

Основные понятия, принятые в доказательной медицине

*Белорусский государственный медицинский университет
ГУ НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии*

Приведен перечень основных понятий, которые приняты в современной терминологии доказательной медицины. Они представлены в алфавитном порядке, в скобках дается англоязычный синоним.

Ключевые слова: выживаемость, гетерогенность, доказательство, испытание, исследование, исход, мета-анализ, модель эффектов, неоднородность, отношение правдоподобия, отношение шансов, рандомизированное контрольное исследование, риск, систематизированный обзор, случай-контроль исследование, специфичность, стоимость, фактор риска.

B.V. Drivotinov, E.N. Apanel, A.S. Mastykin

The basic terms accepted in evidence based medicine

The list of the basic terms and concepts which are accepted in modern terminology of evidence based medicine are presented. The items are submitted in alphabetic order, the English-speaking synonyms are given in brackets.

Key words: case - control research, cost, heterogeneity, meta-analysis, model of effects, odds ratio, outcome, plausibility ratio, proof, randomized study, research, risk factor, specificity, survival rate, systematic review, test

Название доказательная медицина (ДМ) (Evidence-Based Medicine, ЕВМ) впервые было сформулировано в университете McMaster (Канада) в 1990 г., причем, без претензии на точность самого определения. В уже сложившейся своей традиционной форме ДМ сводится в основном к анализам и мета-анализам рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [1, 8, 11, 15, 18]. Однако, такое понимание представляется явно зауженным, т.к. в англоязычьи словосочетание evidence-based может иметь много значений в зависимости от контекста, в котором используется. В русскоязычном понимании оно становится еще более расплывчатым - доказывать можно все, а не только эффективность препарата на большом контингенте пациентов, чем в основном и занимается современная ДМ преимущественно в рамках РКИ. В этой связи следует вспомнить работы коллектива кафедры нервных болезней МГМИ совместно с Вычислительным центром БГУ под руководством член-корр. АМН СССР проф. Н.С. Мисюка, в которых были достаточно четко сформулированы основные аспекты доказательности (математической верификации) диагноза и прогноза в неврологии [2, 9].

Направление этих работ можно охарактеризовать как верификационно-доказательное, объединяющее в себе конкретно-описательную клиническую и математическую составляющую, состоящую из набора вычислительных методов. В этих работах внимание уделялось математическому доказательству как диагноза, так и прогноза.

В этом отношении мы не видим ничего противоречащего понятию доказательности в медицине (в русскоязычном изложении) в использовании on-line медицинских диагностических аппаратов [12].

Доказательная медицина (ДМ) в современном представлении признает научными лишь такие результаты клинических исследований, которые получены на основе принципов клинической эпидемиологии, позволяющих минимизировать как систематические ошибки (путем адекватного задачам дизайна, плана исследования), так и случайные ошибки (с помощью корректного статистического анализа полученных данных) [11]. Это авторитетная формулировка. Однако такое представление едва ли можно считать полным и говорить о завершенности формулирования этого понятия преждевременно. Широта охвата, область «сферы влияния» этой дисциплины по-прежнему остается расплывчатой и все еще не достаточно четко очерченной [8].

Между тем, имеются многочисленные обширные публикации в журналах и Интернете [<http://evbmed.fbm.msu.ru/>; <http://www.cebm.net>; <http://www.brinnf.firmsnet.com> и мн. др.], посвященные различным аспектам использования принципов доказательной медицины в различных областях здравоохранения, изданы монографии и руководства [1, 7, 18]. Сформировались определенные термины и понятия. Их количество уже довольно значительно. Однако говорить об их четком систематизировании, однозначности, широком понимании и использовании пока рано. Эта публикация преследует цель в определенной степени систематизировать уже устоявшиеся понятия доказательной медицины хотя бы в алфавитном порядке и обозначить их соответствие в русско- и англоязычном написании.

Отправным пунктом анализа проведенных исследований является четырехпольная таблица (2x2 factorial design)*. В этой таблице берутся две группы (обычно, опытная и контрольная) и соответствующие им результаты (эффекты), которые могут отвечать или не отвечать цели исследования.

