

УДК: 616.235-036.12-303.71

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ш.Эрдес

Отдел эпидемиологии и генетики с центром профилактики остеопороза
(рук. - проф. Л.И.Беневоленская) Института ревматологии
(директор - академик РАМН В.А.Насонова) РАМН

Вместо введения.

Наиболее доступным и распространенным методом передачи новой информации по диагностике, лечению и другим областям медицины являются публикации в медицинских журналах. И то, что там написано, мы, читатели, как правило, принимаем полностью на веру, полагая, порой не задумываясь, что набор материала спланирован и проведен без изъянов, а статистический анализ результатов и полученные выводы - корректны. Такое доверительное отношение к написанному, в первую очередь, связано с тем, что знания основной массы читателей в статистике достаточно ограничены. В свою очередь, авторы это те же люди, те же читатели, с вытекающими отсюда последствиями ... И здесь следует отметить, что как доверительное отношение к написанному, так и недостаток знаний по методологии статистического анализа могут приводить порой к довольно неблагоприятным последствиям. Ведь если исследование спланировано неверно и материал собран с ошибками или его статистическая обработка проведена при слабом знании методики анализа, полученные выводы будут вводить в заблуждение читателей. Поэтому результаты и выводы клинических исследований, базирующиеся на неадекватных статистических методах сбора и анализа материала, могут в дальнейшем приводить не только к определенным финансовым потерям, но и к социальным и этическим последствиям. Но об этом мы, как правило, и не задумываемся.

Основная масса ошибок оригинальных

“Есть маленькая ложь, большая ложь и ...”
(из опыта многих поколений исследователей)

публикаций, как это ни парадоксально, связана не со сложными математическими методами анализа, а с наиболее простыми - со сбором материала и формированием контрольной группы, с использованием несложных статистических процедур. Среди них основное место занимают неадекватность контрольной группы, недостаточность статистического описания материала, неправильное использование простых методов статистического анализа, в том числе таких широко распространенных критериев как критерий Стьюдента и χ^2 . На некоторых из этих пунктов мы коротко и остановимся в данной публикации.

В первую очередь следует отметить, что основной задачей медицинской статистики является возможность выявлять на относительно небольших выборках, с заданной долей вероятности закономерности, которые характеризуют генеральную совокупность. Другой немаловажной задачей является перевод результатов клинических исследований, наблюдений и опыта на язык количественных оценок. При этом надо знать, что каждый метод статистической обработки основывается на собственной математической модели и, соответственно, результаты его использования правильны только в той мере, в какой наши данные соответствуют выбранной модели. Для того, чтобы правильно выбрать метод статистической обработки данных, исследователю в первую очередь следует учитывать характер изучаемого признака и тип его распределения. Это связано с тем, что они являются главными дифференцирующими признаками исходных математических моделей, т.е. от них зависит выбор метода статистического анализа.

В основном выделяют три группы признаков: количественные признаки, порядковые (ран-

Адрес для переписки:

Эрдес Шандор

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Институт ревматологии РАМН

Тел.: (095) 114-44-78

говые) и качественные (атрибутивные). В зависимости от характера анализируемого признака используют те или иные статистические методы обработки материала. В медицинских исследованиях чаще всего анализируют признаки, имеющие количественный (возраст, число пораженных суставов, разнообразные лабораторные показатели, заболеваемость) или качественный характер (пол, наличие или отсутствие определенного клинического симптома, метод лечения), и реже - порядковые признаки (стадия заболевания или поражения суставов, степень активности). В данной публикации мы не используем математические формулы, поскольку обработка результатов исследований в наше время проводится при помощи компьютеров с достаточным программным обеспечением.

Количественные показатели - это такой ряд данных, с которыми можно производить арифметические действия, их можно измерить числом и упорядочить. Условно количественные показатели можно подразделить на два основных вида: подчиняющиеся закону нормального распределения (Гауссовое распределение) и подчиняющиеся другим законам распределения (экспоненциальные, Пуассона, биномиальные, по закону арксинуса и др.). Первые встречаются наиболее часто (например, вес, артериальное давление, СОЭ) и характеризуются тем, что значения признака распределяются симметрично относительно средней величины в большую и меньшую стороны, напоминая колокол. При описании такого признака лучшими его характеристиками являются выборочная средняя (M ; средняя арифметическая) и стандартное отклонение (σ ; иногда его называют средним квадратичным отклонением). Если признак распределен несимметрично относительно средней (например, титр ревматоидного фактора или уровень специфических антител в популяции), более корректно для его описания использовать такие показатели, как медиана и процентиля. Медиана - это значение признака, которое делит имеющуюся выборку (вариационный ряд) пополам. С каждой стороны от медианы находится половина всей выборки и она соответствует 50-й процентиле. Процентиля - значения признака, отграничивающие определенную долю (процент) выборки. Наиболее часто используют 25-ую и 75-ую процентиля (значения, ниже которых оказалось 25% выборки и выше - 75%), в совокупности они ограничивают половину всей выборки с двух сторон; в некоторых отечественных посо-

биях их называют квантилями (верхняя и нижняя квантили).

