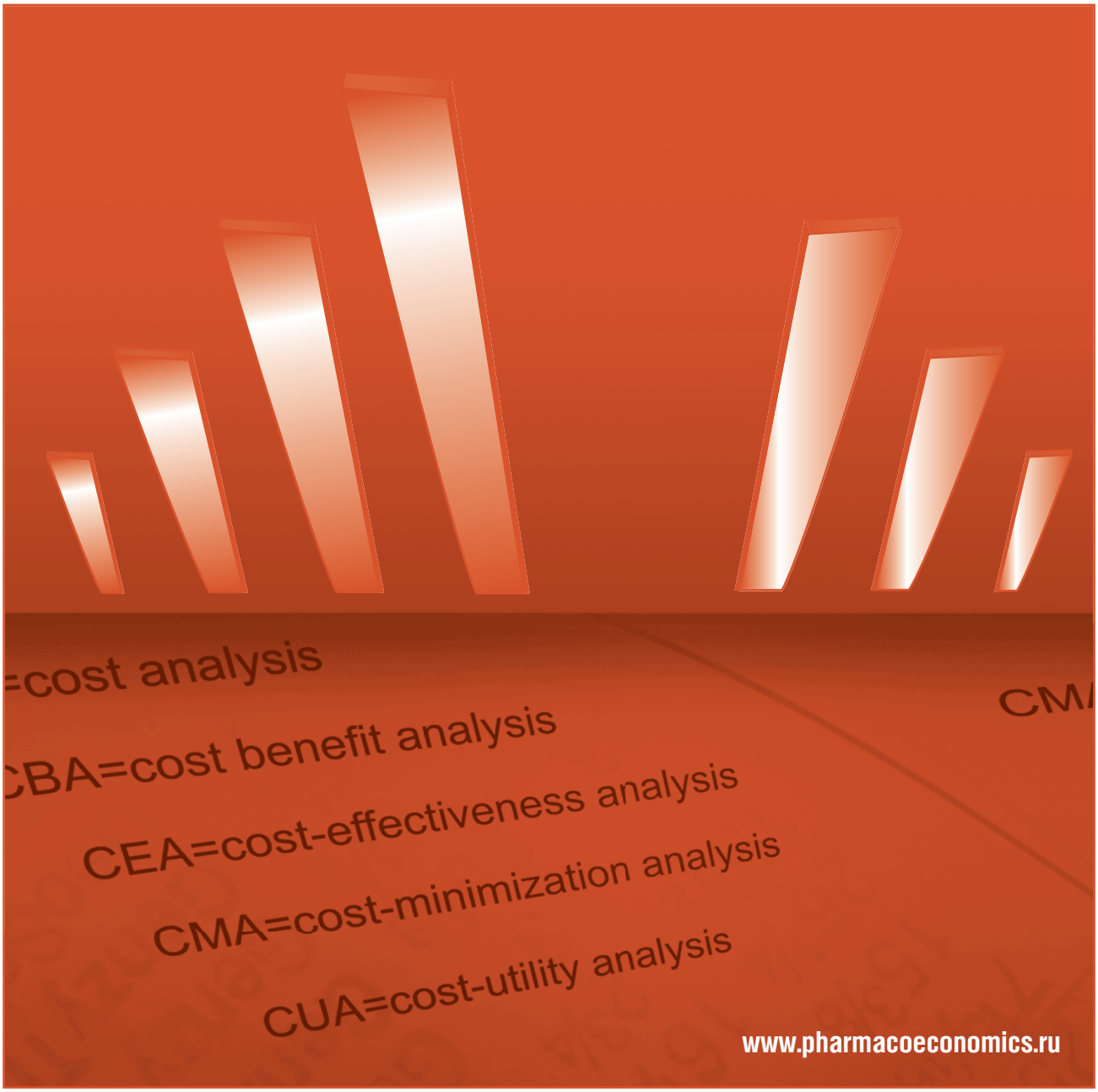
ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2021 Vol. 14 No. 3

№3

Том 14

2021

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.062
ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

История контролируемых испытаний в медицине: реальные приоритеты малоизвестны. *Сообщение 2.* От ранних экспериментов до наших дней: без чередования и рандомизации

Котеров А.Н., Тихонова О.А., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России (ул. Живописная, д. 46, Москва 123182, Россия)

***Для контактов:** Котеров Алексей Николаевич, e-mail: govorilga@inbox.ru*

РЕЗЮМЕ

Обзор из трех сообщений посвящен историческому развитию клинических испытаний, контролируемых испытаний (англ. controlled trials, CT) и рандомизированных контролируемых испытаний (англ. randomized controlled trials, RCT), а также включению этих подходов в дисциплины, связанные со здоровьем (медицина и эпидемиология). В Сообщении 2 представлена характеристика известной библиотеки James Lind Library (JLL) и сформированной базы источников по теме. Отмечена интернациональность JLL, хотя большинство работ и принадлежит авторам из Великобритании. Многие исследования по теме истории CT и RCT отражены в публикациях JLL, но остаются невостребованными, не меняя общепринятых вех и приоритетов. Кроме того, в сформированную базу работ вошли 9 исследований, не отраженных в JLL, из которых 3 принципиальны. Шесть из них приведены в Сообщении 2.

Половина исторических вех по теме (всего 168) принадлежит Великобритании, 23% – США, 4% – Италии. Остальные 19 стран (древних, средневековых и современных) вносят вклады в 0,6–3,6% (Россия – 1,2% к XX в.). Самым ранним источником по теме истории CT является диссертация J.P. Bull (1951 г.). В сформированной базе на июль 2020 г. находилось более 260 публикаций, и только 9 из них – русскоязычные (2005–2018 гг.). В базу вошли 7 западных диссертаций по истории CT.

Объектом исследования Сообщения 2 являлись CT как таковые, без попыток рандомизации и даже квазирандомизации путем чередования (англ. alternate allocation). Сформирована наиболее полная тематическая таблица по нерандомизированным CT, включившая исследования от китайского императора Shen Nung (2373 г. до н.э.) и пророка Даниила (VI в. до н.э.) до прививки БЦЖ детям канадских индейцев (1941–1949 гг.). Выполнен поиск в PubMed на 'non-randomized controlled trial'. Для периода 1990–2020 гг. обнаружено 303 публикации (до 32 статей в 2020 г.). Сравнительно с RCT число таких исследований мало (оценено в 0,08%), но важно наличие соответствующей конъюнктуры в современный период. Поскольку большинство используемых ныне препаратов и средств терапии разработаны без RCT, выявленная «бессмертность» CT даже без квазирандомизации может иметь социальное значение в тех случаях, когда ни RCT, ни даже квази-RCT провести невозможно, однако общественно-социальная необходимость требует получения хотя бы приблизительного ответа на острые вопросы из области здравоохранения (например, в 2020 г.).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

История экспериментальной медицины, клинические испытания, нерандомизированные и неквазирандомизированные контролируемые испытания.

Статья поступила: 31.08.2020 г.; **в доработанном виде:** 12.04.2021 г.; **принята к печати:** 17.08.2021 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Финансирование

В рамках более широкой бюджетной темы НИР ФМБА России.

Для цитирования

Котеров А.Н., Тихонова О.А., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. История контролируемых испытаний в медицине: реальные приоритеты малоизвестны. *Сообщение 2.* От ранних экспериментов до наших дней: без чередования и рандомизации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА.*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021; 14 (3): 423–444. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.062.

History of controlled trials in medicine: real priorities are little-known. *Report 2.* From early experiments to the present day: without alternation and randomization

Koterov A.N., Tikhonova O.A., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.

Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency (46 Zhivopisnaya Str., Moscow 123182, Russia)

Corresponding author: *Aleksey N. Koterov, e-mail: govorilga@inbox.ru*

SUMMARY

The aim of the three-report review is the historical development of clinical trials, controlled trials (CT) and randomized controlled trials (RCT), and the inclusion of these approaches in health-related disciplines (Medicine and Epidemiology). Report 2 provides a description of the well-known James Lind Library (JLL), as well as a formed database of sources on the theme. JLL was internationalized, although most of the papers belong to authors from the UK. Many studies on the history of CT and RCT are reflected in JLL publications, but remain unclaimed without changing on common milestones and priorities. Besides, the formed base of sources included 9 studies not reflected in the JLL, of which three are principled. Six of them are given in Report 2.

