ОСОБЕННОСТИ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Нессонова М. Н.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Спецификой доклинических испытаний, как и целого ряда экспериментальных исследований в фармации, является работа с небольшим количеством экспериментальных образцов (лабораторных животных, опытных образцов действующего вещества и т.п.). Методы статистической обработки результатов подобных экспериментов должны выбираться с учётом их особенностей, основной из которых является малый объём анализируемой выборки. В отчётах о результатах испытаний описательная статистика количественных показателей обычно представляется в виде $\bar{x} \pm m$, где $\bar{x}$ – выборочное среднее, $m = \sigma/\sqrt{n}$ – стандартная ошибка среднего, σ – стандартное отклонение, n – объём выборки. Подобное представление подразумевает нормальный закон распределения исследуемых показателей, что на практике выполняется далеко не всегда и, более того, в условиях малой выборки не может быть доказано или опровергнуто. Поэтому исследователь, как правило, работает в рамках этого **предположения**, не имея достаточной информации для его подтверждения. В силу предположения о нормальности для статистического обоснования выводов (в том числе для проверки значимости различий значений исследуемых показателей в сравниваемых группах), как правило, используются параметрические критерии, статистики которых вычисляются с использованием оценок параметров распределения $\bar{x}$ и $\hat{\sigma}$. Очевидно, что малый объём выборки создаёт огромный риск получить несостоятельные и/или смещённые оценки параметров распределения. С целью избежать подобных погрешностей в стандартные формулы для точечных оценок максимального правдоподобия для среднего и стандартного отклонения генеральной совокупности необходимо вносить определённые корректировки.

Для среднего при объёме выборки $n \le 10$ вместо оценки максимального правдоподобия $\bar{x} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} x_i$ рекомендуется использовать формулу $\bar{x} = \sum_{i=1}^{n}\left(x_i \Big/ d_i \sum_{i=1}^{n}(1/d_i)\right)$, где $d_i = \sum_{j=1}^{n}(x_j - x_i)^2$ [1]. Не уступает по эффективности этой оценке и порядковая оценка среднего по Диксону [2], которая вычисляется как среднее арифметическое из всех наблюдений кроме двух крайних (минимального и максимального значений). Данный подход кроме того позволяет исключить влияние выбросов на результат вычислений. Если выборочное распределение существенно отклоняется от нормальности, а также в случаях засоренности выборки аномальными наблюдениями, для среднего рекомендуется применять робастную оценку Ходжеса–Лемана [3]. Последняя является медианой ряда из $n(n+1)/2$ средних вида $z_{ij} = (x_i + x_j)/2$ (средние Уолша). Следует отметить, что оценка среднего с помощью медианы исходного выборочного ряда при небольшом количестве наблюдений менее эффективна, чем оценка максимального правдоподобия, и поэтому нежелательна. Чтобы эффективность медианы как оценки среднего была сопоставима с его оценкой максимального правдоподобия, необходим в $\pi/2 \approx 1{,}57$ раза бóльший объём выборки.

Известно, что несмещённая оценка дисперсии при размере выборки $n < 30$ вычисляется по формуле $\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2$. Однако, оценка $\hat{\sigma} = \sqrt{\hat{\sigma}^2}$ является смещённой. Для получения несмещённой оценки стандартного отклонения можно использовать формулу $\hat{\sigma} = \sqrt{\hat{\sigma}^2}/\lambda$, в которой коэффициент λ вычисляется с использованием гамма-функции: $\lambda = \sqrt{(n-1)/2} \cdot \Gamma((n-1)/2)/\Gamma(n/2)$. Его значения в случае объёма выборки $n > 30$ могут быть аппроксимированы соотношением $\lambda \approx 1 - 2/(8n+1)$, а для малых выборок найдены в специальных статистических таблицах [4]. При малых объёмах выборок аналогичной эффективностью обладает оценка стандартного отклонения по выборочному размаху: $\hat{\sigma} = (x_{\max} - x_{\min})/d_n$, где d_n – коэффициент, зависящий от объёма выборки, значения которого приведены в специальных таблицах [4]. Также для выборок объёмом $n \le 20$ применима оценка по среднему абсолютному отклонению $\hat{\sigma} = \frac{1}{nc}\sum_{i=1}^{n}|x_i - \bar{x}|$, где $c = \sqrt{2/\pi(1+1/n)}$ [5]. Одинаково эффективными при $n \le 10$ для стандартного отклонения будут оценка Джини [6]: $\hat{\sigma} = \frac{1}{n(n-1)}\sum_{i,j=1}^{n}|x_i - x_j|$ или оценка Даутона [7]: $\hat{\sigma} = \frac{1{,}77245}{n(n-1)}\sum_{i=1}^{n}(2i - n - 1)x_i$. Также для стандартного отклонения может быть использована оценка Диксона по сумме подразмахов [2]: $\hat{\sigma} = k_n \sum_{i=1}^{n}\omega_i$, где ω_i – i-й подразмах выборки ($\omega_i = x_{n+1-i} - x_i$), k_n – табличный коэффициент.

Аналогичные поправки на малые размеры выборок необходимо использовать не только для вычислительных формул описательных статистик, но и для критериальных статистик методов межгруппового сравнения средних.

Очевидно, статистические выводы, сделанные на основании выборок малого объёма, должны подтверждаться и корректироваться с учётом последующих испытаний и экспериментов. Однако, для обеспечения их надёжности даже на первоначальном этапе исследования необходимо применение корректных методов статистического анализа, что позволит сэкономить финансовые ресурсы, избежать ложных заключений и в итоге сохранить жизнь и здоровье пациентов-потребителей лекарственных средств.

Источники:

1. Вульфович Б.А. Оценивание параметров малой выборки. – Деп. во ВНИЭРХ 22.10.91, № 1180-рх9.

2. Dixon W.J. Estimation of the mean and standard deviation of a normal population // AMS. V. 28. P. 806-809.

3. Walsh J.E. Some significance tests for the median which are valid under very general conditions // AMS. 1949. V. 20. P. 64-91.

4. Келли Т.Л. Статистические таблицы / Пер. с. англ. – М.: ВЦ АН СССР, 1966.

5. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2012.

6. Дэйвид Г. Порядковые статистики / Пер. с. англ. – М.: Наука, 1979.

7. Dawton F. Linear estimates with polynomial coefficients // Biometrika. 1966. V. 53. P. 129-141.