Группы исследования	Результат	
	Отвечают	Не отвечают
Группа лечения (диагностики)	А	В
Контрольная группа	С	Д

где общее число наблюдений принятых в исследовании $N=A+B+C+D$

Данные этой таблицы в дальнейшем используются в зависимости от поставленных целей исследования, которые могут быть самыми различными.

Далее в алфавитном порядке излагаются основные термины и понятия.

Абсолютная разность частот благоприятных исходов между экспериментальной и контрольной группами (Absolute Benefit Increase, ABI). Используется в оценке влияния факторов риска на возникновение и течение болезни.

Абсолютная разность частот неблагоприятных исходов (Absolute Risk Increase, ARI), которых больше в экспериментальной группе по сравнению с контрольной. Также используется в оценке влияния факторов риска на болезнь.

Абсолютное снижение риска (Absolute Risk Reduction, ARR).. Разность частот неблагоприятных исходов между экспериментальной и контрольной группами:

Анализ выживаемости (Survival Analysis). Проводится в конце исследования у пациентов с высоким риском смертности. Необходимость проведения может возникнуть в ангионеврологических и кардиологических исследованиях для оценки выживания после критического состояния (см. метод Кокса, мета-анализ).

Безопасность (Safety). Одна из ключевых характеристик препарата (наряду с эффективностью), обратно пропорциональная частоте возникновения нежелательных лекарственных реакций.

Воронкообразная диаграмма рассеяния результатов отдельных исследований позволяет выявить и наглядно продемонстрировать систематическую ошибку, связанную с опубликованием преимущественно положительных результатов исследования.

Дизайн исследования (Design of a Study). Способ, схема проведения исследования.

Доверительный интервал (Confidence Interval CI). 95%-ный CI даёт пределы, внутри которых с достоверностью 95% находятся значения переменной величины для популяции больных, из которой выбрана исследуемая группа. При увеличении числа наблюдений в группах значения CI сужаются, достоверность различий растёт. Предпочтительнее использовать CI вместо p, т.к. CI характеризует степень достоверности, в то время как p оценивает только вероятность отсутствия различий между группами (“нулевую гипотезу”).

Долгосрочное исследование (Longterm Trial). Исследование эффективности и безопасности препарата при лечении хронического заболевания, долговременное наблюдение за пациентами по окончании проведенного лечения (при рецидиве опухоли после успешной химиотерапии) или хирургического вмешательства (выживаемость после трансплантации какого-либо органа).

Исторический контроль (Historical Control). Сравнение групп пациентов, получающих исследуемую терапию в текущий момент, по сравнению с пациентами ранее получавших другую терапию. Метод применяется при невозможности рандомизировать пациентов в разные группы. Например, при изучении долговременной выживаемости после операции удаления аневризмы сосудов мозга невозможно рандомизировать пациентов в «операционную» и «безоперационную» группы, т.к. неэтично лишать больного возможности показанного оперативного вмешательства только ради сбора материала для проведения исследования.

Каппа-критерий: (греч. κ - каппа). Критерий согласия, “скорректированный” для ситуации, при которой различные исследователи договариваются между собой на определённой пропорции случайных событий.

Клиническое исследование/испытание (Study/Trial). Системная оценка медицинских препаратов или приборов у человека (пациента или добровольца) с целью выявления любых положительных и отрицательных явлений, особенно возникших в результате приёма исследуемых препаратов, и оценки их эффективности и безопасности. Представляет собой рандомизированное контролируемое испытание (РКИ).

Количество больных в экспериментальной группе по сравнению с контрольной, необходимое для выявления дополнительного неблагоприятного исхода (Number Needed to Harm, NNH). Считается, что для предупреждения одного дополнительного неблагоприятного исхода в экспериментальной группе должно быть не менее 30 пациентов.

Контролируемое исследование (Controlled Study). Термин используется в двух значениях:

- 1) как синоним сравнительного исследования, имеющего контрольную группу;
- 2) всякое исследование, проводимое в соответствии с Протоколом.

