

Планирование научных исследований

Лекция 3

Методы профилактики систематических ошибок при планировании научного исследования

Елена Владимировна Вербицкая

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



Российское
кардиологическое
общество

Предупреждение систематических ошибок

- Адекватная выборка
- Контроль
- Рандомизация
- Ослепление

Исследования сплошные и выборочные

Что такое сплошные и выборочные исследования?

Генеральная совокупность (целевая популяция)

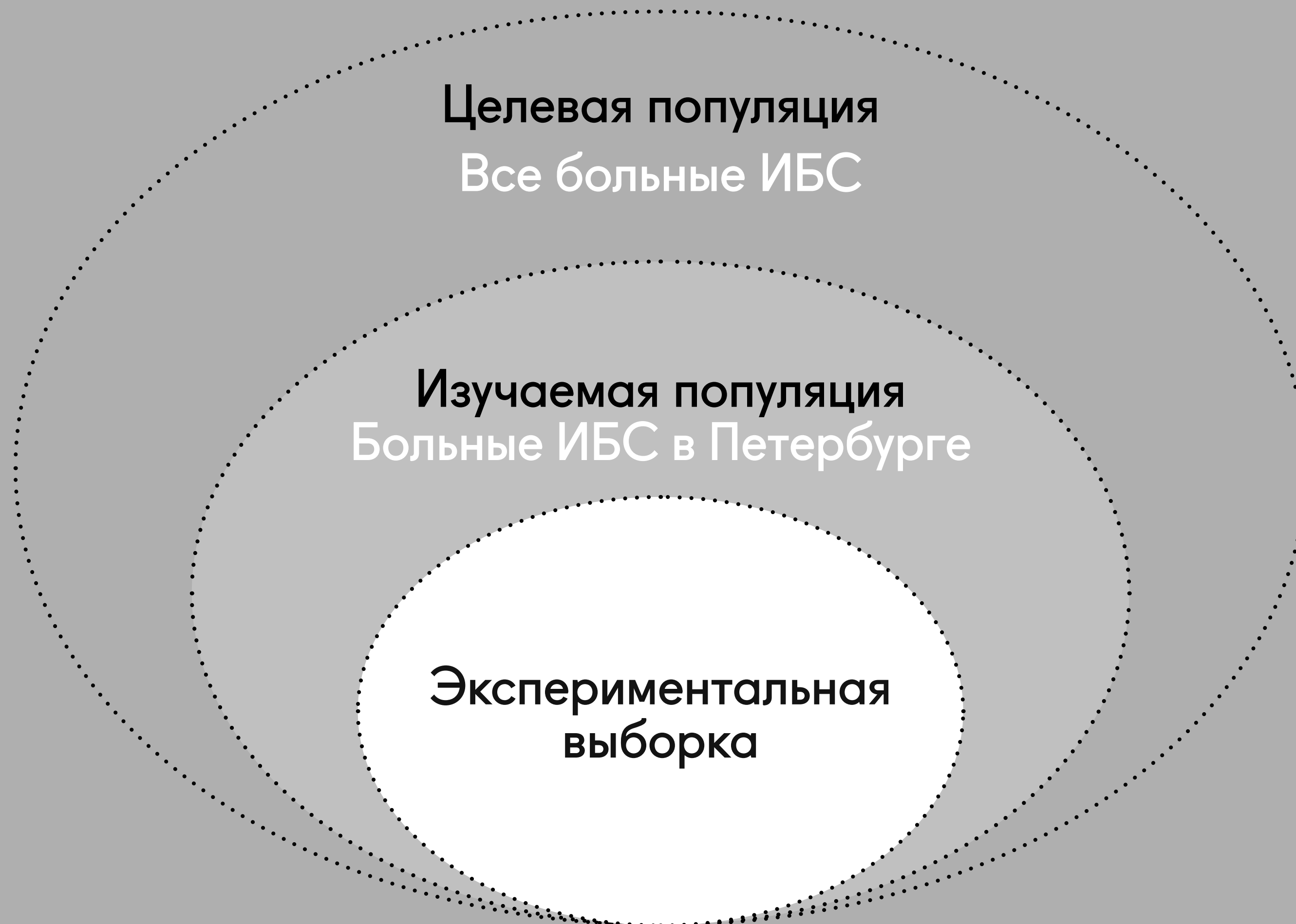
Те субъекты, подходящие для проведения исследования

