

А.В. Павлыш, А.С. Колбин, Р.А. Гапешин, С.М. Малышев

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова,
Российская Федерация

Современный запрос в оценке медицинских технологий: исследования сравнительной эффективности

Контактная информация:

Павлыш Андрей Владиславович, кандидат медицинских наук, докторант кафедры общественного здоровья и здравоохранения

Санкт-Петербургского медицинского университета им. академика И.П. Павлова

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, тел.: (812) 499-70-18, e-mail: pavlysh_63@mail.ru

Статья поступила: 17.12.2012 г., принята к печати: 24.04.2013 г.

Оценка медицинских технологий — важная составляющая принятия решений в системе здравоохранения большинства развитых стран мира. В последние годы все более значимыми становятся исследования по сравнительной эффективности как одного из элементов такой оценки. Ключевым в них является анализ эффективности медицинских технологий в условиях реальной клинической практики. Авторами проведен анализ литературы, посвященной этой проблеме. Показаны основные методы такого исследования, их особенности, позитивные и негативные стороны. Выявлено, что наиболее частыми видами экспертного анализа являются обсервационные (наблюдательные) и прагматические рандомизированные исследования. С учетом данных литературы предложены основные рекомендации по проведению анализа сравнительной эффективности.

Ключевые слова: исследования сравнительной эффективности, дизайн исследования, оценка медицинских технологий.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (2): 19–23)

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации (РФ) все более явственно приходит понимание того, что любая медицинская технология должна быть подвергнута систематизированной оценке. Под оценкой медицинских технологий (ОМТ) понимают междисциплинарную область, изучающую медицинские, социальные, этические и экономические аспекты применения медицинских технологий (лекарственные средства, биопрепараты, изделия медицинского назначения и т.д.) [1]. Данный подход применяют в большинстве развитых стран мира, и он имеет существенное значение при принятии решений о целесообразности внедрения той или иной технологии, при-

меняемой в медицине [1–3]. Целью проведения ОМТ является помощь в разработке безопасной, эффективной политики здравоохранения, которая ориентируется на нужды больных и стремится достичь наилучшего вложения финансовых средств [1]. Основным источником информации, которую анализируют при ОМТ, являются данные клинических исследований, а их результатом должна быть действенность (efficacy), т.е. результативность, позитивный эффект в РКИ на этапе регистрации технологии регуляторными органами [4]. Действенность, полученную с помощью рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ), иногда еще называют идеальной. В то же время в клинической практике

A.V. Pavlysh, A.S. Kolbin, R.A. Gapeshin, S.M. Malyshev

Academician Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Russian Federation

Modern Needs in Health Technology Assessment: Comparative Effectiveness Studies

Health technology assessment is a key component of healthcare decision making in most of the developed countries. Comparative effectiveness research as one of the elements of such assessment is becoming increasingly important in recent years. It is based on the effectiveness analysis of health technologies in real clinical practice setting. The authors have analyzed publications dedicated to these issues and showed the main methods of such study, its peculiarities, advantages and disadvantages. It has been revealed that the most frequently used designs of expert analysis are observational and pragmatic randomized studies. The main recommendations on analyzing comparative effectiveness are given in view of the literary data.

Key words: comparative effectiveness research, study design, health technology assessment.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (2): 19–23)



важно представлять себе эффективность (effectiveness), т.е. эффективность, позитивный эффект «в реальной жизни», иначе — «поведение» медицинской технологии в реальных условиях у конкретного пациента. Более того, для выбора лечебной (профилактической, диагностической) тактики необходима информация не просто о действенности или эффективности, а о сравнительной действенности и/или сравнительной эффективности разных вмешательств. Согласно мнению ряда экспертов, именно сравнительная эффективность является наиболее востребованной в ОМТ [2, 4, 5]. Краткая характеристика терминов, применяемых в сравнительных исследованиях, приведена в табл.