Контрольная группа, группа сравнения (Control Group). Группа пациентов, принимающая в ходе сравнительного исследования препарат, эффективность и безопасность которого хорошо известны (препарат сравнения). Это может быть плацебо, стандартная терапия или отсутствие лечения вообще.

Концепция трёх E: эффективность/действенность/выгода (Three E's Concept: Efficacy/Effectiveness/Efficiency). Польза для отдельного больного, популяций больных и общества в целом.

Лучшее доказательство (Best evidence). Основание для принятия решений в здравоохранении. Для оценки эффективности воздействия лучшим считается удачно спланированное и проведённое рандомизированное контролируемое испытание, но в ряде случаев более подходящими могут быть другие типы испытания.

Мета-Анализ (Meta-Analysis). Методология объединения разнородных исследований, выполненных различными авторами но относящихся к одной теме, для повышения достоверности оценок одноимённых результатов. Цель мета-анализа — выявление, изучение и объяснение различий (неоднородности, гетерогенности).

Основные виды мета-анализа:

Байесовский мета-анализ (confidence profile method) — статистический подход, помогающий изменять априорные оценки с учетом данных новых исследований. Кумулятивный мета-анализ — метод расчета обобщенной точечной оценки изучаемого эффекта, при котором исследования добавляются по одному в определенном порядке.

Регрессионный мета-анализ (логистическая регрессия, регрессия взвешенных наименьших квадратов и др.) используется при существенной гетерогенности результатов исследований. Он позволяет учесть влияние нескольких характеристик исследования (например, размера выборки, дозы препарата, способа его введения, параметров пациентов и др.) на результаты испытаний вмешательства. Особое место здесь занимает регрессионная модель Кокса (Cox model) - определение выживаемости больного за определенный промежуток времени в условиях конкретных значений принятых в исследование переменных (факторов риска, симптомов, лабораторных данных и пр.). Обычно используется для оценки эффекта препарата при достижении определенной терапевтической цели и риска ее недостижения.

Модель постоянных эффектов — статистическая модель, предполагающая, что во всех исследованиях изучается один и тот же эффект, а различия обусловлены только случайной ошибкой.

Модель случайных эффектов — статистическая модель, предполагающая, что изучаемый эффект в разных исследованиях различен, и поэтому должен быть представлен в виде распределения величин.

Наблюдение за лекарственным препаратом (Surveillance). Сбор данных о всех нежелательных явлениях, связанных с использованием лекарственных препаратов.

Наука о принятии решений (Decision sciences) Область методологических исследований, связанная с пониманием и улучшением процесса принятия решений.

Неоднородность, гетерогенность (heterogeneity) — различия между исследованиями. Она может быть обусловлена случайной ошибкой или различиями в структуре исследований, гетерогенной структурой заболевания, в характеристиках больных, особенностях вмешательств и т. д.

Несравнительное исследование (Noncomparative Study). Исследование, в котором препарат сравнения не используется

Открытое исследование (Open Study). Исследование, в котором распределение пациентов по группам лечения известно всем. Это может быть исследование, в котором изучается один или несколько видов лечения.

Относительное увеличение частоты благоприятных исходов (Relative Benefit Increase, RBI) в экспериментальной группе по сравнению с контрольной; используется в оценке воздействия факторов риска на болезнь.

Относительное увеличение частоты неблагоприятных исходов (Relative Risk Increase, RRI) в экспериментальной группе по сравнению с контрольной; оценивается так же как RBI и тоже используется в оценке воздействия “факторов риска” на болезнь.

Отношение правдоподобия для положительных результатов теста (Likelihood Ratio for a Positive Test Result) вероятность положительного результата тестирования у пациента, страдающего рассматриваемым расстройством.

Отношение правдоподобия для отрицательных результатов теста (Likelihood Ratio for a Negative Test Result). Вероятность отрицательного результата тестирования у человека, страдающего рассматриваемым расстройством.

