

Шановні читачі! У рубриці „Методологія наукових досліджень” редакція публікує матеріали, що пов’язані з найважливішими аспектами наукової діяльності: організаційно-методичним забезпеченням наукових видань, загальним принципам статистичного, біометричного і математичного супроводження досліджень, а також оригінальними методичними підходами вітчизняних і зарубіжних морфологів. У цьому випуску редакція продовжує розглядати питання, які пов’язані з методологією підготовки матеріалів для публікації результатів дослідження у наукових журналах. Редакція такж вважає, що досвід зарубіжних наукових бібліотек у сфері публікацій відкритого доступу сьогодні набуває особливої актуальності у вітчизняній науці.

ФОРМАТ СУЧАСНОЇ ЖУРНАЛЬНОЇ ПУБЛІКАЦІЇ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.

ЧАСТИНА 3. ДИЗАЙН КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

К.П.Воробйов

(Луганська обласна клінічна лікарня)

Матеріали перекладені українською і публікуються за джерелом:

Воробьев К. П. Формат современной журнальной публикации по результатам клинического исследования. Часть 3. Дизайн клинического исследования / К. П. Воробьев // Украинский медицинский часопис. - 2008. - № 2. - С. 150-160.- http://www.umj.com.ua/archive/64/pdf/28_rus.pdf

Вступ

В перших двох частинах даної серії публікацій проведено обґрунтування ідеї про те, що інститут журнальних публікацій (ЖП) є найбільш ефективним інструментом вдосконалення методології клінічної науки (Воробйов К.П., 2007), також представлені основні міжнародні стандарти і ініціативи, які визначають формат сучасних ЖП (Воробйов К.П., 2008). Знання міжнародних стандартів представлення ЖП ще не означає наявність знань в області методології клінічних досліджень (КД). Вказані стандарти лише визначають «зовнішність ЖП», але не замінюють процес систематизованого вивчення методології КД. Так само ця серія публікацій не замінить вивчення фундаментального керівництва по клінічній епідеміології (КЕ) і біостатистиці – двох найбільш складних розділів сучасної методології КД. Який з цих розділів актуальніший для опанування майстерності КД? Відповідь на це питання пропонується у вельми вдалому зауваженні відомих фахівців з КЕ: «Деякі фахівці в принципі заперечують проти статистичної обробки даних, схильних до зсування через погано складений план дослідження, оскільки це не дає нічого, окрім помилкового враження наукоподібності роботи, не заслуговуючої на довіру» (Флетчер Р. та співавт., 1998). Тобто без правильної побудови плану КД немає сенсу говорити про яку-небудь статистику результатів КД. Саме тому основною характеристикою КД є опис його плану або структури (Грінхальх Т., 2004).

У англомовній літературі для позначення плану КД використовується слово «design», що може перекладатися як: план, задум, проект, конструкція. Тим, хто бореться за чистоту рідної мови, ми все ж рекомендуємо використовувати слово «дизайн» як більш емкісне і точне поняття, яке встановилося в науковій літературі. Дизайн КД стає ключовим поняттям в сучасній ЖП, оскільки його формулювання є не що інше як строга математична формула з використанням знаків високої диференціації з точними понятійними визначеннями. За кожним з таких складних знаків формули дизайну КД стоїть відповідний об’єкт дослідження, сторона об’єкту дослідження, що вивчається, обмеження вибраного методологічного підходу і передбачувані статистичні методи оцінки КД. Вільне володіння мовою цих формул вимагає доскональних знань КЕ і є візитною карткою методологічної зрілості клінічного дослідника. Саме з цієї причини оголошення деталізованої формули дизайну КД в ЖП і в структурованому рефераті стає стандартом публікаційної клінічної практики. У керівництві по КЕ детально описуються характеристики різних дизайнів КД (Флетчер Р. та співавт., 1998), перераховуються і характеризуються можливі типові плани КД (Грінхальх Т., 2004), пропонується певна класифікація дизайнів КД (Флетчер Р. та співавт., 1998). Всі ці маловідомі вітчизняному дослідникові джерела не можуть бути віднесені до розряду простого знання і легкого читання, тим більше для практикуючого лікаря. Розуміння

ества різних дизайнів КД рівносильно розумінню основних положень КЕ. Тому в такій ситуації найбільш актуальним є представлення основ цих знань.

Мета

Аналіз основних епідеміологічних класифікаційних ознак, які використовуються в описі типових дизайнів КД.

Джерела інформації

Слід зазначити, що змістовна інформація по темі даної публікації є предметом КЕ – маловідомої для вітчизняного дослідника нової фундаментальної клінічної науки, яка активно розвивається у всьому світі. Наскільки відомо авторові даного дослідження, в Україні відсутні фахівці, які б мали систематизовану підготовку по КЕ. Також в Україні до останнього часу не було свого керівництва по КЕ. Одним з доступних класичних керівництв по КЕ є перше російськомовне видання основ КЕ всесвітньо відомих американських епідеміологів Сьюзен і Роберта Флетчер в співавторстві з Едуардом Вагнером. Це переклад третього англomовного видання «КЕ: основи», яке виконане цілою групою відомих російських учених, що в свою чергу підкреслює значущість і складність проблем КЕ. Автори відносять книгу до категорії «введення в клінічну епідеміологію» (Флетчер Р. та співавт., 1998), що відповідає оригінальній назві цієї книги. Аналіз наочного поля КЕ на основі даного видання викладений нами в спеціальній публікації (Воробйов К.П., 2005).

Іншим доступним і якісним джерелом інформації по темі даного дослідження є підручник «Епідеміологія» (2005) відомого російського епідеміолога, директора Російського відділення Кокранівського співробітництва професора В.В. Власова. У більш ранній книзі В.В. Власова «Введення в доказову медицину» (2001) також розглядаються окремі фрагменти питань дизайну КД. Окрім цього, В.В. Власов опублікував безліч загальновідомих російськомовних робіт з окремих питань методології КД. З періодичних російськомовних видань безумовний інформаційний пріоритет в питаннях епідеміології належить «Міжнародному журналу медичної практики» (<http://www.mediasphera.ru/mjnp/mjnp-mn.htm>).

Як додаткове джерело інформації можна запропонувати міжнародні рекомендації [стандарт CONSORT – CONSolidated Standards Of Reporting Trials (Альтман Д.Г. та співавт., 2001); GCP – Guidance on good clinical practice, 1996] і вітчизняні монографії по випробуванню ліків (Мальцев В.І. та співавт., 2002; 2006). Але при цьому слід враховувати, що це, в основному, довідкові матеріали, які орієнтовані на фармакологічні аспекти і не призначені для вивчення основ методології КД.