Целью настоящего анализа литературы было выявление и обсуждение возможных методологических подходов для проведения исследований по сравнительной эффективности.

МЕТОДИКА

Был проведен анализ публикаций в период с 1990 по 2012 г. на предмет выявления данных, посвященных методологии проведения исследований по сравнительной эффективности. Поиск производили в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словами были comparative effectiveness research, study designs, confounding, health technology assessment и др.

Критерии включения: в анализ вошли публикации, в которых описывали исследования по сравнительной эффективности.

Критерии исключения: не включали данные, посвященные обсуждению исследований по сравнительной действенности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Считают, что первое исследование сравнительной эффективности (ИСЭ) было проведено еще в 1747 г. английским хирургом Джеймсом Линдом, доказавшим таким образом эффективность лимонного сока в борьбе с цингой по сравнению с другими пятью методами лечения этого заболевания [6]. Однако, первым шагом для систематического решения этой проблемы стало создание Конгрессом США в 2009 г. Федерального совета по исследованию сравнительной эффективности (Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research). Сравнительная эффективность показывает, насколько данное вмешательство лучше другого (или

других) в условиях обычной врачебной практики или реальной клинической практики [7]. Под ИСЭ понимают проведение и анализ исследований, в ходе которых сравнивают плюсы и минусы различных вмешательств и стратегий с целью предупреждения, диагностики, лечения и мониторинга заболеваний в реальных клинических условиях [5, 7]. Согласно определению Института медицины США, целью ИСЭ является помощь пациентам, врачам и чиновникам в принятии обоснованных решений, способных улучшить здравоохранение на индивидуальном и популяционном уровнях [8]. В Европейском Союзе ИСЭ занимается сеть EUnetHTA (Европейская сеть агентств по проведению оценки медицинских технологий), созданная в 2011 г. при Фармацевтическом форуме (High Level Pharmaceutical Forum) [1, 5, 9].

Исследования сравнительной эффективности отличаются от обычных исследований особенностями своего дизайна [10]. Во-первых, они характеризуются либо большим размером выборки, либо длительностью проведения, либо и тем и другим. Во-вторых, внешняя валидность (достоверность) здесь может оказаться важнее внутренней. Внутренняя валидность показывает, насколько полно исследование решает поставленные перед собой задачи, а внешняя валидность характеризует применимость его результатов к условиям повседневной практики и возможность их обобщения. Тем не менее, рекомендуют планировать исследование так, чтобы внутренняя валидность оставалась высокой [2]. Наконец, ИСЭ по определению направлены на получение информации, ценной для принятия решений пациентами, врачами и организациями здравоохранения.

Выбор дизайна ИСЭ зависит от задач, поставленных перед исследователями, но в оптимальной модели должны быть приняты во внимание несколько параметров: ожидаемая ценность полученной информации для практического здравоохранения; длительность проведения исследования; практическая дальнейшая возможность реализации модели; материальные затраты; этические аспекты.

Выделяют несколько технологий проведения оценки сравнительной эффективности: натуралистические, или прагматические клинические исследования (ПКИ), проводимые по методологии РКИ, но не с группой плацебо; наблюдательные (обсервационные) исследования (ретроспективные или проспективные).

РКИ — это исследование, в котором участники случайным образом отнесены к контрольной группе и к груп-

Таблица. Краткая характеристика позитивных эффектов от медицинского вмешательства [2]

