CHƯƠNG TRÌNH ĐÀO TẠO PHƯƠNG PHÁP
NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y HỌC

THỐNG KÊ CƠ BẢN

GS.TS. Hoàng Văn Minh
Hiệu trưởng Trường Đại học Y tế công cộng
Viện trưởng Viện Khoa học Sức khỏe, Bệnh viện Bạch Mai

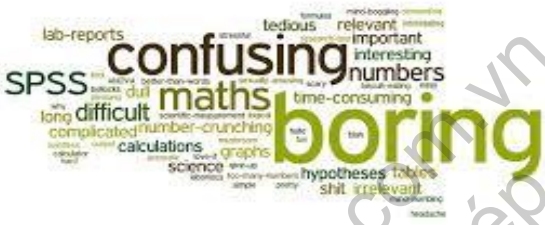
Tài liệu tham khảo được cung cấp bởi báo cáo viên khi yêu cầu.
Bài báo cáo được chuẩn bị với hỗ trợ của Novartis

VN2106216822

medhub.novartis.com.vn
Không được sao chép

Thống kê?

Statistics?



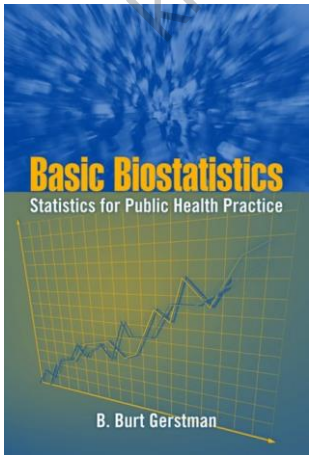
medhub.novartis.com.vn
không được sao chép

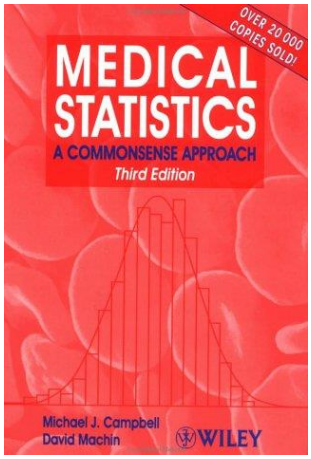
STATISTICS

MEAN NEVER HAVING TO SAY YOU ARE CERTAIN!

Thống kê

Phân môn toán học có nhiệm vụ thu thập, phân tích, phiên giải và trình bày SỐ LIỆU





medhub.novartis.com.vn
không được sao chép

Quần thể và mẫu

Quần thể

Toàn bộ các cá thể mà chúng ta đang quan tâm

Mẫu

Là 1 phần của quần thể, bao gồm những cá thể mà chúng ta sẽ nghiên cứu (thường là đại diện cho quần thể)

medhub.novartis.com.vn
không được sao chép

Thống kê mô tả- suy luận

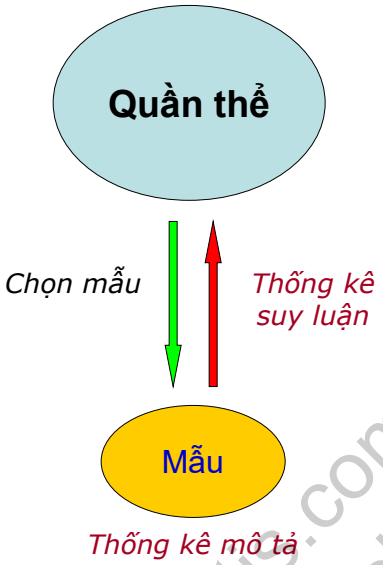
Thống kê mô tả (Descriptive statistics):

Mô tả các đặc điểm của mẫu

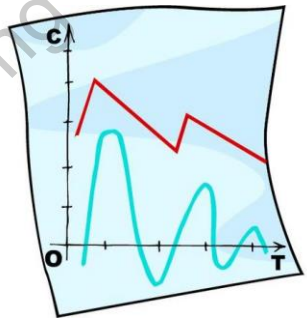
Thống kê suy luận (Inferential statistics):

Suy luận từ đặc điểm của mẫu ra đặc điểm của quần thể

Thống kê



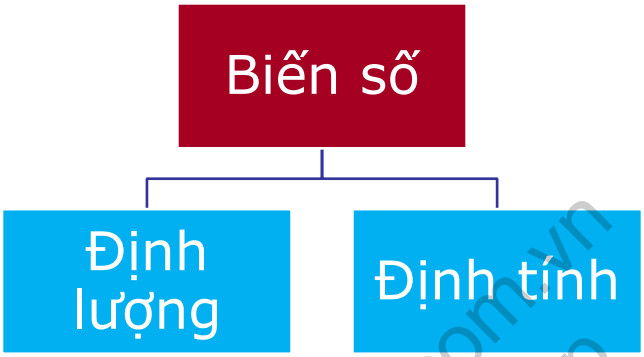
medhub.novartis.com.vn
không được sao chép