У англomовному інформаційному просторі існує чимала кількість інформації по проблемах КЕ, у тому числі і у відкритому доступі в мережі

Інтернет. Проте ми не рекомендуємо звертатися до цих джерел з тієї причини, що КЕ використовує складний понятійний апарат. Розуміння цих джерел вимагає не лише доброго знання англійської, але і додаткових роз'яснень.

Складність викладення проблеми

В одній публікації досить складно якісно і повно викласти навіть початкові знання по різних аспектах дизайнів КД, оскільки тонкощі розуміння цих питань є предметом КЕ – нового фундаментального знання.

Вивчення будь-якої фундаментальної науки зводиться до освоєння двох головних аспектів знання: розумінню специфічної для цієї науки термінології і опануванню основних принципів взаємин між об'єктами науки, що вивчається. Цей принцип повною мірою можна віднести і до вивчення КЕ.

Визначення та поняття

Подібні розділи є безумовними атрибутами сучасних рекомендацій по організації КД, наприклад керівництво по добросовісній клінічній практиці – GCP (Guidance on good clinical practice, 1996), або рекомендацій за уявленням результатів рандомізованих контрольованих випробувань (Альтман Д.Г. та співавт. 2001). Існує також глосарій основних епідеміологічних термінів російською мовою (Словник основних епідеміологічних термінів, 2005). Термінологічні довідники також супроводжують сучасне керівництво по епідеміології (Флетчер Р. та співавт., 1998; Власов В.В., 2005). Вказані документи містять досить об'ємні глосарії, які не цілком підходять для вирішення наших завдань. В основному в цьому розділі ми представили визначення з вищезгаданого керівництва по епідеміології, в якому інтерпретація термінів і понять носить не довідковий, а повчальний характер.

У цьому розділі в першу чергу слід визначити предмет КЕ, яка є методологічною основою КД. **Клінічна епідеміологія** – це наука, що дозволяє здійснити прогнозування для кожного конкретного пацієнта на підставі вивчення клінічного перебігу хвороби в аналогічних випадках з використанням строгих наукових методів вивчення груп хворих для забезпечення точності прогнозу (Флетчер Р. та співавт., 1998). Це визначення означає, що «прогнозування для кожного конкретного пацієнта» в ідеалі передбачає, що результати КД можуть бути використані в клінічній практиці, якщо всі характеристики груп в КД збігаються з характеристиками «конкретного пацієнта», по відношенню до якого лікар має намір використовувати результати КД. Другий пункт цього визначення вказує на «строгі наукові методи вивчення груп хворих», тобто на існування несуперечливих принципів планування КД залежно від об'єкту, що вивчається.

Особливо слід відмітити ті обмеження на об'єкти дослідження, які вводить КЕ. Головний

принцип КЕ полягає в тому, що «всі явища вивчаються безпосередньо на людях, а не на тваринах або елементах людського організму, таких як культури тканин, клітинні мембрани, хімічні медіатори, генетичні послідовності нуклеїнових кислот» (Флетчер Р. та співавт., 1998). Це чітке визначення поля діяльності КЕ відповідно визначає наочне поле наукових КД і спеціалізацію клінічних наук. Наприклад, дослідження механізмів захворювань за даними цитокінових характеристик перебігу сепсису без їх математичного зіставлення з клінічними результатами (див. нижче) не є предметним полем клінічної науки. Швидше за все таке дослідження відноситься до розділу патофізіології, як і експеримент на тваринах. У контексті даної публікації визначимо наступні основні поняття КЕ.

Норма – стан, що найчастіше зустрічається або звичайний стан (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Природний перебіг хвороби – перебіг хвороби за відсутності медичного втручання (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Клінічний перебіг хвороби – розвиток хвороби при наданні пацієнтові медичної допомоги, тобто коли на хід подій впливає лікування (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Випадок відповідає пацієнтові, який має певні клінічні прояви або результати захворювання (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Опис випадку (case report) – детальне викладення даних, отриманих шляхом спостереження одного або декількох випадків (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Клінічні результати – результати, що мають найбільше значення для хворих і для медичного персоналу (смерть, наявність захворювання, дискомфорт, інвалідизація, незадоволення). Біологічні явища не можуть вважатися еквівалентом клінічних результатів, поки не отримано прямих доказів їх взаємозв'язку (Флетчер Р. та співавт., 1998). Інколи цей термін зрівнюють з поняттям **критерію оцінки**, під яким мають на увазі показник, за даними якого оцінюють клінічний результат (Альтман Д.Г. та співавт., 2001).

Сурогатні (непрямі) результати (surrogate out-surrogate) – лабораторний показник або симптом, який замінює клінічно значимий результат, який прямо характеризує самопочуття хворого, його функціональний стан і виживання (Fleming T.R., DeMets D.L., 1996). Вважається виправданим використовувати сурогатні результати лише у тому випадку, коли відомо, що непрямий результат сильно пов'язаний з клінічним результатом (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Використання непрямих критеріїв вважається виправданим в клінічних випробуваннях 2-ї фази для виявлення того, чи є новий вигляд втручання біологічно активним, а також для прийняття принципіального рішення про достат-

ню перспективність нового вигляду втручання, яке виправдовує проведення крупного остаточного дослідження з використанням клінічно значимих результатів. У остаточних клінічних випробуваннях 3-ї фази, за виключенням окремих випадків, коли обґрунтованість вживання непрямого критерію оцінки неспростовно доведена, як основний критерій оцінки повинен використовуватися істинний клінічний результат (Fleming T.R., DeMets D.L., 1996).

Референтний метод діагностики (золотий стандарт діагностики) – певний точний спосіб визначення хвороби, тобто заслуговуючий довіри (Флетчер Р. та співавт., 1998). В якості референтного методу можуть виступати і клінічний і сурогатний результат залежно від клінічної ситуації. Наприклад, при цукровому діабеті показник концентрації цукру в плазмі крові (сурогатний критерій) є референтним методом діагностики наявності захворювання. У зв'язку з цим В.В.Власов визначає референтний тест як «найкращий з тих, що є» (Власов В.В., 2001).

