



ВЫБОР «СУРРОГАТНЫХ» И «КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК» В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Лазебник Л.Б., Гусейн-Заде М.Г., Ефремов Л.И.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Ефремов Леонид Ильич

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д.86

E-mail: gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

С появлением новых медицинских технологий и лекарственных препаратов, а также в связи с изменениями в структуре заболеваемости и демографическими проблемами возникает необходимость постоянного увеличения расходов на здравоохранение. Увеличение затрат может оказаться абсолютно недостаточным, если оно было сделано без изучения эффективности медицинских вмешательств, основанных на результатах доказательной медицины и экономической их целесообразности. Для оценки клинической эффективности медицинского вмешательства в последнее время стали использоваться специальные критерии, называемые точками клинической эффективности (суррогатные и конечные точки), что позволяет сделать вывод о целесообразности или вредности внедрения или применения данного вмешательства в клинической практике. Конечная точка является достоверным индикатором эффективности медицинского вмешательства. Суррогатная точка — это биомаркер, который предназначен для замены конечной точки и является предсказателем эффективности медицинского вмешательства. Использование суррогатных точек имеет ряд преимуществ, такие как простота выявления и измерения, а также более высокая по сравнению с конечными точками частота событий, что позволяет значительно уменьшить как размер выборки, так и продолжительность и соответственно стоимость клинических испытаний. Наконец, суррогатные точки позволяют оценивать эффект лечения в ситуациях, когда использование конечных точек сложно или неэтично.

Ключевые слов: конечная точка; суррогатная точка; биомаркеры.

SUMMARY

With the advent of new medical technologies and medicines, as well as due to changes in disease patterns and demographic problems rises the need for continued increases in health spending. Increased costs can be totally inadequate, if it has been done without studying the effectiveness of medical interventions, based on the results of evidence-based medicine and economic of their feasibility. To evaluate the clinical effectiveness of medical interventions have been recently used specific criteria, so called points of clinical efficacy (surrogate and endpoints), that allow to conclude feasibility or harmfulness of the introduction or application of the intervention in clinical practice. The endpoint is reliable indicator the effectiveness of medical intervention. Surrogate point - is a biomarker that is intended to replace the endpoint and is a predictor of the effectiveness of medical intervention. The use of surrogate points has several advantages such as simple in identification and measurement, as well as more higher in compare with endpoints the vents frequency, that can significantly reduce the size of the selection and duration and cost of clinical trials, respectively. Finally, the surrogate points allow to evaluate treatment effect in situations where the use of endpoints is difficult or is unethical.

Keywords: end point, the surrogate point; biomarke.

Актуальность проблемы. Одной из глобальных проблем России и других стран мира независимо от политического и экономического путей их развития является необходимость постоянно увеличения расходов на здравоохранение. Это связано с появлением новых медицинских технологий и лекарственных препаратов, изменениями в структуре заболеваемости и демографическими проблемами (постарением населения), являющимися общей тенденцией для всех развитых стран мира. В настоящее время ВОЗ рекомендует тратить на охрану здоровья населения не менее 6–6,5% валового внутреннего продукта (ВВП). Однако Россия расходует на цели здравоохранения менее 5% ВВП, в то время как страны Западной Европы тратят 8–10%, США — свыше 13% [1]. Тем не менее ни одно государство мира не может бесконечно увеличивать свои расходы на здравоохранение для обеспечения любых возможных вариантов оказания медицинской помощи. Наконец, любое увеличение затрат может оказаться абсолютно недостаточным, если оно было сделано без изучения эффективности медицинских вмешательств, основанных на результатах доказательной медицины и экономической их целесообразности. В связи с этим в последние годы наблюдается значительный рост интереса во всем мире, в том числе в России, к проблемам медицинской, социальной и экономической оценки эффективности традиционных и новых медицинских технологий. При этом важнейшей тенденцией развития систем здравоохранения экономически развитых стран является смещение приоритета от максимальной экономии расходов при оказании медицинской помощи к максимальной эффективности использования задействованных ресурсов, без ухудшения качества медицинской помощи. Следовательно, в настоящее время важнейшим компонентом внедрения любых новых медицинских вмешательств (консервативных или оперативных) должна быть оценка их эффективности на уровне индивидуума и популяции.