Самая большая генеральная совокупность — все человечество

Методы аналитической статистики при исследовании генеральной совокупности не применяются

Выборка

Формирование экспериментальной выборки



Достоверность и обобщаемость

Internal vs External validity

- Internal validity (достоверность)
Достоверность результатов конкретной выборки (within group), внутренняя характеристика
- External validity, generalizability (обобщаемость)
Применимость к другим подобным группам больных, внешняя характеристика
- Обобщаемость редко достигается одним исследованием

Важность многоцентровых исследований!

Выборка должна быть

- Представительной
- Однородной

Клиническое исследование

Выборка должна быть однородной!

Неоднородность выборки —
основная причина ошибок

бор пациентов в исследование

**критерии включения — критерии, соответствие
которым определяет пригодность пациента
участию в клиническом исследовании**

**критерии исключения — критерии,
которым пациент не может быть включен
в исследование**

Стратификаци

Конфаундинг факторы — факторы, возможно, оказывающие влияние на исход

- пол
- возраст
- стадии заболевания

Разбиение на подгруппы (страты)

- Если необходимо, то только при планировании
- Разбиение по результатам исследования вызывает смещение оценок (ошибки — bias)

Формирование выборки при наблюдательных исследованиях

Выборка должна быть представительной

Есть специальные технологии формирования выборок
при обследовании больших групп населения

- Проблемы представительства всех подгрупп
- Ошибки отбора

Виды вероятностной выборки

- Простая случайная simple random sample
- Кластерная выборка cluster sample
- Стратифицированная выборка stratified sample
- Зонная выборка zone sample
- Многоэтапная выборка multilevel sample

