

УДК 001.891.32

**А.И. Поляков, Д.Д. Новиков, А.А. Щербаков**  
Донецкий национальный технический университет  
кафедра автоматизированных систем управления  
Email: [a\\_pai@ukr.net](mailto:a_pai@ukr.net) [novikov.d92@mail.ru](mailto:novikov.d92@mail.ru)

## **АНАЛИЗ ВИДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧИСЛЕННОСТИ ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ ДЛЯ СТАТИСТИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ.**

### *Аннотация.*

*Поляков А.И., Новиков Д.Д., Щербаков А.А. Анализ видов определения численности групп наблюдения для статистических расчетов показателей оценки эффективности лечения больных. Главной идеей статьи является поиск эффективного соотношения численности групп наблюдения за больными, который бы обеспечил минимальную общую стоимость исследования, без снижения его надежности.*

Существует ряд причин научного, практического и этического характера, что заставляет исследователя заранее, еще в период организации и планирования контролируемого клинического испытания, решать вопрос о численности групп наблюдения, необходимой для обеспечения достоверных результатов.

Сравнивая два метода лечения, А и В, исследователь должен прийти к одному из трех выводов: а) метод А лучше, чем метод В; б) метод В лучше, чем метод А; в) полученные данные не позволяют судить о преимуществах того или иного метода лечения. Заключение, сделанные при сравнении двух групп больных, получавших разные виды лечения, подвержены риску различных ошибок:

1. Ложное утверждение о различиях между эффективностью сравниваемых методов лечения, которые на самом деле не различаются – ошибка первого рода с

вероятностью ( $\alpha$ ).

2. Ложное утверждение об отсутствии значимого различия между эффективностью сравниваемых методов лечения (не дается заключение), когда на самом деле они различаются – ошибка второго рода с вероятностью ( $\beta$ ).

3. Ложное утверждение о преимуществе одного из методов лечения, когда в действительности большей эффективностью обладает сравниваемый метод - ошибка третьего рода с вероятностью ( $\gamma$ ).

Если исследователь ориентирован в направлении эффекта одного из методов, учитывается односторонняя вероятность ошибочного утверждения того, например, что метод лечения В лучше метода А, исключая возможность превосходства последнего (односторонний тест). В данном случае проверяется гипотеза  $\mu_B = \mu_A$  или  $P_B = P_A$  против альтернативы  $\mu_B > \mu_A$  или  $P_B > P_A$ , где  $\mu_B$  и  $\mu_A$ ,  $P_B$  и  $P_A$  - истинные значения статических показателей эффекта (средних -  $\mu$  и частот  $p$ ) соответственно методов А и В.

При этом в формулу для определения числа наблюдений вводят значение нормального отклонения

$$Z = Z_\alpha + Z_\beta.$$

Когда интересуется, существует ли различие в эффективности методов вообще (в том или противоположном направлении), т. е. проверяется гипотеза  $\mu_B = \mu_A$  или  $P_B = P_A$  против альтернативы  $\mu_B \neq \mu_A$  или  $P_B \neq P_A$ , уровень ошибки первого рода  $\alpha$  заменяется на  $\alpha/2$  и учитывается ошибка третьего рода  $\gamma$ :

$$Z = Z_{\alpha/2} + Z_{\beta+\gamma} \text{ (двусторонний тест).}$$

Таким образом, как в одностороннем, так и в двустороннем текстах учет уровней ошибок играет первостепенную роль для определения необходимого числа наблюдений. Табл. 1 иллюстрирует возможные ситуации допущения различных ошибок [Schwartz D. et al.1980].

Таблица 1. Возможные варианты принятых решений и связанные с ними типы ошибок (двусторонний тест)[2]

Имеет место в действительности	Принятое решение		
	$B-A < 0$	$B-A = 0$ (нет заключения)	$B-A > 0$
$B-A = -\Delta$		Ошибка II рода $\beta$	Ошибка III рода $\gamma$
$B-A = 0$	Ошибка I рода $\alpha/2$		Ошибка I рода $\alpha/2$
$B-A = +\Delta$	Ошибка III рода $\gamma$	Ошибка II рода $\beta$	

При расчете необходимого числа наблюдений уровни и род ошибок устанавливаются в зависимости от типов данных исследований.