Số liệu là đối tượng chính của thống kê

Biến số# Hằng số

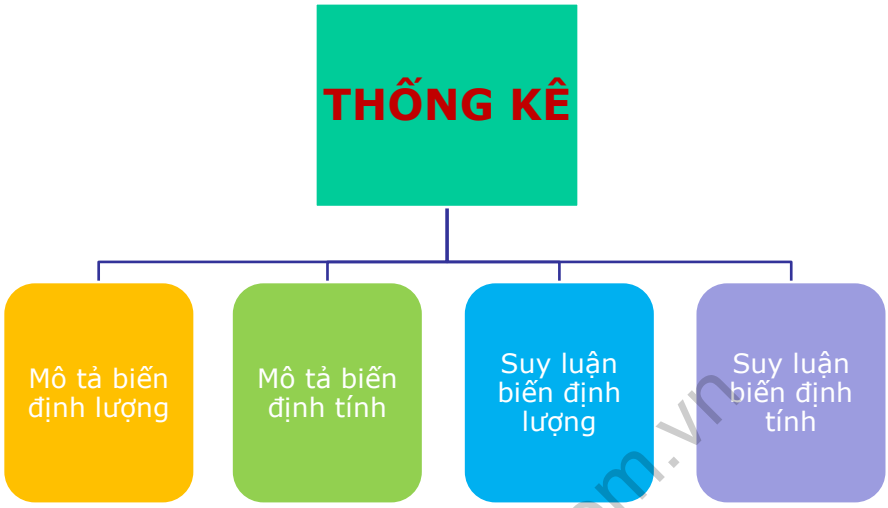
Biến số# Hằng số



medhub.novartis.com.vn
Không được sao chép

Số liệu ?

- Tuổi,
- Giới (Nam/Nữ)
- Trình độ học vấn
- Nơi sinh sống
- Huyết áp tối đa (mmHg)
- Đường máu (mmol/l)
- Có bệnh kèm theo (1/0)

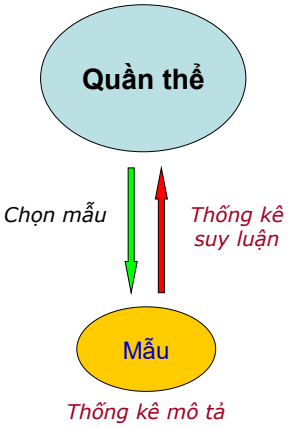


medhub.novartis.com.vn
không được sao chép

Thống kê mô tả

1. Biến định lượng
   - *mean*
   - *sd*
   - *median*
   - *min-max (range)*

2. Biến định tính
   - *n (count)*
   - *%*



PARADIGM-HF: Nghiên cứu đa dạng về mặt địa lý

Tổng kết về các đặc điểm ban đầu

Đặc điểm*	Sacubitril/Valsartan (n=4,187)	Enalapril (n=4,212)
Tuổi, năm	63.8 ± 11.5	63.8 ± 11.3
Phụ nữ, n (%)	879 (21.0)	953 (22.6)
Khu vực, n (%)		
Bắc Mỹ	310 (7.4)	292 (6.9)
Mỹ La tinh	713 (17.0)	720 (17.1)
Tây Âu và nơi khác‡	1026 (24.5)	1025 (24.3)
Trung Âu	1393 (33.3)	1433 (34.0)
Châu Á Thái Bình Dương	745 (17.8)	742 (17.6)
Bệnh cơ tim thiếu máu, n (%)	2,506 (59.9)	2,530 (60.1)
Phân suất tống máu thất trái, %	29.6 ± 6.1	29.4 ± 6.3
Phân độ NYHA, n (%)		
II	2,998 (71.6)	2,921 (69.3)
III	969 (23.1)	1,049 (24.9)
Huyết áp tâm thu, mmHg	122 ± 15	121 ± 15
Nhịp tim, nhịp/phút	72 ± 12	73 ± 12
NT-proBNP, pg/mL (IQR)	1,631 (885–3,154)	1,594 (886–3,305)
BNP, pg/mL (IQR)	255 (155–474)	251 (153–465)