Half of historical milestones on the theme (168 in total) belong to the United Kingdom, 23% to the United States, and 4% to the Italy. The remaining 19 countries, ancient, medieval and modern, contribute 0.6–4% (Russia – 1.2% by the 20th century). The earliest source on the history of CT is J.P. Bull's dissertation (1951). The formed database as of July 2020 contained more than 260 publications, and only 9 of them were Russian (2005–2018). The base includes 7 western dissertations on the history of CT.

The object of the Report 2 study was CT as such, without any attempts at randomization or even quasi-randomization by alternate allocation. The most comprehensive thematic table on non-randomized CTs has been compiled, including studies from the Chinese emperor Shen Nung (2373 BC) and the prophet Daniel (6th century BC), to BCG vaccination for children of Canadian Indians (1941–1949). PubMed search on 'non-randomized controlled trial' was made. For the period of 1990–2020 years, 303 publications were found (up to 32 papers in 2020). Compared to RCT, the number of such studies is small (estimated at 0.08%), but it is important to have an appropriate conjuncture in the modern period. Along with the fact that most of the drugs and therapies currently in use are developed without RCT, the revealed 'immortality' of CT, even without quasi-randomization, can have social significance, removing complexes and embarrassment in cases where neither RCT nor even quasi-RCT is possible, but social and public needs require the immediate receipt of at least an approximate answer to hot questions of public health (for example, in 2020).

KEYWORDS

History of experimental medicine, clinical trials, non-randomized and non-quasi-randomized controlled trials.

Received: 31.08.2020; **in the revised form:** 12.04.2021; **accepted:** 17.08.2021

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

Funding

Within the broader budget research theme of the FMBA of Russia.

For citation

Koterov A.N., Tikhonova O.A., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. History of controlled trials in medicine: real priorities are little-known. *Report 2.* From early experiments to the present day: without alternation and randomization. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021; 14 (3): 423–444 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.062.

1. ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Представленное исследование, состоящее из трех сообщений, посвящено истории развития контролируемых испытаний (англ. controlled trial, CT) и рандомизированных контролируемых испытаний (англ. randomized controlled trial, RCT) в различных областях медицины, включая доказательную медицину (англ. evidence-based medicine, EBM), и эпидемиологии. Таких исследований и соответствующих публикаций, включая обзоры, монографии, диссертации, статьи и разные эссе как отечественных, так и зарубежных авторов, за период около 70 лет [1][1] (примечания представлены после основного текста) накопилось много. Существует известная онлайн-библиотека, посвященная данному вопросу: James Lind Library (JLL, Эдинбург), основанная в 1998–2003 гг.[2] Iain Geoffrey Chalmers (он же один из основателей Cochrane Collaboration, Великобритания) [10].

На первый взгляд кажется, что нового уже сказать нечего и представленный обзор будет отражать все те же перечни (нередко взятые авторами-историками друг у друга) одних и тех

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- По истории контролируемых испытаний (CT) и рандомизированных контролируемых испытаний (RCT) с 1951 г. (диссертация J.P. Bull, Англия) много англоязычной литературы; есть онлайн-библиотека James Lind Library (JLL, Эдинбург). Отечественных исследований мало (9 в базе из более 260 источников по теме)
- Основные временные вехи и приоритеты по истории CT и RCT в обзорах, пособиях и учебном материале ныне не всегда соответствуют реальности
- В русскоязычных источниках представлены только ключевые вехи, с пропусками в истории дизайнов CT и др. В отечественной литературе по истории CT и RCT имеются ошибки

Что нового дает статья?

- На основе оригиналов публикаций с XIX в., обзоров, JLL, пособий и диссертаций выполнен систематический обзор по истории CT и RCT: эксперименты без алгоритма деления на контроль и опыт, с чередованием (квазирандомизация) и рандомизацией (RCT)
- Изложена история CT без квазирандомизированного (путем чередования) и рандомизированного (RCT) распределения участников клинических испытаний
- Проведен анализ мировых источников по истории CT и RCT, которые вошли в информационную базу; представлена наиболее полная сводка данных для CT

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Обнаруженное наличие в мире до настоящего времени всех трех типов дизайна CT (включая отсутствие рандомизации и чередование) может расширить возможности выполнения в экстремальных ситуациях общественно-необходимых экспериментов, отличных по методике от истинных RCT, которые по каким-либо причинам невозможны

Highlights

What is already known about the subject?

- The history of controlled studies (CT) and randomized controlled trials (RCT) starts from 1951 (dissertation by J.P. Bull, England). There are numerous English publications, the online James Lind Library (JLL, Edinburgh), and few Russian studies (9 out of 260 in the database on this subject)
- The milestones and priorities in the history of CT and RCT in the reviews and textbooks do not always reflect the reality
- Russian publications contain only the main milestones and lack the data from the history of CT designs, etc. There are some mistakes in Russian history on CT and RCT

What are the new findings?

- Based on original publications dated from 19th century, reviews, JLL, guidelines, and dissertations, the authors conducted a systematic review on the history of CT and RCT: experiments without algorithm of division into the control and test groups, with alternate allocation (quasi-randomization) and randomization (RCT)
- The history of CT was presented without quasi-randomization (alternate allocation) and randomization (RCT) of the participants of the clinical trials
- The analysis of the worldwide publications on the history of CT and RCT that were included in the database was performed. The most comprehensive thematic table on CT was compiled

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- The revealed presence of all three types of CT design (including the lack of randomization and alternate allocation) can expand the possibilities to conduct socially required trials different from true RTC in extreme conditions

же вех, событий, подробностей и фамилий. Однако наше время, когда множество первоисточников оцифровано (а главное, они могут быть доступны), позволяет не только взглянуть на историю CT через призму чужих обзоров, пособий и монографий, а в той или иной степени охватить взглядом весь горизонт оригиналов за сотни лет. Большинство подобных оригиналов уже вошли фрагментами в архивы, например в JLL, и часть их уже обсуждена в обзорах, находящихся в этой библиотеке. Но такие архивы порой известны мало, равно как и анализирующие их обзоры, нередко ограниченные частными вопросами. К тому же не все данные (скажем, по древним либо старинным CT, ранним RCT) попали в JLL; есть и такие уместные исследования, которые там отсутствуют, – нам известны минимум 9 пунктов (на 2020 г.) [1, 11–18][3]. Конечно, на фоне имеющихся в JLL более 1400 источников (июнь 2020 г.) 9 отсутствующих хроно-пунктов кажутся ничтожными, но, учитывая международное пополнение библиотеки в течение 22 лет силами множества авторов, даже такое дополнение представляется значительным успехом (причем источники [16–18], как будет видно в Сообщении 3, принципиальны).

В Сообщении 1 [8] была сформулирована следующая цель настоящего исследования: привести систематизированные данные, по возможности в наиболее полном виде, выявить количественные и качественные закономерности исторического развития CT и RCT вкупе с соответствующими понятиями о соответствующих терминах и дисциплинах. Сообщение 1 [8], уточняющее философское и историческое развитие понятий, а также место контролируемого эксперимента в медицине и эпидемиологии, ответило на вторую часть названной цели. Сообщение 2 направлено на освещение, обобщение и анализ собственно фактического материала по клиническим испытаниям и CT, но только для исследований без алгоритмизированных попыток сформировать равнозначные группы контроля и опыта. Аналогичную информацию для квазирандомизированных CT и RCT запланировано привести в Сообщении 3.

2. ИСТОЧНИКИ ПО ИСТОРИИ CT И RCT / SOURCES ON THE HISTORY OF CT AND RCT

2.1. James Lind Library и ее авторы / James Lind Library and its authors

Исторические работы по конкретным исследованиям и обзоры этой библиотеки, выполненные онлайн, как правило, через год или несколько дублируются статьями в Journal of the Royal Society of Medicine (Великобритания). В подобных случаях мы представляем ссылки только на журнальные публикации.

В JLL присылают свои находки в плане приоритетов по тем или иным моментам в CT и RCT авторы из различных стран. Например, финский исследователь представил данные про распределение хирургических пациентов путем чередования и использование плацебо-CT при оценке эффекта строфантина в 1945–1947 гг. [19]. Подобный подход не может быть назван пионерским, но важен факт его применения именно в Финляндии тех лет.