При сравнении двух групп количественных признаков, распределенных нормально (а проверка на нормальность должна предшествовать дальнейшей обработке материала!), следует в первую очередь использовать критерий Стьюдента (критерий t), если обе выборки не связаны между собой (например, здоровые и больные). Если же группы между собой связаны (например, группа пациентов до и после лечения), необходимо пользоваться парным критерием Стьюдента. Следует особо подчеркнуть, что критерий Стьюдента можно использовать только для сравнения двух групп, но не нескольких групп попарно! Если число групп больше двух, то сравнение следует проводить с помощью дисперсионного анализа. Связь между признаками можно определить с помощью линейной регрессии или коэффициента корреляции. Необходимо еще раз обратить внимание на то, что данные тесты (критерии Стьюдента и дисперсионный анализ, линейная регрессия и корреляция) можно использовать только тогда, когда распределение признака в группах подчиняется закону нормального распределения, и, что не менее важно, если обе группы имеют сходные дисперсии. Последнее означает, что сравниваемые группы должны различаться только по средним величинам. Такие ограничения связаны с особенностями используемых математических моделей. Дело в том, что перечисленные методы относятся к разряду параметрических, так как с их помощью анализируют параметры количественного признака, которые достаточно полно описывают его распределение. А средняя и дисперсия правильно характеризуют только признаки, имеющие нормальное распределение. Поэтому, если распределение признака далеко от нормального (экспоненциальное, биномиальное и др.), то, используя параметрические методы, мы получим о нем ошибочное представление, и в дальнейшем, сравнивая неправильно смоделированные группы, получим результаты, которые не отражают реальность.

При анализе количественных признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения (особенно при малой численности выборки, когда невозможно определить тип распределения анализируемого признака), следует использовать непараметрические методы статистического анализа (критерии Уайта, Вилкоксона, Манна-Уитни, критерий знаков и др.). Осо-

бенностью этих методов является отсутствие необходимости знания параметров распределения признака.

Качественные признаки – это признаки, которые не связаны между собой никакими арифметическими соотношениями и их нельзя

статистический анализ таких показателей проводится при помощи непараметрических методов.

Рекомендуемые, в зависимости от характера, методы статистической обработки изучаемых признаков представлены в таблице.

Помимо правильного выбора метода ста-

Таблица.

Методы (критерии) статистической обработки, применяемые в зависимости от характера анализируемого признака

Характеристика признака	Число сравниваемых групп		
	Две группы	Более 2-х групп	Одна группа в начале и конце наблюдения
Количественный (нормальное распределение)	Критерии Стьюдента	Дисперсионный анализ	Парный критерий Стьюдента
Количественный (ненормально распределенные) или порядковый	Критерий Манна-Уитни, Уайта	Критерий Крускала-Уолиса	Критерии знаков, Вилкоксона
Качественный (атрибутивный)	критерий χ^2	критерий χ^2	Критерий Мак-Нимара

упорядочить. Частным случаем являются альтернативные признаки (есть признак - нет признака). К ним относятся такие показатели как пол, цвет волос, профессия, локализация поражения, тип болезни и др. Для сравнения между собой двух (таблица сопряженности 2 x 2) и более групп (произвольная таблица сопряженности 2 x N) по таким признакам в основном используется критерий χ^2 (критерий согласия Пирсона). Однако, если ожидаемое число в любой из клеток в таблице 2 x 2 меньше 4 или общее число наблюдений меньше 30, следует использовать точный критерий Фишера (одно- или двусторонний варианты), а использование критерия χ^2 - неправомерно. В случае таблицы произвольного размера (2 x N) критерий χ^2 можно использовать при условии, что во всех клетках ожидаемые числа не меньше 1, а доля клеток с ожидаемыми числами <5 составляет не больше 20%. Иногда, чтобы исключить дискретность вычисленных значений χ^2 , или когда число наблюдений в одной из клеток четырехпольной таблицы меньше 4, используют поправку Йейтса (поправка на непрерывность), которая несколько занижает уровень значимости различий.