*BNP=B-type natriuretic peptide; IQR=interquartile range; LV=left ventricular; NT-proBNP=N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; PARADIGM-HF=Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure;

McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

15

medhub.novartis.com.vn
không được sao chép

Đặc điểm dân số

VERIFY

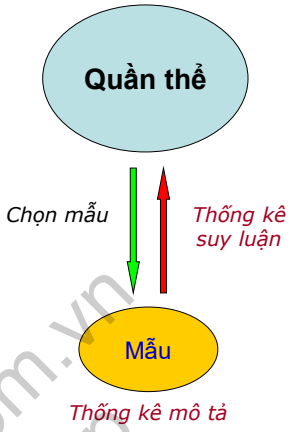
Variable	Early combination N=998	Initial monotherapy N=1003
Women	55%	51%
Age	54.1 (9.5)	54.6 (9.2)
T2DM duration, months*	3.3 (1.0–9.8)	3.4 (0.9–10.4)
HbA1c, %	6.7 (0.4)	6.7 (0.5)
FPG (mmol/L)*	6.9 (6.1–7.8)	6.9 (6.2–7.9)
BMI (kg/m^2)	31.2 (4.8)	31.0 (4.7)
Weight (kg)*	85.0 (72.8–97.3)	84.0 (72.0–97.0)
Baseline eGFR (MDRD), mL/min/1.73m^2		
Normal (≥90)	43.3%	44.3%
Current smoker	15.4%	13.6%

Data is presented as mean (SD), unless specified. *Median (IQR). The baseline demographics and clinical characteristics were similar between the treatment arms.

Matthews DR et al. Lancet. 2019. doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2

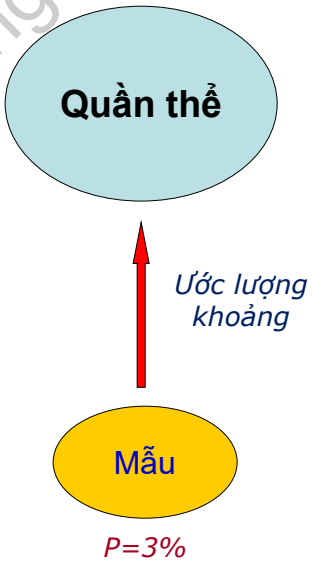
Thống kê suy luận

1. Ước lượng khoảng
   - *Ước tính giá trị của quần thể dựa trên giá trị của mẫu nghiên cứu*
   - *Nếu thực hiện n/c 100 lần thì có ít nhất 95 lần thu được kết quả nằm trong khoảng tin cậy*
2. Kiểm định giả thuyết
   - *Kiểm định xem sự khác biệt, mối liên quan nào đó mà chúng ta thấy ở trong mẫu có xảy ra trong quần thể không*



medhub.novartis.com.vn
không được sao chép

P=3%, 95%CI (2,2%-4,1%)



Ước lượng khoảng-khoảng tin cậy (confidence interval)

- Thường chọn khoảng tin cậy 95% (95%CI)
- Khi thực hiện nghiên cứu 100 lần thì it nhất 95 lần kết quả nằm trong khoảng tin cậy
- "95% tin tưởng rằng giá trị thực của quần thể nằm trong khoảng tin cậy"

medhub.novartis.com.vn
không được sao chép

Sai số chuẩn (standard errors)

95%CI= Trung bình± 1,96*sai số chuẩn

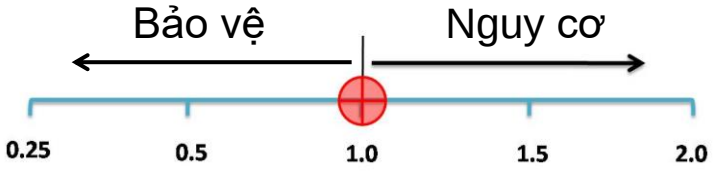
$$s.e. = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$s.e. = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

Confidence interval (%)	Multiplying factor
90	1.64
95	1.96
99	2.58
99.9	3.29

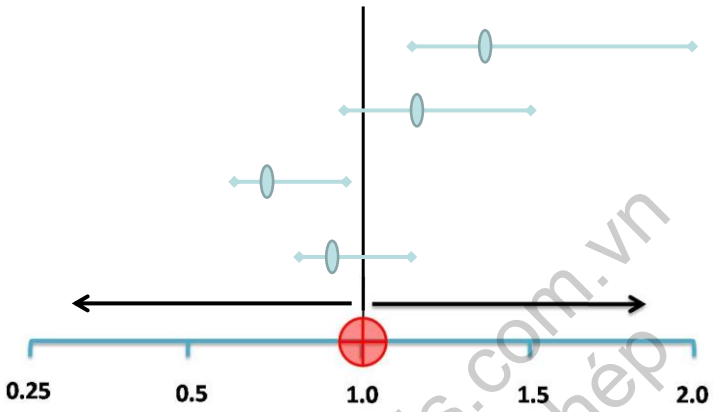
medhub.novartis.com.vn
Không được sao chép