Однією з категоричних вимог КЕ є вираження всіх клінічних результатів у цифровому вигляді. З цього приводу автори відповідного керівництва пишуть, що вони виступають за використання цифр у рамках КД «скрізь, де це можливо» (Флетчер Р. та співавт., 1998). У зв'язку з цим слід визначити деякі поняття, пов'язані з вимірюваними об'єктами КД.

Популяція – сукупність індивідуумів, які проживають в певному географічному регіоні (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Вибірка – частина популяції, отримана шляхом відбору (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Когорта (cohort) – «група осіб, з початку об'єднаних якою-небудь загальною ознакою та за якою протягом певного періоду часу ведеться спостереження, аби прослідити, що з ними станеться у подальшому» (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Поширеність (prevalence) – це відношення числа осіб, у яких спостерігається стан, що вивчається, до всіх обстежених за певний проміжок часу. Поширеність може оцінюватися як число осіб, які мають певне захворювання на момент обстеження, або як число всіх випадків виявлення захворювання за який-небудь період часу, наприклад, протягом одного року (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Частота нових випадків (incidence) – це відношення числа осіб, в яких протягом певного часу розвинувся стан, що нас цікавить, до всіх обстежених у групі, де початково цього стану ніхто не мав. Частота нових випадків хвороби в популяції, де це захворювання початково було відсутнє називається **захворюваністю**. Частота нових випадків наслідків при певному захворюванні вказує відповідально на інвалідність або летальність при цьому захворюванні (Флетчер Р.

та співавт., 1998).

Планування дизайну КД здійснюється таким чином, щоб мінімізувати випадкові помилки у КД і використовувати адекватний статистичний інструмент для обліку випадкових помилок. Ці два поняття є ключовими в КЕ та їм присвячений наступний блок визначень.

Систематична помилка, або зсув (bias) – це систематичне (невипадкове, однонаправлене) відхилення результатів від дійсних значень (Флетчер Р. та співавт., 1998). Розрізняють декілька основних типів цих помилок. Зсув, **обумовлений відбором**, виникає, коли порівнювані групи пацієнтів розрізняються не лише за ознакою, що вивчається, але й за іншими чинниками, що впливають на результат. Зсув, **обумовлений виміром**, виникає коли в порівнюваних групах хворих використовуються різні методи виміру. Зсув, **обумовлений чинниками, що втручаються**, виникає, коли один чинник пов'язаний з іншим і ефект одного спотворює ефект іншого.

Випадкова помилка – наслідок випадкової варіації, яка є відхиленням результатів (окремого) спостереження у вибірці від дійсного значення в популяції, обумовлене виключно випадковістю (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Чинники, що втручаються (confounding factors) – чинники або умови, які можуть спричинити вплив на результат дослідження окрім основних чинників, що вивчаються. Це джерело систематичних помилок. Дизайн дослідження будується таким чином, аби при формуванні груп або при статистичному аналізі понизити вплив цих чинників на оцінюваний параметр (Словник основних епідеміологічних термінів, 2005).

Зміщена вибірка – це така вибірка, яка систематичним чином відрізняється від популяції, що представляє предмет дослідження, або від популяції, по відношенню до якої повинні застосовуватися результати дослідження (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Достовірність дослідження (internal validity) визначається тим, якою мірою отримані результати справедливі відносно даної вибірки (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Узагальненість дослідження (external validity, або generalizability) – визначається тим, якою мірою результати даного дослідження застосовні до інших груп хворих (Флетчер Р. та співавт., 1998).

При дотриманні інших стандартних умов в КД у високоселективних групах дослідники отримують вищу достовірність дослідження, але гіршу узагальненість результатів КД по відношенню до популяції в цілому. Висока достовірність КД більш відповідає вимогам КЕ, відповідно яким необхідно «здійснити прогнозування кожного конкретного пацієнта». В такому випадку передбачається, що в певному дослідженні

характеристики «конкретного пацієнта» в ідеальному випадку збігаються з характеристиками групи певного КД. З іншого боку, результати КД з високою узагальненістю можуть представляти високу цінність лише при низькому рівні варіабельності чинників, що втручаються в досліджуваній групі і популяції та при високому рівні достовірності.

Наступні визначення характеризують основні цілі КД.

Прогноз – передбачення майбутнього перебігу хвороби (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Ризик – вірогідність якої-небудь несприятливої події (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Ефективність – частина ризику, яка усувається за допомогою втручання, що вивчається, при вивченні лікування та профілактики захворювань (Власов В.В., 2001).

Чутливість діагностичного тесту визначається як частка осіб з позитивними результатами тесту в популяції із захворюванням, що вивчається (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Специфічність діагностичного тесту визначається як частка осіб з негативними результатами тесту в популяції без хвороби, що вивчається (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Скринінг – це ідентифікація не розпізнаного раніше у пацієнтів захворювання або фактора ризику шляхом опиту, фізикального дослідження, лабораторного дослідження або за допомогою інших процедур, які можуть бути виконані відносно швидко (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Далі представлені деякі визначення, які використовуються при формуванні груп і проведенні КД.

Критерії включення (admission criteria) – клінічні і демографічні характеристики, які мають бути присутніми в учасників КД (Альтман Д.Г. та співавт., 2001).

Критерії виключення – умови, визначені заздалегідь, до початку дослідження, відповідно яким випадки виводяться з дослідження для забезпечення однорідності груп і достовірності КД.

Ясні і чіткі критерії включення/виключення призначені для збільшення відповідності між вибіркою і генеральною сукупністю, що, в результаті, збільшує узагальненість (зовнішню валідність) результатів КД.

Рандомізація – метод випадкового віднесення хворого до тієї або іншої досліджуваної групи (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Стратифікація – розділення спостережень за підгрупами зі схожими характеристиками (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Стратифікована рандомізація – спосіб формування вибірки, при якому спочатку пацієнтів розподіляють по підгрупах з однаковим прогнозом, а потім рандомізують їх окремо в кожній підгрупі (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Сліпий метод (масковане втручання) –

зберігання в тасмниці призначеного втручання від учасників, медичного персоналу і осіб, які здійснюють збір даних або оцінку клінічних результатів (Альтман Д.Г. та співавт., 2001).

Плацебо (placebo) – лікарська форма, яка не відрізняється від досліджуваного препарату на вигляд, за кольором, смаком і запахом, але не надає специфічної дії (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Відкрите випробування – випробування, в якому не намагалися призначати лікування всліпу (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Точка відліку – певний момент, з якого починається спостереження когорти в прогностичному дослідженні (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Далі представляються деякі характеристики КД, сукупність яких визначає оригінальний дизайн КД.