Порядковые признаки – это такие признаки, чаще всего имеющие цифровое выражение, которые можно упорядочивать, но с ними нельзя проводить арифметические действия. Стати-

стической обработки материала, мы хотели бы обратить внимание авторов и читателей журнала на одну довольно распространенную в клинических исследованиях ошибку, а именно на эффект множественного сравнения. Ведь, что означает так любимое всеми исследователями выражение $p < 0,05$? Оно говорит о том, что только менее чем в 5% случаев две сравниваемые группы могут быть ошибочно восприняты как отличающиеся между собой по анализируемому признаку. Если в дальнейшем мы будем сравнивать те же признаки, но уже между тремя группами (например, с группой больных, получающих плацебо, с группой получающих лекарство №1 и группой получающих лекарство №2), то вероятность ошибки при сравнении первой группы будет составлять 5%. При сравнении второй группы также возможна ошибка в 5% случаев. Следовательно, вероятность ошибиться хотя бы в одном из двух случаев (плацебо - лекарство №1 и плацебо - лекарство №2) составит не 5%, а больше. В данном случае это составляет $0,05 \times 2 = 0,1$. И соответственно, в таких случаях вероятность ошибки в действительности будет составлять не 5%, а 10% (p не $< 0,05$, а меньше 0,1). Вероятность ошибки будет тем выше, чем большее число групп будут сравниваться по одному и тому же признаку. Так, если сравнение будет проводиться между 6 группами по одному и тому же при-

знаку, вероятность ошибки будет уже 30%, а не 5% – как это может предполагать исследователь! Чтобы исключить такого рода ошибки, которые иногда встречаются в клинических исследованиях (чаще всего при апробации лекарственных средств), было предложено ряд методов корректировки (поправка Бонферони, критерии Тьюки, Ньюмена-Кейсля, и др.). Суть их – в снижении критического значения p , при котором можно говорить о статистической значимости различий.

В заключение следует отметить, что все мы можем ошибаться. Вместе с тем, чтобы грамотно проводить статистический анализ и правильно оценивать результаты исследований нам следует

научиться правильно определять адекватность использованных методов анализа материала.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Бейли Н. Математика в биологии и медицине. М., 1970.
2. Венецкий И.Г., Венецкая В.И. Основные математические понятия и формулы в экономическом анализе. М., 1974.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1999.
4. Полякова И.В., Соколова Н.С. Практическое пособие по медицинской статистике. Л., 1975.
5. Урбах В. Биометрические методы. М., 1964.

Поступила 25.02.2000г.

ИНФОРМАЦИЯ О НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА КЕТОНАЛ-РЕТАРД У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Е.И.Шмидт, К.М.Коган, И.В.Белозерова

Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее широко применяемыми в клинической практике лекарственными средствами [1, 2, 4, 5]. Самым частым поводом для их назначения служат различные заболевания опорно-двигательного аппарата. В одних случаях предпочтение отдается тем НПВП, которые обладают наибольшим противовоспалительным действием, в других врач и пациент рассчитывают преимущественно на анальгетический эффект. В большинстве же случаев востребованными оказываются препараты с сочетанием выраженного противовоспалительного и болеутоляющего действия, имеющие наименьший риск развития побочных эффектов.

Кетопрофен относится к числу давно известных НПВП и обладает выраженным противовоспалительным и еще более заметным обезболивающим эффектом, что позволило широко использовать его даже в хирургической практике для купирования болей в раннем послеоперационном периоде, в акушерско-гинекологической практике, в онкологии [2, 3]. Одним из наи-

более известных препаратов кетопрофена в России является кетонал (компания "Lek", Словения) [2].

Чаще всего потребность в назначении НПВП возникает при одном из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата – остеоартрозе. Поскольку этим заболеванием страдают преимущественно лица старших возрастных групп, особенно актуальным становится вопрос о безопасности лекарственных препаратов.

В ревматологическом отделении ГКБ № 1 г. Москвы проводилось изучение эффективности и переносимости кетонала у 40 больных. В исследование были включены 2 группы пациентов: 20 больных гонартрозом и 20 больных коксартрозом. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности болезни и стадии процесса, что демонстрирует таблица № 1.

Большинство пациентов, включенных в исследование, имели различные сопутствующие заболевания: у 21 больного была артериальная гипертензия, у 4 – язвенная болезнь желудка и 12-