Исторический анализ оценки эффективности медицинских вмешательств показывает, что до середины XX века в качестве основного показателя эффективности выступало число спасенных жизней. Вероятно, это было связано с широко распространенными в то время инфекционными заболеваниями (холера, чума и др.), сопровождавшимися высокой смертностью. Поэтому борьба с этими заболеваниями шла на популяционном уровне. После открытия вакцин и антибиотиков в медицине произошла глобальная революция. Резко сократилась эпидемия различных смертельных инфекционных заболеваний, многие из которых вообще исчезли в развитых странах. Однако на смену пришла эпидемия неинфекционных заболеваний, таких как онкологическая, сердечно-сосудистая, гастроэнтерологическая и др. патология. Соответственно и понятие «эффективность медицинских вмешательств» в конце XX века стало оцениваться более

конкретно как на уровне индивидуума, например смерть и продолжительность жизни пациента, так и в целом на уровне популяции. В 1990-е годы к этим показателям добавились оценка качества жизни (QALY), показатели клинико-экономического анализ и индекс DALY и др.

Эффективность (Effectiveness) в эпидемиологии, согласно стандартному определению основоположника «доказательной медицины» А.Л. Кокрейна (1972), есть мера того, насколько вмешательство, процедура, метод лечения или услуга, будучи применены в обычных условиях, достигают того, для чего это делалось в отношении определенной группы людей; показатель того, насколько то или иное медицинское вмешательство выполняет свою задачу [12; 24]. Следует отметить, что понятие «эффективность» в здравоохранении не может быть отождествлено с общеэкономической категорией эффективности. В здравоохранении даже при применении самого квалифицированного труда и использовании современной медицинской технологии может быть «нулевой» и даже «отрицательный» результат.

Принципиально важным вопросом в медицине является выбор критериев (исходов лечения) эффективности применяемого вмешательства. Эффективность любого медицинского вмешательства в здравоохранении измеряется совокупностью показателей, каждый из которых характеризует какую-либо сторону процесса этого вмешательства. Эффективность не может быть определена однозначно и поэтому должна быть выражена в различных единицах: например, в виде продолжительности жизни, в числе спасенных жизней, частоте осложнений, утилитарных показателях и других. В настоящее время наиболее часто выделяются следующие виды эффективности медицинских вмешательств: социальную, медицинскую и экономическую эффективность, между которыми существует взаимосвязь. Среди них приоритетными являются медицинская и социальная эффективность. Без оценки результатов медицинской и социальной эффективности не может быть определена и экономическая эффективность.

Социальная эффективность — это степень достижения социального результата. В отношении конкретного больного это возвращение его к труду и активной жизни в обществе, удовлетворенность медицинской помощью. На уровне популяции это увеличение продолжительности жизни населения, снижение уровня показателей смертности и инвалидности, удовлетворенность общества в целом системой оказания медицинской помощи и др. [3; 5; 7].

Экономическая эффективность медицинской помощи — это степень достижения конкретных результатов (динамика состояния пациента) при определенных уровнях затрат (материальных, трудовых, финансовых). Этот показатель является необходимым в оценке функционирования системы здравоохранения в целом, отдельных ее подразделений и структур, а также служит экономическим

обоснованием выбора мероприятий по охране здоровья населения. Экономическая эффективность в здравоохранении не может являться определяющей при выборе тех или иных средств профилактики, лечения, организационных форм оказания медицинской помощи. Однако критерии экономической эффективности наряду с медицинской и социальной эффективностью могут помочь в установлении очередности проведения тех или иных мероприятий в условиях ограниченных финансовых ресурсов [3; 4].