Термин	Действенность	Относительная действенность	Эффективность	Относительная эффективность
Определение: в чем польза	В идеальных обстоятельствах вмешательство скорее приносит пользу, чем вред	В сравнении с одним или несколькими альтернативными вмешательствами в идеальных обстоятельствах вмешательство скорее приносит пользу, чем вред	В обычных обстоятельствах практики лечения вмешательство скорее приносит пользу, чем вред	В сравнении с одним или несколькими альтернативными вмешательствами в обычных обстоятельствах практики лечения вмешательство скорее приносит пользу, чем вред
Основные черты	Рандомизация против плацебо по выбору пациентов; специализированные центры; подготовленный (обученный) персонал; контроль со стороны аудиторов	Рандомизация против активного контроля, либо использование непрямого сравнения исследования против плацебо, либо активные компараторы	Обсервационные (наблюдательные) исследования; гетерогенная выборка пациентов; типичная среда лечения; обычно делается сравнение с другими методами лечения	Обсервационные (наблюдательные) исследования нескольких схожих вмешательств, либо прагматические рандомизированные плацебоконтролируемые исследования





пе, получающей исследуемую терапию, для снижения вероятности ошибок и искажений в результатах исследования, зависящих от особенностей каждого пациента. В классическом РКИ для получения действенности, если это позволяет изучаемое заболевание, основной группой сравнения является плацебо, что имеет как позитивные, так и отрицательные стороны. Впервые такое исследование было проведено при внедрении стрептомицина в качестве средства терапии туберкулеза [11]. Использование рандомизации позволяет избежать искажений в результатах исследования, которые могут возникнуть от причин, не изучаемых в данном РКИ [12]. Преимуществом рандомизации является высокая внешняя валидность [8]. Рандомизация чаще всего проводится с использованием компьютера, генерирующего группы пациентов для исследования по выставленным критериям [13]. Классическое РКИ включает 5 этапов: планирование, подготовку, подбор участников и персонала, проведение самого исследования и получение результатов, а также анализ полученных данных [14].

ПКИ — это рандомизированное проспективное клиническое исследование, в котором, следуя рандомизации вмешательства, ведение пациента осуществляет врач — специалист в определенной области. ПКИ предназначены для сохранения преимуществ рандомизации при обработке полученных результатов в повседневной практике. Прагматичное исследование проводится среди пациентов, имеющих характерные сопутствующие заболевания или состояния (например, пожилой возраст) и получающих сравниваемые варианты лечения в обыденной практике, а также исследуются демографические группы по данным заболеваниям. Сравнивают медицинские технологии, используемые в текущий момент в стационарных и амбулаторных условиях. Исследователи выбирают определенные критерии для трактовки результатов ПКИ соответственно поставленным задачам. Также может быть проведен анализ полученных результатов для выявления факторов, которые могут опровергнуть сделанные выводы [8]. Одним из примеров ПКИ может быть исследование, проведенное в Великобритании в семи центрах Национальной службы здоровья, по использованию лекарственных средств во время анестезии [15, 16].

В наблюдательном (обсервационном) исследовании участники не рандомизированы. Выбор лечения в данном случае осуществляет пациент или его лечащий врач с учетом любых сторонних (в том числе финансовых) ограничений плательщика. При планировании наблюдательного исследования первоначально необходимо решить, каким будет исследование — проспективным или ретроспективным [2]. Проспективное наблюдательное исследование является длительным процессом, для которого характерен последовательный выход результатов с момента начала исследования, включая создание протокола и плана анализа, а также запуск работы. Любое вмешательство предварительно изучают, документируют перед началом исследования, даже тогда, когда во время наблюдательного исследования используют существующие зарегистрированные группы людей. Вмешательство может включать любые медицинские технологии — фармакотерапию, хирургические операции, использование различных медицинских устройств, а также их обоснованное назначение и применение. Данный вид отличается от ретроспективного наблюдательного исследования, которое использует вторичные источники информации, где воздействие уже было произведено, и результаты получены. Ретроспективные исследования проводятся с использованием существующего набора данных, вклю-