OR RR HR



Khoảng tin cậy 95% (95%CI)

Nếu 95%CI chứa 1=> Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê



ecnub.novartis.com.vn
không được sao chép

Tóm tắt – Tiêu chí phụ

Kết quả, n %	Sac/Val (n=4,187)	Enalapril (n=4,212)	HR (95% CI)	p
Tử vong do mọi nguyên nhân, n (%)	711 (17.0)	835 (19.8)	0.84 (0.76–0.93)	<0.001
Thay đổi thang điểm KCCQ§ sau 8 tháng	–2.99 ± 0.36	–4.63 ± 0.36	1.64 (0.63–2.65)	0.001
Rung nhĩ mới xuất hiện¶, n (%)	84 (3.1)	83 (3.1)	0.97 (0.72–1.31)	0.83
Giảm chức năng thận#, n (%)	94 (2.2)	108 (2.6)	0.86 (0.65–1.13)	0.28

§Thang điểm KCCQ từ 0 đến 100 – Điểm càng cao cho thấy ít triệu chứng và giới hạn vận động do suy tim;
¶2,670 BN trong nhóm Sacubitril/Valsartan và 2,638 trong nhóm enalapril không mắc rung nhĩ vào thời điểm chia ngẫu nhiên;
#Định nghĩa là; (a) Giảm ≥50% eGFR từ lúc chia ngẫu nhiên; (b) giảm >30 mL/min/1.73 m^2 eGFR từ khi chia ngẫu nhiên hay giảm xuống giá trị <60 mL/min/1.73 m^2, hay (c) diễn tiến đến suy thận giai đoạn cuối.
CI=confidence interval; eGFR=estimated glomerular filtration rate; KCCQ=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

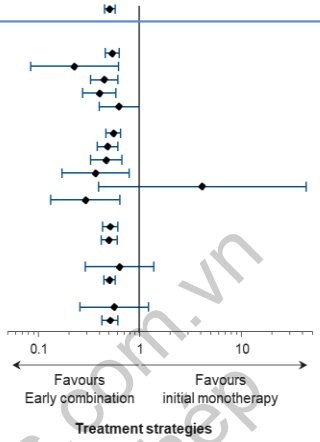
McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

24

Phân tích subgroup điều trị thất bại ban đầu

VERIFY

Subgroup	Metformin + vildagliptin n (%)	Metformin + placebo n (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P-value for heterogeneity
Overall	429 (43.6)	614 (62.1)	0.51 (0.45,0.58)	
Race				
Caucasian	273 (45.9)	374 (61.7)	0.54 (0.46,0.63)	
Black	8 (30.8)	17 (77.3)	0.23 (0.08,0.62)	
Asian	67 (36.6)	106 (57.9)	0.45 (0.33,0.62)	0.22
Native American	44 (42.7)	69 (65.7)	0.40 (0.27,0.59)	
Other	37 (48.7)	48 (65.7)	0.63 (0.40,0.99)	
Geographical region				
Europe	234 (45.3)	317 (61.2)	0.55 (0.47,0.65)	
LatAm	121 (46.4)	177 (66.3)	0.49 (0.38,0.61)	
South-East Asia	51 (41.5)	78 (60.9)	0.47 (0.33,0.67)	0.13
East Asia	10 (21.7)	20 (48.8)	0.37 (0.17,0.80)	
Australia	3 (60.0)	1 (20.0)	4.16 (0.40,43.59)	
Africa	10 (31.2)	21 (70.0)	0.29 (0.13,0.64)	
eGFR (mL/min/1.73 m²)				
<90	225 (40.2)	320 (58.1)	0.52 (0.43,0.61)	0.77
≥90	204 (48.2)	294 (67.1)	0.50 (0.42,0.60)	
eGFR (mL/min/1.73 m²)				
<60	13 (39.4)	21 (55.3)	0.64 (0.29,1.38)	
≥60	416 (43.8)	593 (62.4)	0.51 (0.45,0.58)	0.59
eGFR (mL/min/1.73 m²)				
30 – <60	13 (39.4)	21 (56.8)	0.56 (0.26,1.22)	
60 – <90	212 (40.2)	299 (58.3)	0.51 (0.43,0.61)	0.77

