

Statistiniai rodikliai ir jų reikšmė

Effect size (Efekto dydis)

Tai yra skaitinis būdas išmatuoti tam tikro reiškinio stiprumą. Efekto dydžio pavyzdžiai gali būti vidutinis skirtumas, koreliacijos koeficiento tarp dviejų kintamųjų dydis ar skirtingas įvykių dažnis. Didesnė absoliuti reikšmė visada žymi didesnį efekto dydį. Tarkime, po miokardo infarkto žmonių grupėje A, kurie gavo aspirino, išgyveno 85% žmonių. Grupėje B, kurioje žmonės aspirino negavo, išgyveno 70% žmonių. Šiuo atveju absoliutus efekto dydis yra 15%, nes aspirinas sumažino mirtingumą po miokardo infarkto 15%.

Kuo didesnis efekto dydis – tuo tyrimuose reikia mažiau dalyvių, kad statistinė analizė parodytų, jog skirtumas tarp dviejų grupių egzistuoja.

P-value (P reikšmė)

P-reikšmė gali turėti skaitinę reikšmę nuo 0 iki 1.0. Tai yra statistinis vienetas tyrimo išvados statistiniam stiprumui įvertinti. P reikšmė yra tikimybė, jog stebimas efekto dydis yra atsitiktinis. Kuo mažesnė P reikšmė – tuo mažesnė tikimybė, jog rodomas efektas yra atsitiktinis. $P=0.01$ reiškia, kad yra 1% tikimybė, jog rodomas rezultatas yra klaidingai teigiamas. Klinikiniuose tyrimuose, tradiciškai, jeigu $P < 0.05$, rezultatas laikomas neatsitiktiniu ir statistiškai reikšmingu. P-reikšmės pasirinkimas priklauso nuo tyrimo tipo. Žmogaus genetiniuose tyrimuose, kuomet ieškoma asociacijos tarp taškinės genetinės variacijos ir tam tikro sutrikimo, statistinio reiškingumo slenkstis gali siekti $P < 10^{-6}$.

Labai žemos P reikšmės gali būti pasiektos, kai tarp dviejų tiriamųjų grupių egzistuoja išties didelis skirtumas. Kitą vertus, mažas efekto dydis gali būti statistiškai reikšmingas, kai yra naudojamos didelės imtys. Svarbu suprasti, kad P-reikšmė yra statistinis matas ir neparodo efekto dydžio. Dėl didelio dalyvių skaičiaus tyrimo rezultatai gali turėti statistiškai reikšmingą P, bet kliniškai nereikšmingą efekto dydį.

Relative risk (Santykinė rizika)

Nusako santykinę tam tikros baigties riziką, lyginant su kontroline grupe. RR yra dviejų rizikų santykis. Pavyzdžiui, jeigu 30% žmonių, kurie gėrė antibiotikus, po 3 dienų skaudėjo gerklę, ir 60% žmonių, negėrusių antibiotikų, po 3 dienų skaudėjo gerklę, tai $RR=30\%/60\%=0.5$. $RR=1$ reiškia, kad gydymas neturi jokio efekto ir nėra jokio skirtumo tarp dviejų tiriamųjų grupių. $RR<1$ reiškia, kad gydymas sumažina sutrikimo riziką, ir kuo reikšmė tolimesnė nuo 1, tuo didesnis gydomasis efektas. $RR>1$ reiškia, kad gydymas padidina sutrikimo riziką.

Absolute risk reduction (Absoliutus rizikos sumažėjimas)

Tai yra baigties procentinis skirtumas tarp tiramosios ir kontrolinės grupių.
 $ARR =$ baigties dažnis kontrolinėje grupėje – baigties dažnis tiriamojoje grupėje

Aukščiau pateiktame skaudančios gerklės pavyzdyje $ARR = 60\% - 30\% = 30\%$ Geriant antibiotikus, absoliuti rizika turėti gerklės skausmą po 3 dienų, sumažėjo 30%.

$ARR=0$ reiškia, kad nėra jokio skirtumo tarp dviejų grupių ir gydymas neturi jokio efekto. ARR yra kliniškai informatyvus matavimo vienetas, nes jo dydis priklauso nuo baigties dažnio. Tuo tarpu RR neatskeidžia, koks procentas žmonių pasiekė tam tikrą baigtį.