В фундаментальном исследовании, когда нас интересует, имеются ли различия в эффекте двух видов лечения, необходимо установить небольшое допустимое значение для ошибки I рода  $\alpha$  и желательно для ошибки II рода  $\beta$  что достигается (при фиксированном  $\alpha$ ) достаточно большим числом наблюдений. При малых значениях  $\alpha$  и  $\beta$  ошибка III рода  $\gamma$  становится пренебрежительно малой (если, например  $B > A$ , то маловероятно: чтобы наблюдающаяся разность оказалась значимой в противоположном направлении).

При практическом исследовании, когда интересует лишь, какой вид лечения рекомендовать, уровень ошибки I рода не имеет значения (если на самом деле  $A = B$ . то ничего не случится, какой бы из этих методов лечения мы ни рекомендовали) просто устанавливают на наибольшее допустимое значение, т.е.  $\alpha = 100\%$ . В практику рекомендуется метод который дает лучший наблюдающийся результат, т.е. всегда делается определенное заключение, что эквивалентно  $\beta = \alpha$ . Наиболее важной при практических клинических последствиях исследованиях является ошибка III рода  $\gamma$  - заключение с «неверным знаком» (см.табл.1), т.е. рекомендация худшего вида лечения.

Таким образом, для фундаментальных исследований устанавливаются малые уровни  $\alpha$  и  $\beta$  при  $\gamma=0$ , а для практических — малый уровень  $\gamma$ , при этом фактически  $\alpha=100\%$  и  $\beta=0$ . Вот почему фундаментальная оценка эффективности нового метода лечения и практического выбора лучшего из двух методов лечения требует разного числа наблюдений.

Численность групп наблюдения, обеспечивающая достоверность результатов контролируемого исследования, зависит от предполагаемых различий в эффекте лечения между опытной и контрольной группой ( $\Delta$ ), от заданной доверительной вероятности этих различий (т. е. от величины нормального отклонения  $Z$ ), от вида статистического показателя эффекта лечения (частоты, средние) и от соотношения между числом больных в опытной ( $n_0$ ) и контрольной ( $n_k$ ) группах.

При создании статистической базы расчетов показателей оценки эффективности лечения целью является формирование предпосылок для выработки рекомендаций по практическому применению вида лечения, дающего лучший результат. При этом особенность оценки сопоставляемых методов лечения заключается в том, что все критерии, как непосредственно связанные с течением болезни, так и имеющие практическое значение (осложнения лечения, сложности его проведения или высокая стоимость и др.) рассматриваются вместе. Для такого сравнения существуют две возможности :

а)используется обобщенный критерий

$$x = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_kx_k,$$

где  $a_i$  отражает относительную важность критерия  $x_i$ ,

б) применяется один абсолютно доминирующий критерий  $x$ , отражающий прямые интересы больного (например, выживаемость), остальные критерии принимаются равными для обоих методов лечения или несущественными.

Сравниваемые методы лечения считаются эквивалентными, если они приведут к одинаковым значениям  $x$ , т. е.  $\mu_B - \mu_A = 0$ ,

$$P_B - P_A = 0.$$

Минимальное число наблюдений в каждой группе больных при втором подходе определяется по следующим формулам:

$$\text{Когда известно } P_K \text{ и задается } P_0: n_0 = n_K = \frac{2Z_\gamma^2}{(\varphi_0 - \varphi_K)^2}$$

Рекомендуемые условия применения данной формулы  $n > 20$ .

$$\text{Когда известно } m_K \text{ и задается } m_0: n_0 = n_K = Z_\gamma^2 \frac{\sigma_0^2 + \sigma_K^2}{(m_0 - m_K)^2}$$

Рекомендуемые условия применения данной формулы  $n > 30$ , где  $n_0$  и  $n_K$  - соответственно численность опытной и контрольной групп;  $Z_\gamma$  - нормальное отклонение, соответствующее установленному уровню ошибки III рода  $\gamma$ .,  $\varphi = 2 \arcsin \sqrt{P}$ ,  $P$  и  $m$  - показатели лечебного эффекта, выраженные соответственно в частотах и средних величинах.