Итальянский обзор посвящен CT 1900–1937 гг. с распределением путем чередования при изучении противомалярийных мероприятий и препаратов в Италии, известной распространенностью этого заболевания [20]. Датские авторы настаивают на приоритете своего соотечественника J. Fibiger в рандомизации («большое рандомизированное клиническое исследование было проведено еще в 1898 г.»), хотя сами тут же указывают на распределение по дням поступления пациентов [21]. Относительно же конкретно распределения чередованием, эти авторы находят истоки

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

в работах датских исследователей от 1877 и 1897 гг. (трахеотомия при дифтерии) [21]. Сходным образом английский автор видит в рандомизации отчасти лидерство (pioneering) Шотландии в 1936–1939 гг., однако и здесь, по его словам, использовалось чередование [22].

Исследователь из Индии представил в JLL обзор о британском индийце N.H. Choksy, назвав его «пионером CT» за терапию чумы лошадиной антисывороткой, что с 1900 г. предусматривало чередование при формировании групп [23][4].

Нидерландские авторы привели в 1995 г. библиографию работ из своего отечественного журнала Dutch Journal of Medicine, касающихся ранних RCT (в 1948–1952 гг. было выявлено 5 таких статей) [25]. Эта публикация, правда, в JLL отсутствует — возможно, потому, что даже предбиблиотека появилась позже, в 1998 г. (см. прим. 2), но авторы упоминаются.

Однако приведенными примерами, по всем признакам, и исчерпывается весь исследовательский интернационал, который нам известен по темам истории CT и RCT. Был проведен поиск в JLL на сочетания ‘‘clinical trial’, ‘randomized clinical trials’ и ‘alternate allocation’ (распределение чередованием). Результаты оказались нестабильными для поиска даже с промежутком в месяц (причем при обращении как бы из разных стран, не только из России), что указывает на неудовлетворительное программное обеспечение библиотеки. Тем не менее мы полагаем, что нами были проанализированы все основные источники на указанные темы начиная с представленного в JLL периода «до XVIII в.».

Подавляющее большинство выявленных публикаций составляют работы и обзоры из Великобритании. На втором месте, но с большим отрывом оказались авторы из США. В **таблице 1** представлено число хроно-пунктов на страну в сформированной нами подборке по истории CT и RCT (не источников, а именно пунктов, относящихся к отдельным исследованиям или идеям таковых). То же было и с обзорами, значительную часть которых представили работы основателя библиотеки I.G. Chalmers, историка эпидемиологии и EBM, медицинского статистика P. Armitage и B. Toth (все – Великобритания), а также T.J. Kaptchuk (США), U. Tröhler (Швейцария), J.P. Vandenbroucke (Нидерланды) и отдельные публикации других авторов.

2.2. Отечественные работы по CT и RCT в James Lind Library и диссертациях на тему / Russian works on CT and RCT in James Lind Library and in dissertations on the theme

Российская империя, СССР и современная Россия в JLL почти не представлены. Есть материал об исследовании российского

Таблица 1. Число хроно-пунктов* на страну в подборке из вех (исследование, идея) по истории CT и RCT (с 2373 г. до н.э. до 1965 г.), n (%)

Table 1. The number of chrono-points* per country in a dataset of milestones (research, idea) on the history of CT and RCT (from 2373 BC until 1965), n (%)

Страна / Counry	Число хроно-пунктов / Number of chrono-points
Великобритания / Great Britain	84 (50,0)
США / USA	39 (23,2)
Италия / Italy	7 (4,2)
Германия / Germany	6 (3,6)
Франция / France	6 (3,6)
Дания / Denmark	4 (2,4)
Австрия / Austria	3 (1,8)
Лига Наций / League of Nations	2 (1,2)
Россия (к началу XX в.) / Russia (by the beginning of the 20th century)	2 (1,2)
Средневековая Персия / Medieval Persia	2 (1,2)
Швейцария / Switzerland	2 (1,2)
Югославия / Yugoslavia	2 (1,2)
Древняя Греция / Ancient Greece	1 (0,6)
Древняя Иудея / Ancient Judea	1 (0,6)
Древний Китай / Ancient China	1 (0,6)
Древнее Причерноморье / Ancient Black Sea Region	1 (0,6)
Канада / Canada	1 (0,6)
Польша / Poland	1 (0,6)
Румыния / Romania	1 (0,6)
Средневековая Армения / Medieval Armenia	1 (0,6)
Финляндия / Finland	1 (0,6)
Фламандия / Flanders	1 (0,6)
Всего / Total	**168 (100)****

Примечание. ** Хроно-пункты соответствуют годам опубликования идеи о CT/RCT или их выполнения. ** Одно исследование охватывало две страны. CT (англ. controlled trial) – контролируемое испытание; RCT (англ. randomized controlled trial) – рандомизированное контролируемое испытание.*

Note. *** Chrono-points correspond to the years of either the publication of the idea of CT/RCT, or their implementation. ** One study covered two countries. CT – controlled trial; RCT – randomized controlled trial.*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

уроженца Waldemar Mordecai Haffkine терапии лошадиной антисывороткой чумы и холеры в Индии, причем с использованием чередования пациентов (публикация от 1900 г. [26])[5]. Затем упоминается работа аналогичного дизайна в СССР (в Bolshevo) от 1937 г., связанная с действием противомалярийных препаратов. Она выполнена под эгидой Лиги Наций [28], но так и непонятно, кто ее проводил[6].

Еще в JLL рассмотрено исследование эффектов гомеопатии в России при Николае I, в 1829–1830-х гг. [29] (подробнее см. далее), и это все. На практическое отсутствие российских данных в названной библиотеке указывала еще в 2011 г. М.В. Авксентьева в своем обзоре [30]. За прошедший период ничего не изменилось. Наши попытки найти какие-либо отечественные работы по ранним CT успехом не увенчались, а самое раннее, что определила PubMed ('random trial & soviet union') – это статья по RCT на две страницы в «Вопросах онкологии» за 1982 г. [31] и рандомизированное исследование радио- и химиотерапии за 1983 г. [32]. Если более ранние работы и есть, то, вероятно, они находятся пока в невостребованных бумажных архивах. Никаких данных по отечественным исследованиям в диссертациях по истории CT и RCT (все западные) также обнаружено не было[7].

2.3. Западные пособия и обзоры / Western manuals and reviews

Более ранние источники по теме, чем диссертация J.P. Bull (1951 г.) [1], нам не известны. И, вероятно, не только нам: таковых не было и в списках литературы публикаций на исторические темы вокруг CT и RCT. Например, в пособии A.R. Feinstein Clinical Epidemiology (США, 1985 г.) [40] (этот автор считается одним из основателей данной дисциплины [8]) есть глава, посвященная RCT, а в ней – раздел по истории CT, где автор пишет, что он «опирался в основном на четыре превосходных (excellent) исторических обзора [11, 41–43]». Это два обзора 1954 г. – J.H. Gaddum [11] и F.H. Green [41], обзор J.P. Bull (1959 г.) [42], выполненный по упоминавшейся диссертации [1], но не с дополнениями, а почему-то с купюрами (см. ниже), и обзор авторитета в области эпидемиологии и критериев причинности A.M. Lilienfeld (1982 г.) [43]. Перечисленные источники были нам доступны[8].