Relative risk reduction (Santykinės rizikos sumažėjimas)

RRR pasako kiek sutrikimo dažnis sumažinamas gydomojoje grupėje, lyginant su kontroline grupe. Santykinės grėsmės sumažėjimas papildo santykinės grėsmės matą ir, ko gero, yra dažniausiai raportuojamas gydymo efekto matas.

$$RRR = 1 - RR \text{ arba } RRR = ARR / \text{rizika kontrolinėje grupėje}$$

Naudojant anksčiau pateiktą skaudančios gerklės pavyzdį, $RRR = 1 - 0.5 = 0.5$ arba $RRR = 30\% / 60\% = 0.5$. Antibiotikai 50% sumažino po 3 dienų skaudančios gerklės dažnį (duomenys išgalvoti).

Number Needed to Treat (Pacientų skaičius, kuriuos reikia gydyti)

Nusako, kiek žmonių turime gydyti eksperimentiniu gydymo būdu, norėdami išvengti nepageidaujamos baigties. NNT, apmąstomas kartu su gydymo šalutinių poveikių dažniu ir rimtumu, yra kliniškai svarbus matas.

$$NNT = 1 / ARR$$

Mūsų pavyzdyje, $NNT = 1 / 0.3 = 3.33$. Turėtume antibiotikais gydyti kiek daugiau negu tris žmones, kad užkirstume kelią vienam pastovaus gerklės skausmo atvejui (duomenys išgalvoti). Turėkite omeny, kad NNT yra informatyvus matas tik tuo atveju, jeigu tyrimo populiacija yra panaši į jūsų gydomus pacientus.

Number Needed to Harm (Pakenkimui reikalingas eksponuotų skaičius)

NNH epidemiologiniuose tyrimuose nusako, kiek žmonių reikia paveikti tam tikru rizikos veiksmu, kad vienas individas patirtų nepageidaujamą baigtį.

$$NNH = 1 / ARR$$

Tarkime, iš 1000 rūkusių žmonių, 145 susirgo plaučių vėžiu, tuo tarpu iš 1000 nerūkusiųjų 68 susirgo plaučių vėžiu. $ARR = 0.145 - 0.068 = 0.077$ ir $NNH = 1 / 0.077 = 12.99$. Taigi reikia 13 rūkančių žmonių, kad pasireikštų vienas papildomas plaučių vėžio atvejis (duomenys išgalvoti).

Odds ratio (Šansų santykis)

| | Yra baigtis | Nėra baigties | |
|----------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| Buvo eksponuoti veiksmui | A | B | Eksponuotų skaičius (A + B) |
| Nebuvo eksponuoti veiksmui | C | D | Neksponuotų skaičius (C + D) |
| | Su baigtimi (A + C) | Be baigties (B + D) | |

Šansų santykis apskaičiuojamas, lyginant šansus, jog baigtis įvyks, esant tam tikro veiksmo ekspozicijai, ir baigtis įvyks, nepatiriant tokios ekspozicijos. Šansų santykis dažnai naudojamas atvejo kontrolės tyrimuose (*angl. Case-control study*). Iš ekspozicijos ir baigties lentelės, šansų santykis gali būti apskaičiuojamas, naudojant šią formulę:

$$OR = \text{šansai turėti baigtį esant ekspozicijai} / \text{šansai turėti baigtį nesant ekspozicijai} = (A/B) / (C/D) = AD/BC$$

Taigi OR gali būti naudojamas palyginti bagties šansą tarp gydymosios ir kontrolinių grupių. OR = 1.0 reiškia, jog tarp gydymosios ir kontrolinės grupių nėra jokio skirtumo. OR > 1.0 reiškia, jog gydymas padidina riziką.

Šansų santykis dažnai naudojamas epidemiologiniuose tyrimuose, ypač kohortiniuose tyrimuose (*angl. Cohort studies*), mėginant nustatyti santykį tarp tam tikrų ligų/sutrikimų ir potencialių rizikos veiksnių. OR > 1 reiškia, kad ekspozicija veiksniumi padidina ligos tikimybę.

| | Vaikas turi aktyvumo ir dėmesio sutrikimą | Vaikas neturi aktyvumo ir dėmesio sutrikimo | |
|-----------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|------|
| Alkoholis vartotas nėštumo metu | 170 | 360 | 530 |
| Alkoholis nėštumo metu nevartotas | 210 | 3440 | 3650 |
| | 380 | 3800 | |

$$OR = (170/360)/(210/3440) = (170*3440)/(360*210) = 7.74$$

Šiame pavyzdyje alkoholio vartojimas nėštumo metu šansus, susilaukti vaiko su aktyvumo ir dėmesio sutrikimu, padidina 7.7 karto (duomenys išgalvoti).