Пошукове КД (exploratory) – дослідження, в якому немає гіпотези, що перевіряється, а перевіряється наявність досить сильних зв'язків між різними клінічними показниками.

Описове КД (descriptive) – дослідження поширеності хвороб і особливостей захворювань людей без втручання в ті події, що відбуваються (Власов В.В., 2005).

Аналітичне КД – дослідження з обсерваційним дизайном, в якому перевіряють визначену клінічну гіпотезу.

Продольне КД (longitudinal) – дослідження, в якому виділяється група пацієнтів, яка просліджується в часі і піддається повторній оцінці клінічних характеристик.

Поперечне (одномоментне) КД (cross-sectional) – дослідження, в якому кожного пацієнта досліджують один раз (Власов В.В., 2005).

Проспективне КД – дослідження, в якому частина популяції формується в групу і відслідковується в часі.

Ретроспективне КД – дослідження, в якому спочатку формують групу пацієнтів, що вивчається, а потім за архівними даними відстежують клінічні характеристики аж до моменту формування груп.

Експериментальні дослідження – дослідження, в яких дослідник визначає, кого піддавати впливу (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Контрольовані випробування (controlled trial) – клінічні експерименти, в яких результат втручання в основній групі порівнюється з результатом без втручання в контрольній групі (Власов В.В., 2005).

Неконтрольовані КД – дослідження, в якому описують перебіг захворювання в одній групі пацієнтів, що піддаються втручанням, яке вивчається. Інша назва цього методу – «дослідження до – після» (before-after study). Підхід заснований на припущенні, що будь-яке поліпшення, спостережуване після лікування, обумовлено саме лікуванням (Флетчер Р. та співавт.,

1998).

І, нарешті, представимо визначення типовим формам дизайну КД.

Когортні дослідження (cohort studies) – продольні і проспективні КД, в яких спочатку виділяються групи, а потім в цих групах протягом заданого часу реєструються певні нові клінічні результати. Когортне дослідження може бути паралельним, коли когорта сформована в теперішньому та просліджена в майбутньому часі та історичним, коли когорта виділена по архівних документах і просліджена до теперішнього часу (Флетчер Р. та співавт., 1998). Поняття «Когортне КД» зустрічається достатньо часто, але по своїх цілях і головних ознаках ця характеристика дизайну може відноситися до зовсім різних за ідеологією досліджень.

Дослідження випадок – контроль (case-control study) – ретроспективне порівняльне дослідження факторів ризику в експериментальній і контрольній групах.

Клінічні випробування (clinical trials) – спеціальний вигляд когортних досліджень, умови проведення яких (відбір груп втручання, характер втручання, організація спостереження та оцінка результатів) забезпечують усунення систематичних помилок (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Дослідження обсервацій (observational studies) – КД, в яких дослідник збирає дані шляхом простого спостереження подій в їх натуральному перебігу, не втручаючись в них активно (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Опис клінічного випадку (case report) – детальний виклад даних, отриманих шляхом спостереження одного або декількох випадків (Флетчер Р. та співавт., 1998). Це дослідження відноситься до категорії якісних досліджень.

Дослідження серій випадків (case series) – це вивчення групи чисельністю 10 пацієнтів і більше з певним захворюванням. Це самий розповсюджений спосіб опису клінічної картини захворювання (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Типові дизайни КД

Існують різні підходи до класифікації дизайнів досліджень. Найчастіше дизайни КД розділяються залежно від наявності або відсутності гіпотези, яка лежить в основі дослідження. При цьому епідеміологи говорять про існування певної шкали: у лівому кутку знаходяться описові та пошукові КД, а в правому – рандомізовані клінічні дослідження (РКД). «Обов'язок автора – чітко пояснити, якій ділянці шкали між крайніми позиціями (висунення гіпотез – перевірка гіпотез) належить його стаття» (Флетчер Р. та співавт., 1998). Виходячи з цього принципу, ми пропонуємо наступну класифікацію типових дизайнів КД (табл. 1).

Таблиця 1
Типові дизайни КД

Клінічні дослідження		
Обсерваційні		Експериментальні
Описові	Аналітичні	Клінічні випробування
Опис випадків	Проспективне когортне	Контрольовані
Дослідження серій випадків	Історичне когортне	Неконтрольовані (до-після)
Одномоментні дослідження	Дослідження випадок-контроль	Перехресні
Опитування		На єдиному хворому

Описові дослідження призначені для вивчення станів, впливів або інших ознак, аби оцінити їх поширеність (преваленс) у популяції (Еренштайн В., 2006).

Описи випадків. Цей тип КД не відноситься до разряду епідеміологічних методів з двох причин: ці дослідження не плануються, а виникають стихійно (Еренштайн В., 2006); вони за своєю суттю якісні, а для епідеміології прийнятний лише кількісний підхід у вираженні клінічних подій. Проте епідеміологи вважають, що цей тип КД є єдино прийнятним для інформування медичної громадськості про рідкі клінічні події. Така клінічна інформація є багатим джерелом гіпотез, що дозволяє надалі спланувати КД з більш високим рівнем доказовості. Також цей метод дозволяє вивчати деякі механізми захворювань, оскільки ретельний опис клінічного випадку дозволяє отримати цілісну картину про функціональний статус організму.

Дослідження серій випадків дозволяє застосувати до результатів досліджень статистичні інструменти і виразити в цифровому вигляді вірогідність певної клінічної закономірності. Відсутність груп порівняння, а також висока вірогідність систематичних і випадкових помилок є суттєвими недоліками таких досліджень.

Одномоментні або поперечні КД найчастіше використовуються для виявлення причинно-наслідкових зв'язків між факторами ризику та захворюванням або прогностичними чинниками і результатами. У найпростішому випадку цьому типові КД відповідає опис симптомів якогонебудь захворювання у груп хворих у одній фазі патологічного процесу, в залежності від якихнебудь чинників. Такі дослідження схильні до високого рівня систематичних помилок і порівняно рідко використовуються в КД.

Опити найчастіше не відносяться до самостійних типів дизайнів КД, але широко використовуються у комбінації з іншими методами КД. Важливо зауважити, що саме опити дозволяють

отримати інформацію про такі складові клінічних результатів як дискомфорт, незадоволення, скарги, анамнестичні дані.

В **аналітичних дослідженнях** частіше всього розглядаються етіологія (причинно-наслідковий зв'язок) і прогнозування.