Предупреждение систематических ошибок

- Адекватная выборка
- Контроль
- Рандомизация
- Ослепление

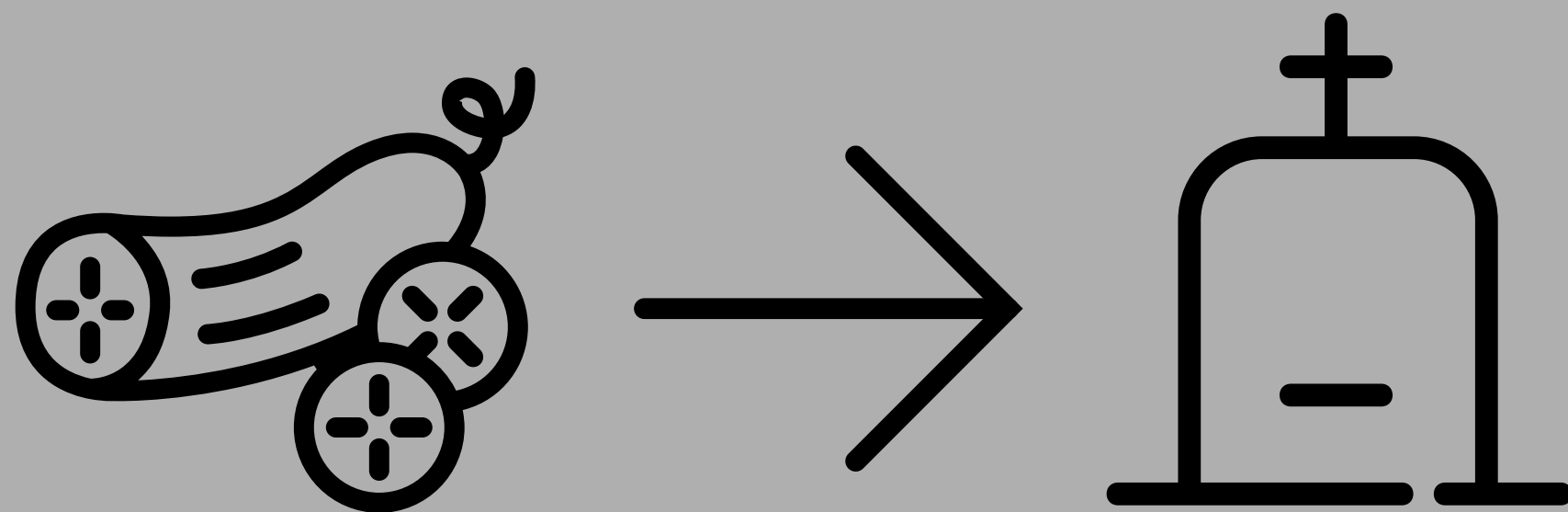
Виды исследований

- Сравнительные (контролируемые)
- Не сравнительные (неконтролируемые)

Для чего нужен контроль при проведении исследований?

«Результаты исследования всегда могут быть
улучшены отбрасыванием контрольной группы» —
закон H. Muench

Огурцы опасны для здоровья, поскольку все лица,
употребляющие огурцы в пищу, умирают.



Сравнительное исследование

исследование, в котором исследуемый препарат сравнивается с другим активным лечением или плацебо