При подготовке обзора из трех сообщений нами использовано:

– 13 западных пособий по EBM и клинической эпидемиологии (оригиналы, 1977–2019 гг.), а также около 30 пособий только по общей («классической») эпидемиологии (просмотрено больше, но материал не найден), не считая изданий по специальным направлениям указанного предмета (тоже оригиналы);

– 6 обзоров I.A. Chalmers (некоторые с соавторами, 1999–2013 гг.); известен и его предшественник на тему истории CT с той же фамилией – T.G. Chalmers (обзор 1955 г.);

– 5 обзоров (1937–1990 гг.) A.B. Hill, основателя медицинской статистики, стоявшего у истоков первого канонизированного RCT (1946–1948 гг.) и впервые собравшего единый список критериев причинности для обсервационных исследований («критерии Хилла», подробнее см. в [8]);

– 4 обзора P. D'Arcy Hart (без соавторов, 1972–1999 гг.), члена Совета по медицинским исследованиям Великобритании (Medical Research Council, MRC), который с раннего периода курировал вместе с другими членами MRC исследование эффекта стрептомицина при туберкулезе в 1946–1948 гг. и др.;

– 4 обзора (1971–2002 гг.) P. Armitage – специалиста по медицинской статистике из Великобритании, автора многих текстов по истории разработки критериев причинности и RCT;

– 4 обзора R. Doll (1982–2003 гг.), основателя вместе с A.B. Hill эпидемиологических подходов при доказательстве учащения рака легкого у курильщиков;

– 4 работы B. Toth (историк медицины и EBM), включая диссертацию [35] (1998–2019 гг.);

– 4 обзора T.J. Kaptchuk (один с соавторами, 1998–2011 гг.);

– 3 обзора S.H. Podolsky (два с соавторами, в том числе с T.J. Kaptchuk, 2008–2016 гг.);

– 3 работы U. Tröhler (историк медицины, одна с соавторами, 1978–2015 гг.), включая диссертацию [33];

– 3 работы L. Bothwell (две с соавторами, 2014–2016 гг.), включая диссертацию [38].

Множество других авторов также внесли свой вклад в историю CT и RCT (по 1–2 обзора).

Всего в нашей базе источников, которая едина для оригинальных работ и для обзоров на тему истории CT и RCT, на июль 2020 г. находилось более 260 публикаций, и только 9 из них – русскоязычные (не считая еще 2 работ по истории плацебо, что подпадает под иную тему). Англоязычных трудов от отечественных авторов не обнаружено.

2.4. Отечественные источники по истории CT и RCT / Russian sources on the history of CT and RCT

Список следующий (очередность по Байесу: в соответствии с нашим пониманием значимости и весомости источника):

– обзор М.В. Авксентьевой (2011 г.) [30];

– обзор Н.И. Брико и др. (2012 г.) [46];

– интервью В.В. Власова о EBM, опубликованное онлайн (2014 г.) [47];

– обзор С.Ю. Варшавского (2005 г.) [48] (автор работает в США);

– обзор А. Петренко на сайте «Биомолекула» (2018 г.) [49];

– материал с сайта «Клинические исследования в Российской Федерации. Центр исследований» (2007 г.) [50];

– статья А.А. Спасова и М.В. Черникова по основам EBM (2007 г.) [51];

– пособие В.И. Сергиенко и И.Б. Бондаревой по статистике в клинических исследованиях (2006 г.) [52] (редкие упоминания старинных клинических испытаний);

– обзор В.В. Василенко по истории плацебо (2012 г.) [53] (упоминание CT пророка Даниила).

Помимо этого можно назвать монографию П. Талантова по доказательной медицине, в которой подробно и живо описаны разные опыты типа терапии цинги хирургом J. Lind в XVIII в. [54]. Мы данный источник не использовали, поскольку он выглядит слишком научно-популярным (не расставлены ссылки и т.д.).

Отдельные сведения наверняка найдутся также в различных отечественных пособиях для медицинских вузов в разделах по истории медицины, но это, очевидно, будут единичные и наиболее «стандартные» факты и вехи. Например, опыт J. Lind упоминается в пособии по клиническим испытаниям О.Г. Мелихова (2013 г.) [55].

Можно видеть, что мы попытались собрать на русском языке все, что возможно, включая полупопулярные материалы онлайн (чего для англоязычных источников не допускали), лишь бы там были ссылки. Бедность отечественной подборки указывает на актуальность проведенного нами исследования, хотя, конечно, сильно детализированный и подробный академический подход (как для Cochrane Reviews), а также доступность практически всех основных источников в оригиналах обусловливают очень большой объем и трудности при ознакомлении с материалом. Но упрощать обзор не представлялось целесообразным, поскольку, как уже говорилось, упрощенных обзоров и без того достаточно.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

2.5. Оригинальные работы с дизайном CT и RCT / Original works with CT and RCT design

В большинстве случаев удалось собрать первоисточники исходных исследований с начала XX в. (в формате PDF). Основные из них представлены в JLL, преимущественно частично, фрагментами, и иногда этих данных было недостаточно. Имелись также PDF отдельных работ XIX в. (1878–1899 гг.).

В **таблице 2** представлена сравнительная полнота охвата хроно-пунктов из нашей подборки материалами JLL и известных диссертаций по истории CT и RCT. Из таблицы видно, что наша подборка на тему по полноте превышает материалы JLL и диссертаций (хотя применительно к столь обширной библиотеке, как JLL, нельзя говорить, будто она отличается меньшей полнотой). Диссертации же в основном посвящены развитию медицинских экспериментов в Великобритании (за исключением [1, 42]), но, как сказано выше (см. прим. 7), в них обнаруживаются данные и для других стран.

Можно обратить внимание также на упомянутую ранее усеченность обзора J.P. Bull (1959 г.) [42] сравнительно с его почти аутентичной диссертацией [1] (см. табл. 2). В частности, в обзоре почему-то отсутствует даже упоминание про исследование MRC 1946–1948 гг., называемое «эпохальным», эффекта стрептомицина при туберкулезе [5] (рассмотрено в Сообщении 3), хотя в диссертации [1] эта работа и была представлена.

3. CT БЕЗ ЗАДОКУМЕНТИРОВАННЫХ ПОПЫТОК СДЕЛАТЬ СОПОСТАВИМЫМИ ГРУППЫ КОНТРОЛЯ И ОПЫТА: ОТ ДРЕВНОСТИ ДО НАШЕГО ВРЕМЕНИ / CT WITHOUT DOCUMENTED ATTEMPTS TO MAKE CONTROL AND EXPERIENCE GROUPS COMPARABLE: FROM ANTIQUITY TO OUR TIME

3.1. Вероятные предпосылки в доисторический период / Probable prerequisites in the prehistoric period

Ясно, что наблюдения древних людей за эффектами, например, тех или иных растений либо лечебных/магических манипуляций должны были предусматривать сравнение, т.е. контроль – или «исторический» (что было раньше?), или же одновременный, когда имелось несколько субъектов с похожими признаками недомогания или ранения. Подобные рассуждения о древних истоках CT встретились в ряде публикаций. Этот материал целесообразно представить в виде полных цитат вследствие редкости, но полезности подобных весомых ссылок.

«“Настал день, когда препараты были приготовлены и даны без заклинаний, и это было время, когда магия и медицина разделились” [56]. Возможно, что неизвестный человек, который первым вводил растительное слабительное в лечебных целях без заклинания, и неизвестный человек, который проглотил его, были активными и пассивными участниками пионерских клинических исследований» [41][9].

«Если смотреть с минималистской точки зрения, некоторые версии контролируемого клинического испытания существуют уже тысячи лет» [57][10] (процитировано в обзоре [58][11]).

«На протяжении всей истории человечество страдало от болезней и пыталось разработать методы лечения или облегчения страданий. Это желательная цель, и также желательно знать, какие методы лечения работают, а какие нет, и является ли одно лечение лучше другого... некоторые из этих вопросов довольно просты, но по сути они представляют собой RCT» [59][12].

«На самых ранних этапах своего существования человечество применяло для лечения ряд простых, инстинктивных действий, характерных также для поведения высших животных. Одни действия приносили первобытному человеку пользу и облегчали его страдания, другие были бесполезными или наносили вред... В дальнейшем от простого наблюдения человек перешел к направленному поиску новых, более эффективных методов лечения путем постановки бесчисленного количества проб и экспериментов» [55].

3.2. Самое древнее возможное клиническое испытание (Китай, III тысячелетие до н.э.) / The oldest possible clinical trial (China, the 3rd millennium BC)

Обычно как самое первое приводится CT из книги пророка Даниила (ниже), однако в нескольких источниках [11, 60, 61] встретилось упоминание о клинических исследованиях предполагаемого «отца» китайской медицины, полумифического императора Shen Nung (2373 г. до н.э.). Исследования заключались в определении эффекта ядов с дизайном N-of-1, то есть на единственном испытуемом – на себе [61]. Shen Nung, несмотря на отсутствие документов для того периода (есть только археологические свидетельства – см., к примеру, БСЭ), назван также в монографиях по истории медицины прежних десятилетий [62].