Когортне дослідження є прототипом дизайнів всіх епідеміологічних досліджень (Еренштайн В., 2006) і призначені для пошуку причин, етіологічних і прогностичних факторів, виявлення кращих діагностичних методів оцінки ефективності лікування. Результатом, що вивчається може бути будь-який клінічний результат або лабораторний показник. У класичному когортному КД напочатку підбирають дві або більше когорти, які різняться за факторами ризику, а потім з плином певного часу (зазвичай роки і десятиліття) реєструють нові клінічні випадки. Таке дослідження зазвичай відноситься до проспективних обсерваційних досліджень популяцій факторів ризику. У історичному когортному КД когорти виділяються по архівних документах і прослідковуються до теперішнього часу. Результати таких досліджень менш надійні.

У дослідженнях **випадок – контроль** в сьогоденні виділяються групи з наявністю і відсутністю певного клінічного результату, але схожі за іншими ознаками, а потім за архівними даними вивчається наявність гіпотетичних факторів ризику в обох групах. Цей дизайн доцільно застосовувати для досліджень факторів ризику в разі рідкого захворювання з тривалим продромальним періодом, при нестачі фінансування для проведення проспективного дослідження і коли невеликий розмір вибірки. Дослідження випадок – контроль суттєво схильні до систематичних помилок, особливо унаслідок чинників, що втручаються. На зразок когортних досліджень дослідження випадок– контроль є поздовжніми (Еренштайн В., 2007).

З одного боку, когортні дослідження мають деякі переваги перед клінічними дослідженнями, оскільки дозволяють уникнути деяких систематичних помилок (Флетчер Р. та співавт., 1998), але при цьому вони мають високу вірогідність появи власних, іншого роду систематичних помилок (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Клінічні випробування відносяться до експериментів на людях, в яких перевіряють чітко сформульовані гіпотези при дотриманні цілого ряду умов, які заздалегідь проговорюються в протоколі дослідження.

Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) є приватним випадком когортних досліджень (Еренштайн В., 2007) і методичним стандартом оцінки ефективності нових засобів лікування, але можуть бути використані й для інших клінічних цілей, наприклад для перевірки ефективності скринінгу (Власов В.В., 2005). Використання рандомізації, якісно сформованої контро-

льної групи та методів маскування («засліплення» учасників КД) гарантують, що на результати досліджень не вплинуть ні суб'єктивність дослідників, ні систематична помилка. Для забезпечення високої якості РКД слід ретельно дотримуватись існуючих стандартів організації (Guidance on good clinical practice, 1996) і підготовки звітів про результати РКД (Альтман Д.Г. та співавт., 2001).

Неконтрольоване випробування (дослідження до – після) засновано на припущенні про те, що будь-яке поліпшення в процесі лікування обумовлене саме лікувальним засобом. Епідеміологи піддають серйозній критиці цей дизайн КД і показують високу вірогідність систематичних помилок при такій організації КД (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Перехресний дизайн КД (cross-over design) використовується в двох або більше однакових

групах, які послідовно піддаються впливу випробовуваного лікарського засобу і плацебо. Цей метод найбільш застосовний при хронічних захворюваннях, дозволяє оцінити ефекти як лікарських препаратів, що вивчаються, так і порівняльних курсів лікування на одних і тих же випробовуваних.

Випробування на єдиному хворому – при цьому вигляді клінічного випробування пацієнтові послідовно призначається те або інше лікування у випадковому порядку. Ні пацієнт, ні лікар не знає, які ліки призначені. Цей метод КД пред'являє певні вимоги як до особливостей захворювання, так і до фармакодинаміки випробовуваного лікарського засобу (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Таблиця 2

Класифікаційні ознаки дизайнів КД

Критерій відмінностей в залежності від	Категорія КД	Головна характеристика	Основна мета
Зрілості певної гіпотези	Описове	Проводиться на основі поперечних досліджень і описів випадків (серій випадків)	Пошук закономірностей і формулювання гіпотези
	Аналітичне	Оцінюється вірогідність певної гіпотези в КД без втручання, шляхом спостереження поточної клінічної практики та природного перебігу хвороби	Чітке формулювання гіпотези та отримання нового теоретичного знання
	Випробування	Клінічний експеримент високого рівня доказовості, в якому за певним протоколом перевіряється ефективність нових засобів лікування	Перевірка гіпотез та верифікація нового теоретичного знання
Існуючого рівня знань	Пошукові	Існують альтернативні гіпотези. Дослідження у великих вибірках. Зіставлення різних чинників, які можуть впливати на результат, що вивчається	Пошук можливих причин, генерація нових гіпотез
	Перевіряючі гіпотезу	Заздалегідь до дослідження формулюють клінічне питання і застосовують певний дизайн дослідження	Перевірка нового теоретичного знання
Часових характеристик досліджень	Одномоментні (поперечні)	Кожного хворого обстежують однократно. Опис захворювання, але не в процесі його розвитку, а за сукупністю ознак, варіантів, тяжкості перебігу	Описати картину хвороби одного або групи хворих, уточнити симптоматику, пов'язати окремі симптоми з діагнозом та тяжкістю хвороби
	Проспективні (продольні)	Групу хворих формують до початку дослідження і просліджують до моменту появи того клінічного результату, що вивчається	Зниження систематичної похибки
	Ретроспективні	Зіставлення стану хворих на момент дослідження і факторів ризику, які вивчені за архівними документами	Зниження витрат на проведення дослідження

Наявності контрольної групи	Контрольовані	Наявність контрольної групи, в якій клінічний результат, що вивчається, зіставляється з результатом в дослідній групі	Збільшення доказовості
	Неконтрольовані	Відсутня група контролю. Ведеться збір клінічної інформації в динаміці захворювання або в зіставленні до та після лікування, або в перехресному дизайні КД	Мета визначається задачами КД
Ступеня маскування (осліплення)	Відкрите	Випробування, в якому не приховане призначення втручання	Зниження витрат на РКД, спрощення протоколу дослідження
	Сліпе	Збереження в таємниці призначеного втручання з різною мірою маскування (див. текст)	Зниження систематичної похибки
Методу включення в дослідження	За критерієм включення	Групи дослідження формуються по визначеним демографічним і клінічним ознакам	Цілеспрямоване формування груп дослідження з певними ознаками для збільшення достовірності
	Рандомізоване	Випадковий розподіл хворих, що забезпечує рівні шанси потрапити в ту або іншу групу випробування	Зниження систематичної похибки
	Кластерна рандомізація	Методичний прийом, який дозволяє понизити систематичну помилку і вивчити вплив окремого клінічного чинника на результат	Зниження систематичної похибки, збільшення узагальненості
Ступеня представництва генеральної сукупності	Якісні	Дослідження типу опису випадків	Вивчення патогенезу, дослідження рідкісних форм захворювання, генерація нових гіпотез
	Кількісні	Дослідження, в результаті яких формується вірогідність прогнозу, що вивчається, в цифровому вигляді	Забезпечення епідеміологічного підходу в КД