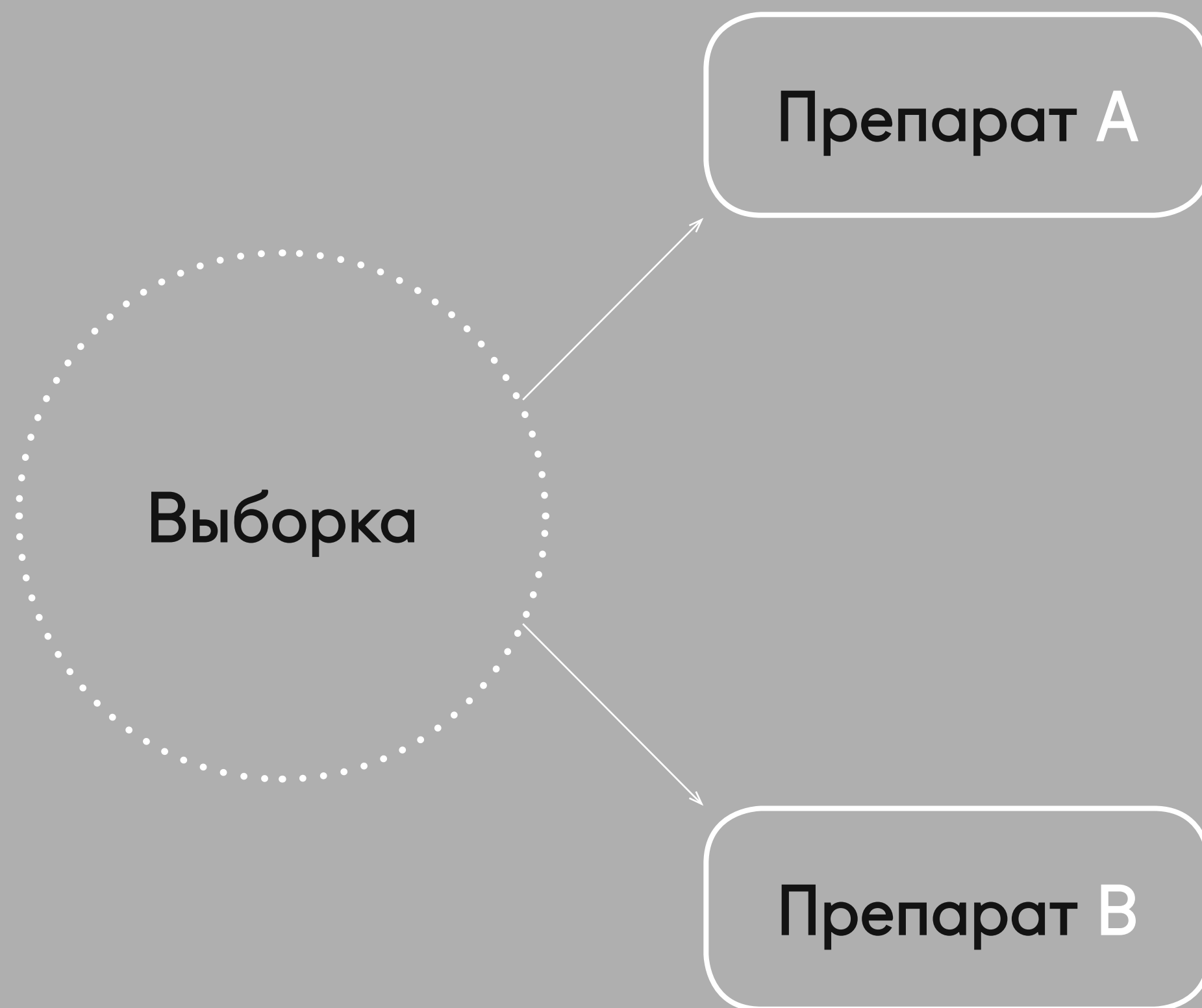
Виды контроля

- Ретроспективный (исторический)
 - По архивной статистике (исторические данные этих же или других пациентов)
- Проспективный
 - Плацебо
 - Отсутствие лечения
 - Другое активное лечение
 - Другая доза того же препарата
 - «Обычное лечение» (Usual Care)
 - Контроль исходного состояния (Baseline measures)