Отношение шансов (Odds Ratio, OR). исхода между группами больных в испытании. Используется в систематизированных обзорах или конкретных клинических испытаниях. Если, например, (см. четырехпольную таблицу) у $a = 20$ из $(a + b) = 100$ экспериментальных больных наблюдали определённый исход, а у $b = 80$ – не наблюдали, то шансы этого исхода в данной группе составляют: $a/b = 20/80 = 0,25$. То же для контрольной группы при $(c + d) = 100$, $c = 40$ и $d = 60$ составляет $c/d = 40/60 = 0,67$ и отношение шансов: $OR = (a/b)/(c/d) = 0,25/0,67 = 0,37$.

Отрицательное предсказывающее значение (Negative Predictive Value). Отношение числа людей с реальным и протестированным отсутствием расстройства.

Перекрытое исследование (Crossover Study). Исследование, в котором каждый пациент получает поочередно сравниваемые препараты в случайной последовательности. Применяется у пациентов со стабильным течением заболевания, обычно хронического характера. В настоящее время подобный дизайн не распространен из-за эффектов переноса при смене препаратов.

Плацебо (Placebo). Препарат (таблетки, капсулы, растворы), содержащий фармакологически неактивные компоненты. Его эффективность может объясняться лишь психологическим фактором, а не объективным свойством препарата. При сомнениях в безопасности компонентов они не должны включаться в состав плацебо. По виду, цвету, запаху и другим внешним признакам плацебо не должно отличаться от исследуемого препарата.

Плацебо-контролируемое исследование (Placebo-Controlled Trial). Активность нового препарата сравнивается с плацебо в параллельных группах или перекрытом исследовании.

Положительное предсказывающее значение (Positive Predictive Value). Отношение числа людей, действительно страдающих изучаемым расстройством, к числу людей с положительным результатом теста на это расстройство.

Предварительное согласие (Crude Agreement). Пропорция совпадений между всеми участниками исследования.

Препарат сравнения (Drug Comparator). Плацебо или активное вещество, эффективность и безопасность которого заранее известны.

Пригодность (Validity), соответствие теста своему назначению. Однозначный критерий пригодности отсутствует, поскольку её можно определить по-разному.

Прогноз (Forecasting, Prognosis), в медицине – это предсказание, предвидение возможности возникновения заболевания, тяжести его течения, результата проведения лечебных мероприятий.

Проспективное исследование (Prospective Study). Пациенты набираются по критериям протокола, получают исследуемый препарат и наблюдаются для оценки результатов лечения. Проспективными является большинство клинических исследований.

Протокол (Protocol). Документ, регламентирующий испытание, включая обоснование, цели, статистический анализ, методологию, условия проведения, и др.

Рандомизация (Randomization). Случайное распределение пациентов в группы лечения в клиническом испытании с целью исключить необъективность и смещение результатов.

Рандомизированное исследование (Randomized Study/Trial). Пациенты распределяются по группам лечения на основе рандомизации, и все имеют одинаковую вероятность получить каждый из препаратов. Как правило, это двойные слепые контролируемые клинические испытания (РКИ), которые считаются «золотым стандартом» процедуры проверки эффективности терапевтических и хирургических вмешательств.

Распространённость (Prevalence). Доля страдающих данным расстройством в исследуемой выборке; обычно выражается в процентах.

Ретроспективное исследование (Retrospective Study). Исследование, в котором исследователь просматривает медицинскую документацию и подбирает по определённым критериям истории болезни или опубликованные отчёты с целью изучения результатов лечения.

Риск (Risk). Вероятность нанесения ущерба здоровью пациента или причинения ему дискомфорта.

Систематизированный обзор (Systematic Review). Обобщение первичных данных по одной частной чётко сформулированной проблеме стандартными воспроизводимыми методами с применением мета-анализа. В медицине используется для оценки и сравнения терапевтических и побочных эффектов лечения и принятия решений об индивидуальном, субпопуляционном и популяционном выборе способа лечения.