Hazard ratio (Rizikos santykis)

HR yra naudojamas išgyvenamumo analizėse ir yra apskaičiuojamas, palyginant riziką patirti nepageidaujamą baigtį tiriamojoje ir kontrolinėse grupėse tame pačiame laiko taške. Pavyzdžiui, jeigu gydomojoje grupėje žmonės miršta du kartus dažniau negu kontrolinėje grupėje, HR bus 2.0. Jeigu HR < 1.0, tada intervencija sumažina nepageidaujamos baigties dažnį. Santykinė rizika (RR) pateikia tam tikros baigties dažnį viso tyrimo metu, kuri turi aiškius pradinius ir baigties taškus. Tuo tarpu rizikos santykis (HR) pateikia baigties riziką tam tikru laiko metu.

95% Confidence interval (95% patikimumo intervalas)

Aukščiau paminėti matai (RR, OR, HR) matuoja efekto dydį tam tikroje tyrimo populiacijoje. Tačiau kiekvienas tyrimas turi tam tikrą paklaidą, ypač, jeigu naudojamas nedidelis dalyvių skaičius (maža imtis). 95% CI atspindi pasirinktą P < 0.05 statistinį reikšmingumą, ir yra efekto dydžio intervalas, kuriame esame 95% tikri rasti tikrąjį efekto dydį. Jeigu OR arba RR 95% CI intervalas susikerta su 1.0, tuomet tikėtina, jog tikrasis efektas yra lygus nuliui ir yra statistiškai nereikšmingas.

95% CI apskaičiuojamas:

Viršutinė 95% CI riba = efekto dydis + 1.96*SE

Apatinė 95% CI riba = efekto dydis - 1.96*SE

Kur SE yra standartinė paklaida (*angl. Standard Error*).

Jeigu statistinio reikšmingumo lygmeniu pasirenkamas P < 0.01, atitinkamai naudojamas 99% CI ir t.t.

Power (galia)

Galia yra statistinio testo tikimybė, jog testas teisingai paneigs nulinę hipotezę, kai ji yra neteisinga. Taigi tai yra testo galia aptikti efektą, kai tikras efektas egzistuoja. Galia = 1 – klaidingai neigiamas dažnis.

Galia yra naudojama, siekiant apskaičiuoti minimalų dalyvių skaičių, reikalingą tyrimui, su kuriuo tikimybė aptikti iš anksto numatytą efektą yra patenkinamai didelė. Iš anksto apskaičiuojamai galiai reikia nustatyti kokio dydžio efekto bus ieškoma ir su koku statistiniu reikšmingumu (P reikšme). Kuo didesnis siekiamas statistinis reikšmingumas – tuo didesnė tyrimui reikalinga imtis. Galia leidžia apskaičiuoti optimalią tyrimo imtį, su kuria būtų rastas numatytas efektas, jeigu jis egzistuoja. Tuo pačiu, išvengiama perteklinio dalyvių skaičiaus naudojimo, kurie nesuteiktų papildomos informacijos.

Prieš atliekant tyrimą, nėra nustatyta kokių nors galios pasirinkimo standartų, tačiau dauguma mokslininkų renka 80% galią kaip adekvačią, siekiant aptikti numatytą efektą. Įprastai, statistinis reikšmingumas pasirenkamas $P < 0.05$ ir žymi 5% procentų tyrimo tikimybę pademonstruoti klaidingai teigiamą rezultatą. Su 80% galia ir $P < 0.05$ tyrimas turi 20% tikimybę pateikti klaidingai neigiamą rezultatą ir 5% tikimybę klaidingai teigiamą rezultatą.