В JLL данных про Shen Nung не обнаружено.

В пособии по клиническим исследованиям О.Г. Мелихова (2013 г.) [55] сказано: «Самым древним документом, содержащим сведения о лекарственных средствах, считают “Книгу приготовления лекарств для всех частей человеческого тела” (Китай, 3500 г. до н.э.). Тогда же возникли и проблемы проведения клинических испытаний, как нравственного, так и научного характера».

Однако это не китайская книга, а знаменитый египетский «папирус Эберса» (Ebers), причем не позже XVI в. до н.э. (см. [62] или БМЭ). И вряд ли 5,5 тыс. лет назад могли возникнуть какие-то проблемы при клинических испытаниях (вследствие проблематичности самих испытаний).

3.3. CT в книге пророка Даниила (VI в. до н.э.) / CT in the Book of Prophet Daniel (6th century BC)

Впервые этот опыт назвал, судя по всему, Abraham Morris Lilienfeld (США), изложив его в своем обзоре по эволюции клинических испытаний (1982 г.) [44]. Мы нашли более раннее упоминание пророка Даниила в итальянской монографии по истории медицины за 1936 г. [62], но речь шла не о CT, а об инфекционных заболеваниях, названных в указанной книге.

Несмотря на 32 известных нам других источника по истории CT, в том числе пособий, в которых рассматривается/упоминается данный библейский эксперимент (из них 7 работ – российские [30, 46–50, 53]), ни одна публикация не является более ранней (1985–2018 гг.), но только в 2 работах [36, 63] есть ссылка на труд A.M. Lilienfeld [44]. В остальных случаях ссылаются либо друг на друга, либо на Ветхий Завет, либо ни на что.

За подробностями данного CT мы отсылаем по крайней мере к российским публикациям [30, 46–50] (в [53] только упоминание) и изложим здесь лишь краткую суть: чтобы избежать религиозной проблемы с пищей, поставляемой царем-завоевателем Навуходоносором, пророк Даниил предложил сравнить состояние здоровья в двух группах молодых людей, которые в течение 10 дней потребляли либо мясо и вино с царской кухни, как велел царь, либо кошерную пищу из бобов и воды. Обнаружилось, что во второй группе здоровье лучше.

Этот опыт, описанный в Библии, в 1990-х гг. был разобран буквально по деталям исходя из правил выполнения RCT [64, 65].

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

Таблица 2. Охват хроно-пунктов из подборки настоящего исследования материалами James Lind Library и известных западных диссертаций по истории CT и RCT, %

Table 2. Coverage of chrono-points from the dataset of the present study by James Lind Library materials and well-known western dissertations on the history of CT and RCT, %

Источник / Source	До XX в. / Before the 20th century	XX в. / 20th century	За все время / For all the time
Настоящее исследование / The present study	100	100	100
James Lind Library (08.06.2020)*	86	95	92
J.P. Bull (1951), dissertation thesis [1] (History… of clinical therapeutic trials)	43	15**	25**
J.P. Bull (1959), review [42] (The historical… of clinical therapeutic trials)	39	12***	20***
U. Tröhler (1978), dissertation [33] ('…British medicine and surgery, 1750–1830…') Весь период / The entire period	18	0****	18
U. Tröhler (1978), dissertation [33] (…British medicine and surgery, 1750–1830 with…) 1750–1836******	–	–	57
D. Cox-Maximov (1997), dissertation [34] (...Clinical trial in Britain, 1910–1945) Весь период / The entire period	8	12	11
D. Cox-Maximov (1997), dissertation [34] ('...Clinical trial in Britain, 1910–1945') 1910–1945	–	–	16
B. Toth (1998), dissertation [35] (Clinical trials in British medicine 1848–1948...) Весь период / The entire period	12	13	13
B. Toth (1998), dissertation [35] (Clinical trials in British medicine 1848–1948...) 1848–1949	–	–	15
M.V. Edwards (2004), dissertation [36] (Control and the therapeutic trial, 1918–1948) Весь период / The entire period	14	17	16
M.V. Edwards (2004), dissertation [36] (Control and the therapeutic trial, 1918–1948) 1918–1948	–	–	17
K.J. Williams (2005), dissertation [37] (British… clinical testing of novel drugs 1895–1939) Весь период / The entire period	4	11	9
K.J. Williams (2005), dissertation [37] (British… clinical testing of novel drugs 1895–1939) 1895–1939	–	–	11

Примечание. ** Приведенные данные не свидетельствуют о меньшей полноте James Lind Library сравнительно с нашим исследованием. Хотя поиск в указанной библиотеке и проводился углубленно, нельзя исключить, что в ней имеются неизвестные источники из пропущенных нами. ** К 1951 г. *** К 1959 г. **** Упоминаний не найдено, так как исследование, судя по всему, ограничено XIX в. ****** Диапазон расширен до 1836 г., поскольку последний из упоминаемых в работе источников (из проанализированных нами) датирован этим годом. CT (англ. controlled trial) – контролируемое испытание; RCT (англ. randomized controlled trial) – рандомизированное контролируемое испытание.*

Note. ** The presented data do not indicate a less comprehensive James Lind Library compared to our study. Although the search in the specified library was carried out in-depth, it cannot be ruled out that it contains relevant sources from the ones which we missed. ** By 1951. *** By 1959. **** No references found, as the study appears to be limited to the 19th century. ****** The range was expanded until 1836, since the last of the sources mentioned in the work (from our analysis) is dated this year. CT – controlled trial; RCT – randomized controlled trial.*

По частоте упоминания в источниках по истории CT и RCT опыт пророка Даниила находится на третьем месте – после общепринятой вехи основания RCT в 1946–1948 гг. (эффект стрептомицина при туберкулезе) [5] и опыта хирурга J. Lind в XVIII в. [9]. (Количественные данные по распространенности в литературе по EBM и эпидемиологии наиболее известных вех истории CT и RCT намечено привести в Сообщении 3.)

3.4. История CT без чередования и рандомизации / History of CT without alternate allocation and randomization

Сводка соответствующих данных представлена в **таблице 3**. Первоисточники древних и старинных работ, за малым исключением, не приводятся: их можно найти в цитированных обзорах и JLL.

Цитированные в таблице 3 работы взяты из нашей базы данных. Видно, что база охватывает период с III тысячелетия до н.э. до 1941–1949 гг., от ядов полумифического императора Китая Shen Nung до прививки БЦЖ детям канадских индейцев. Имеется, однако, пробел за 89 лет (1830–1919 гг.), хотя ясно, что и в то время проводились нерандомизированные и неквазирандомизированные (псевдорандомизированные) [107, 108], т.е. с распределением чередованием (англ. alternate allocation) [7, 40, 60, 109–111][17]) испытания. Большинство работ выполнено английскими авторами, и вряд ли можно отрицать данный факт в качественном смысле.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

Таблица 3 (начало). Клинические испытания без попыток рандомизации: от прежних тысячелетий до наших дней*

Table 3 (beginning). Clinical trials without attempted randomization: from previous millennia to today*

