

INNOPOLIS
UNIVERSITY

● ОПОРНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР



Казанский Государственный
Медицинский Университет

Поиск исследований для метаанализа

Хакимов Нияз
niyaz.hakimov@kazangmu.ru



План лекции

Поиск исследований для анализа



Казанский Государственный
Медицинский Университет

INNOPOLIS
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР

Определение критериев отбора

Выбор статистической модели

Оценка гомогенности

Ограничения



Поиск исследований для анализа



Казанский Государственный
Медицинский Университет

INNOPOLIS
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР

Поиск исследований для анализа

- Проводят систематический и тотальный поиск всех статей по интересующей теме. Если какие-либо исследования будут пропущены, возможна систематическая ошибка результатов мета-анализа.
- Неопубликованные исследования могут остаться не обнаруженными. Публикационная систематическая ошибка часто упоминается как ограничение для метаанализа.
- Исследования с позитивными результатами публикуются чаще, чем с негативными.
- Включение неопубликованных исследований без рецензирования не может приветствоваться.
- Статистические или квазистатистические методы были предложены для оценки публикационной систематической ошибки, но не все полагают, что эти методы приемлемы





Определение критериев отбора

- Критерии отбора, приведенные ниже, должны быть записаны в протоколе перед началом исследования:
 - адекватность размера выборки;
 - наличие контрольной группы;
 - полнота информации об исследовании в источнике: годы публикации, тип исследования, сходство экспозиции (доза, кофакторы), сходство эффектов, контроль систематических ошибок, ограничения исследования.
- Подбирают систему подсчета баллов, выставляемых исследованиям.
- На основании установленных критериев разрабатывают форму абстрагирования.
- Регистрируют исключаемые из анализа исследования, указывая причины исключения.



Поиск исследований для анализа: Статистические модели



Казанский Государственный
Медицинский Университет

INNOPOLIS
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР

Выбор статистической модели

Выбор модели фиксированных или случайных эффектов для метаанализа выступал предметом острой дискуссии. Методы Ментела-Хензела и Пето, как правило, используют в тех случаях, когда эффект представлен в виде относительных коэффициентов.

Фиксированных эффектов

Метод Ментела-Хензела

Метод Пето

Метод, основанный на вариации

Метод доверительного интервала

Случайных эффектов

Методы Тер-Симоняна и Лейрда



Поиск исследований для анализа: Гетерогенность



Казанский Государственный
Медицинский Университет

INNOPOLIS
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР

Гетерогенные результаты

- Если оценки эффектов в индивидуальных исследованиях разнородны, то методы фиксированных и случайных эффектов скорее всего дадут различные результаты.
- Нужно ли объединять результаты, которые неоднородны?
- Многие эпидемиологи полагают, что метаанализ - это скорее средство систематизации информации, доступной по определенной проблеме, чем средство получения объединенных оценок.
- Во всех ситуациях, когда отдельные исследования неоднородны по результатам, необходимо выявлять причины этих различий.



Поиск исследований для анализа: Гетерогенность



Казанский Государственный
Медицинский Университет

INNOPOLIS
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР

Оценка гомогенности

Существуют графические средства и статистические тесты для оценки однородности размеров эффектов в отдельных исследованиях. В данном случае могут быть полезны две формы графического представления данных:

- частотное распределение оценок эффекта в исследованиях;
- диаграмма рассеяния «размер эффекта - размер выборки».

Статистические тесты применяют для вычисления взвешенной разницы между мерой суммарного эффекта и мерой эффекта в каждом отдельном исследовании.

Результатирующая статистика обычно обозначается буквой Q , и следует распределению хи-квадрат со степенью свободы, равной числу исследований, минус 1.

Стандартный χ^2 тест $Q = \sum_{i=1}^k w_i T_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^k w_i T_i)^2}{\sum_{i=1}^k w_i}$, где Q – χ^2 распределение, w_i – вес

(величина обратная вариабельности признака в i исследовании, T_i – эффект лечения в i исследовании, k – количество исследований



Поиск исследований для анализа: Гетерогенность



Казанский Государственный
Медицинский Университет

INNOPOLIS
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР

Сложности в интерпретации результатов теста на гомогенность

- статическая мощность теста на неоднородность в большинстве случаев небольшая, в связи с небольшим количеством объединяемых исследований. Поэтому рекомендуют изменять критерии достоверности на 0.10 (90%) вместо обычных 0.05 (95%). Это обычная практика в мета-анализе.
- когда размер выборки в каждом исследовании очень большой, тест на гетерогенность отвергается даже если отличия размеров эффекта по отдельным исследованиям небольшие.
- недостатки в планировании исследования и статистические погрешности могут резко усложнить интерпретацию теста на неоднородность. Если предполагается, что все исследования имеют одни и те же недостатки и что результаты исследований с отрицательным и или «нулевым» результатом публикуются значительно реже, то эффект может быть более сильным.