Класифікаційні ознаки різноманітних дизайнів КД

Як видно з наведеного вище матеріалу, теорія дизайнів КД тісно пов'язана з наочною галузю нової клінічної науки – КЕ. У КЕ дизайни КД описуються в контексті викладу теорії цієї науки, внаслідок чого розуміння загальноприйнятих класифікацій типів КД (табл. 2) вимагає спеціальних систематизованих знань. Тим часом проблему розуміння сенсу термінів, які складають опис дизайну КД в сучасних ЖП, необхідно вирішувати сьогодні як для читачів, так і для дослідників. Для допомоги в вирішенні цього завдання ми пропонуємо спрощений підхід, який полягає в порівняльному описі всіляких класифікаційних ознак можливих дизайнів КД. В результаті дослідження цього питання ми підготували довідкову таблицю, яка орієнтована на дослідження в клініці (табл. 2).

Можливо, що освоєння сенсу вказаних в таблиці визначень дозволить деяким читачам не лише краще розуміти клінічні публікації у рейтингових медичних журналах, але і стане причиною появи інтересу до глибшої сутності вищезгаданих термінів і понять, а значить і до самого

предмету КЕ.

Клінічні випробування та обсерваційні дослідження в наукових дослідженнях

Існує поширена думка про те, що дизайни з типом РКД є мало не єдиним способом вирішення дослідницьких клінічних завдань. Ця думка ґрунтується на високому рівні доказовості високоякісних КД, проведених відповідно до дизайну РКД.

Насправді ця думка невірна по двом причинам. По-перше, РКД підходять для вирішення строго обкресленого кола завдань, по-друге, в деяких випадках витрати і етичні обмеження при проведенні РКД неможливо зіставити з очікуваними результатами РКД. Розберемо ці питання детальніше.

У яких випадках РКД не слід використовувати? Авторитетні епідеміологи стверджують, що «РКД зазвичай використовуються для доказу причинних зв'язків при оцінці методів лікування і профілактики. Але за допомогою РКД рідко вдається встановити причини захворювань, для цієї мети служать обсерваційні дослідження» (Флетчер Р. та співавт., 1998), «При вирішенні багатьох клінічних питань неможливо спиратися

на результати РКД» (Флетчер Р. та співавт., 1998). Зокрема, дизайн РКД не може бути використаний при дослідженні розвитку захворювань, оскільки лікар не може піддавати людей потенційно шкідливій дії, також цей метод не має примінення при вивченні діагностичних методів.

Обмеження використання дизайну РКД

Епідеміологи показують певні ситуації, в яких з ряду причин в КД неможливо і недоцільно використовувати дизайн РКД (Власов В.В., 2001; Грінхальх Т., 2004). Одна з причин обмежень можливості застосувати дизайну РКД є апріорна ефективність випробовуваного лікувального засобу. Існує поширена ситуація, коли ефект визначеної лікувальної дії настільки очевидний, що його безглуздо підвергати будь-якій перевірці, а також неетично позбавляти цього лікування пацієнтів контрольної групи (Власов В.В., 2001). Етичні обмеження РКД найчастіше пов'язані з конфліктом інтересів дослідника, з одного боку, і лікаря та пацієнта – з іншого. Дослідник, як правило, упевнений, що його новий лікувальний засіб володіє вищою ефективністю, ніж той лікувальний засіб, який збираються використовувати в контрольній групі. Якщо ця впевненість охопить і лікаря, то проведення РКД в такому випадку перечитиме етичному кодексу дослідника. Таке дослідження допустиме лише в тому випадку, якщо лікар упевнений, що традиційні та нові лікувальні засоби мають рівну ефективність. Тобто до початку дослідження лікар упевнений у високій вірогідності нульової гіпотези. Слід визнати, що в дослідницькій практиці це надзвичайно рідкісна ситуація.

Також складно вирішується питання призначення плацебо, яке допустимо застосовувати лише у випадках, коли немає альтернативних лікувальних засобів з доведеною ефективністю (Декларація Хельсінкі, 1964).

Крім усього іншого, всі ці етично складні питання повинні однозначно описуватися в протоколі РКД і пройти затвердження етичного комітету. Не слід також забувати про високу вартість РКД: «У рандомізованих випробуваннях на пошук, обстеження, включення і спостереження одного пацієнта витрачаються тисячі доларів, тоді як аналіз наявних даних відносно недорогий» (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Застосовність результатів РКД в клінічній практиці

При спробі використовувати результати РКД у клінічній практиці лікарю слід пам'ятати, що дуже часто результати РКД характеризуються високою достовірністю, але низькою узагальненістю. З цього приводу епідеміологи вказують: «Пацієнти в клінічних випробуваннях зазвичай являють собою високоселективну вибірку, зміщену відносно загальної сукупності хворих з досліджуванним станом. Тому переносити отри-

мані в клінічних випробуваннях результати в звичайну клінічну практику потрібно з обережністю» (Флетчер Р. та співавт., 1998).

Слід пам'ятати, що перенесення результатів якісного РКД на клінічну практику доцільно лише в тому випадку, якщо високоселективна дослідна група по своїх характеристиках максимально наближається до характеристик конкретного пацієнта, на якого буде екстрапольований результат РКД.

У яких випадках можливості обсерваційних досліджень порівнянні з РКД?

Це питання досліджував Д.П.Вандербрук в одній з недавніх журнальних робіт, яка опублікована в журналі «Lancet» і перекладена російською мовою в журналі «Міжнародна медична практика» (Вандербрук Ж.П., 2006). Автор вказує, що «...введення обмежень по трьох позиціях може зробити результати обсерваційних досліджень настільки ж обґрунтованими, як і результати РКД» (Вандербрук Ж.П., 2006). Ми у цій публікації не аналізуватимемо методичні прийоми досліджень обсервацій, а лише відмітимо, що цей дизайн КД володіє ще цілим рядом достоїнств, які можуть бути реалізовані лише при глибокому розумінні епідеміологічних характеристик об'єкту дослідження, а також при ретельному аналізі отриманих результатів з використанням різних статистичних підходів.