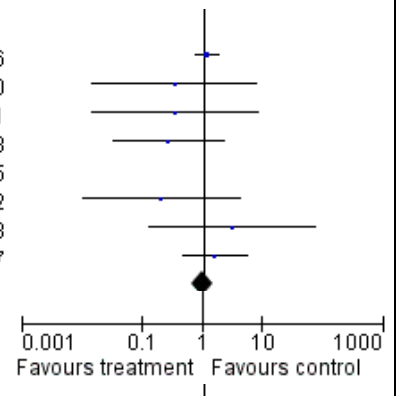
Forest plot

Sisteminė apžvalga pateikia individualių tyrimų rezultatų santrauką. Jeigu atskirų tyrimų rezultatai yra pakankamai panašūs, tada atliekamas statistinis šių rezultatų susumavimas, vadinamas meta-analize. Apdorojant individualių tyrimų rezultatus meta-analizėje, atsižvelgiama į kiekvieno tyrimo imties dydį bei dizaino kokybę ir taip priskiamas individualaus tyrimo rezultato svoris bendroje meta-analizėje. Atskirų tyrimų rezultatai turi būti pateikiami standatiniu matu, pavyzdžiui, santykinė rizika (*angl. relative risk*) arba šansų santykiu (*angl. odds ratio*). Įprastai, rezultatai pateikiami Forest plot grafiku.

1.1.3 other systemic vs. placebo/ no intervention

| | | | | | | | |
|--------------------------|----|------------|----|------------|--------------|--------------------------|------|
| Petersen 1986 | 20 | 45 | 27 | 68 | 8.7% | 1.12 [0.72, 1.74] | 1986 |
| Pignon 1990 | 0 | 22 | 1 | 22 | 0.6% | 0.33 [0.01, 7.76] | 1990 |
| Attal 1991 | 0 | 30 | 1 | 30 | 0.6% | 0.33 [0.01, 7.87] | 1991 |
| Lamy 1993 | 1 | 27 | 4 | 28 | 1.6% | 0.26 [0.03, 2.17] | 1993 |
| Moreau 1995 | 0 | 42 | 0 | 22 | | Not estimable | 1995 |
| Garcia Saenz 2002 | 0 | 32 | 2 | 32 | 1.0% | 0.20 [0.01, 4.01] | 2002 |
| Castagnola 2003 | 1 | 84 | 0 | 83 | 0.2% | 2.96 [0.12, 71.75] | 2003 |
| Slavin 2007 | 6 | 75 | 4 | 76 | 1.6% | 1.52 [0.45, 5.17] | 2007 |
| Subtotal (95% CI) | | 357 | | 361 | 14.3% | 0.96 [0.65, 1.43] | |

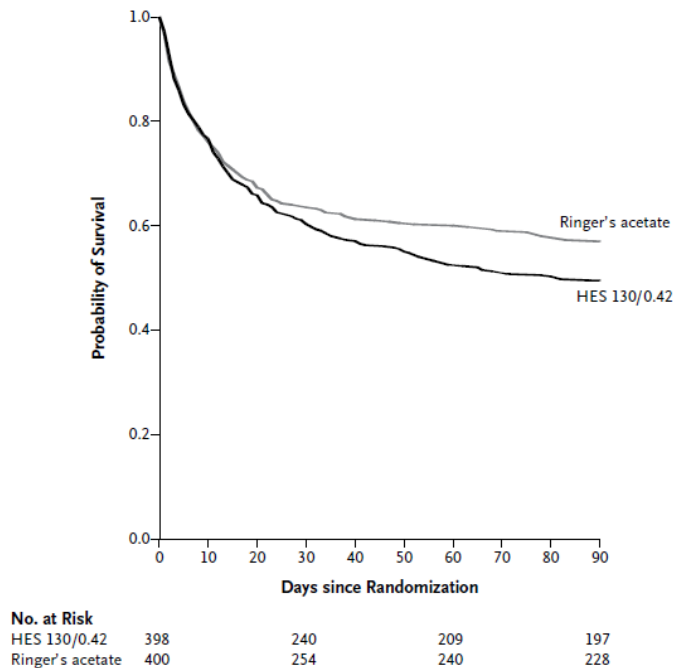
Total events 28 39
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 4.85$, $\text{df} = 6$ ($P = 0.56$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 0.18$ ($P = 0.85$)



