

УДК 612.1/8:616-01

Сорокин Александр Анатольевич, к.б.н.
 зав. центром инновационных методов обучения и трансферта знаний
Курманбакеев Юрий Мансурович,
 н.с. центра инновационных методов обучения и трансферта знаний,
 Институт горной физиологии и медицины НАН КР,
 Бишкек, Кыргызская Республика
Sorokin Alexander Anatolyevich,
 candidate of biological sciences,
 head center for innovative teaching methods and knowledge transfer
Kurmanbakeev Yuri Mansurovich,
 researcher center for innovative teaching methods and knowledge transfer,
 institute of mountain physiology and medicine of the NAS KR,
 Bishkek, Kyrgyz Republic

ВАЖНОСТЬ ПОНЯТИЯ «ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ» В СОВРЕМЕННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Аннотация. В статье рассматриваются вопросы применения доверительных интервалов в современных медицинских исследованиях. Показывается, что расчеты доверительных интервалов в настоящее время становятся обязательными, для соответствия стандартам доказательной медицины. Кроме того, рассматриваются вопросы применения понятия noninferiority при анализе результатов медицинских исследований.

Ключевые слова: доверительный интервал, noninferiority, сохранный долей, относительный риск.

АЗЫРКЫ МЕДИЦИНАЛЫК ИЗИЛДӨӨДӨ «ИШЕНИМ ИНТЕРВАЛЫ» ТҮШҮНҮГҮНҮН МААНИСИ

Аннотация. Макалада заманбап медициналык изилдөөлөрдөгү ишеним интервалдарын колдонуу каралат. Ишенимдүүлүк интервалдарын эсептөө азыр далилдүү медицинанын стандарттарына жооп берүү үчүн милдеттүү болуп жатканы көрсөтүлгөн. Мындан тышкары, медициналык изилдөөлөрдүн натыйжаларын талдоодо noninferiority түшүнүгүн колдонуу маселелери каралат.

Негизги сөздөр: ишеним аралыгы, noninferiority, сакталган пайыз, салыштырмалуу тобокелдик.

THE IMPORTANCE OF THE CONCEPT «CONFIDENCE INTERVAL» IN MODERN MEDICAL RESEARCH

Abstract. The article discusses the use of confidence intervals in modern medical research. It is shown that calculations of confidence intervals are now becoming mandatory to meet the standards of evidence-based medicine. In addition, the issues of the application of the concept of noninferiority in the analysis of the results of medical research are considered.

Key words: confidence interval, noninferiority, retained proportion, relative risk.

Введение. Несмотря на то, что существует достаточно много руководств, (например, [1]) регламентирующих представление результатов статистических расчетов в статьях, описывающих проведение медицинских исследований, существует существенная разница между представлением результатов в отечественных публикациях и публикациями в лучших медицинских журналах мира, таких как Lancet,

JAMA, The New England Journal of Medicine, British Medical Journal.

Понятие доверительного интервала. Наш взгляд принципиальная разница состоит в том, что основным средством для доказательства того или иного положения в отечественных публикациях служит расчет вероятности того, что верна нулевая гипотеза (знаменитое P), тогда как в публикациях указанных выше

журналах основная доказательная нагрузка ложится на доверительные интервалы. Судя по частоте использования этого понятия в мировых изданиях можно с большой долей уверенности говорить, что в области статистических доказательств сегодняшняя медицина является медициной доверительных интервалов. Таким образом, расчет доверительных интервалов в современных медицинских исследованиях становится обязательным.

Конечно, мы допускаем, что большинство читателей знакомо с понятием «доверительный интервал». Тем не менее мы позволим себе привести не строгое, но, как нам кажется, понятное описание этого понятия.

Представим себе, что вы тестируете новый препарат для снижения артериального давления. Сделали выборку 100 гипертоников и измерили у них артериальное давление. Нашли среднее по систолическому давлению, допустим получилось 180. Дали новый препарат и, через определенное время, опять измерили давление и нашли среднее, допустим получили 150.