Рассматривая неравные по численности группы следует отметить, что одна и та же общая численность наблюдений  $n = n_0 + n_K$  обеспечивает наибольшую точность результатов исследования при равном числе больных в опытной ( $n_0$ ) и контрольной ( $n_K$ ) группах, т. е. минимальное общее число наблюдений при заданной точности потребуется при равных группах. Однако бытующее мнение об обязательном соблюдении этого условия при контролируемых испытаниях ошибочно. Необходимость формирования разных по численности опытной и контрольной групп возникает как по ряду объективных причин, связанных главным образом с принимаемой во внимание «ценой» испытания (финансовой, этической и др.), так и субъективных. Исследователь судит о результатах испытания нового метода лечения не только путем сопоставления с аналогичными данными в контрольной группе, но и учитывая свой личный опыт наблюдений. С этих позиций, например, если нет каких-либо данных, ограничивающих, численность опытной группы, размеры ее можно увеличить за счет снижения численности

контрольной группы. Рассмотрим несколько вариантов:

а) Одному из изучаемых методов лечения может подвергнуться лишь определенное ограниченное число больных. Расчет такой численности второй группы наблюдения, которая обеспечила бы заданную достоверность исследования, если одно из значений  $n$ , например  $n_k$ , известно, то  $n_0$  можно определить по формулам, приведенным в табл.2.

Таблица 2. Формулы расчета необходимого числа наблюдений при фиксированном  $n_k$ .

Вид исследования	Вид показателя	Односторонний тест [1]	Двусторонний тест
Фундаментальные	Средняя частота	$\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{(\varphi_0 - \varphi_k)^2 - \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{n_k}}$ $\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{(m_0 - m_k)^2 - \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma_k^2}{n_k}}$	$\frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2}{(\varphi_0 - \varphi_k)^2 - \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2}{n_k}}$ $\frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2}{(m_0 - m_k)^2 - \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma_k^2}{n_k}}$
Практические	Средняя частота		$\frac{Z_{\gamma}^2}{(\varphi_0 - \varphi_k)^2 - \frac{Z_{\gamma}^2}{n_k}}$ $\frac{Z_{\gamma}^2 \sigma_0^2}{(m_0 - m_k)^2 - \frac{Z_{\gamma}^2 \sigma_k^2}{n_k}}$

В приведенных формулах:  $Z_{\alpha}$ ,  $Z_{\beta}$ ,  $Z_{\gamma}$  - нормальное отклонение, соответствующее установленным уровням ошибок I ( $\alpha$ ), II ( $\beta$ ) и III ( $\gamma$ ) рода;  $\varphi = 2 \arcsin \sqrt{P}$ ;  $p$  и  $m$  - показатели лечебного эффекта, выраженные соответственно в частотах и средних величинах.

б) Применение одного из сопоставляемых методов лечения связано с определенным риском или техническими трудностями. Задача заключается в том, чтобы свести к минимуму эту группу больных, увеличив для сохранения заданной достоверности

численность второй группы в  $l$  раз. Например, тогда, если в формулах, приведенных в табл.2, заменить  $n_k$  на  $ln_0$  то численность наблюдений в опытной группе при заданных  $l$  можно будет определить по формулам, представленным в табл.3, где  $n_{l=1}$  необходимая численность при равномерном распределении больных по группам.

D.V. Owen показал, что если бы удалось увеличить одну из групп даже до бесконечности, то необходимое число наблюдений второй не уменьшилось бы более чем на  $0.5n$ , вычисленного при условии равенства групп ( $l = 1$ ). Определить, на какую долю этого предела уменьшается число больных в одной из групп, можно по формуле:  $100(1-1/l)$

При  $l=2$  размер группы уменьшится на  $100(1 - 1/2) = 50\%$  ее численности, установленной для равных групп; при  $l=4$  на  $75\%$  и т. д.

Таблица 3. Формулы для расчета необходимого числа наблюдений  $n_0$  при заданном соотношении между численностью

групп  $\frac{n_k}{n_0} = l$ .

