 женщин без прибавки - 58 имели серд-сосуд заболевание
- **Относительный риск развития заболевания?**

Этиология - сравнение типов исследований

Достоинства и недостатки исследований по этиологии

Прогноз

- дальнейшее течение заболевания
- уточнение качества оказания медицинской помощи (в разных популяциях)
- результаты исследований по терапии и этиологии (РКИ, когортные)

Прогноз - когортное исследование

- Пациенты с определенным заболеванием (проблемой) определяются в момент постановки диагноза, вскоре после, или на определенном (раннем) этапе развития заболевания (inception cohort)
- Важно отслеживание участников исследования до конца
- Используются те же показатели (оценка результатов), что и при исследованиях по этиологии/вреде

Прогноз - качественно проведенное исследование

- хорошо определенная выборка пациентов на одинаковом этапе воздействия причины развития заболевания
- продолжительность и полнота follow-up (80%)
- объективные и не смещенные критерии оценки результатов
- учет всех важных прогностических факторов

Вторичные публикации

- Экономический анализ
- Систематические обзоры и мета-анализ
- Руководства клинической практики

Экономический анализ

- Исследование стоимости и экономической
- эффективности вмешательств (стратегий скрининга, лечения, профилактики, диагностики, повышения качества)
- cost analyses - анализ затрат
- cost-benefit analysis - анализ соотношения затрат и выгоды
- cost-effectiveness analysis - анализ соотношения затрат и эффективности
- cost-utility analyses - анализ соотношения затрат и полезности

Экономический анализ - дизайн

- РКИ

- систематические обзоры анализов экономической эффективности
- модели принятия решений (на основе данных клинических испытаний или систематических обзоров)

Систематические обзоры

- Научное исследование
- Заранее спланированный метод
- Ясно сформулированный клинический вопрос
- Объект – результаты оригинальных исследований
- Критический анализ и оценка этих исследований
- Уменьшение систематических и случайных ошибок

Цели систематического обзора

- подведение итога современных доказательных данных по выбранному вопросу
- более точная оценка эффективности вмешательств, эффекта факторов в этиологии и др.
- увеличение числа пациентов, включенных в исследование
- решение при противоречиях в результатах разных исследований
- планирование новых исследований

Качественно выполненные систематические обзоры

- исчерпывающий поиск доказательных данных по теме
- исключение систематической ошибки при отборе публикаций (критерии включения/исключения)
- оценка достоверности каждого включенного исследования
- выводы подтверждаются представленными данными и анализом

Мета-анализ

- Обзор, в котором при помощи количественного метода оценки обобщены данные нескольких исследований, а итоговый результат представлен в виде одного средневзвешенного показателя

Путеводитель читателя медицинской литературы, с.350

“Качественные” исследования

- нельзя измерить количественно
- поведение, эмоции, опыт пациентов (в специфических условиях)
- опросы, наблюдение, фокус-группы, публикации, дневники, личные записи
- анализ данных одновременно со сбором данных
- результаты представлены в описательной форме (с прямым цитированием участников исследования)

Типология исследований

Экспериментальные исследования:

- Рандомизированные контролируемые исследования
- Рандомизированные перекрестные

Обсервационные исследования:

- Когортные
- Случай – контроль
- Транс-секционные

- Серии случаев
- Описание отдельных случаев

Классификация клинических исследований

Типы вопросов и дизайн исследований

- Чтобы организовать эффективный поиск, результатом которого станет получение высококачественной информации по интересующему вас вопросу, необходимо соотнести тип вопроса с соответствующей схемой исследования.
- Распространенным типам вопросов соответствуют следующие виды доказательных данных (наиболее пригодных схем исследования) (Путеводитель читателя медицинской литературы, с.36-37):
- Лечение - систематические обзоры и мета-анализы, рандомизированные контролируемые испытания, когортные исследования, <случай - контроль>
- Диагностика - перекрестные аналитические исследования (сравнение с "золотым стандартом")
- Прогноз - когортные исследования, <случай - контроль>
- Этиология/вред - рандомизированные контролируемые испытания, когортные исследования, <случай - контроль>, поперечное исследование (cross-sectional study)
- Экономическая эффективность - рандомизированные контролируемые испытания, систематические обзоры, модель анализа принятия решений

Данные с высоким уровнем доказательности доступны не для всех клинических вопросов в силу самой природы медицинских проблем и исследований, а также из-за этических ограничений. В некоторых ситуациях невозможно провести рандомизированные контролируемые испытания. Важно также отметить, что уровень доказательности относится только к общей схеме исследования - не все исследования, построенные по одной и той же общей схеме, являются одинаково достоверными.

Калькуляторы

- **Center for Evidence Based Medicine (Univ. of Toronto)**
<http://www.cebm.utoronto.ca/practise/ca/statscal/>
- **GraphPad Quick Calcs**
- *<http://www.graphpad.com/quickcalcs/index.cfm>*
- **EBM and Decision Tools by Alan Schwartz**
<http://araw.mede.uic.edu/~alansz/tools.html>

Литература

- PDQ. Evidence-Based Principles and Practice/ Ann McKibon, Angela Eady, Susan Marks. Hamilton, 1999
- Власов В.В. Эпидемиология. Учебное пособие для вузов. М., Гэотар-Медицина, 2004
- Путеводитель читателя медицинской литературы. Принципы клинической практики, основанной на доказанном/Под ред. Г.Гайятта, Д.Ренни. М., Медиасфера, 2003