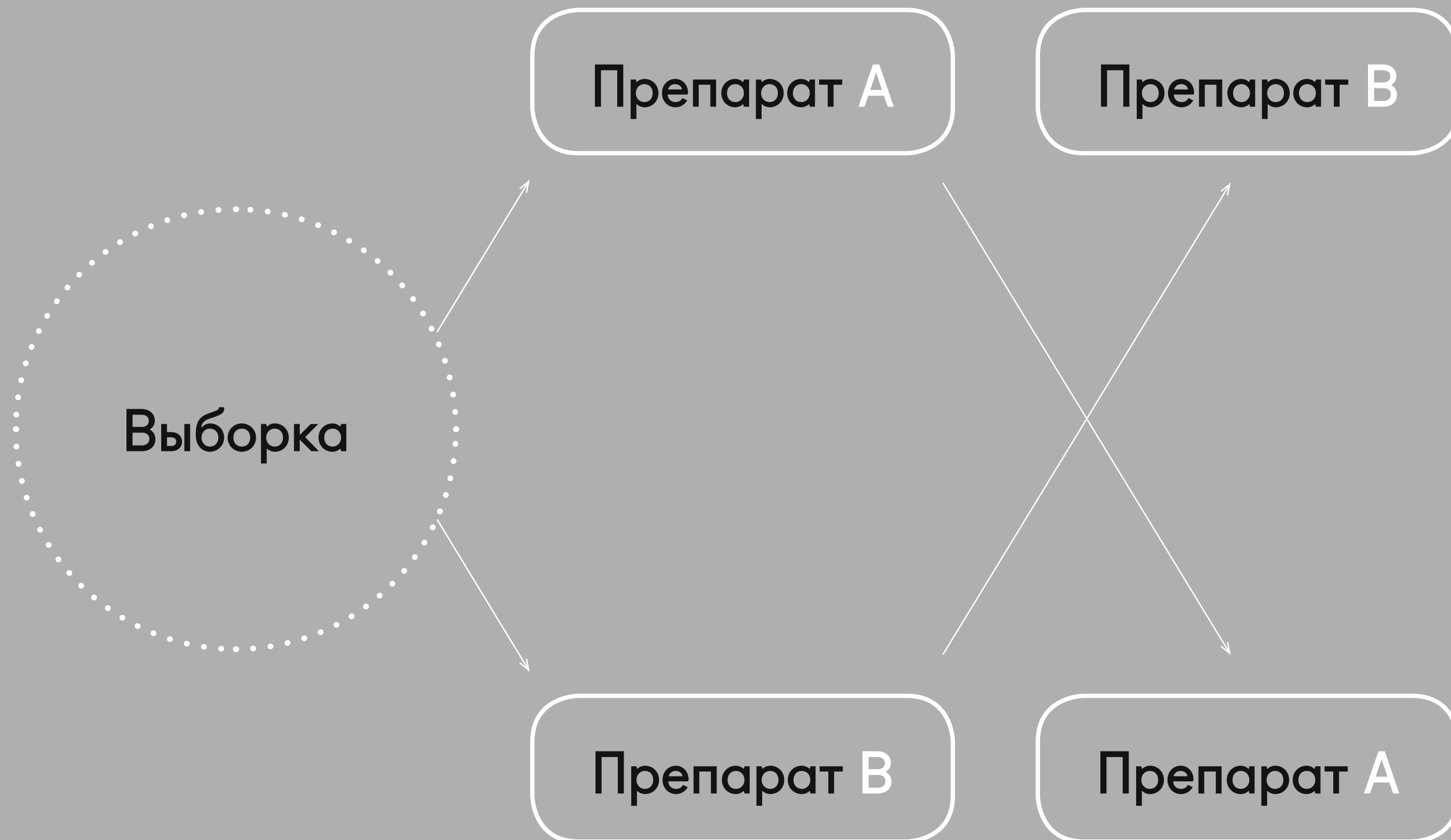
Дизайн контролируемых исследований

- Последовательный
- Параллельный дизайн
- Перекрестный дизайн
- Другие (адаптивный и т.д.)

Параллельный дизайн



Перекрестный дизайн



Параллельный дизайн

Преимущества

Меньшая продолжительность

Меньшая зависимость от пропусков визитов, исключению пациентов из исследования

Недостатки

Большее число испытуемых

Большая вариабельность данных

Перекрестный дизайн

Преимущества

Меньшее число испытуемых

Меньшая вариабельность
данных

Недостатки

Большая длительность
исследования

Можно использовать только
у пациентов со стабильным
течением заболевания

В экспериментальных исследованиях

Латинский квадрат – греко-латинский квадрат

животное	доза			
	плацебо	0.3 мг/кг	0.6 мг/кг	1.2 мг/кг
1	1 день	2 день	3 день	4 день
2	2 день	3 день	4 день	1 день
3	3 день	4 день	1 день	2 день
4	4 день	1 день	2 день	3 день

Предупреждение систематических ошибок

- Адекватная выборка
- Контроль
- Рандомизация
- Ослепление

Виды исследований

- Рандомизированные
- Не рандомизированные

Рандомизация

способ формирования близких по исходным характеристикам групп пациентов в сравнительных исследованиях, использующий принцип случайности

Неправильные методы рандомизации

- По первой букве фамилии
- По датам рождения
- По дням госпитализации

Правильный метод рандомизации

- Метод случайных чисел
Метод «подбрасывания монеты»