чающего истории болезни, обращения по страховым случаям и опросники. Явным преимуществом считается низкая стоимость и высокая скорость выполнения [8]. Например, при диагностике рака простаты используют демографические, клинические данные, включая лечение и здоровье пациента на протяжении последних 10 лет, и проводят статистический анализ прогнозируемой выживаемости. В зависимости от этого определяют вид лечения: простатэктомия или лучевая терапия [8]. Однако, наборы данных могут не иметь достаточного количества информации, и оттого полученные результаты могут быть искаженными. Проспективные исследования тоже могут использовать существующие базы данных, но в данном случае имеется возможность использования дополнительной информации. Таким образом, работа будет более затратной и продолжительной. В выборе исследования также играет роль нужная точность получаемой информации. При разработке дизайна наблюдательного исследования важно учитывать клинические, лабораторные, инструментальные возможности медицинского центра [2, 17]. Другой важнейшей составляющей качества получаемой информации при проведении наблюдательных исследований являются предпочтения врача и пациента относительно выбора терапии. Искажения можно уменьшить, сравнивая результаты лечения в субпопуляциях, в которых пациенты выбирают лекарства по одной и той же причине. Например, пациент с артериальной гипертензией и развивающейся сердечной недостаточностью будет выбирать среди определенного спектра лекарств, лечащих оба состояния [8, 16]. Наблюдательное исследование обеспечивает больший охват среди населения по сравнению с РКИ и ПКИ и учитывает возрастные, половые и расовые различия в исследуемых группах пациентов [11].

Необходимо также отметить, что, когда клинический случай не имеет общепринятой стандартной терапии, именно результаты проспективного наблюдательного исследования и ПКИ предоставляют исчерпывающие ответы на заданный вопрос со стороны системы здравоохранения.

В то же время ни проспективное наблюдательное, ни ретроспективное исследование не могут обеспечить достаточной информации при наличии сильно укоренившейся методики лечения. В таком случае единственным решением будет проведение стандартного РКИ по сравнительной эффективности, где предписано назначение определенной терапии, при этом лечение строго соблюдается и не допускается смена терапии. Такие ситуации наиболее часто возникают при лечении жизнеугрожающих состояний, например таких, как солидные опухоли. На выбор дизайна исследования также оказывают влияние изучаемые технологии [2]. Для безопасности и эффективности применения медицинских устройств, в особенности имплантатов, имеют огромное значение умение и опыт врача. В данном случае также целесообразнее проводить наблюдательные исследования, менее продолжительные по времени.

Выявление причинно-следственных связей предполагает тщательно спланированный дизайн исследования, в котором ограничено влияние искажающих факторов и систематических ошибок. Искажающие факторы — это посторонние переменные, коррелирующие и с зависимой, и независимой переменными, взаимосвязь которых изучается в исследовании. Другими словами, они являются факторами риска заболевания и одновременно определенным образом связаны с вмешательством. Искажающие факторы, в разной степени проявляясь в разных группах, затрудняют корректное выявление



причинно-следственной связи, если таковая существует, или (что чаще) заставляют исследователей находить корреляции между лечением и течением заболевания там, где их нет [18]. Например, наблюдательным исследованиям присуще так называемое искажение по показаниям [19]. Сущность его заключается в том, что в отсутствии рандомизации выбор между сравниваемыми вмешательствами зависит от прогноза и состояния конкретного пациента с данным заболеванием. Таким образом, может сложиться ложное впечатление, что лечение, применявшееся, как правило, в сложных случаях, менее эффективно, поскольку динамика в такой группе будет хуже, чем в группе изначально «более легких» больных. В рамках наблюдательного исследования, не предполагающего по определению вмешательства исследователей в тактику лечения или рандомизации, лучшим способом избежать искажения по показаниям может стать сравнение групп пациентов с одинаковыми показаниями и тяжестью заболевания, но получающих разное лечение. При этом предполагается, что врачи будут описывать логику выбора того или иного вмешательства в каждой ситуации, что, несомненно, является минусом такого способа [10].