Медицинская (клиническая) эффективность — это степень достижения определенного медицинского (клинического) результата (исхода) на фоне действия определенного медицинского вмешательства. В отношении одного конкретного больного это выздоровление или улучшение состояния здоровья, восстановление утраченных функций отдельных органов и систем. На уровне учреждений здравоохранения и отрасли в целом медицинская эффективность измеряется множеством специфических показателей, среди которых можно называть удельный вес излеченных больных, уменьшение случаев перехода заболевания в хроническую форму, снижение уровня заболеваемости населения и др.

Точки клинической эффективности. Для оценки клинической эффективности (результата) медицинского вмешательства в последнее время стали использоваться специальные критерии, называемые точками клинической эффективности (суррогатные и конечные точки), что позволяет сделать вывод о целесообразности или вредности внедрения или применения данного вмешательства в клинической практике.

Одним из наиболее важных факторов, которые определяют продолжительность, размер и стоимость клинических испытаний новых или существующих методов лечения, является выбор и достижение желаемого клинического результата, так называемой конечной точки. «Конечная точка» — мера, используемая в оценке эффективности медицинского (диагностического, лечебного, иного) вмешательства, которая характеризует начальное состояние пациента, имеющегося у него патологического и естественного биологического процесса и связанных с ним функциональных и морфологических изменений, и исходы в результате действия медицинского вмешательства. В идеале принятие решения по использованию нового метода лечения должно быть основано на правильно проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), где оцениваются его клинически значимые результаты по данным конечных точек, например, смерть, инфаркт миокарда, инсульт, нарушение качества жизни и другие показатели [16; 25].

Как уже отмечено выше, в медицине различают конечные и суррогатные точки для оценки эффективности медицинских вмешательств. **Конечная точка (final outcome)** является достоверным индикатором эффективности медицинского вмешательства (как больной себя чувствует, функционирует

и выживает в результате медицинских вмешательств) [9]. Часто в медицинских статьях клинических и экспериментальных исследованиях для обозначения конечных точек используются следующие синонимы: твердая, жесткая, конечная, клиническая, прямая точка. В данной статье будет использоваться термин конечная точка. Конечные точки условно делят на мягкие прямые точки и жесткие прямые точки:

- мягкие конечные точки (инфаркт, инсульт и др. — то есть заболевания или состояния, при которых в большом числе случаев больной умирает или становится инвалидом, и обратного развития которые уже не претерпевают);
- жесткие (твердые) конечные точки (смерть, приобретенные (сохраненные) годы жизни);
- комбинированная конечная точка (число лет сохраненной жизни с поправкой на качество жизни).

Исследования с применением конечных точек в роли критериев эффективности медицинского вмешательства дают наиболее объективные результаты. Однако затратность и длительность их проведения, особенно при хронических заболеваниях, препятствуют их широкому использованию. В связи с этим другие конечные точки могут быть использованы для замены, или выступать в качестве суррогатных для решения данного вопроса, главным обоснованием может быть более быстрый анализ полученных данных с последующим принятием решения. Таким образом, использование суррогатных точек позволяет провести исследования в более короткий срок, последующим более быстрым лицензированием и распространением новых методов лечения. В частности, это особенно важно, когда риск смертности высок или когда болезнь является редкой и тяжело протекающей (орфанная патология).

Суррогатная точка (Surrogate outcome). Часто для оценки эффективности медицинских вмешательств, в том числе в клинических и экспериментальных исследованиях, используются суррогатные точки (синонимы: биологический маркер, биомаркер, суррогатный исход, промежуточный исход, замещающая точка). Использование приведенной синонимии приводит к некоторой путанице в идентификации того, что же можно считать или что может выступать в роли суррогатной точки.

Суррогатная точка — это биомаркер, который предназначен для замены конечной точки, является предсказателем эффективности медицинского вмешательства. Иначе говоря, суррогатные точки связаны с результатами измерений структурных и функциональных биологических маркеров, используемых как заместительные для прямых точек.