Вопрос: может ли врач на основании этих двух чисел (180 и 150) сделать вывод, что препарат действует? Думается, что большинство читателей ответят нет и будут правы. А почему нет? Потому что если мы возьмем другие 100 человек и повторим исследование, то наверняка получим два других числа. Становится непонятным на основании каких двух чисел делать вывод. Далее, на земле проживают порядка 8 миллиардов человек и, следовательно, можно повторить исследование много раз, и по какому из этих исследований делать вывод становится совершенно не понятным.

Чтобы выйти из этой ситуации вводится понятие истинного значения параметра для данной популяции. При этом допускается, что если бы мы знали истинное значение, то никаких дополнительных расчетов для получения ответа о действии препарата было бы не нужно. Вывод можно было бы сделать просто, сравнивая два значения.

Встает вопрос как получить истинное значение? Ответ такой: чтобы получить истинное значение необходимо измерить ВСЮ генеральную совокупность, а еще желательно измерить тех, кто уже умер и тех, кто еще не родился.

Итак, не дано нам получить истинное значение, а что можно получить? А можно полу-

чить интервал, внутри которого с определенной вероятностью (обычно 95%) содержится истинное значение. Этот интервал и называется «доверительным интервалом». При этом, важно помнить, что все точки внутри доверительного интервала равноправны, каждая из них с одинаковой вероятностью может быть истинным значением.

В большинстве случаев, современные статистические пакеты программ содержат соответствующие опции для расчета доверительных интервалов, представление которых в статьях становится обязательным.

Понятие noninferiority. Еще один аспект использования доверительных интервалов, связан с исследованиями, получившими название исследования noninferiority. Эти исследования все чаще и чаще встречаются в западной литературе, но практически не представлены в отечественной. Поэтому мы решили с помощью данной статьи обратить внимание отечественных исследователей на подобный тип исследований. Перевод этого слова весьма затруднен, поскольку может не отражать сути процесса, для обозначения которого он используется. На наш взгляд, лучший перевод noninferiority – не хуже.

К примеру, во многих клинических условиях были разработаны эффективные стандарты медицинской помощи, и все труднее разрабатывать новые методы лечения с более высокой эффективностью, чем имеющийся стандарт медицинской помощи. Поэтому, в настоящее время цель многих исследований состоит не в том, чтобы определить, имеют ли новые методы лечения более высокую эффективность, а в том, чтобы определить имеют ли они эквивалентную или не уступающую эффективность чем те, которые используются в настоящее время.

Эти новые методы лечения могут обладать такими преимуществами, как меньшее количество побочных эффектов, более низкая стоимость, более легкое применение или меньшее количество лекарственных взаимодействий.

Другими словами, готовы ли исследователи немного пожертвовать эффективностью, чтобы приобрести ряд новых положительных эффектов?

Самое трудное в данном подходе это определить понятие «немного». Определение этой границы и является главной частью метода. Один из методов определения границы мы при-

ведем ниже, здесь же введем обозначение этой границы как δ .

Тогда вариант *не хуже* устанавливается, если факты свидетельствуют о том, что эффективность новой терапии не более чем на δ единиц меньше, чем у текущей терапии (предполагая, что чем выше, тем лучше). Когда чем ниже,

тем лучше, вариант *не хуже* устанавливается, если факты говорят о том, что эффективность новой терапии составляет не более δ единиц больше, чем нынешняя терапия.

Для иллюстрации приведенных определенных приведем рисунок 1, из публикации [2].

