

# Dvouvýběrové testy

Farmaceutická firma vyvinula nový lék na zmírňování příznaků diabetes typu II. Dříve než vypustí tento produkt na trh, je třeba otestovat, zda je lék účinný a, v kladném případě, zda je účinnější než léky již dostupné na trhu.

## ÚLOHA A)

Hlavním ukazatelem okamžitého stavu během léčení onemocnění diabetem je stanovení koncentrace glukózy v krvi. To se provádí vždy po probuzení hospitalizovaného pacienta na lačno. Normální stav zdravého člověka, při které můžeme cukrovku vyloučit, je do  $5,6 \text{ mmol/l}$ , hodnoty  $5,6 - 6,99 \text{ mmol/l}$  indikují zvýšené riziko diabetu (je třeba provést přesnější test) a od  $7 \text{ mmol/l}$  je bezpečné diagnostikována diabetes. Farmaceutická vývojová laboratoř předložila ke klinickým zkouškám nový preparát, o němž prohlašuje, že u diabetu II. typu upraví takto stanovenou hodnotu glukózy po aplikaci léčiva nejdéle za dva týdny na úroveň prokazatelně nižší. Náhodně vybraní pacienti s diagnostikovanou diabetes byli vyšetřeni před a po dvoutýdenní době léčení tímto přípravkem. V souboru *dvouvyberove\_testyA.csv* jsou obsaženy koncentrace glukózy v krvi (v  $\text{mmol/l}$ ) u pacientů trpících diabetes před a po léčení. Rozhodněte, zda lze tento výsledek léčby spolehlivě potvrdit na hladině významnosti 95%.

## Úloha B)

Jiným důležitým ukazatelem stavu pacienta trpícího diabetem je úroveň glykovaného hemoglobinu. Ta určuje úspěšnost léčby v delším časovém horizontu. U zdravého člověka se hladina glykovaného hemoglobinu pohybuje v rozmezí 2,8 – 4%, u diabetiků se hodnota do 4,5% hodnotí jako vynikající kompenzace a hladina do 6% přijatelná. Diabetologické oddělení hledá odpověď otázku, zda je nový preparát lepší než ten běžně užívaný, metodou dvojitého slepého pokusu. Rizikovní pacienti jsou rozděleni náhodně do dvou skupin, přičemž jedné je podáváno nové léčivo a druhá je léčena tradiční metodou používanou na oddělení. Po zvoleném časovém úseku se léčba skupin vymění a nové léčivo je tedy podáváno druhé skupině. Tím se vyloučí individuální vliv rozdělení pacientů do obou skupin. Jestliže test průměrné hodnoty ukazatele v obou případech spolehlivě prokazuje lepší výsledky, pak tento způsob léčby zavedeme do praxe. Hodnoty výběrových veličin uvádíme v souboru *dvouvyberove\_testyB.csv*. Rozhodněte, zda se bude nová léčba používat.

## Řešení - teorie

### Párový test

Předpokládejme, že máme dvojice pozorování  $(X_i, Y_i)$ ,  $i = 1, \dots, n$ , které pochází z dvourozměrného normálního rozdělení se střední hodnotou  $(\mu_1, \mu_2)$ . Chceme nyní otestovat, zda střední hodnoty  $\mu_1$  a  $\mu_2$  jsou stejné, popřípadě, zda je jedna z nich větší než druhá (a o kolik). Definujme veličiny  $Z_i = X_i - Y_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ . Tyto veličiny jsou stejně rozdělené normální veličiny se střední hodnotou  $\mu = \mu_1 - \mu_2$  a neznámým rozptylem. Úloha testování shody středních hodnot (respektive velikosti rozdílu  $\mu = \mu_0$ ) se nám potom redukuje na na jednovýběrový test o střední hodnotě,

který již byl popsán v jedné z předchozích kapitol. Vzhledem k tomu, že neznáme skutečný rozptyl veličin  $Z_i$ , bude se jednat o **jednovýběrový  $t$ -test o střední hodnotě**.

Připomeňme testovou statistiku

$$R = \frac{\bar{Z} - \mu_0}{s} \sqrt{n},$$

která má za platnosti hypotézy  $H_0 : \mu = \mu_0$  Studentovo  $t$ -rozdělení o  $n - 1$  stupních volnosti.

**Poznámka:** Místo předpokladu, že veličiny  $X_i$  a  $Y_i$  pochází z dvourozměrného normálního rozdělení, postačí i předpoklad, že rozdíly  $Z_i$  jsou normálně rozdělené.

V úloze **A**) budeme testovat, zda rozdíly koncentrace glukózy jsou u jednotlivých pacientů kladné, tj. zda koncentrace před léčbou je vyšší než po léčbě. Vzhledem k tomu, že bychom tuto hypotézu rádi potvrdili, zahrneme ji do alternativní hypotézy  $H_1$ . Formulace úlohy je tedy

$$\begin{aligned} H_0 : & \quad \mu = 0 \\ H_1 : & \quad \mu > 0. \end{aligned}$$

V případě, že bude  $R > t_{0,95}(n - 1)$  zamítáme hypotézu o tom, že koncentrace se nezmění ve prospěch hypotézy, že se sníží. Statisticky spolehlivě na hladině 5% budeme moci prohlásit tvrzení farmaceutické firmy za spolehlivé.

## Dvouvýběrový test

Uvažujme nyní dva nezávislé výběry  $X_1, \dots, X_n$  a  $Y_1, \dots, Y_m$ . První výběr pochází z rozdělení  $\mathcal{N}(\mu_1, \sigma_1^2)$  a druhý z rozdělení  $\mathcal{N}(\mu_2, \sigma_2^2)$ . Nyní chceme testovat, zda se střední hodnoty obou výběrů shodují či nikoliv. Neboli nulovou hypotézu  $H_0 : \mu_1 = \mu_2$  oproti některé ze standardních alternativ. Předpokládejme, že, jak je ostatně v praxi běžné, rozptyly  $\sigma_1^2$  a  $\sigma_2^2$  neznáme. Potom má testovací statistika tvar

$$R = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{\frac{S_1^2}{n} + \frac{S_2^2}{m}}}$$

a za platnosti  $H_0$  má Studentovo  $t$ -rozdělení o  $l$  stupních volnosti, kde

$$l = \frac{\left(\frac{S_1^2}{n} + \frac{S_2^2}{m}\right)^2}{\frac{1}{n-1} \frac{S_1^4}{n^2} + \frac{1}{m-1} \frac{S_2^4}{m^2}}.$$

V **úloze B**) provedeme dva dvouvýběrové testy. V prvním případě dostávala nový lék skupina **I** a skupina **II** užívala tradiční lék. Tomuto případu odpovídají první dva sloupce v datovém souboru. Nulová a alternativní hypotéza jsou potom formulovány následovně

$$\begin{aligned} H_0 : & \quad \mu_1 = \mu_2 \\ H_1 : & \quad \mu_1 < \mu_2. \end{aligned}$$

V druhém pokusu byl skupině **I** (týchž pacientů jako v prvním pokusu) podáván tradiční lék a naopak skupina **II** užívala nový testovaný preparát. Hypotézy pak stanovíme následovně

$$\begin{aligned} H_0 : & \quad \mu_1 = \mu_2 \\ H_1 : & \quad \mu_1 > \mu_2. \end{aligned}$$

Pokud v obou testech zamítneme hypotézu  $H_0$  doporučíme zavedení nového preparátu do praxe.