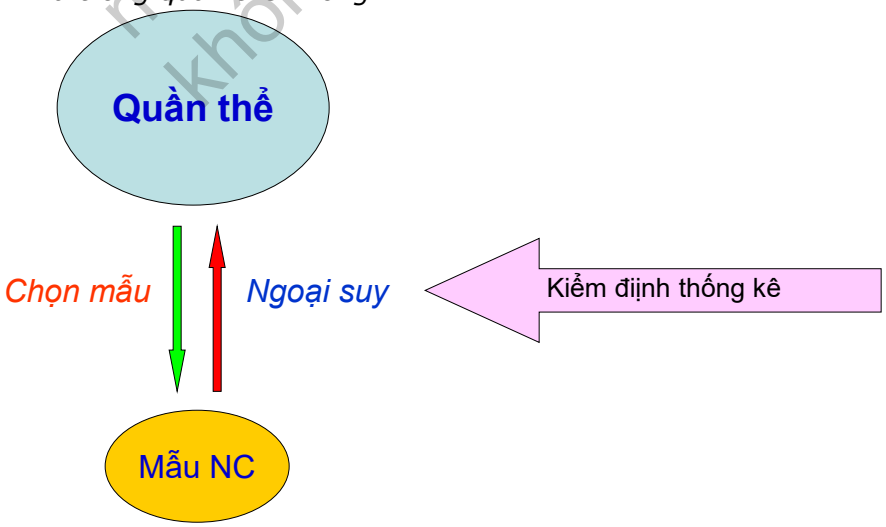


Matthews DR et al. Lancet. 2019. doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2

noiinub.novartis.com.vn
không được sao chép

Kiểm định giả thuyết

Sử dụng kiểm điinhthống kê để kiểm định xem sự khác biệt, mối liên quan nào đó mà chúng ta thấy ở trong mẫu có xảy ra trong quần thể không



Giả thuyết

- Giả thuyết Ho (Vô hiệu): Không có sự khác biệt
- Giả thuyết Ha (Của nhà nghiên cứu): Có sự khác biệt

medhub.novartis.com.vn
không được sao chép

Giả thuyết: Hiệu lực của 2 giải pháp điều trị

- Giả thuyết Ho (Vô hiệu): Không có sự khác biệt về tỷ lệ khỏi bệnh của 2 giải pháp điều trị: P1=P2
- Giả thuyết Ha (Của nhà nghiên cứu): Có sự khác biệt về tỷ lệ khỏi bệnh của 2 giải pháp điều trị : P1# P1 hoặc P1> P2

Giá trị p và bác bỏ Ho

p< 0,05

- ~~Giả thuyết Ho (Vô hiệu): Không có sự khác biệt~~
- Giả thuyết Ha (Của nhà nghiên cứu): Có sự khác biệt

medhub.novartis.com.vn
không được sao chép

Giá trị p và bác bỏ Ho

Loại bỏ sai lầm loại I

α = 0.05

p = probability

- Xác suất có được kết quả nghiên cứu của chúng ta nếu giả thuyết Ho đúng
- Nếu giả thuyết Ho đúng thì xác suất để có được kết quả nghiên cứu của chúng ta là bao nhiêu?

p<0,05 ***= Bác bỏ Ho***
= Chấp nhận Ha
= Kết quả xảy ra là chắn chắn
= Khác biệt là có ý nghĩa thống kê