Слепое исследование (Blind Study). Одна или несколько участвующих сторон не знают, как распределены пациенты по группам лечения и контроля. При простом слепом (Single Blind) - распределение неизвестно пациентам, в двойном слепом (Double Blind) – исследователям и пациентам, в тройном (Triple Blind) – также и лицам, организующим исследование и анализирующим его результаты, а в полном слепом – в неведении все, кто взаимодействует с пациентами, исследователем и данными; а коды пациентов готовят люди, не связанные с исследованием.

Случай-контроль исследование (Case-control investigation): ретроспективное исследование, в котором изучается связь между клиническими исходами (обычно неблагоприятными) и действием каких-либо факторов (обычно факторов риска). Такая структура исследования преследует цель выявить причину различных заболеваний и состояний (сердечно-сосудистых болезней, злокачественных опухолей и пр.).

Снижение риска относительно контрольной группы с указанием доверительного интервала (Relative Risk Reduction, RRR):.

Сравнительное исследование (Comparative Study). Исследование, в котором новый препарат сравнивается с известным, с плацебо или с отсутствием лечения вообще.

Соблюдение больным инструкций по приёму исследуемого препарата (Compliance).

Специфичность (Specificity). Отношение числа людей, не страдающих расстройством, и людей, у которых отсутствие расстройства установлено с помощью нового теста. Выражается в процентах.

Специфичный для конкретного пациента “исходный риск” по отношению к среднему пациенту (Patient Expected Event Rate, PEER), выражается десятичной дробью.

Стоимости минимизация (Cost-Minimization) – сравнивается стоимость равноэффективных способов лечения.

Стоимость-выгода (Cost-Benefit) – в денежном выражении оцениваются и стоимость и результаты лечения.

Стоимость - эффективность (Cost-Effectiveness) - в денежном выражении оценивается стоимость лечения, а результаты рассматриваются как выполнение определённых задач.

Стоимость - польза (Cost-Utility) – оценка результатов в терминах качества жизни, как преимущества одного вида лечения перед другим.

Стоимость заболевания (Cost-of-Illness) – оценка прямых и косвенных затрат на лечение отдельного заболевания.

Схема соответствующих пар (Matched pairs design). План исследования, в котором субъектов изучения объединяют в пары в соответствии с определёнными факторами (по полу, возрасту и т.д.). Один из них получает исследуемое лечение, другой - препарат сравнения.

Фармакоэпидемиология (Pharmacoepidemiology). Наука о применении эпидемиологических знаний, методов и доводов к изучению благоприятных и нежелательных эффектов для рационального использования лекарств в различных человеческих популяциях. Предметом исследования являются результаты наблюдений, собранных при повседневном клиническом обслуживании больных, в отличие от рафинированных данных рандомизированных, двойных слепых клинических испытаний. Цель исследований – определить реальную эффективность лекарств в клинической практике.

Фармакоэкономика (Pharmacoeconomics). Анализ стоимости лекарственной терапии для системы здравоохранения и общества с целью выявить наиболее выгодные препараты (виды лечения) для финансирующих организаций, пациентов и производителей. На результатах специальных (см. ниже) типов фармакоэкономического анализа, основываются решения о планах финансирования различных программ здравоохранения, о приоритетах среди возможных альтернатив, о возможностях пациента использовать оптимальный для него вариант лечения.

Характеристическая кривая (Receive Operator Characteristic curve, ROC-curve) — кривая, отражающая взаимосвязь между чувствительностью и специфичностью метода. Эта кривая представляет собой график, где по оси ординат откладывается доля истинноположительных результатов (чувствительность), а по оси абсцисс —

доля ложноположительных результатов (специфичность). ROC-кривая взаимной зависимости чувствительности и специфичности строится с использованием результатов вычислений по взвешенной линейной регрессии. Анализируется площадь под кривыми. Удобный метод для статистического обобщения данных в систематических обзорах.

Частота неблагоприятных исходов в контрольной группе (Control Event Rate, CER). Отношение числа неблагоприятных исходов в контрольной группе к общему числу исходов опыта, исследования.