Корректное определение изучаемых популяций, равно как и сравниваемых методов лечения и их результатов, необходимо для всех видов исследования [20]. В исследование может включаться как заведомо широкий круг лиц, так и отдельные, в том числе рандомизированные, категории пациентов. В первом случае необходимо будет учитывать гетерогенность (разнородность) выборки, поскольку пациенты, сходные по диагнозу, будут отличаться сопутствующими заболеваниями, этапом лечения и т.д. Кроме того, существует проблема гетерогенности эффектов от лечения, то есть ситуация, когда пациенты по-разному реагируют на одно и то же вмешательство [21]. Например, если среди исследуемых пациентов встречаются индивидуумы с некоторыми отличительными особенностями, например пожилого возраста или, наоборот, дети первых месяцев жизни, с которыми возникают и другие сложности [22]. Гетерогенность эффектов от лечения можно рассматривать как отклонение от среднего лечебного эффекта, характерного для популяции [23]. Снизить этот показатель можно, стараясь подбирать схожих пациентов для исследования, если только это возможно и оправдано.

Еще одной трудностью, с которой могут встретиться исследователи при планировании ИСЭ, является несоответствие между целями и задачами исследования и сложившейся клинической практикой [2]. Врачи-исполнители, скорее всего, будут склонны пользоваться именно теми вмешательствами, которым они лучше всего обучены, в которых у них больше опыта, и предпочитать их альтернативным методам. С другой стороны, важно отслеживать и поведение включенных пациентов, их приверженность лечению и переносимость исследуемых вмешательств. Полезным инструментом в этом отношении может стать анализ предрасположенностей (англ. *propensity score* — склонности), то есть вероятности того, что пациент с конкретными характеристиками получит данное лечение. Такой анализ применяется в наблюдательных исследованиях и проводится в два этапа. Первый из них заключается собственно в расчете меры склонности, то есть построении ее многофакторной модели. На втором этапе совокупность пациентов делят на квантили меры склонности, и затем для каждого квантиля строят модель эффективности лечения [24]. В низких квантилях оказывается больше исследуемых, не получивших лечения: при исключении таких пациентов из рассмотрения повышается

достоверность результатов исследования, но одновременно снижается внешняя валидность [11, 25].

Как правило, в качестве группы сравнения используют рутинную медицинскую практику, то есть уже укоренившиеся методы лечения данного заболевания [4]. Между тем считается, что в случае наблюдательного исследования при большом количестве вмешательств, изучаемых на предмет эффективности, следует использовать большее число групп сравнения [20]. С другой стороны, при этом труднее выявляются причинно-следственные связи, так что ученым необходимо ориентироваться по конкретной ситуации при планировании ИСЭ. Так, например, если в исследовании рассматривается относительная безопасность вмешательства, выборка должна быть шире, поскольку неблагоприятные исходы, скорее всего, будут значительно более редкими событиями, нежели благоприятные. В то же время слишком большой объем выборки без должного обоснования подрывает доверие к такому исследованию [2]. В целом, полезными ориентирами в этом вопросе могут стать пилотные исследования или данные литературы. Пилотные исследования также могут заранее указать на возможные искажающие факторы, выраженность которых пропорциональна объему выборки.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В последние десятилетия в большинстве стран мира пришли к пониманию того, что медицинские технологии должны быть подвергнуты оценке медицинских технологий до того, как они будут внедрены в медицинскую практику и рассматриваться в качестве финансирования со стороны государства и страховых компаний [26]. Подобное же понимание постепенно актуализируется и в РФ. Под медицинскими технологиями понимают профилактические мероприятия, методы реабилитации, вакцины, лекарственные средства, устройства и приборы медицинского назначения, терапевтические и хирургические процедуры, а также системы, служащие охране и укреплению здоровья [27]. Этапы, на которых должна быть применена ОМТ, могут быть разными; единого понимания среди экспертов все еще не достигнуто. Так, выделяют очень раннюю, раннюю и основную ОМТ [28]. Существует также подход выделять быструю и полную ОМТ [4]. Невзирая на это, складывается впечатление, что основным запросом в ОМТ являются исследования сравнительной эффективности (*relative effectiveness*) [2]. Так, в странах Европейского Союза уже разработаны 9 руководств по проведению ИСЭ [29]. Необходимо еще раз отметить, что ИСЭ направлены на получение информации, ценной для принятия решений пациентами (их родственниками или родителями) и врачами. При этом используется определение «эффективности» (*effectiveness*) — показателя, полученного в условиях реальной клинической практики, в натуралистических условиях (в отличие от «действенности» [*efficacy*] — показателя, который требуют, а затем оценивают регуляторные органы, ответственные за регистрацию новой медицинской технологии). К регуляторным органам относят такие агентства как FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США [Food and Drug Administration]) и EMEA (Европейское медицинское агентство [European Medicines Agency]). На территории РФ таким органом является Министерство здравоохранения. В то же время на основании действенности нельзя сделать вывод, насколько лекарство эффективно в общей популяции больных, с учетом возраста, гендерных особенностей, фармакокинетики и фармакогенетики лекарственного средства и особенностей пациента; неясен профиль безо-