TABLE 1

Relationship between Common Language and Hypothesis Testing

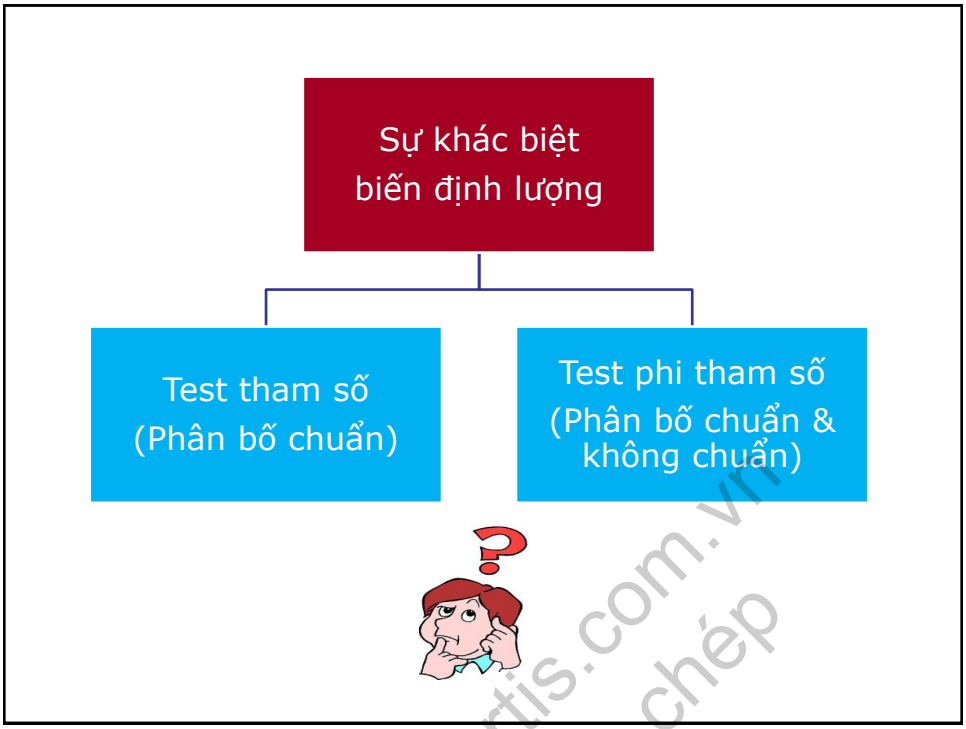
COMMON LANGUAGE	STATISTICAL STATEMENT	CONVENTIONAL TEST THRESHOLD
"Statistically significant" "Unlikely due to chance"	The null hypothesis was rejected.	$P < 0.05$
"Not significant" "Due to chance"	The null hypothesis could not be rejected.	$P > 0.05$

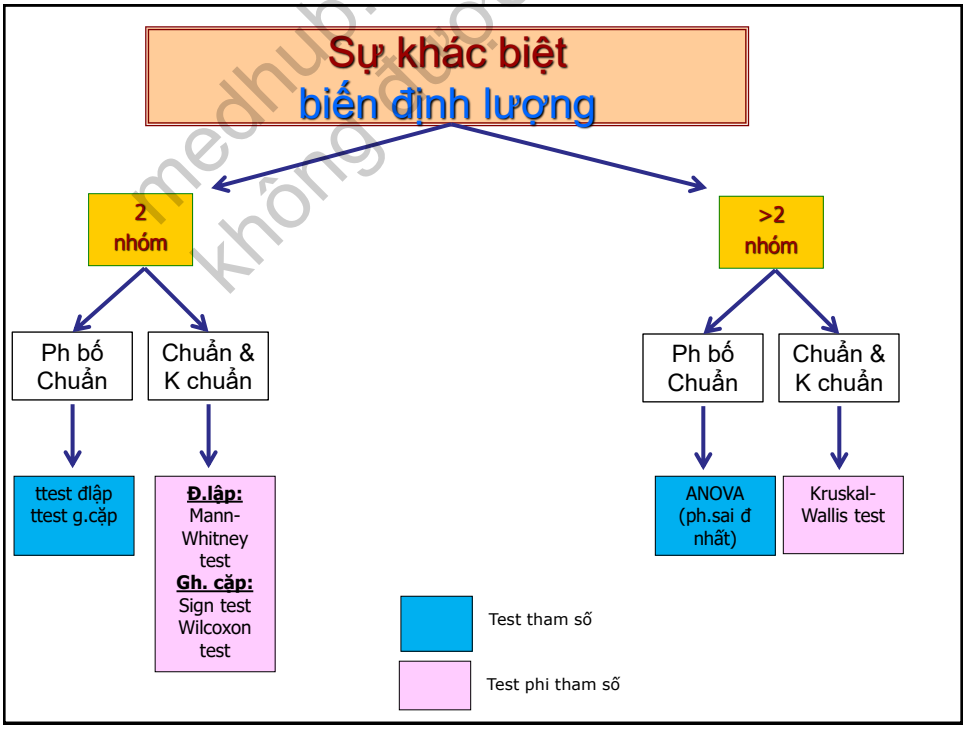
medhub.novartis.com.vn
không được sao chép