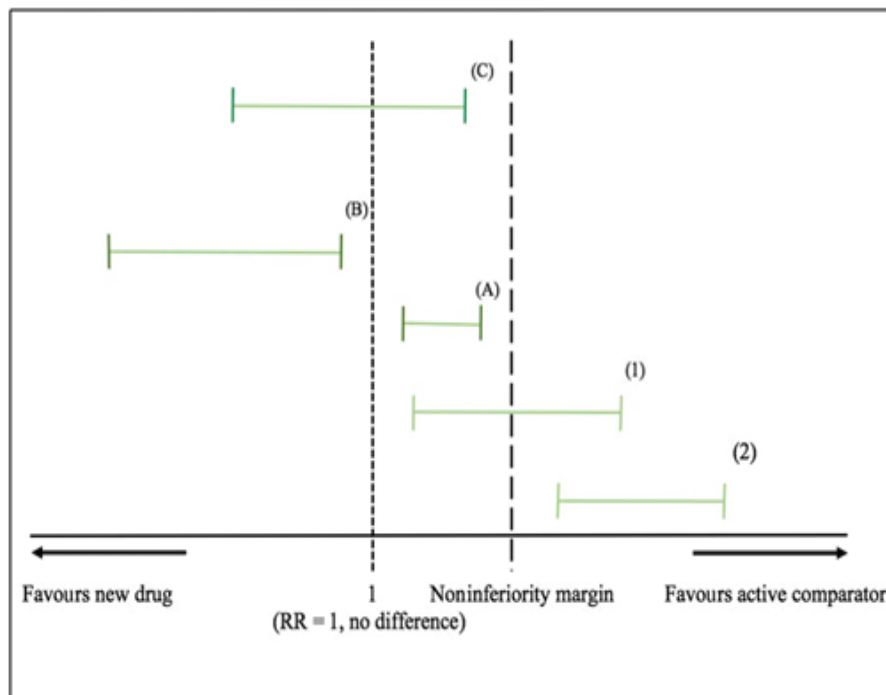


Рисунок 1. Графическая иллюстрация понятия noninferiority.

Для понимания рисунка прежде всего определимся, что в данном случае есть эффект. Поскольку RR означает relative risk, следовательно, эффект от нового препарата по отношению к старому оценивается делением рисков. Если отношение рисков равно 1, следовательно, риски равны (первая пунктирная линия). Если отношение рисков больше 1, следовательно, риск при применении нового препарата больше, чем риск при применении старого препарата. Граница noninferiority (вторая пунктирная линия), показывающая в данном случае во сколько раз вы считаете приемлемым рост риска от нового препарата по отношению к старому. Рассмотрим доверительный интервал (1). Как видно из рисунка, доверительный интервал пересекает границу noninferiority, следовательно, внутри доверительного интервала есть точки, демонстрирующие тот факт, что могут быть значения отношения рисков больше единицы и больше границы. Поскольку все точки внутри довери-

тельного интервала равноправны, нельзя опровергнуть допущение, что отношение рисков в действительности выходит за пределы границы noninferiority и, следовательно, невозможно продемонстрировать ситуацию *не хуже*.

Рассмотрим ситуацию (2) из рисунка. В данном случае доверительный интервал полностью лежит правее границы noninferiority. Это означает, что отношение рисков неприемлемо больше единицы. В данном случае, не только нельзя продемонстрировать ситуацию *не хуже*, но и приходится признать, что старый препарат лучше.

В случае доверительных интервалов (A), (B), (C) верхняя граница не пересекает границу noninferiority, что дает возможность продемонстрировать ситуацию *не хуже*. Более того, в случае (B), приходится признать, что отношение рисков меньше единицы и, следовательно, риск при использовании нового препарата меньше, то есть этот препарат лучше.

Несколько факторов определяют возможную максимальную потерю эффекта действующего препарата, которую заинтересованные стороны готовы принять в пользу ожидаемых преимуществ нового препарата. К этим факторам относятся серьезность показателя результата (например, необратимая заболеваемость или смертность), побочные эффекты действующего препарата, профиль риска и пользы и стоимость действующего препарата, а также считается ли, что эффект действующего препарата со временем уменьшился. После того как исследователи определились насколько эффективность нового препарата может быть меньше по сравнению с действующим, оставшаяся часть получила название сохраненной доли. При этом эффект нового препарата должен быть выше, чем сохраненная доля. Сохраненная доля в размере 50% стала обычной практикой в исследованиях, связанных с noninferiority (например, сердечно-сосудистые, необратимые заболевания и исходы смертности), но использовались более высокие (т. е. более строгие) доли (например, 90% сохраненной доли в антибиотиках) [2,3,4].