Частота неблагоприятных исходов в экспериментальной группе (Experimental Event Rate, EER). Отношение числа неблагоприятных исходов в экспериментальной группе к общему числу исходов опыта, исследования.

Чувствительность теста (Sensitivity). Доля реально выявленных пациентов, страдающих рассматриваемым расстройством, среди выделенных с помощью нового теста. Обычно выражается в процентах.

Эффективность (Efficacy). Способность препарата вызывать желаемое терапевтическое воздействие на течение болезни.

Из методов ДМ наиболее часто используемых, не обязательно только в РКИ, но и в отдельных оригинальных исследованиях следует отметить Отношение рисков и Случай-контроль. Последний метод может использоваться как отдельно самостоятельно [15], так в комплексе с методами многомерного статистического анализа [17]. Указания на применение этого метода встречаются и в обширных обзорных статьях [6].

Особого внимания в ДМ заслуживает понятие оптимальности. Оно пока явно не звучит в имеющемся перечне. «Преклоняясь перед современной доказательной медициной, практический врач должен иметь ответ на вопрос: где же находится тот оптимальный уровень, до которого следует снижать АД у конкретного пациента? К сожалению, определение АД в плечевой артерии ... не может дать полноценную информацию о состоянии кровообращения в жизненно важных органах (мозге, сердце, почках). Это напоминает попытку решить одно уравнение с тремя (или более) неизвестными» [13]. Только из этого одного примера видно, что в современной доказательной медицине многое еще нуждается в существенной доработке.

В приведенном перечне понятий ДМ, особого внимания и комментария заслуживает Прогноз. Дело в том, что в первых публикациях по этой дисциплине «прогноз», «прогнозирование» игнорировались, как не относящиеся к теме. Однако в одной из последних зарубежных монографий по этой теме прогнозу в медицинских исследованиях уделяется заслуженное достойное внимание [18]. И это совершенно оправдано. В работах по математическому доказательству по различным аспектам прогнозирования неврологических заболеваний (возникновение, течение, исход) на кафедре нервных болезней БГМУ (ранее МГМИ) уделяется первостепенное внимание [2 - 4, 7].

Медицинский прогноз – это «предвидение вероятного возникновения заболевания или предсказание характера течения или исхода болезни, основанное на знании закономерностей развития патологических процессов» (БМЭ, 1983, изд. 3-е, т. 21, стр. 274).

Виды прогноза в медицине.

1. Прогноз состояния здоровья пациента в необычных условиях и влияния факторов риска.

2. Прогноз возможности заболевания.

3. Прогноз течения и исхода заболевания.

4. Математический прогноз (в первых публикациях - «машинный прогноз течения и исхода заболевания») – предсказание с использованием математических методов и вычислительной техники.

Понятие прогноза, необходимость вероятностно-статистически доказать и обоснованность его было в центре внимания публикаций в Беларуси уже в 70-80-х годах прошлого столетия как неотъемлемый компонент доказательной медицины [2-4, 8, 9 и др.]. Более того, вообще в медицине прогноз это, пожалуй, самое драматичное понятие. Ведь, в конце концов, каждый пациент желает знать, будет ли он жить, покинет ли навсегда его болезнь, какие последствия его ожидают после перенесенной болезни и т.д. С другой стороны, тот специалист, врач-исследователь или ученый, который делает прогноз, также не редко оказывается в драматической ситуации – ему просто не верят. В связи с этим уместно вспомнить замечание Н. Винера «Добросовестный ученый обязан задумываться над будущим и высказывать свои соображения даже когда... ему все равно никто не верит» [13]. Все это требует серьезного, тщательно продуманного научного подхода к прогнозу с применением соответствующих математических методов принятия решений [5, 10] и, прежде всего, методов статистического распознавания образов, где под образом подразумевается более обширное понятие, не обязательно только графическое изображение.