Автор (страна) / Author (country)	Годы/Век // Year/ Century	Суть исследования / Summary	Ссылки / References
Император Shen Nung (Китай) / Emperor Shen Nung (China)	2373 г. до н.э. / 2373 BC	Эффекты ядов на одном пациенте ('N-of-1 CT' [66]) – на себе Effects of poisons on one patient ('N-of-1 CT' [66]) – took poisons himself	[11, 59–61] (в JLL данных не найдено) / [11, 59–61] (no data in JLL)
Пророк Даниил, Ветхий Завет / Prophet Daniil, Old Testament	VI в. до н. э. / 16th century BC	CT по эффектам на здоровье мясного и кошерного (вегетарианского) питания CT on effects of meat and kosher (vegetarian) diet on human health	[30, 40, 44, 46–50, 53, 64, 65] (и др.)** / [30, 40, 44, 46–50, 53, 64, 65] (etc.)**
Царь Аттал III (Пергам, Малая Азия) / King Attalos III (Pergamon, Asia Minor)	138–133 гг. до н.э. / 138–133 BC	Эффекты ядов на преступниках ('a kind of reversed clinical trial' [1, 42]) Effects of poisons studied on criminals ('a kind of reversed clinical trial' [1, 42])	[1, 42] (в JLL данных не найдено) / [1, 42] (no data in JLL)
Царь Митридат VI Евпатор (Понт) / King Mithridates VI Eupator (Pont)	117–63 гг. до н.э. / 117–63 BC	Эффекты ядов и антидотов на одном пациенте ('N-of-1 CT' [66]) – на себе Effects of poisons and antidotes on one patient ('N-of-1 CT' [66]) – took the substances himself	[1, 42, 62] (в JLL данных не найдено) / [1, 42, 62] (no data in JLL)
Абу Бакр Мухаммад ар-Рази (Персия) / Kitab al-Hawi fi al-tibb al-Razi – Rhazes (Persis)	860–932	Терапия кровопусканием при менингите: предусмотрена контрольная группа сравнения (больные без кровопускания) Bloodletting therapy in patients with meningitis: control group of comparison (patients who did not undergo bloodletting)	[1, 39, 42, 60, 67]
Авиценна – Ибн-Сина (Персия) / Avicenna – Ibn Sina (Persis)	980–1037	«Канон врачебной науки» (1025 г.): метод тестирования лекарств. Подробно в [49, 68, 69][13] "Cannon of Medicine" (1025): methods of medicines testing. In detail in [49, 68, 69][13]	[1, 36, 41, 42, 49, 51, 52, 68, 69, 71]
Ф. Петрарка (Италия) / F. Petrarca (Italy)	1364	Письмо Дж. Боккаччо с рассуждениями гипотетического врача о необходимости при лекарственной терапии параллельной группы контроля (без лекарств) A letter from G. Boccaccio with a hypothetical doctor discourse on the necessity of the control group (without drugs) in the pharmacotherapy	[39, 40, 46, 49, 50, 57, 67, 72]
Брат Базилио (Бавария) / Brother Basilius (Bavaria)	XV в. (по Я. Гашеку – 1460 г. [73]) / 15th century (according to J. Hasek – 1460) [73])	По легенде: обнаружив, что свиньи, съевшие сурьму, растолстели, бенедиктинец игумен брат Базилио подмешал монахам ее в пищу (себя же, как сказано в [74] (цитировано по [41]), «мудро оставил контролем»). Монахи умерли вследствие иного метаболизма сурьмы, чем у свиней Anecdote: Benedictine Brother Basilius noticed that a pig that ate stibium got fat. He added stibium to the meal of other monks (he himself [74] (quoted by [41]), "was wise to leave himself as a control case"). The monks died because their metabolism differed from the pigs'	[1, 13, 41, 42, 73, 74] (в JLL данных не найдено) / [1, 13, 41, 42, 73, 74] (no data in JLL)
Амирдовлат Амасиаци (Армения) / Amasiatsi (Armenia)	1478–1482	В трактате «Ненужное для неучей» [75]: семь условий при испытании препаратов (перечислены в [52, 75]). Похожи на положения Авиценны "Useless for ignoramus" [75]: seven conditions during the trials of medicines [52, 75]). Similar to Avicenna's statements	[52, 75] (в JLL данных не найдено) / [52, 75] (no data in JLL)
Амбруаз Паре (Франция) Ambroise Pare / Ambroise Pare (France)	1537	Военная хирургия. Новая терапия ран: вместо кипящего масла (по «стандарту»), которое закончилось, была взята смесь из скипидара, яичного желтка и розового масла. Сравнительно с терапией у других хирургов наблюдалось улучшение[14] Military surgery. New therapy of wounds: instead of boiling oil (standard therapy), the surgeons took a mixture of spirits of turpentine, egg yolk, and rose oil. An improvement of results was observed in comparison with other surgeons[14]	[1, 7, 35, 36, 40–42, 49, 50, 58, 59, 61, 67, 69, 71, 76, 77]

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

Таблица 3 (продолжение). Клинические испытания без попыток рандомизации: от прежних тысячелетий до наших дней*

Table 3 (continuation). Clinical trials without attempted randomization: from previous millennia to today*

Автор (страна) / Author (country)	Годы/Век // Year/ Century	Суть исследования / Summary	Ссылки / References
James Lancaster (Великобритания) / James Lancaster (Great Britain)	1601	Во время плавания флота Ост-Индской компании капитан J. Lancaster на флагмане «Красный дракон» давал команде ежедневно лимонный сок. На Мадагаскаре запасся апельсинами. Только на флагмане не было смертей от цинги (на остальных кораблях – 45% [78]) During the sailing trip of the East India Company fleet, captain J. Lancaster of the flagman “Red Dragon” ordered to give his crew lemon juice daily. On Madagascar, he made a reserve of oranges. There were no cases of death from scurvy on his ship (on other ships, it was 45% [78])	[1, 42, 78–80]
Diarist Samuel Pepys (Великобритания) / Diarist Samuel Pepys (Great Britain)	1667	Не СТ, но первое упоминание о платном эксперименте: дневник чиновника D.S. Pepys. Переливание крови овцы маргиналу (по-видимому, выжил) It is not a CT but the first record of a commercial experiment: a diary of a civil officer D.S. Pepys. It was a transfusion of blood from a sheep to a marginal (seems like he survived)	[1, 15, 42, 49] (в JLL данных не найдено) / [1, 15, 42, 49] (no data in JLL)
Richard Wiseman (Великобритания) / Richard Wiseman (Great Britain)	1676	Незапланированный эксперимент N-of-1 хирурга короля Карла II: чередование кружевных (прописанных при отеке ног) и обычных чулок у одного пациента (то улучшение, то обострение) Unplanned experiment N-of-1 surgeon of the King Carl II: alteration of lace stockings (prescribed during legs edema) and regular stockings in one patient (sometimes, improvement of the situation, sometimes, its worsening)	[40, 81]
Charles Maitland and Lady Mary Wortley-Montague, Isaac Massey, James Jurin, Thomas Nettleton, John Gaspar Scheuchzer, Edward Jenner (Великобритания) / Charles Maitland and Lady Mary Wortley-Montague, Isaac Massey, James Jurin, Thomas Nettleton, John Gaspar Scheuchzer, Edward Jenner (Great Britain) Benjamin Franklin (США) / Benjamin Franklin (USA)	XVIII в. / 18th century	Оспа. C. Maitland и M. Wortley-Montague, взяв из Константинополя прививки от оспы, убедили короля провести испытание над шестью заключенными (1721 г.). Прививка стала популярной [1, 42]. В 1723 г. J. Jurin статистически сравнил смертность от естественной оспы с показателем при прививке (выявлена эффективность) [36, 43, 82, 83]. В 1724, 1729 и 1759 гг. это повторили T.A. Nettleton, J.G. Scheuchzer [83] и B. Franklin [83, 84] соответственно. В 1723 г. I. Massey указал на важность сопоставимости групп привитых и непривитых для оценки эффекта [39, 72, 85]. В конце XVIII в. E. Jenner провел опыт с прививанием коровьей оспы [7, 40, 41, 50, 60, 77] на группах из 10 и 14 человек [7] Smallpox. C. Maitland and M. Wortley-Montague brought a vaccine against smallpox from Constantinople and persuaded the king to test it on six prisoners (1721). Vaccination became popular [1, 42]. In 1723, J. Jurin statistically compared the lethality from the natural smallpox and lethality after the vaccination (vaccine’s effectiveness was shown) [36, 43, 82, 83]. In 1724, 1729, and 1759, this experiment was repeated by T.A. Nettleton, J.G. Scheuchzer [83], and B. Franklin [83, 84], respectively. In 1723, I. Massey highlighted the importance of the comparability of the groups of vaccinated and non-vaccinated people for the evaluation of the effect [39, 72, 85]. At the end of 18th century, E. Jenner conducted an experiment with cowpox vaccine [7, 40, 41, 50, 60, 77] in groups of 10 and 14 people [7]	[1, 7, 36, 39, 40, 41–43, 50, 60, 72, 77, 82–85] (и др.) / 1, 7, 36, 39, 40, 41–43, 50, 60, 72, 77, 82–85] (etc.)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

Таблица 3 (продолжение). Клинические испытания без попыток рандомизации: от прежних тысячелетий до наших дней*