Вид рандомизации зависит
от дизайна эксперимента

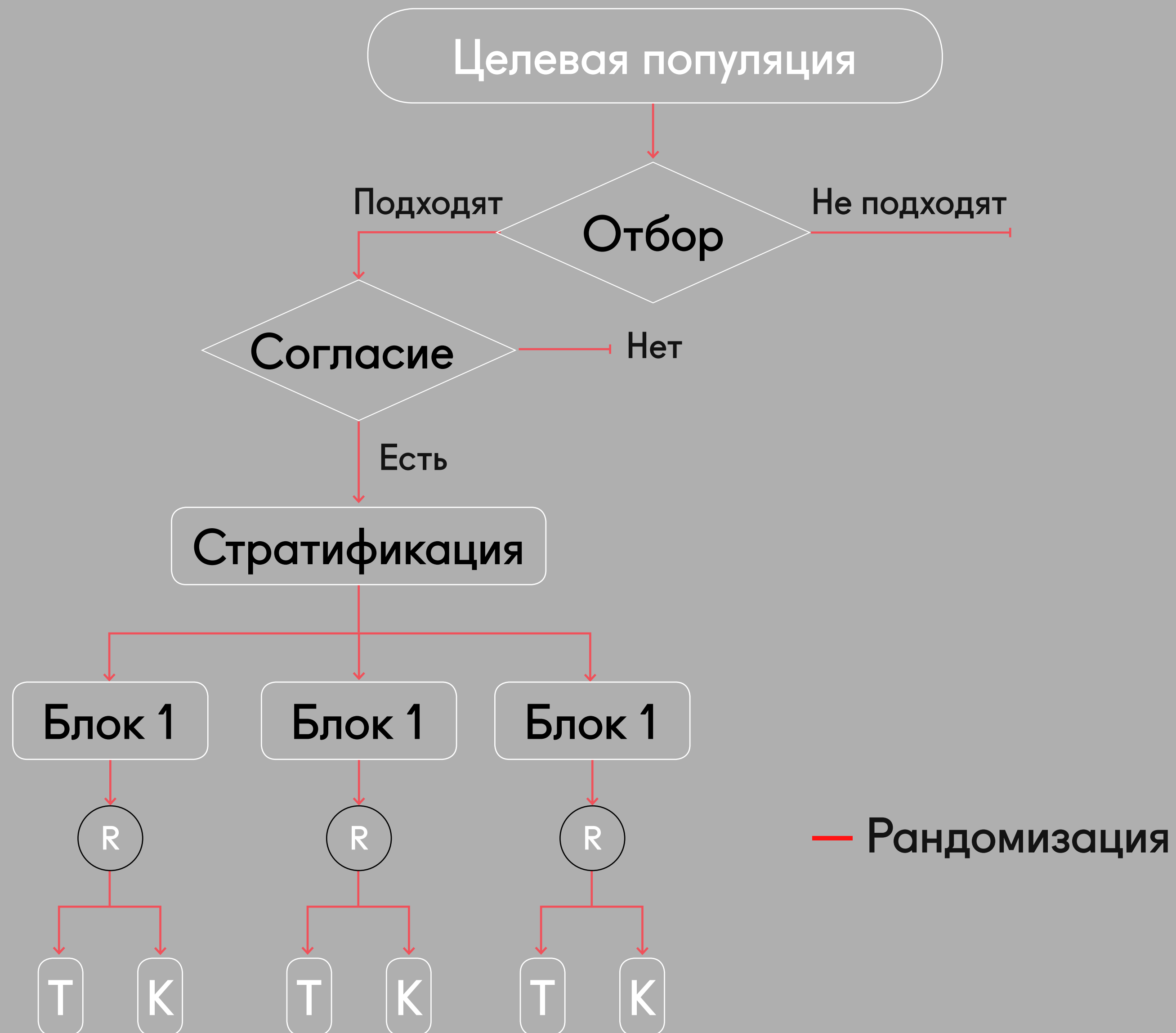
Сбалансированный / не сбалансированный

$$N_{\text{конт.}} = N_{\text{эксп.}} \qquad N_{\text{конт.}} \neq N_{\text{эксп.}}$$

Простой / Стратифицированный

Вид рандомизации

- Простая
- Погоня за лидером
-
- Блочная
- Блочная со стратификацией



Предупреждение систематических ошибок

- Адекватная выборка
- Контроль
- Рандомизация
- Ослепление

Виды клинических исследований по степени информированности сторон

Вид маскировки	Информированные стороны клинического исследования				
	Пациент	Исследо- ватель	Лица, анализирующие результаты	Лица, организующие КИ	Лица, не связанные с исследованием
Открытое исследование	+	+	+	+	Не участвуют
Простое «слепое» (single blind)		+	+	+	Не участвуют
Двойное «слепое» (double blind)			+	+	Не участвуют
Тройное «слепое» (triple blind)				+	Не участвуют
Полное «слепое»					+

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование



Золотой стандарт проведения исследований

Наблюдательные исследования

- Адекватная выборка
- Контроль

Экспериментальные исследования (клинические и биомедицинские)

- Адекватная выборка
- Контроль
- Рандомизация
- Ослепление