KIỂM ĐỊNH GIẢ THUYẾT

Sự khác biệt

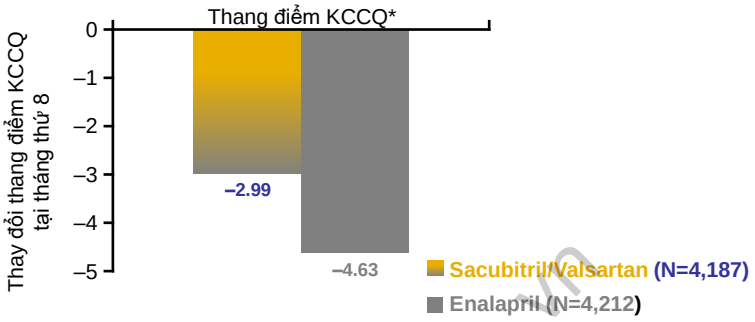
Mối liên quan





medhub.novartis.com.vn
không được sao chép

Thay đổi thang điểm KCCQ tại tháng thứ 8 so với ban đầu trong nhóm Sacubitril/Valsartan thấp hơn so với nhóm enalapril



Khác biệt giữa 2 nhóm
1.64 điểm (0.63–2.65); p=0.001

*Thang điểm KCCQ từ 0 đến 100 – Điểm càng cao cho thấy ít triệu chứng và giới hạn vận động do suy tim; KCCQ=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

35

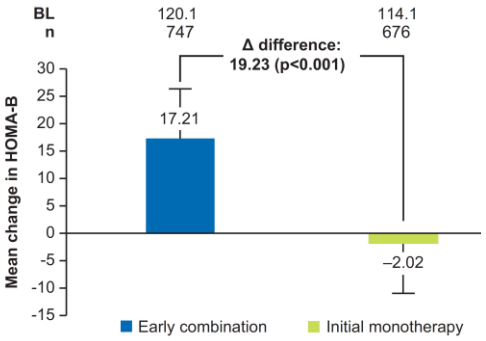
medhub.novartis.com.vn
không được sao chép

Phối hợp sớm Vildagliptin + Metformin cải thiện chức năng tế bào β ở bệnh nhân ĐTĐ Type 2

VERIFY

- **Khác biệt về chỉ số HOMA- B ở 2 nhóm sau khi kết thúc giai đoạn 1 là 19.23 (95% CI: 8.42 – 30.03; p < 0.001).**
- **Phối hợp thuốc sớm Vildagliptin và metformin ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 mới chẩn đoán giúp cải thiện chức năng tế bào beta so với metformin đơn trị**

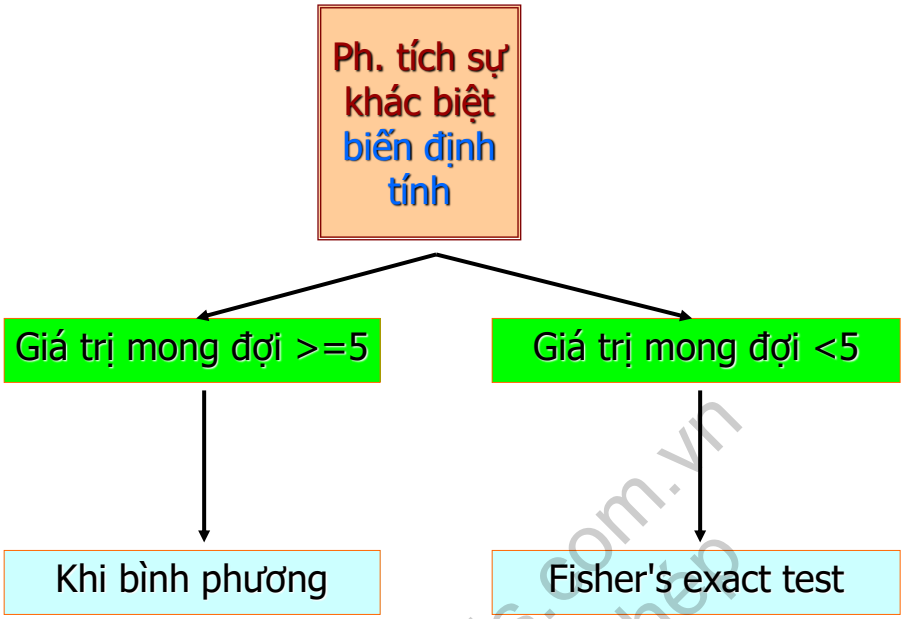
Thay đổi HOMA-B từ lúc bắt đầu đến cuối giai đoạn 1



BL, baseline; HOMA-B, homeostasis model assessment for the β-cell

Diabet. Med. 31, 1178–1184 (2014)