В клинических исследованиях и в практической деятельности врачей для оценки эффективности медицинского вмешательства часто применяются различные суррогатные точки, например:

1. Измерения фармакокинетики (например, кривые изменения концентрации препарата или его активных метаболитов в зависимости от времени).
2. Измерения *in vitro* (например, определение средней и игнорирующей концентрации антимикробного препарата в культуре бактерий).
3. Макроскопический вид тканей (например, эрозия слизистой оболочки желудка при эндоскопическом исследовании).
4. Изменения в уровне «биологических маркеров заболевания» (например, микроальбуминурия для определения диабетической нефропатии).
5. Рентгенологические данные (например, затемнение на рентгенограмме грудной клетки).
6. Степень эрадикации *H. pylori* при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, нормализация липидного спектра крови, артериального давления, уровни показателей биохимического анализа крови и т. д.
7. Непосредственные клинические эффекты (например, купирование изжоги, нормализация частоты и качества стула, динамика уровня калия или креатинина при почечной недостаточности или трансаминазной активности при гепатите, показатель пиковой скорости выдоха при обструктивных заболеваниях легких и т. д.).
8. Число периодов с положительным эффектом: число дней без приступа (боль, удушье), число недель, месяцев с нормальным артериальным давлением и без гипертонических кризов, число месяцев с отсутствием пароксизмов мерцательной аритмии и др.
9. Число предотвращенных отрицательных исходов (сохраненных от ампутации конечностей при применении препарата вазапостан; сохраненных беременностей у больных с антифосфолипидным синдромом при различных медицинских вмешательствах и т. д.).
10. Изменение качества жизни и др.

Как известно, часто в роли суррогатных точек могут выступать некоторые биомаркеры. В качестве последних могут использоваться различные

параметры, характеризующие патологический процесс (эндоскопические, гистологические, биохимические, иммуноферментные, биохимические показатели, эхокардиографические и др.) в организме в состоянии болезни и здоровья. Биомаркер — объективный индикатор и измеритель нормальных и патологических процессов или фармакологических ответов при медицинских вмешательствах в организм человека [9].

Для установления обоснованности выбора биомаркеров необходимо установить их валидность, которая является самой важной их характеристикой. Валидными называются биомаркеры, которые имеют доказательство, что они объективно отражает исследуемый физиологический, патологический процесс или влияние медицинского вмешательства на организм человека.

Для решения валидности биомаркеров разрабатываются различные руководства и шкалы, например, шкала OMRAC (Outcomes Measures in Rheumatology Clinical Trials), которая позволяет количественно (в баллах) оценивать суррогатный статус. Шкала была разработана на основе метаанализа данных медицинской литературы и широко используется для проверки иерархии доказательств полученных данных (табл. 1 и 2).

Авторы этой схемы предполагают, что биомаркер может быть признан в качестве суррогатной точки только тогда, когда он достигает общего балла 10 или более. Однако авторы подчеркивают ограниченность применения шкалы и необходимость ее дальнейшего совершенствования [22].

Недостатки суррогатных точек. Как известно, суррогатные точки имеют ряд недостатков. Поэтому суррогатные точки в ряде случаев могут не отражать точно непосредственных целей лечения или быть недостоверным и ненадежными. Об опасности ориентирования только на суррогатную конечную точку свидетельствует немало фактов в истории медицины. Например, достаточно вспомнить испытания действия флекаинида для вторичной профилактики внезапной смерти после перенесенного инфаркта миокарда. Предпосылки для испытаний были вполне логичными: аритмии являются причиной внезапной смерти после инфаркта миокарда, флекаинид эффективно их купирует. Однако

Таблица 1

OMRAC— ШКАЛА ОЦЕНКИ СУРРОГАТНЫХ ТОЧЕК (АДАПТ. ШКАЛА LASSERE ET AL., 2007)		
Блок	Определение	Баллы
Цель	Конечная точка, которая заменена суррогатной точкой	0–5
Дизайн исследования	Уровень доказательства связи между суррогатной и конечной точками	0–5
Статистическая сила	Сила связи между суррогатной и конечной точками	0–5
Штрафы	Отсутствие противоположных и противоречивых данных из биологии, клинической эпидемиологии или терапевтических исследований	От 1 До 3
Общее число баллов		3–15