Поиск исследований для анализа: Методы



Казанский Государственный
Медицинский Университет

INNOPOLIS
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР

Метод Ментела-Хензела

В этом методе каждое исследование - это отдельный слой (страта). Данные из соответствующих исследований должны быть представлены в виде таблицы «2x2». Оценка суммарного отношения шансов по этому методу включает следующие этапы:

- оценку вариации отношения шансов для каждого отдельного исследования;
- вычисление весов для каждого исследования по формуле «1/вариацию»;
- вычисление произведения веса на отношение шансов для каждого отдельного исследования;
- вычисление суммы весов;
- вычисление суммы произведений весов на отношение шансов;
- оценку суммарного отношения шансов путем деления суммы произведений на сумму весов;
- оценку вариации суммарного отношения шансов и 95% доверительных интервалов.



Поиск исследований для анализа: Методы



Казанский Государственный
Медицинский Университет

INNOPOLIS
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР

Метод Пето

Используют для исследований, где эффект представлен в виде относительных коэффициентов.

Этапы:

- вычисление ожидаемого числа событий в экспонированной группе каждого исследования;
- вычисление разностей между наблюдаемым и ожидаемым числом событий в каждом исследовании;
- оценка вариации: наблюдаемое минус ожидаемое число событий в каждом исследовании;
- вычисление суммы разностей для всех исследований;
- вычисление суммы вариаций;
- оценка натурального логарифма суммарного отношения шансов путем деления суммы разностей на сумму вариаций;
- оценка суммарного отношения шансов путем возведения e в степень натурального логарифма;
- оценка 95% доверительного интервала.



Поиск исследований для анализа: Методы



Казанский Государственный
Медицинский Университет

INNOPOLIS
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР

Методы, основанные на общей вариации

Для мер различия существует общий метод, основанный на вариации.

$$RDs = 3(W_j \times RD_j) / 3 W_j, \text{ где } W_j = 1/\text{variance}.$$

95% доверительный интервал вычисляется по формуле:

95% доверительный интервал

$$CI = RDs + 1,96 \times \sum \text{variances}.$$

Общий метод, основанный на вариации, может быть применим и в тех случаях, когда эффект представлен в виде относительных коэффициентов.

Общий метод, основанный на вариации, с использованием доверительных интервалов используется в тех случаях, когда эффект представлен в виде относительных коэффициентов и требует информации об относительном риске и его 95% доверительном интервале:

$$\ln RRs = 2(W_j \times \ln R_j) / 3 W_j, \text{ где } W_j = 1/\text{variance } RR_j.$$

Относительные риски для отдельных исследований могут быть отношениями шансов или относительными рисками.

Поиск исследований для анализа: Методы



Казанский Государственный
Медицинский Университет

INNOPOLIS
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР

Методы Тер-Симоняна и Лейрда

Необходимо подчеркнуть: хотя метод часто применяют в случае гетерогенности результатов отдельных исследований, выбор не вполне корректен в отношении систематической ошибки, неконтролируемого влияния мешающих факторов и любых других причин различия в размерах эффекта.

Этапы получения суммарного отношения шансов:

- вычислить натуральный логарифм отношения шансов для каждого исследования;
- вычислить вариацию внутри исследований (W_j) для каждого исследования и вариацию между исследованиями (D);

- вычислить весовой фактор (W_j) для каждого исследования:

$$W_j = 1 / [D + (1/W_j)];$$

- вычислить 95% доверительный интервал.

Поиск исследований для анализа: Проблемы



Казанский Государственный
Медицинский Университет

INNOPOLIS
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР

Проблемы, которые могут возникать при проведении мета-анализа

- Размеры эффектов полностью гетерогенны.
- Выявление в ходе оценки несколько выпадающих значений.
- В некоторых исследованиях может не быть контрольной группы.
- Может не быть оценки эффекта, только β -значение или F -статистика.
- Отсутствие информации о стандартном отклонении или вариации.
- Множество измерений внутри каждого исследования. Определение ограничений исследования. Важно знать ограничения исследования и определить области, подходящие для дальнейших исследований.

Поиск исследований для анализа: Проблемы



Казанский Государственный
Медицинский Университет

INNOPOLIS
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР

Наиболее общие ограничения:

- неадекватная информация о потенциальных мешающих факторах;
- отсутствие точной информации об экспозиции;
- доступность подходящей популяции для сравнения;
- отсутствие информации о взаимодействии экспозиции и болезни на индивидуальном уровне в экологических исследованиях, отсутствие точного знания о биологическом механизме болезни, возможность систематической ошибки - формирование группы;
- экспозиции без случайного отбора, различный процент отзыва респондентов в исследованиях случай-контроль, неверная классификация. Ограничения по изучению временных взаимосвязей в поперечных исследованиях. Потери при прослеживании в продольных исследованиях.



Поиск исследований для анализа: Расчеты



Формулы расчета для таблицы «2×2»:

	D+	D-
F+	a	b
F-	c	d

Отношение шансов: $OR = ad/bc$

95% доверительный интервал отношения шансов: $CI_{OR}^{95\%} = e^{[\ln(OR) \pm 1,96 \times \sqrt{SD}]}$, $e \approx 2,718282$

Стандартное отклонение отношения шансов: $SD = 1/a + 1/b + 1/c + 1/d$

Чтобы избежать деления на ноль, при расчете стандартного отклонения принято добавлять 0,5 к каждому из значений четырехпольной таблицы до вычисления отношения шансов (или их логарифмов).

INNOPOLIS
UNIVERSITY

● ОПОРНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР



Казанский Государственный
Медицинский Университет

Спасибо
за внимание