Безумовним достоїнством обсервацій є їх відносно низька вартість.

Загальним зауваженням по відношенню до будь-яких порівняльних обсерваційних досліджень є рекомендація епідеміологів використовувати методи корегування систематичних помилок: обмеження, підбір пар, стратифікація, стандартизація, багатофакторний аналіз і аналіз чутливості. «Один або декілька таких методів повинні обов'язково використовуватись в будь-якому порівняльному дослідженні (Флетчер Р. та співавт., 1998). Для забезпечення порівняльності груп на стадії планування виробляються критерії включення – виключення шляхом обмежень або методом підбору пар (Еренштайн С., 2006). **Метод підбору (matching)** – це формування вибірки дослідження так, щоб розподіл одного або декількох чинників, що втручаються, в одній групі обстежуваних був схожим з розподілом цих чинників в іншій групі (Еренштайн В., 2006). Для забезпечення вищої достовірності результату важливе певним чином класифікувати вимірний вплив (Еренштайн В., 2006).

Актуальність опанування майстерності планування і оцінки результатів в КД з дизайном обсервації також обумовлена наступними передумовами. По своїй природі дослідження обсервації відносяться до аналітичних, що передбачає активне використання інтелектуального потенціалу дослідника в процесі планування і аналізу результатів таких досліджень. З іншого боку, в

РКД відбувається перевірка гіпотези (нове наукове знання) раніше створеної в обсерваційному дослідженні. Тобто по суті **дизайн РКД** – це формалізований заздалегідь визначений у всіх деталях процес, в якому фактично відсутній творчий компонент. Тому на виході РКД знаходиться «звіт про проведене випробування», а в результаті обсерваційного дослідження публікується власне наукова робота. Виходячи з вказаних фактів можна укласти, що автори обсерваційних досліджень створюють нове наукове знання, а виконавці РКД здійснюють перевірку цього знання.

Вибір дизайну КД

У реальних умовах вибір дизайну КД – це найбільш ємкий інтелектуальний продукт всього КД. Цей вибір здійснюється між обсервацією та експериментальним дизайном КД і визначається якостями об'єкту дослідження. В першу чергу слід враховувати рівень існуючих знань про об'єкт дослідження. Якщо він невеликий, то потрібно орієнтуватися на простих обсерваційних дизайнах КД (дослідження серій випадків, одномоментні дослідження). Якщо існують визначені

гіпотези відносно властивостей об'єкту дослідження, то слід проводити проспективні обсерваційні дослідження. Якщо гіпотеза отримала високо-вірогідне підтвердження в обсерваційних дослідженнях, тоді слід готувати план (протокол) клінічного випробування і передавати його незалежним виконавцям для проведення РКД, оскільки участь автора гіпотези в проведенні РКД недопустима через високу вірогідність зсуву результатів КД.

Одне з найбільш поширених завдань КД – це вивчення ефективності якого-небудь лікувального або профілактичного засобу. Для структурного аналізу властивостей об'єкту дослідження і вибору методичних підходів у КД може бути корисною елементарна кібернетична модель КД (рис. 1). Дана схема є моделлю, яка показує, що в ідеальному випадку КД полягає у впливі на високоселективну за факторами (Z) вибірку, досліджуваного впливу (X), з подальшою оцінкою зміни ризику (Y). Чинники Z і Q являються джерелами систематичних помилок, для зменшення яких виробляють різні способи відбору маскування, рандомізацію, стратифікацію та ін.

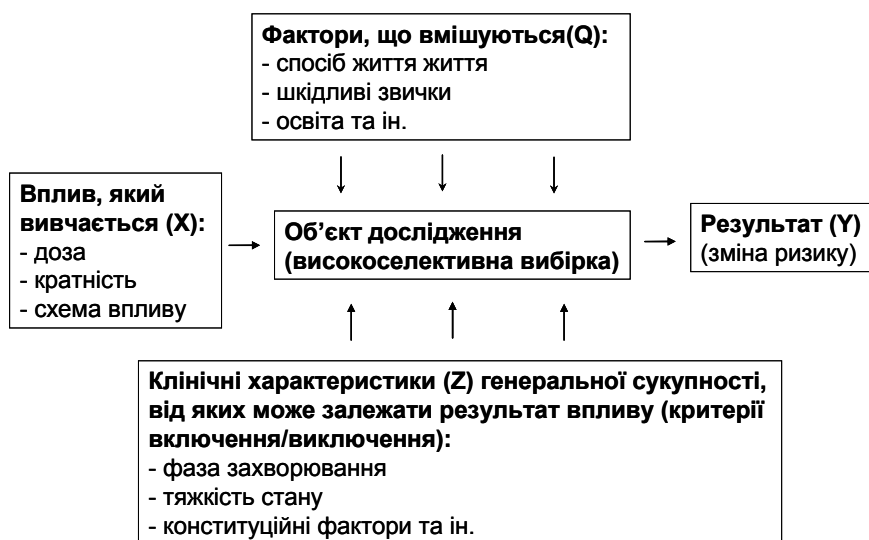


Рис. 1. Елементарна кібернетична модель дослідження ефективності впливу.

Подібну схему доцільно побудувати при плануванні кожного конкретного КД, для того, щоб змоделювати можливі варіанти дизайну КД.

На окрему увагу заслуговує вибір сукупних характеристик дії (X) в РКД (рис. 1). Епідеміологи так описують цю проблему: «Деякі лікарі виступають за «рандомізацію з першого пацієнта», іншими словами, за те, аби починати випробування негайно ж після появи нового методу лікування. Інші вважають, що краще проводити ретельні клінічні випробування дещо пізніше, після уточнення методики вживання нового засобу, аби оцінювати ефективність оптимального режиму втручання» (Флетчер Р. та співавт., 1998). Абсолютно вочевидь, що неефективно та неети-

чно проводити клінічний експеримент з новим виглядом впливу, який не був досконало вивчена в простіших КД з обсерваційним дизайном. Наведемо приклад з поля наукових інтересів автора цієї публікації.