пасности медицинской технологии в общей популяции больных; ограничены данные по исходам и последствиям в течение всего срока наблюдения; зачастую, если это не стоит в задачах исследования, полностью отсутствуют данные по общей выживаемости и качеству жизни [30]. Для этого есть объективные причины. Как было сказано выше, показатели действенности получают в ходе проведения РКИ с группой плацебо: то есть в исследование попадает целевая популяция пациентов из специализированных медицинских центров с обученным персоналом; ответ на медицинское вмешательство зачастую предсказуем; существует потенциальная возможность избежать нежелательных побочных реакций типа А. При этом проведение исследований по сравнительной действенности является дополнительным источником информации и относится к механизму продвижения новой медицинской технологии на рынке. В то же время для врачей и пациентов важна эффективность, и, как следствие, проведение ИСЭ является не дополнительным, а основным источником информации для практического здравоохранения. К доминирующим видам ИСЭ относят прагматические клинические и наблюдательные исследования. Для каждого из них существуют свои позитивные и негативные стороны, но все они позволяют получать в той или иной мере достоверные данные по реальному эффекту от медицинской технологии в практическом здравоохранении. Здесь важным является еще и тот факт, что эффект (как позитивный, так и негативный) зависит

от системы здравоохранения конкретной страны. В связи с этим перенос данных по сравнительной эффективности из страны в страну в настоящий момент практически невозможен в отличии, скажем, от сравнительной действенности (ее показатели универсальны в большинстве стран мира; см. табл.).