Viršuje pateiktas grafikas paimtas iš meta-analizės, apibendrinusios 8 individualių tyrimų rezultatus, ir lyginusios neutropeninio sepsio dažnį tarp pacientų, profilaktiškai gaunančių sisteminius antibiotikus, ir placebo arba jokios profilaktinės intervencijos. Horizontali kreivė su mėlynu kvadratu viduryje atspindi kiekvieną individualų tyrimą. Mėlynas taškas atspindi taškinę apskaičiuotą santykinę riziką, o horizontalios linijos – jos 95% patikimumo intervalą. Kiekvieno mėlyno kvadrato dydis atspindi individualaus tyrimo svorį galutinėje meta-analizėje. Juoda deimanto forma apačioje atspindi suminį, pasvertą visų tyrimų efektą su 95% PI. Vertikali linija virš 1.0 žymi reikšmę, ties kuria nėra jokio efekto. Jeigu 95% PI kerta vertikalią 1.0 liniją – tai su konvenciniu $P < 0.05$ statistiniu reikšmingumu, tyrimas statistinės reikšmės neturi.

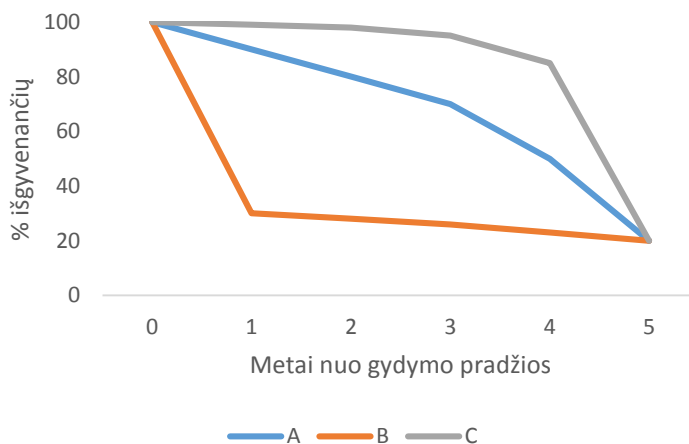
Kaplan Meier survival curves (Kaplan Meier išgyvenamumo kreivės)

Šiuos kreivės vaizduoja pacientų išgyvenamumą gydytoje ir negydytoje grupėse. Kadangi gydomasis efektas gali būti atskleidžiamas anksčiau, negu įvyksta visos numatytos baigtys, Kaplan-Meier išgyvenamumo kreivė yra naudinga gydymo efekto santrauka, kuri gali būti gaunama ir realiu tyrimo laiku.



Ši kreivė paimta iš tyrimo, kuris lygino sunkiu sepsiu sergančių žmonių išgyvenamumą, kurių vienos grupės skysčių balansas buvo palaikomas Ringerio acetatu, o kitos – HES 130/0.42 (hidroksietilo krakmolu). Kreivė rodo, jog per pirmas 20 dienų po gydymo mirtingumas abiejose grupėse buvo identiškas. Tačiau praėjus 90 dienų po gydymo pradžios, išgyvenamumas Ringerio acetatu gaivintų pacientų grupėje buvo žymiai didesnis negu HES 130/0.42 grupėje.

Klinikiniai tyrimai, dažniausiai, turi apibrėžtą stebėsenos periodą ir galutinis rezultatas, išreikštas santykinė rizika (*angl. relative risk*) arba šansų santykiu (*angl. odds ratio*), teatspindi kokia dalis žmonių pasiekė numatytą baigtį. Šie matai neatspindi, koku tempu ši baigtis buvo pasiekta. Pavydžiui, tiriant vaistus onkologinei ligai gydyti, po 5 metų išgyvena tik 20% tiek A, B ar C vaistu gydytų pacientų.



Kaplan Meier išgyvenamumo kreivė parodo, jog didžioji dalis B vaistu gydytų žmonių mirė per pirmuosius metus, o tie, kurie išgyveno po pirmųjų metų, buvo gyvi ir po 5. Tuo tarpu, didžioji dalis C vaistu gydytų žmonių išgyveno 4 metus ir tik per penktuosius metus po gydymo išgyvenančių skaičius drastiškai sumažėjo. Todėl Kaplan-Meier išgyvenamumo kreivėse pateikiama informacija yra ypač naudinga prognostikoje nuspėjant ligos eigą.

Šaltiniai:

Centre for Evidence-Based Medicine www.cebm.net