Вид исследования	Вид показателя	Односторонний тест	Двусторонний тест
Фундаментальные	Средняя частота	$\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2(l+1)}{l(\varphi_0 - \varphi_k)^2} =$ $= \frac{(l+1)n_{l=1}}{2l}$ $\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2(\sigma_0^2 l + \sigma_k^2)}{l(m_0 - m_k)^2}$	$\frac{(Z_{\alpha/2} + Z_\beta)^2(l+1)}{l(\varphi_0 - \varphi_k)^2} =$ $= \frac{(l+1)n_{l=1}}{2l}$ $\frac{(Z_{\alpha/2} + Z_\beta)^2(\sigma_0^2 l + \sigma_k^2)}{l(m_0 - m_k)^2}$
Практические	Средняя частота		$\frac{Z_\gamma^2(l+1)}{l(\varphi_0 - \varphi_k)^2} =$ $= \frac{(l+1)n_{l=1}}{2l}$ $\frac{Z_\gamma^2(\sigma_0^2 l + \sigma_k^2)}{l(m_0 - m_k)^2}$

При планировании исследования нецелесообразно брать  $l$  более 4, так как при больших значениях  $l$  темп уменьшения лимитированной по численности группы резко снижается.

в) Стоимость одного из методов лечения очень высокая. Задача заключается в том, чтобы найти соотношение численности групп наблюдения (например,  $n_{kl} = ln_0$ ), обеспечивающее минимальную общую стоимость исследования без снижения его надежности.

Для этой цели может быть использовано «правило квадратного корня», теоретически обоснованное W. G: Cochran (1963), O. Miettien (1969), J. Nam (1973).

В несколько преобразованном виде оно может быть сформулировано следующим образом: если стоимость курса лечения в одной из групп в  $r$  раз выше, чем в другой, а отношение

$$\frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2} = \frac{p_2q_2}{p_1q_1} = d,$$

где  $q = 100 - P$ , то чтобы свести к минимуму общую стоимость испытания, сохранив достоверность различий в эффекте на том же уровне, необходимо в каждой из групп взять такое число наблюдений, чтобы на одного больного группы  $n_1$  приходилось  $\sqrt{rd}$  больных в группе  $n_2$ , т. е.  $l = \sqrt{rd}$ .

Подставляя эти значения  $l$  и  $d$  в формулы вычисления численности одной группы по заданной численности другой, получим следующие формулы (табл.4).

г) один из сопоставляемых лечения причиняет определенные неудобства больным, которые можно выразить количественно. При этом подходе задача заключается в том, чтобы подвергнуть такому методу лечения меньше больных, сохранив при этом заданную достоверность исследования.



Таблица 4. Формулы расчета необходимого числа наблюдений  $n_0$  ( $l = \sqrt{rd}$ )

Вид исследования	Вид показателя	Односторонний тест	Двусторонний тест
Фундаментальные	Средняя частота	$\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2 (\sqrt{rd} + 1)}{\sqrt{rd} (\varphi_0 - \varphi_k)^2} =$ $= \frac{(\sqrt{rd} + 1)n_{l=1}}{2\sqrt{rd}}$ $\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2 (\sqrt{rd} + d)\sigma_0^2}{\sqrt{rd} (m_0 - m_k)^2}$	$\frac{(Z_{\alpha/2} + Z_\beta)^2 (\sqrt{rd} + 1)}{\sqrt{rd} (\varphi_0 - \varphi_k)^2} =$ $= \frac{(\sqrt{rd} + 1)n_{l=1}}{2\sqrt{rd}}$ $\frac{(Z_{\alpha/2} + Z_\beta)^2 (\sqrt{rd} + d)\sigma_0^2}{\sqrt{rd} (m_0 - m_k)^2}$
Практические	Средняя частота		$\frac{Z_\gamma^2 (\sqrt{rd} + 1)}{\sqrt{rd} (\varphi_0 - \varphi_k)^2} =$ $= \frac{(\sqrt{rd} + 1)n_{l=1}}{2\sqrt{rd}}$ $\frac{Z_\gamma^2 (\sqrt{rd} + d)\sigma_0^2}{\sqrt{rd} (m_0 - m_k)^2}$

Если эти «неудобства» условно принять за «стоимость», то можно воспользоваться «правилом квадратного корня».

Рассмотренные методы определения минимального числа наблюдений обеспечивают достоверность результатов при заданных условиях, т.е. при уровнях вероятностей ошибок ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) и предлагаемых различиях в эффекте по определенному критерию ( $\Delta$ ).

### Список литературы

1. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 256 с.
2. Anthony J Culyer, B. Horisberger Economic and Medical Evaluation of Health Care Technologies, 1983г 395с.