В теории распознавания образов формально-математически прослеживается последовательность: распознавание образа – распознавание (узнавание) ситуации – определение вектора континуума развития ситуации. Эта логическая последовательность восходит к началам современной физиологии, патофизиологии и нейродинамики (F. Rosenblatt, 1957). Одним из следствий и примеров практического применения этой абстрактно-математической предпосылки можно проиллюстрировать на анализе вероятностей переходов подтипов транзиторной ишемической атаки в подтипы ишемического инсульта [7].

Обобщая изложенное выше, можно утверждать, что в этом и заключается прикладная сущность вероятностного доказательства (математической верификации), когда математическая абстракция обслуживает практические нужды клинической медицины.

Литература

1. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. – М. Медиа Сфера, 2001 – 392 с.
2. Дривотинов Б. В., Лупьян Я.А. Прогнозирование и диагностика дискогенного пояснично-крестцового радикулита.- Мн.- 1982, 144 с.
3. Дривотинов Б.В. Опыт применения вычислительных кибернетических систем для диагностики, прогнозирования возникновения, тяжести течения и исхода наиболее распространенных заболеваний нервной системы // Медицинская панорама.- 2003.- № 10.- С. - 53-54.
4. Дривотинов Б.В., Мастыкин А.С. Математика и вычислительная техника в неврологии // Белорусский медицинский журнал. - 2004.- № 4.- С.- 50-52.
5. Дружин Н.К. Логика оценки статистических гипотез. М., 1973, 212 с.
6. Лихачев С.А., Ружкевич Ю.Н. Спастическая кривошея: эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, лечение // Белорусский медицинский журнал.- 2004.- № 2.- С.- 18-22 .

7. Мастыкин А.С., Дривотинов Б.В., Апанель Е.Н. Гетерогенность нозологического понятия транзиторной ишемической атаки. // Белорусский медицинский журнал, 2004.- № 4.- С.- 18-21.
 8. Мастыкин А.С., Короткевич Е.А., Апанель Е.Н., Мисюк Н.Н. Доказательная медицина: современное состояние в Беларуси // Медицинские новости. - 2003.- № 8.- С.- 34-36.
 9. Мисюк Н.С., Мастыкин А.С., Гришков Е.Г. Основы математического прогнозирования заболеваний человека. Мн. – 1971, 200 с.
 10. Мисюк Н.С., Мастыкин А.С., Кузнецов Г.П. Корреляционно-регрессионный анализ в клинической медицине. М.- 1975, 192 с.
 11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.- 2003, 305 с.
 12. Сидоренко Г.И. Кардиология на рубеже веков: перспективы и надежды // Здоровоохранение.- 2000, № 7, С.- 5-9.
 13. Сидоренко Г.И. Проблема оптимизации в кардиологии // Кардиология.- 2004, № 7, С.- 4-9.
 14. Улащик В.С. Прогнозирование в медицине: общие положения // Здоровоохранение.- 2000, № 7, С.- 3-5.
 15. Цыбин А.К., Доценко Э.А., Козловская С.П. и др. Риск развития ишемической болезни сердца при различных уровнях общего холестерина: анализ собственных данных в исследовании «случай-контроль» // Медицинские новости.- 2003.- № 6.- С.- 60-63.
 16. Chaplin N., Huxley R., Anderson C., Bousser M.G., Chalmers J., Colman S., Davis S., Donnan G., MacMahon S., Neal B., Warlow C., Woodward M. Effects of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history. The PROGRESS Trial / Stroke.- 2004.- V. 35.- N 1.- P.- 116-121.
 17. Defazio G., Berardelli A., Abbruzzese G., Lepore V. et al. Possible risk factors for primary adult-onset dystonia: a case-control investigation by the Italian Movement Disorders Study Group // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.- 1998.- V.-64.- N 1.- P.-25-32.
 18. Sackett D.L., Straus S.E., Richardson W.S., et al. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. Churchill Livingstone, 2000.
- * Пример применения 4-польной таблицы в медицинских статистических расчетах приведен в монографии Н.С. Мисюка, А.С. Мастыкина и Г.П. Кузнецова Корреляционно-регрессионный анализ в клинической медицине. М., 1975.