Таблица 2

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ВАЛИДНОСТИ СУРРОГАТНЫХ ТОЧЕК		
Иерархические уровни	Требования к доказательству	Источники доказательства
Уровень I	Биологическое правдоподобие отношения между суррогатной и конечной точками	Понимание биологии и патофизиологических исследований делает вероятным предположение о том, что изменения в суррогатной точке приведут к изменениям в конечной точке
Уровень II	Имеется соответствующая связь между суррогатной и конечной точкой	Эпидемиологические исследования, демонстрирующие связь между суррогатной и конечной точками
Уровень III	Эффект лечения на основании суррогатной точки соответствует таковому при использовании конечной точки	Клинические исследования, показывающие, что изменения в суррогатной точке лечения связаны соразмерно с изменениями в конечной точке

многоцентровое рандомизированное исследование с использованием флекаинида пришлось прервать из-за того, что смертность больных в экспериментальной группе, получавших данный препарат, была выше, чем в контрольной группе лиц, не получавших его. При детальном изучении фармакологических свойств препарата оказалось, что флекаинид, кроме антиаритмического эффекта, обладает и аритмогенным действием [14].

Наконец, суррогатные точки часто разрабатываются на моделях заболеваний у лабораторных животных, поскольку в этом случае изменения специфических параметров могут быть зафиксированы в контролируемых условиях в определенной популяции. Однако экстраполяция этих результатов на заболевания у человека может привести к недостоверным результатам, причинами которых может быть следующие:

- 1) в экспериментах на животных изучаемая популяция имеет одинаковые биологические характеристики и может быть генетически инбредной;
- 2) важные характеристики как тканей, так и изучаемого заболевания (например, восприимчивость к патогенам, скорость клеточного деления) у животных и человека могут отличаться;
- 3) животные содержатся в контролируемой среде, которая минимизирует влияние образа жизни (например, характера питания, физических упражнений, стресса) и сопутствующего приема лекарственных средств;

Назначение высоких доз химических веществ экспериментальным животным может нарушить нормальные метаболические пути и, таким образом, привести к ложным результатам [16; 21; 19].

Использование суррогатных точек основывается на предположении о том, что изменения их, произошедшие в результате медицинского вмешательства, могут предсказывать изменения конечных точек. Следовательно, для определения адекватности (валидности) суррогатной точки, чтобы оценить эффективность медицинских вмешательств необходимо учитывать следующие основные требования:

- 1) изучаемая суррогатная точка должна быть проста и доступна для оценки и иметь большую

частоту развития, чем жесткая конечная точка;

- 2) прямое отношение к патофизиологии заболевания (вероятность этой роли должна быть несомненной);

- 3) наличие сильной и воспроизводимой взаимосвязи суррогатной точки с конечной точкой в количественном и качественном отношении;

- 4) суррогатная точка должна быть надежной, воспроизводимой, доступной клинически и экономически, легко измеряться количественно, проявлять эффект типа «доза–ответ» (т. е. чем выше уровень суррогатной точки, тем выше вероятность заболевания);

- 5) она должна быть истинным предиктором заболевания (или риска заболевания), а не просто отражать какое-либо воздействие. Связь между суррогатной точкой и заболеванием должна иметь биологические обоснования;

- 6) она должна быть чувствительной, т. е. положительный результат суррогатной точки должен выявлять всех или большинство пациентов с повышенным риском возникновения определенного исхода;

- 7) она должна быть специфичной, т. е. отрицательный результат должен исключать всех или большинство лиц без повышенного риска возникновения определенного исхода, причем между нормой и патологией должна быть четкая граница;

- 8) она должна иметь приемлемое значение положительной прогностической ценности, т. е. положительный результат должен всегда или обычно означать, что этот пациент имеет повышенный риск определенного исхода;

