

Протокол научного исследования



Российское
кардиологическое
общество

Елена Владимировна Вербицкая

Доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, руководитель отдела фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики 1 ПбГМ им. акад. И. П. Павлова

Планирование исследований

- Разработка протокола
 - Подготовка таких разделов протокола как «рандомизация» и «обработка данных и методы анализа»
 - Подготовка списка рандомизированных кодов
 - Подготовка детального плана проведения статистического анализа
- Разработка информационных карт
- Разработка базы данных и методов хранения
- Обработка результатов

Протокол исследования

Документ, который описывает задачи, методологию, процедуры, статистические аспекты и организацию исследования



Составление протокола исследования

принципы его построения

Основные разделы протокола

Цели исследования	На какие вопросы должно ответить исследование?
Актуальность исследования	Почему эти вопросы являются важными?
Дизайн исследования	Как и в какие сроки будет проводиться исследование?
Исследуемые препараты (группы)	Как будут назначаться исследуемые препараты?
Субъекты исследования	Кто будет являться субъектами исследования?
Измерения (переменные)	Какие измерения будут сделаны?
Статистические вопросы	Сколько пациентов будет включено в исследование? Как будут анализироваться результаты?



Протокол — основной документ планируемого научного исследования.

- По современным требованиям все научные исследования должны проводиться согласно утвержденному протоколу исследования, независимо от того, каким является это исследование: клиническим, эпидемиологическим, медико-биологическим или любым другим.
- В соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. в редакции 2013 г.: «Дизайн и порядок выполнения каждого исследования с участием человека в качестве субъекта должны быть четко описаны и обоснованы в протоколе исследования».

Основные разделы протокола

- Общая информация
- Основной вопрос в исследовании (тема исследования).
- Актуальность и предпосылки:
 - обоснование исследования;
 - формулировка целей и задач исследования.
- Методология:
 - дизайн (план) исследования и его обоснование;
 - объекты исследования и обоснование их выбора;
 - методы минимизации систематических и случайных ошибок (смещений, bias);
 - обоснование основных и вторичных показателей, которые будут регистрироваться (формирование списка переменных);
 - методы регистрации показателей (планируемый ход работы);
 - методы хранения и обеспечения целостности информации;
 - методы статистической обработки результатов.
- Этические вопросы
- Описание конфликта интересов, источников финансирования работы.

Правила ICH GCP

- Клиническое исследование должно быть научно обосновано, подробно и ясно описано в протоколе исследования.
- Клиническое исследование проводится в соответствии с протоколом, заблаговременно одобренным этическим комитетом.

Функции протокола исследования

До начала проведения исследования

- На его основании регулирующие органы проводят оценку того, будут ли получены в ходе исследования достоверные данные и достаточно ли собрано сведений для принятия решения о проведении клинического исследования
- На его основании этический комитет проводит этическую экспертизу исследования, обеспечивая защиту прав, здоровья и интересов испытуемых

Во время проведения исследования

- Служит руководством для исследователя
- Основа для статистической обработки собранных данных основа для подготовки и написания отчета и статей по материалам исследования

Список регистраемых переменных

Показатели

Основные

- На основании которых будет делаться вывод о подтверждении
 - выдвинутой гипотезы
 - первичные конечные точки
- Суррогатные точки
- Описывающие нежелательные явления

Вспомогательные

- Описывающие выборку
- Сопутствующие

Конфаундинг факторы

Переменные

Планируем исследование нового бета2-адреномиметика длительного действия для профилактики приступов астмы

Расчет количества пациентов

Размер выборки

- Не выбирается,
- Рассчитывается!

Допущение

Результаты, полученные на выборке можно распространить на всю генеральную совокупность (с известным допущением, выражаемым через вероятности α - и β -ошибок)

Оптимальный размер выборки

- В интересах исследователя
- В интересах реально существующей ситуации в генеральной совокупности

Вопросы, предваряющие процедуру выборки

- Как сделать репрезентативную выборку?
или
- Как избежать ошибки отбора selection bias
и
- Насколько я готов ошибиться исходя
из того, что обследована будет не генеральная
совокупность а выборка из нее?

Расчет размера выборки

$$n = (z_{\alpha} + z_{2\beta})^2 \frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Расчет размера выборки (пример)

- уровень значимости $\alpha=0.05$, $z_\alpha = 1.96$
- мощность=80%, $\alpha=0.20$, $z_{2\beta} = 0.84$ (1.28 если мощность=90%)
- размер выборки = 31 на группу

$$n=2(z_\alpha + z_\beta)^2 \frac{\sigma_1^2}{\Delta^2} = 2(1.96+0.84)^2 \frac{2.83^2}{2^2} = 31$$

Для сравнения пропорций

$$n \geq (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times 2p(1-p) / D^2$$

n – размер групп 1 и 2, при условии, что $n=n_1=n_2$

p (доля1 + доля2) / (группа1 + группа2)

D – минимально приемлемые различия

$Z_{\alpha} = 1.96$

$Z_{\beta} = 0.84$

Вместо заключения

- Откуда брать недостающие данные для расчета минимального размера выборки Литературные данные
- Пилотное исследование
- Используйте проверенные компьютерные программы

Бесплатные программы

Win PEPI (PEPI-for-Windows)

brixtonhealth.com/pepi4windows.html

PS power and sample size program

Dupont WD and Plummer WD: PS power and sample size program available for free on the Internet.

Controlled Clin Trials,1997;18:274

mc.vanderbilt.edu/prevmed/ps/index.htm

G*Power