Table 3 (continuation). Clinical trials without attempted randomization: from previous millennia to today*

Автор (страна) / Author (country)	Годы/Век // Year/ Century	Суть исследования / Summary	Ссылки / References
James Lind (Великобритания) / James Lind (Great Britain)	1753	Врач военно-морского флота, хирург, исследовал способы лечения цинги. Разделил 12 матросов с сопоставимыми степенями патологии на шесть равных групп. Одной давались лимоны[15] и апельсины, а остальным – сидр, морская вода, «стандартные» тогда смеси (в том числе с серной кислотой (elixir of vitriol) и уксусом) и пр. J. Lind в ряде источников называется «первым врачом, который провел СТ современной эры» (точная цитата из [61, 69, 71]) [30, 41, 49, 55, 76, 86–90]. Или — «провел первый *зафиксированный* опыт» [30][16] Naval fleet doctor and surgeon studied the methods of scurvy therapy. He divided 12 sailors with comparable degree of pathology into six equal groups. One group received lemons[15] and oranges, the rest received cider, sea water, “standard” mixtures (including sulphuric acid (elixir of vitriol) and vinegar), etc.). In some publications, J. Lind is called “the first doctor who conducted CT in the modern era) (quoted by [61, 69, 71]) [30, 41, 49, 55, 76, 86–90] or “performed the first *recorded* trial [30][16]	[1, 7, 15, 16, 30, 33, 35, 36, 39–42, 46, 47, 49, 50, 55, 57–61, 67, 69, 71, 72, 76–78, 82, 84, 86–91] (и др.)*** / [1, 7, 15, 16, 30, 33, 35, 36, 39–42, 46, 47, 49, 50, 55, 57–61, 67, 69, 71, 72, 76–78, 82, 84, 86–91] (etc.)***
Daniel Guyot (Швейцария) / Daniel Guyot Switzerland)	1761	Терапия сифилиса ртутью в Женевском госпитале: «стандартная» (втирание ртутных мазей) сравнительно с приемом патентованных таблеток с окисью ртути и уксусной кислотой. По 12 больных в группах; 23 пациента были вылечены (нет данных о дизайне СТ). Таблетки стали популярны, но спустя несколько лет исчезли из употребления Therapy for syphilis with mercury in the Genevan Hospital: “standard” (mercury ointments) in comparison with patented oral tablets with mercuric oxide and acetic acid. Each group contained 12 patients; 23 patients were cured (no data on the CT design). The tablets became popular but several years after, they disappeared from the market	[92]
Robert Robertson (Великобритания) / Robert Robertson (Great Britain)	1769	Терапия тропической лихорадки (в основном малярии) перуанской корой (порошок иезуита, Peruvian bark, хинин). Статистически показана безопасность и эффективность терапии корой сравнительно с кровопусканием Therapy for yellow fever (primarily, malaria) with a Peruvian bark (quinine, Jesuit powder). The safety and effectiveness of Peruvian bark therapy was statistically significant in comparison with bloodletting	[33, 40, 93]
William Withering (Великобритания) / William Withering (Great Britain)	1785	Испытание препарата наперстянки (народного средства) при водянке и других заболеваниях (очень подробно – [33]) The trials of digitalis (traditional medicine) in patients with edemata and other diseases (in detail in [33])	[1, 33, 40, 42]
Caleb Hilliar Parry (Великобритания) / Caleb Hilliar Parry (Great Britain)	1786	Опыт N-of-1 на 13 пациентах с чередующимся приемом трех типов ревеня (слабительный эффект). Не выявлено преимущества более дорогого турецкого ревеня сравнительно с английским, хотя опыт не был слепым The trial N-of-1 on 13 patients with alternating intake of three types of rhubarb (laxative effect). There were no advantages revealed in more expensive Turkish rhubarb in comparison with English species, although the trial was not blind	[81, 84]
Thomas Fowler (Великобритания) / Thomas Fowler (Great Britain)	1786	Статистический (табличный) анализ данных по сравнению эффектов табака и мышьяка при терапии лихорадки (400 пациентов) Statistical (table) analysis of the data on the comparison of effects of Tabaco and mercury in the fever therapy (400 patients)	[33, 84]

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

Таблица 3 (продолжение). Клинические испытания без попыток рандомизации: от прежних тысячелетий до наших дней*

Table 3 (continuation). Clinical trials without attempted randomization: from previous millennia to today*

Автор (страна) / Author (country)	Годы/Век // Year/ Century	Суть исследования / Summary	Ссылки / References
Thomas Trotter (Шотландия) / Thomas Trotter (Scotland)	1792	Сравнительное исследование противоцинготного эффекта незрелых и зрелых гуав (первые были эффективнее) Comparative trial on the anti-scurvy effect of unripen and ripen guava (unripen guava was more effective)	[33, 84]
Thomas Fowler (Великобритания) / Thomas Fowler (Great Britain)	1795	Статистический (табличный) анализ данных (78 случаев) по эффектам кровопускания при ревматизме. Вывод о только вспомогательном средстве Statistical (table) analysis of the data (78 cases) on the effectiveness of bloodletting in patients with rheumatism. The conclusion was made it could be used as an addition to the therapy	[33, 84]
Thomas Sutton (Великобритания), Thomas Mills (Ирландия) / Thomas Sutton (Great Britain), Thomas Mills (Ireland)	1806, 1812	T. Satton статистически сравнил смертность от одной и той же патологии в одном и том же госпитале при трех схемах кровопускания (отсутствие, умеренное, обильное; последнее было наиболее эффективным); монография 1806 г. В 1812 г. T. Mills подтвердил этот факт также статистическим (табличным) анализом; монография 1813 г. T. Satton made a statistical comparison of the lethality from the same pathology in the same hospital after three schemes of bloodletting (no, moderate, abundant; the last one was the most effective); monography, 1806. In 1812, T. Mills confirmed this fact by another statistical (table) analysis; monography, 1813	[33, 84]
Christian Theodore Herrmann, гомеопат (Германия), и военные госпитали России / Christian Theodore Herrmann, homeopath (Germany), and military hospitals in Russia	1829–1830	Плацебо-контролируемое СТ при терапии солдат в госпиталях в Тильзите и С.-Петербурге (в последнем – Dr. Gigler [29]). Сравнение эффектов гомеопатии и аллопатии Placebo-controlled CT of the therapy of soldiers in hospitals in Tilsit and Saint Petersburg (in the last one – Dr. Gigler [29]). Comparison of the effects of homeopathy and allopathy	[29, 30, 46]
Harriette Chick (Великобритания), Elise J. Dalyell (Австралия) / Harriette Chick (Great Britain), Elise J. Dalyell (Australia)	1919–1922	Витаминотерапия рахита после Первой мировой войны в Вене. Предварительное сообщение 1921 г. [94]: 9 детей с диетой, включающей жир печени трески. Только единственный контроль: брат-близнец одного ребенка. Окончательно (1922 г.): две группы (по 34 ребенка): стандартная госпитальная диета и диета с жиром печени трески [95, 96] Vitamin therapy for rachitis after WWI in Vienna. Preliminary report was issued in 1921 [94]: 9 children with diet that included col liver. Only one control patient: a twin brother of one of the participants. Final report (1922): two groups (34 children in each group): standard hospital diet and cod liver diet [95, 96]	[1, 40, 42, 94–96]
George R. Minot et al. (США) / George R. Minot et al. (USA)	1924	Радиотерапия острого лейкоза у детей. Группа с облучением радием и без (78 и 52 пациента соответственно). Указано: «две группы сопоставимы, поскольку нет никаких различий в характере их патологии, которые могут быть обнаружены». Вряд ли такое возможно Radiotherapy for acute leucosis in children. Group that received radiation with and without radium (78 and 52 patients, respectively). It said: “two groups were comparable because there were no differences that could be revealed in the character of their pathology”. This seems to be unlikely	[97]
Edward Johnson Wayne (Великобритания) / Edward Johnson Wayne (Great Britain)	1931	Эффект гликозидов наперстянки (дигоксин и дигитолин) при сердечной фибрилляции The effect of digitalis glycosides (digoxin and digitalin) in patients with cardiac fibrillation	[98, 99]