- 9) она должна иметь приемлемое значение отрицательной прогностической ценности, т. е. отрицательный результат должен всегда или обычно означать, что этот пациент не имеет повышенного риска определенного исхода;

- 10) суррогатная точка должна подлежать мониторингу контроля качества;

Таблица 3

РЕКОМЕНДАЦИЯ JAMA ДЛЯ ОЦЕНКИ СУРРОГАТНЫХ ТОЧЕК (АДАПТ. BUCHER И ДР., 1999)	
№	Вопросы
1	Есть ли сильная, независимая связь между суррогатной и конечной точками?
2	Есть ли данные РКИ в отношении других классов ЛП о том, что улучшение показателей суррогатной точки последовательно привело к улучшению показателей конечной точки?
3	Есть ли данные РКИ в отношении ЛП того же класса о том, что их использование привело к улучшению показателей суррогатной точки, что в свою очередь последовательно привело к улучшению показателей конечной точки?

11) изменения суррогатной конечной точки должны быстро и точно отражать эффективность лечения, особенно значения должны нормализоваться при ремиссии или излечении;

12) изменения суррогатной точки должны иметь параллелизм и пропорциональность с конечной точкой так, чтобы эти изменения могли быть предиктором клинического эффекта используемого медицинского вмешательства [23; 6].

Таким образом, наличие потенциальных преимуществ и рисков при использовании суррогатных точек в клинических исследованиях и практической медицине вызывает необходимость создания критериев, по которым можно было бы судить о валидности суррогатных точек. В рамках Международной конференции (International Conference on Harmonisation — ICH-9) при проведении клинических исследований для регистрации лекарственных препаратов были сформулированы основные принципы иерархии доказательства для выбора валидных суррогатных точек. На практике сила доказательств о валидности суррогатной точки зависит от (I) биологической правдоподобности отношения, (II) от демонстрации в эпидемиологических исследованиях прогностического значения суррогатной точки для конечной точки и (III) от доказательств, основанных на клинических исследованиях, о том, что эффективность лечения на основе суррогатной точки соответствует конечной точке [18]. Источники, необходимые для доказательства для каждого уровня, приведены в *табл. 2*.

На самом низком уровне доказательства (**уровень III**) анализ биологических данных и патофизиологических исследований делает вероятным,

что изменения в суррогатной точке приведут к изменениям в конечной точке. На **II уровне** требуются доказательства связи между суррогатной и конечной точками. Как правило, это свидетельство будет поступать из поперечного сечения обсервационных исследований, в которых доступны обе точки (суррогатная и конечная). Сила связи между суррогатной и конечной точками отражается в коэффициенте корреляции или относительном риске. Чем больше сила связи, тем больше вероятность причинно-следственной связи между суррогатной и конечной точками. **I (высший) уровень** доказательства требует проведения РКИ для доказательства того, что связанные с лечением изменения суррогатной точки связаны с сопутствующими изменениями конечной точки.

Bucher H.C. и др. [10] в JAMA (*Journal of the American Medical Association*) в руководстве для пользователей медицинской литературы и статей предлагают три вопроса, позволяющих судить о том, насколько суррогатная точка соответствует конечной точке (*табл. 3*). Согласно Bucher и др., для того чтобы суррогатная точка считалась валидной, необходимы положительные ответы на вопрос 1 или 2 и 3.

Таким образом, использование суррогатных точек имеет ряд преимуществ, таких как простота выявления и измерения, более высокая по сравнению конечными точками частота событий, что позволяет значительно уменьшить как размер выборки, так и продолжительность и соответственно стоимость клинических испытаний. Наконец, использование суррогатных точек позволяет оценивать эффект лечения в ситуациях, когда применение использование прямых точек сложно или неэтично.