Таким образом, можно сделать вполне определенные выводы: используемые термины «действенность» и «эффективность» имеют существенные различия. Показатели действенности получают в ходе проведения клинических исследований фармацевтические компании; эти данные хорошо известны и доступны для медицинской общественности после регистрации медицинской технологии регуляторными органами, их можно анализировать (например, с помощью метаанализов). С показателями эффективности сталкиваются врачи и пациенты; совпадение действенности и эффективности возможно для «строго протокольных стационарных» заболеваний (к примеру, гемобластозы у детей); эффективность зачастую неизвестна, так как ее фиксация требует проведения специальных исследований, организаторов, исполнителей и спонсоров. На этом фоне в настоящий момент основным запросом в оценке медицинских технологий считают именно сравнительную эффективность; формируются адаптивные подходы по переносу данных по эффективности из страны в страну (с помощью анкет), но процесс этот сложен и находится еще только на стадии понимания такой необходимости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kleijnen S., Goettsch W., d'Andon A., Vitre P., George E., Goulden S., Osinska B., Rdzany R., Zawada A., Thirstrup S., Nagy B., Corbacho B. EUnetHTA JA WP5: Relative effectiveness assessment (REA) of pharmaceuticals. *Background review*. July, 2011 (version 5B).
2. Berger M.L., Dreyer N., Anderson F. et al. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report. *Value Health*. 2012; 15 (2): 217–30.
3. Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2001; 1: 52–58.
4. Kleijnen S., George E., Goulden S. et al. Relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: similarities and differences in 29 jurisdictions. *Value in Health*. 2012; 15: 954–960.
5. High level pharmaceutical forum. Availability of data to conduct relative effectiveness assessments. Available at URL: http://ec.europa.eu/pharmaforum/effectiveness_en.htm (accessed December 2010).
6. Bown S.R. *Scurvy: how a surgeon, a mariner, and a gentleman solved the greatest medical mystery of the age of sail*. New York: St. Martin's Press. 2003.
7. Federal coordinating council for comparative effectiveness research: report to the president and the congress. *Washington, DC: US Department of Health and Human Services*. June 30, 2009.
8. Sox H.C. Defining comparative effectiveness research: the importance of getting it right. *Med Care*. 2010; 48 (Suppl. 6): 7–8.
9. Tunis S.R., Benner J., McClellan M. Comparative effectiveness research: Policy context, methods development and research infrastructure. *Stat Med*. 2010; 29 (19): 1963–76.
10. Sox H., Goodman S. The methods of comparative effectiveness research. *Annu Rev Public Health*. 2012; 33: 425–450.
11. Hannan E. Randomized clinical trials and observational studies. Guidelines for assessing respective strengths and limitations. *The American College of Cardiology foundation*. 2008; 1 (3): 211–7.
12. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. под ред. Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. М.: Медиа Сфера. 1998. 347 с.
13. Ren Y., Cacciato R., Whelehan M., Li N., Malmstrom H.S. Effects of toothbrushes with tapered and cross angled soft bristle design on dental plaque and gingival inflammation: a randomized and controlled clinical trial. *Elsevier. Journal of Dentistry*. 2007; 35: 614–622.
14. Klimt C. The conduct and principles of randomized clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1981; 4: 283–293.
15. Evley R., Russell J., Mathew D. et al. Confirming the drugs administered during anaesthesia: a feasibility study in the pilot national health service sites, UK. *Br J Anaesth*. 2010; 105: 289–96.
16. Memtsoudis S., Besculides M. Perioperative comparative effectiveness research. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2011; 4: 535–547.
17. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med*. 1987; 317: 141–5.
18. Skelly A.C., Dettori J.R., Brodt E.D. Assessing bias: the importance of considering confounding. *Evid Based Spine Care J*. 2012; 3 (1): 9–12.
19. Marko N.F., Weil R.J. The role of observational investigations in comparative effectiveness re-searches. *Value Health*. 2010; 13 (8): 989–97.
20. Didelez V., Meng S., Sheehan N.A. Assumptions of IV methods for observational epidemiology. *Statist Sci*. 2010; 25: 22–40.
21. Sorensen T.I.A. Which patients may be harmed by good treatments? *Lancet*. 1996; 348: 351–2.
22. Завидова С.С., Тополянская С.В., Намазова-Баранова Л.С. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (1): 6–14.
23. Kravitz R.L., Duan N., Braslow J. Evidence-based medicine, heterogeneity of treatment effects, and the trouble with averages. *Milbank Q*. 2004; 82: 661–87.
24. Heinze G., Juni P. An overview of the objectives of and the approaches to propensity score analyses. *Eur Heart J*. 2011; 32 (14): 1704–8.
25. Gupta S.K. Intention-to-treat concept: a review. *Perspect Clin Res*. 2011; 2 (3): 109–12.
26. Busse R., Orvain J., Velasco M., Perleth M., Drummond M. et al. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2002; 18 (2): 361–422.
27. URL: <http://www.inahta.net>
28. URL: <http://www.hta-rus.ru>
29. URL: <http://www.emaud.org>
30. Tappenden P., Chilcott J., Ward S., Eggington S., Hind D., Hummel S. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. *Eur J Cancer*. 2006; 42 (17): 2867–75.