До цих пір не існує якої-небудь загальноприйнятої концепції дозування гіпербаричної оксигенації (ГБО), але при цьому вже проведено безліч РКД ефективності цього методу при самих різноманітних захворюваннях. Результат цих КД при такому методичному підході був передбачений заздалегідь: при реєстрації окремих переконливих аргументів на користь ефективності ГБО (опис випадків) при формалізованому підході в РКД найчастіше не вдається отримати повторю-

ваності результатів. Це обумовлено тим, що клініцисти доки не виробили певних правил застосування і дозування ГБО на підставі відповідно емпіричних узагальнень і об'єктивних критеріїв стану пацієнта під час баротерапії. Тобто слід проводити обширні обсерваційні дослідження поточної практики з ретельним аналізом різних стратегій ГБО і розробляти об'єктивні критерії контролю функціонального статусу пацієнта в реальному часі під час сеансів ГБО. Саме такий підхід вибраний європейським співтовариством у результаті семирічних досліджень. У Євросоюзі створені рекомендації відповідно до яких строго рекомендується формувати мультидисциплінарні дослідницькі команди на базі підрозділів ГБО, а керівникам цих підрозділів захищати дисертації, тобто бути лікарями-дослідниками.

Цей приватний приклад можна спроектувати на багато лікувальних засобів в сучасній клінічній практиці.

На закінчення цього підрозділу можна запропонувати рекомендації епідеміологів для вибору типового дизайну КД залежно від мети і особливостей об'єкту КД (Флетчер Р. та співавт., 1998; Грінхальх Т., 2004). У будь-якому випадку такий вибір завжди лише визначить саме «типовий дизайн КД», але кожен вибраний дослідником об'єкт несе цілий ряд оригінальних властивостей, які вимагають творчого підходу при плануванні дизайну конкретного КД.

Необхідно враховувати, що надалі дослідник, як автор ЖП, при аналізі результатів КД зобов'язаний обґрунтувати вибір відповідного дизайну КД.

Висновок

На початку публікації ми висловили ідею

про те, що короткий виклад структури КД за допомогою строго визначених епідеміологічних характеристик є подібністю математичної формули з використанням строгих певних змістовних знаків. Ці якісно створені формули характеризуються внутрішнім взаємозв'язком, логічністю та завершеністю. При цьому у дослідника залишається велика свобода вибору і обґрунтування відповідного дизайну КД. Формула дизайну КД дозволяє фахівцю і кваліфікованому читачу швидко визначити відповідність вибраного дизайну КД об'єкту дослідження. Якість описання дизайну КД оголює рівень кваліфікації автора в очах підготовленого читача, а експертів дозволяє визначити методологічний рівень КД. По цих причинах оголошення дизайну КД є ключовим пунктом поняття «Формат ЖП» і є обов'язковим відповідно до міжнародних рекомендацій.

Сутність конфлікту в поточній вітчизняній клінічній публікаційній практиці полягає в тому, що редакції журналів навіть не вимагають оголошення дизайну КД в ЖП і ця проблема не аналізується в науковому співтоваристві. У такій ситуації рейтинг української клінічної науки буде постійно знижуватися, а наші журнали будуть і далі наповнюватися неякісними публікаціями, які можна віднести до категорії «інформаційного шуму». Цей конфлікт вимагає швидкого розв'язання, шляхом підвищення рівня знань в області сучасної методології КД і прийняттям в редакціях клінічних журналів міжнародних рекомендацій (Воробйов К.П., 2008) по підготовці ЖП.

Літературні джерела

Альтман Д. Г. Пересмотренный вариант единых стандартов представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний (CONSORT): разъяснения и перспективы дальнейшего усовершенствования / Д. Г. Альтман, К. Ф. Шульц, Д. Мохер [и др.] // *Международ. журн. мед. практики.* - 2001. - № 5. - С. 5-34.

Вандербрук Ж. П. В каких случаях данные обсервационных исследований столь же достоверны, как и результаты рандомизированных испытаний / Ж. П. Вандербрук // *Международ. журн. мед. практики.* - 2006. - № 2. - С. 43-47.

Власов В. В. Введение в доказательную медицину / Власов В. В. - М. : Медиа Сфера, 2001. - 392 с.

Власов В. В. Эпидемиология / Власов В. В. - М. : ГЭОТАР-МЕД, 2005. - 464 с.

Воробьев К. П. Доказательная медицина – новая методология медицинской практики. Ч. III. Клиническая эпидемиология – методологическая

основа доказательной медицины / К. П. Воробьев // *Укр. мед. альманах.* - 2005. - № 6. - С. 32-36.

Воробьев К. П. Формат современной журнальной публикации по результатам клинического исследования. Ч. 1. Сущность проблемы / К. П. Воробьев // *Укр. мед. часопис.* - 2007. - Т. 6, № 62. - С. 18-26.

Воробьев К. П. Формат современной журнальной публикации по результатам клинического исследования. Ч. 2. Международные рекомендации / К. П. Воробьев // *Укр. мед. часопис.* - 2008. - Т. 1, № 63. - С. 58-66.

Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / Гринхальх Т. - М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 240 с.

Декларация Хельсинки [Электронный ресурс] / 8th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964. - Режим доступа : <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

Мальцев В. И. Клинические испытания ле-

карств / Мальцев В. И., Ефимцева Т. К., Белоусов Ю. Б., Коваленко В. Н. – К. : МОРИОН, 2002. - 352 с.

Мальцев В. И. Клинические испытания лекарственных средств / Мальцев В. И., Ефимцева Т. К., Белоусов Ю. Б., Коваленко В. Н. - К. : МОРИОН, 2006. - 456 с.

Словарь основных эпидемиологических терминов [Электронный ресурс] / Междунар. журн. мед. практики. – 2005. – № 1. – С. 75–78. - Режим доступа : <http://www.mediasphera.ru/mjmp/2005/1/75.pdf>

Флетчер Р. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины / Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. – М. : Медиа Сфера, 1998. - 350 с.

Эренштайн В. Исследования типа случай – контроль / В. Эренштайн // Междунар. журн. мед. практики. – 2007. - № 1. – С. 39–50.

Эренштайн В. Обсервационные исследования / В. Эренштайн // Междунар. журн. мед. практики. – 2006. - № 3. – С. 18–30.

Guidance on good clinical practice [Электронный ресурс] / International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). – 1996. - Режим доступа: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html> (див. також: Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика: 42-7.0:2005 [Электронный ресурс]. – Офіційне видання. - Міністерство охорони здоров'я України. - Укр. мед. часопис, 2005. - № 6. – 36 с. [додаток]. - Режим доступа: http://www.umj.com.ua/archive/27/pdf/816_rus.pdf

Fleming T. R. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? / T. R. Fleming, D. L. DeMets // Ann. Intern. Med. – 1996. – Vol. 125, № 7. - P. 605–613.