Пример анализа на noninferiority. В исследование SPORTIF V (Профилактика инсульта с использованием перорального ингибитора тромбина при фибрилляции предсердий V) [2] была сделана попытка продемонстрировать noninferiority ксимелагатрана по сравнению с варфарином у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий для снижения риска тромбоэмболических осложнений. Используя метод фиксированной доли, было решено, что ксимелагатран должен сохранять по крайней мере 50% эффективности варфарина, обнаруженной в предварительных исследованиях, чтобы считаться *не хуже*. Относительный риск (RR) варфарина по сравнению с плацебо в снижении риска инсульта и системной эмболии составило 0,36 при 95% ДИ (Доверительный Интервал) 0,25 – 0,53 на основе шести плацебоконтролируемых исследований. Таким образом, если принять, что истинное значение равно

0,25, значит применение варфарина уменьшает вероятность инсульта в $1/0,25 = 4$ раза. Если же принять за истинное значение 0,53, то использование варфарина снижает вероятность инсульта только в $1/0,53 = 1,9$ раза. Для определения предела noninferiority всегда берется та граница ДИ, которая является ближайшей к нулевому эффекту. В данном случае нулевым эффектом является случай, когда эффективность варфарина и плацебо равны, то есть отношение рисков равно единице. Границей ДИ ближайшей к единице является 0,53, поэтому именно эта граница должна быть выбрана для дальнейших расчетов. Итак, использование верхнего предела ДИ приводит к заключению, что использование плацебо вместо варфарина в самом крайнем случае представляет риск 1,90 ($1/0,53 = 1,90$) (увеличение риска на 90%). Теперь надо найти 50% от 1,9, так как мы договорились, что сохраним не меньше 50% эффективности варфарина для ксимелагатрана. Поскольку мы имеем дело с отношением рисков, поиск 50% от 1,9 необходимо проводить в логарифмической шкале. Пролетав эти вычисления, мы получим значение 1,38, что и будет верхней границей noninferiority. Следовательно, для вывода о *не хуже* верхний предел относительного риска применения ксимелагатрана по сравнению с варфарином должен быть меньше 1,38. Относительный риск применения ксимелагатрана по сравнению с варфарином в исследовании SPORTIF V составил 1,39 (95% ДИ, 0,91 – 2,12). Поскольку верхний предел этого ДИ (2,12) превышает границу noninferiority, нельзя утверждать, что ксимелагатрана не хуже варфарина.

Заключение. В данной работе проделана попытка обратить внимание исследователей медиков на такие широко используемые в мировой литературе понятия как доверительный интервал и анализ noninferiority. Несомненно, введение в анализ любого медицинского исследования этих понятий существенно повысит доказательность исследования и приближение к мировым стандартам доказательной медицины.

Список литературы:

1. Altman D.G., Shultz K.F., Moher D., Egger M., Davidoff F., Elbourne D., Gotzsche P.C., and Lang T. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663–94.
2. Turki A. Althunian, Anthonius de Boer, Rolf H. H. Groenwold and Olaf H. Klungel Defining the noninferiority margin and analysing noninferiority: An overview. *Br J Clin Pharmacol* (2017); – V. 83. – P. 1636–1642
3. Snapinn S, Jiang Q. Preservation of effect and the regulatory approval of new treatments on the basis of noninferiority trials. *Stat Med* 2008; – V. 27. – P. 382–91.
4. Snapinn SM. Alternatives for discounting in the analysis of noninferiority trials. *J Biopharm Stat* 2004; – V.14 – P. 263–73. <https://doi.org/10.1081/BIP-120037178>.