

Analiza bivariată. Compararea mediilor în studiile terapeutice cu grup martor

Cum facem când trebuie să analizăm rezultatele unui studiu terapeutic cu grup martor (fie el randomizat sau nu)?

Practic, vom avea trei variabile pe care le vom așeza pe mai multe coloane, numărul lor depinzând de programul ales. Mai departe vom da exemplul în InStat.

Să presupunem că efectuăm un studiu terapeutic pe 20 de pacienți cu astm bronșic și vrem să vedem dacă efectul unui presupus bronhodilatator este mai mare decât efectul placebo. Pentru acest lucru, vom administra la 10 pacienți bronhodilatatorul, iar la 10 pacienți placebo. Baza de date este cea din Tabelul 1.

Bronho0	Placebo0	Bronho1	Placebo1	Δ Bronho	Δ Placebo
1,6	1,6	1,8	1,6	0,2	0
1,4	1,9	1,6	2,0	0,2	0,1
2,2	1,8	2,4	1,9	0,2	0,1
1,4	1,9	1,9	1,9	0,5	0
2,0	1,6	2,3	1,7	0,3	0,1
1,4	1,6	1,6	1,6	0,2	0
1,8	2,1	2,0	2,3	0,2	0,2
1,4	1,9	1,9	2,0	0,5	0,1
1,9	1,3	2,2	1,3	0,3	0
1,4	1,8	1,6	1,9	0,2	0,1

Tabelul 1. Baza de date cu VEMS (în litri) aparținând pacienților cuprinși în studiul terapeutic.

În prima coloană avem VEMS inițial la pacienții din grupul terapeutic, în coloana 2 avem VEMS inițial la pacienții din grupul placebo, în coloana 3 avem VEMS după inhalație la pacienții din grupul terapeutic, iar în coloana 4 avem VEMS după inhalație la pacienții din grupul placebo. Pentru comparația bronhodilatator-placebo trebuie să mai adăugăm o variabilă, care va cuantifica efectul bronhodilatatorului/placebo, și pe care programul statistic o va calcula, la fiecare pacient, ca fiind diferența dintre VEMS înainte de inhalație și VEMS după inhalație, la grupul tratament (coloana 5) și grupul placebo (coloana 6). În final, noi vom testa de fapt diferența dintre aceste două ultime coloane (Figura 1).

	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F
Col. title	bronho0	placebo0	bronho1	placebo1	dif bronho	dif placebo
Mean	1.65	1.75	1.93	1.82	0.28	0.07
Standard deviation (SD)	0.3028	0.2273	0.2946	0.2781	0.1229	0.06749
Sample size (N)	10	10	10	10	10	10
Std. error of mean(SEM)	0.09574	0.07188	0.09315	0.08794	0.03887	0.02134
Lower 95% conf. limit	1.433	1.587	1.719	1.621	0.1921	0.02172
Upper 95% conf. limit	1.867	1.913	2.141	2.019	0.3679	0.1183
Minimum	1.400	1.300	1.600	1.300	0.2000	0.000
Median (50th percentile)	1.500	1.800	1.900	1.900	0.2000	0.1000
Maximum	2.200	2.100	2.400	2.300	0.5000	0.2000
Normality test KS	0.2955	0.1870	0.1687	0.2132	0.3424	0.2716
Normality test P value	0,0135	>0.10	>0.10	>0.10	0,0015	0,0351
Passed normality test?	No	Yes	Yes	Yes	No	No

Figura 1. Statistică descriptivă și testele de normalitate pentru datele din Tabelul 1.

Pacienții din grupul terapeutic au avut un VEMS mediu de 1,65 litri înainte de inhalatie (coloana 1) și 1,93 după inhalatie (coloana 3), bronhodilatatorul îmbunătățind media VEMS cu 0,28 litri (coloana 5), iar cei din grupul placebo au avut un VEMS mediu de 1,75 litri înainte (coloana 2) și 1,82 după inhalatie (coloana 4), placebo îmbunătățind, în medie, VEMS cu 0,07 litri.

Mai vedem că există o diferență importantă între deviațiile standard (SD) din ultimele coloane (0,12, respectiv 0,06). De asemenea, datele din ultimele coloane nu au trecut testul de normalitate Kolmogorov-Smirnov, ceea ce arată că nu au o distribuție Gaussiană (din acest motiv trebuie să aplicăm teste statistice neparametrice, dar cum suntem la capitolul teste parametrice, ne imaginăm că datele au trecut testul de normalitate).

Următorul pas în InStat este prezentat în Figura 2, unde vom selecta test neîmperecheat (cele două grupuri, tratament și placebo, sunt independente); subliniez încă o dată faptul că, în lipsa unei distribuții Gaussiene, ar trebui să aplicăm un test neparametric, însă cum suntem la capitolul teste parametrice, vom bifa „distribuție Gaussiană cu SD inegale” și, ca de obicei, „p bidirecțional”. Rezultatele finale sunt cele din Figura 3.

Selected: E&F

Select other columns

1. Is each value paired (matched) with the value next to it?

No. Perform unpaired test.

Yes. Perform paired test.

2. Assume values are sampled from Gaussian distributions?

No. Perform nonparametric test.

Yes. Also assume the populations have equal SDs.

Yes, but assume the populations may have different SDs.

3. One- vs two-tail P value

One-tail P value.

Two-tail P value. Recommended.

Based on your answers above, InStat will perform this test:
Unpaired t test, Welch corrected

Figura 2.

Unpaired t test with Welch correction

Do the means of *dif bronho* and *dif placebo* differ significantly?

P value

The two-tailed P value is 0.0004, considered extremely significant.

Welch correction applied. This test does not assume equal variances.

95% confidence interval

Mean difference = -0.2100 (Mean of dif placebo minus mean of dif bronho)

The 95% confidence interval of the difference: -0.3058 to -0.1142

Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?

The t test assumes that the data are sampled from populations that follow

Gaussian distributions. This assumption is tested using the method

Kolmogorov and Smirnov:

Group	KS	P Value	Passed normality test?
dif bronho	0.3424	0.0015	No
dif placebo	0.2716	0.0351	No

At least one column failed the normality test with $P < 0.05$.

Consider using a nonparametric test or transforming the data

(i.e. converting to logarithms or reciprocals).

Figura 3.

Se vede că diferența dintre efectele bronhodilatatorului și placebo este, în medie, de 0,21 litri, semnificativă statistic ($p=0,0004$, interval de încredere care nu cuprinde valoarea 0).

Soft-ul ne mai atrage o dată atenția că datele nu au o distribuție Gaussiană, recomandând fie utilizarea unui test neparametric, fie transformarea datelor pentru a obține o distribuție Gaussiană, iar acest lucru se poate obține uneori printr-o operație matematică simplă, cum ar fi logaritmul, reciproca ($1/\text{valoarea}$), sau rădăcina pătrată.