ЛИТЕРАТУРА

1. Концевая А.В., Калинина А.М. Оценка экономической эффективности медицинских технологий // *Зам. гл. врача*. — 2008. — № 2. — С. 90–94.
2. Прохоров Б.Б., Горшкова И.В., Шмаков Д.И., Тарасова Е.В. *Общественное здоровье и экономика*. — М.: МАКС Пресс, 2007.
3. Орлов Е.М., Соколова О.Н. Категория эффективности в системе здравоохранения // *Фундам. исслед.* — 2010. — № 4. — С. 70–75.
4. Решетников А.В. Критерии и показатели оценки социально-экономической эффективности управления финансовыми ресурсами системы ОМС // *Экономика здравоохранения*. — 2002. — № 11. — С. 25–26.
5. Триша Гринхальх. *Основы доказательной медицины*. — М.: ГОЭТАР-Мед, 2004.
6. Шамигурина Н.Г. Показатели социально-экономической эффективности в здравоохранении. — М.: МЦФЭР, 2005.
7. Ягудина Р.И., Чибилев В.А. Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях // *Фармакоэкономика*. — 2010. — № 2.
8. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred and conceptual framework // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 22. — P. 485–502.
9. Bucher H.C., Guyatt G.H., Cook D.J. et al. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results / A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group // *JAMA*. — 1999. — Vol. 282. — P. 771–778.

10. *Buyse M., Molenberghs G.* Criteria for the validation of surrogate endpoints in randomized experiments // *Biometrics* — 1998. — Vol. 54. — P. 1014–1029.
11. *Cochrane A.L.* Effectiveness and efficiency: Random reflections on health services. — London: Nuffield Provincial Hospital Trust, 1972.
12. *Epstein M., Parving H.H., Ruilope L.M.* Surrogate endpoints and renal protection: focus on microalbuminuria // *Blood Pressure*. — 1997. — Vol. 2, Suppl. — P. 52–57.
13. *Epstein A.E., Hallstrom A.O., Rogers W.J. et al.* Mortality following ventricular arrhythmia suppression by encainide, flecainide and moricizine after myocardial infarction // *JAMA*. — 1993. — Vol. 270. — P. 2451–2455.
14. *Fitzpatrick R., Davey C., Buxton M.J., Jones D.R.* Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials // *Health Technol. Assess.* — 1998. — Vol. 2, № 14.
15. *Gotzsche P., Liberati A., Torn V., Rosetti L.* Beware of surrogate outcome measures // *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. — 1996. — Vol. 12. — P. 238.
16. *Hyatt J.M., McKinnon P.S., Zimmer G.S., Schentag J.J.* The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents // *Clin. Pharmacokinet.* — 1995. — Vol. 28. — P. 143–160.
17. International Conference on Harmonisation guidelines for the conduct of clinical trials for the registration of drugs. E9: statistical principles for clinical trials. — URL: www.ich.org/LOB/media/MEDIA485.pdf (дата обращения: 01.10.2007).
18. *Kimbrough R.D.* Determining acceptable risks: experimental and epidemiological issues // *Clin. Chem.* — 1994. — Vol. 40. — P. 1448–1453.
19. *Lipicky R.J., Packer M.* Role of surrogate endpoints in the evaluation of drugs for heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1993. — Vol. 22, Suppl. A. — P. 179–184.
20. *Lipkin M.* Summary of recommendations for colonic biomarker studies of candidate chemopreventive compounds in phase II clinical trials // *J. Cell. Biochem.* — 1994. — Vol. 19, Suppl. — P. 94–98.
21. *Lassere M.N., Johnson K.R., Boers M., Tugwell E. et al.* Definitions and validation criteria for biomarkers and surrogate endpoints: development and testing of a quantitative hierarchical levels of evidence schema // *J. Rheumatol.* — 2007. — № 34. — P. 607–615.
22. *Man A.J., Veld T.* Surrogate end points in clinical trials // *Blood Pressure*. — 1997. — Vol. 6, Suppl. 2. — P. 120–123.
23. Statistical indicators for the planning and evaluation of public health programmes: 14th report of the WHO Expert committee on health statistics // WHO Technical report series N472. — Geneva, 1971.
24. US Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance // *Health Qual Life Outcomes*. — 2006. — № 4. — P. 79.