Poster presented at 56th Virtual Annual Meeting of European Association for the Study of Diabetes, 21−25 September, 2020



medhub.novartis.com.vn
không được sao chép

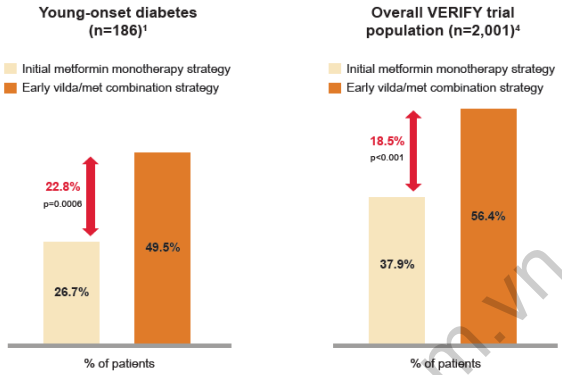
Giá trị quan sát và mong đợi

	Kết quả tốt	Kết quả không tốt	Tổng
Điều trị cũ	4	5	9
Điều trị mới	3	3	6
Tổng	7	8	15

Giá trị mong đợi = (Tổng hàng * Tổng cột) / Tổng chung

Hiệu quả phối hợp thuốc sớm trên nhóm bệnh nhân trẻ

HbA1c <7% at 5-years†



Graphs adapted from references 1 and 4. Treatment failure defined as HbA1c ≥7% twice consecutively, 13 weeks apart. Young-onset group as a sub-population of overall VERIFY trial.

Diabetes Obes Metab. 2020;1–7.

medhub.novartis.com.vn
không được sao chép

Phân tích mối liên quan biến định tính

- Tỷ số chênh (OR)
- Nguy cơ tương đối (RR, HR)

OR, RR, HR

>1 ⇨ Yếu tố nguy cơ

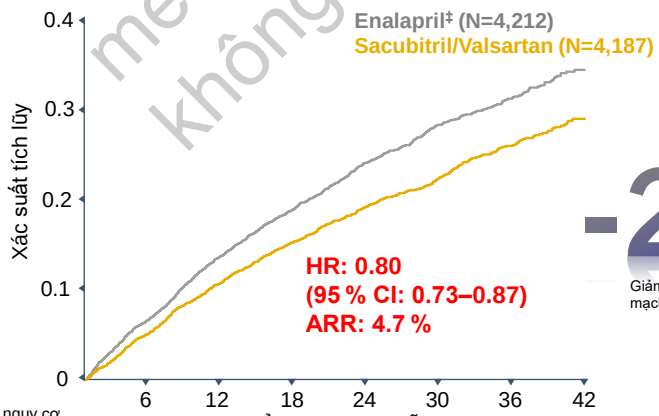
=1 ⇨ Không liên quan

<1 ⇨ Yếu tố bảo vệ

CI không chứa 1 ⇨ Có ý nghĩa thống kê

medhub.novartis.com.vn
không được sao chép

Sacubitril/Valsartan giảm nguy cơ tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim*



NNT 21§

-20%

Giảm nguy cơ tử vong tim mạch và nhập viện do suy tim

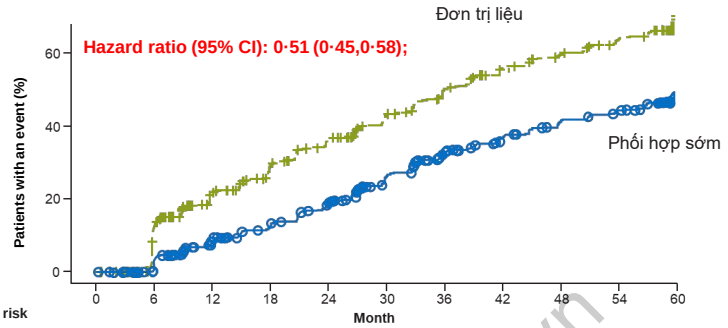
Số nguy cơ								
Sac/Val	4,187	3,922	3,663	3,018	2,257	1,544	896	249
Enalapril	4,212	3,883	3,579	2,922	2,123	1,488	853	236

*§27 tháng kể từ khi chia ngẫu nhiên (trung vị)
ARR=absolute risk reduction; CI=confidence interval; HF=heart failure; HFrEF=heart failure with reduced ejection fraction; HR=hazard ratio; NNT=number needed to treat

McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

42

Thời gian thất bại ban đầu



Patients at risk											
Phối hợp sớm	983	960	862	815	752	671	597	551	509	478	187
Đơn trị liệu	989	937	733	661	576	503	434	377	337	299	108

Matthews DR et al. Lancet. 2019. doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2

medhub.novartis.com.vn
không được sao chép