ТЕМА 11

Статистические основы клинических исследований

Лектор: д.м.н.,профессор Капанова Гульнара Жамбаевна



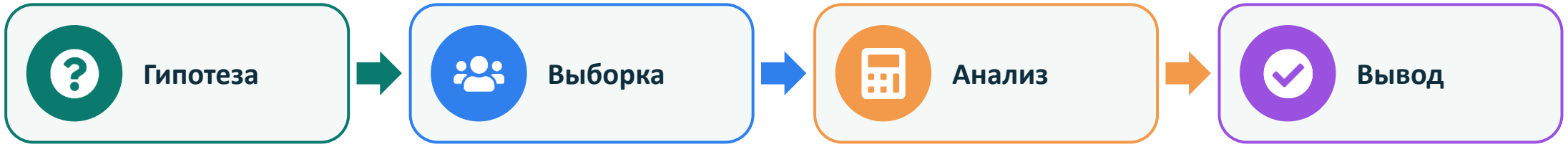
План лекции

1. Логика проверки гипотез
2. Ошибки I и II рода, мощность
3. Размер выборки
4. Выбор метода анализа
5. Показатели эффекта: RR, ARR, NNT, HR
6. Как читать результаты и типичные ошибки

Источники: [7], [1]

КЛЮЧЕВОЕ ПОНЯТИЕ

Статистика клинических исследований



Набор методов планирования и анализа, который позволяет отличить эффект вмешательства от случайных колебаний и оценить степень неопределённости результата.

Источники: [7], [2]

Логика проверки гипотезы



Источники: [7], [1]

Ошибки I и II рода

Ошибка I рода (α)

- Ложноположительный результат
- Эффект признан, хотя его нет
- Допустимый уровень обычно 0,05
- Контролируют заранее

VS

Ошибка II рода (β)

- Ложноотрицательный результат
- Эффект есть, но не обнаружен
- Мощность = 1 − β
- Обычно закладывают 80–90%

Источники: [5], [3]

От чего зависит размер выборки



Ожидаемый эффект

Чем меньше разница между группами, тем больше участников



Вариабельность

Чем больше разброс показателя (SD), тем больше выборка



Уровень α

Более строгий порог требует больше участников



Мощность

Выше мощность — больше участников

Выбор метода анализа

Тип данных	Метод	Пример
Количественные, нормальные	t-критерий Стьюдента	Снижение АД
Количественные, не нормальные	Манна — Уитни	Баллы боли
Категориальные	χ^2 или точный критерий Фишера	Ответ: да / нет
Время до события	Каплан — Мейер, лог-ранговый критерий, Кокс	Выживаемость
Повторные измерения	Смешанные модели (MMRM)	Динамика HbA1c



Метод анализа первичной точки прописывают в плане анализа заранее

Источники: [1], [3]

Показатели эффекта



RR и ОШ

Отношение рисков и шансов: во сколько раз событие чаще в одной группе



ARR и NNT

Снижение абсолютного риска; NNT = 1 / ARR — сколько лечить, чтобы предотвратить один случай



HR

Отношение рисков в единицу времени для анализа времени до события

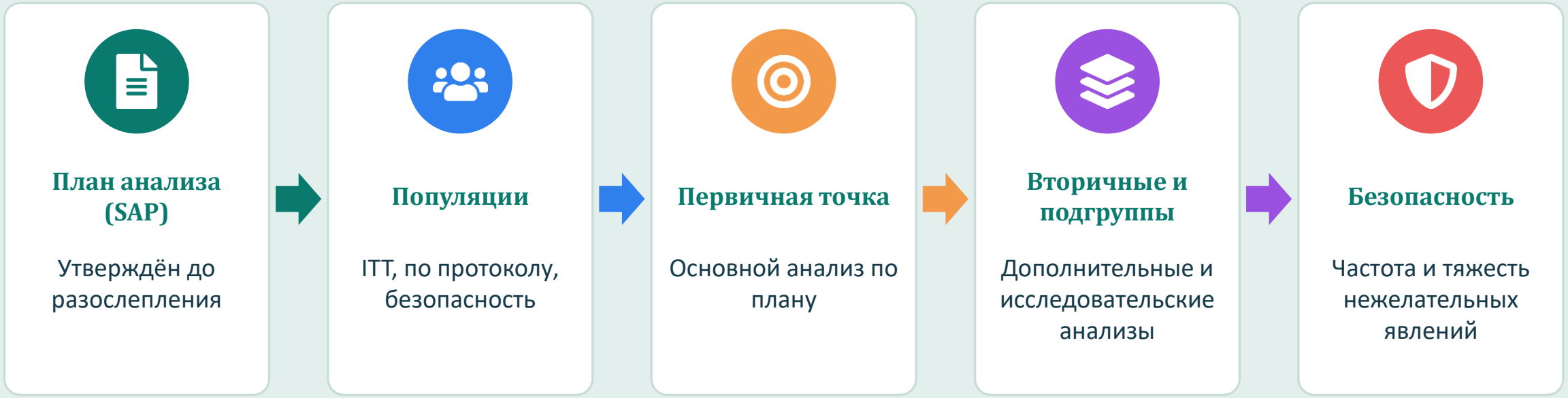
Источники: [5], [1]

Как читать результаты

p-значение	Показывает совместимость данных с H0, но не размер эффекта
95% ДИ	Диапазон правдоподобных значений эффекта
Размер эффекта	Насколько велика разница, а не только значима ли она
Клиническая значимость	Сравнение с минимальной значимой разницей
Множественные сравнения	Много проверок повышают риск ложных находок: нужна поправка

Источники: [7], [5]

Порядок статистического анализа



Изменения плана после разослепления нужно обосновывать и описывать как post hoc

Источники: [7], [8], [3]

Типичные ошибки



Множественные сравнения

Много проверок без поправки дают ложные находки



Недостаточная мощность

Малая выборка не выявляет реальный эффект



Подгруппы post hoc

Поиск различий после анализа без плана



Пропущенные данные

Игнорирование выбывших искажает результат

Источники: [5], [6]

Выводы

- ✓ Проверка гипотез опирается на заранее заданные H0, α и план анализа
- ✓ Размер выборки зависит от эффекта, вариабельности, α и мощности
- ✓ Метод анализа определяется типом данных и дизайном исследования
- ✓ Значимость по p дополняют доверительным интервалом, размером эффекта и клиническим смыслом






ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Расчёт показателей эффекта

В контрольной группе событие произошло у 20% участников, в группе лечения — у 15%.

1

Рассчитайте ARR (абсолютное снижение риска)

2

Рассчитайте RR (отношение рисков)

3

Рассчитайте NNT

4

Объясните результат клиницисту простыми словами

Вопросы для самоконтроля

1. Что такое нулевая гипотеза?
2. Чем различаются ошибки I и II рода?
3. Что такое мощность исследования?
4. От чего зависит размер выборки?
5. Какой метод применяют для анализа времени до события?
6. Что показывают ARR и NNT?

Литература и нормативные документы

Основная и международная литература

[1] Altman D.G. Practical Statistics for Medical Research. Chapman & Hall/CRC, 1990.

[2] Pocock S.J. Clinical Trials: A Practical Approach. Wiley, 1983.

[3] Chow S.-C., Liu J.-P. Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies. 3rd ed. Wiley, 2014.

[4] Machin D., Campbell M.J., Tan S.B., Tan S.H. Sample Size Tables for Clinical Studies. 3rd ed. Wiley-Blackwell, 2009.

[5] Friedman L.M., Furberg C.D., DeMets D.L., Reboussin D.M., Granger C.B. Fundamentals of Clinical Trials. 5th ed. Springer, 2015.

[6] Moher D., Hopewell S., Schulz K.F. et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration. BMJ. 2010;340:c869.

Нормативные документы и руководства

[7] ICH E9. Statistical Principles for Clinical Trials. 1998.

[8] ICH E9(R1). Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials. 2019.

[9] ICH E6(R3). Guideline for Good Clinical Practice. Принято 06.01.2025.