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

Таблица 3 (окончание). Клинические испытания без попыток рандомизации: от прежних тысячелетий до наших дней*

Table 3 (end). Clinical trials without attempted randomization: from previous millennia to today*

Автор (страна) / Author (country)	Годы/Век // Year/ Century	Суть исследования / Summary	Ссылки / References
Crighton Bramwell et al. (Великобритания) / Crighton Bramwell et al. (Great Britain)	1933	Эффект алкалоида (harmol hydrochloride) из растения «могильник» по расширению коронарной артерии при стенокардии. Трудность контролирования в связи с непредсказуемостью приступов [100] The effect of harmol hydrochloride on the dilation of the coronary artery in patients with angina. It is difficult to control because of an unpredictable nature of strokes [100]	[34, 37, 99, 100]
James Calvert Spence et al. (Великобритания) / James Calvert Spence et al. (Great Britain)	1933	Сравнение эффектов кальциферола, рыбьего жира и международной стандартизированной версии витамина D при рахите. Три группы детей. Имелись две пары близнецов, распределенных по группам «контроль» и «опыт» The comparison of calciferol, fish oil, and international standardized version of vitamin D effects in patients with rachitis. There were three groups of children. There were two pairs of twins that were distributed into control and test groups	[36, 37, 99, 101]
Pearl Kendrick, Grace Eldering (США) / Pearl Kendrick, Grace Eldering (USA)	1934–1937	Испытание вакцины от коклюша. Опыт — отобранные экспериментаторами для вакцинации в клинике дети. Контроль «выбран рандомизированно» [102] из списка неиммунизированных детей в департаменте здравоохранения Trials of the vaccine against pertussis. Test group included children selected by the doctors in the hospital. Children for the control group were “chosen randomly” [102] from the list of non-vaccinated children maintained by the Departymnet of Healthcare	[102, 103]
Eric W. Assinder (Великобритания) / Eric W. Assinder (Great Britain)	1938	Сравнительное исследование препаратов против сифилиса из Англии, США и Германии (по 9, 7 и 8 больных соответственно) A comparative study of the drugs against syphilis made in England, USA, and Germany (9, 7, and 8 patients, respectively)	[35, 99, 104]
Robert George Ferguson, Austin B. Simes (Канада) / Robert George Ferguson, Austin B. Simes (Canada)	1941–1949	БЦЖ детям индейцев [105]. Согласно [106], протоколы исследований указывают, что для удобства вакцинирования опытную группу составляли родившиеся в больнице, а контрольную – дома BCG vaccine for children of Canadian Indians [105]. According to [106], the trial protocols indicate that to facilitate vaccination, the test group included children that were born in hospitals and the control group – children that were born at home	[105, 106]
PubMed: поиск на точное сочетание ‘non-randomized trial’ / PubMed: search for exact phrase ‘non-randomized trial'	1984–2020	303 публикаций начиная с 1984 г. В 1984–1990 гг. – 0 работ, далее по нарастающей (см. рисунок) 303 publications starting from 1984. In 1984–1990, zero publications. Further, the number of publications was increasing (see Figure)	PubMed, 01.12.2020 (результат зависит от даты) / PubMed, 01.12.2020 (result depends on the date)

Примечание. *. * Включены также идеи соответствующих опытов. ** Всего 33 источника по нашей базе. *** Всего 17 пособий по эпидемиологии и доказательной медицине и 38 иных источников по нашей базе.*

Note. ** Also includes ideas of experiences. ** In total: 30 sources in our database. *** In total: 17 manuals on epidemiology and evidence-based medicine and 38 other sources in our database.*

Но количественный вывод делать трудно, поскольку нельзя не учитывать публикационное смещение. Ведь история CT в основном написана в Великобритании, включая известные диссертации [1, 33–37], и JLL находится там же [3, 4].

Мы не знаем, будет ли для кого-то сюрпризом тот факт, что нерандомизированные и даже неквазирандомизированные CT продолжают жить своей жизнью вплоть до 2020 г., причем их число нарастает (**рис. 1**)[18], как и для RCT (следует иметь в виду, что в различные дни поиск в PubMed выдает несколько разные результаты, хотя качественные закономерности остаются теми же). Данные для RCT запланировано представить в Сообщении 3, здесь же отметим только сравнительное число, например за 2015 г. В PubMed на ‘non-randomized controlled trial’ находится 25 источников, а на ‘randomized controlled trial’[19] – 31 688. То есть первые от вторых (точнее, число соответствующих статей) составляют ничтожную долю: 0,08%. Cochrane Library, хотя и содержит термин ‘non-randomized controlled trial(s)’, согласно поиску не включает ни одной ста-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

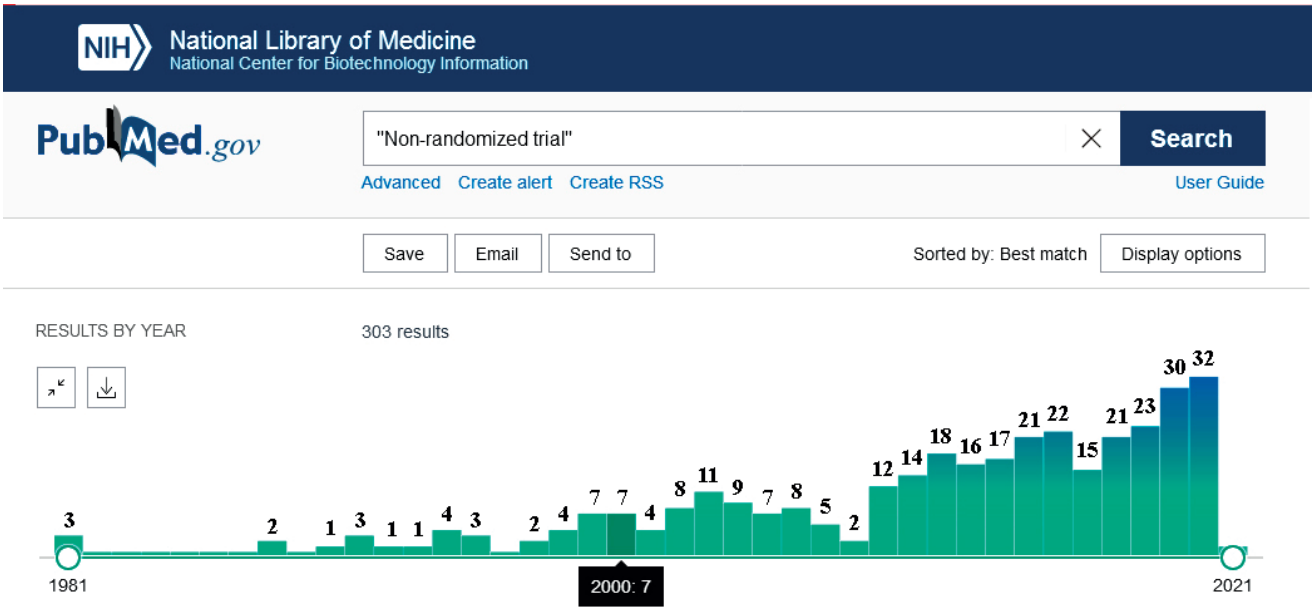


Рисунок 1. Результаты поиска публикаций через PubMed на точное сочетание 'non-randomized trial'. Скриншот графика из PubMed с добавлением числа работ по годам (поиск на 01.12.2020 г.). Согласно поиску на 'alternate' (про термин см. в тексте) в базе найденных рефератов в результаты не входят исследования с квазирандомизированным распределением путем чередования

Figure 1. Results of PubMed search of publications for the exact combination of 'non-randomized trial'. Screenshot of the graph from PubMed with the addition of the number of papers by year (search on 01.12.2020). According to a search on 'alternate' (for the term, see the text) in the database of founded abstracts, the results do not include studies with a quasi-randomized distribution by alternate allocation

тьи с подобным точным сочетанием. Но важен сам факт публикации в настоящее время результатов, в том числе, нерандомизированных и даже неквазирандомизированных СТ, подобно тому как это было столетия назад[20].

В работе C. Arditi et al. (2016 г.) [125] обсуждается именно эта проблема, причем авторы предлагают расширить Cochrane Reviews введением уместных контролируемых исследований даже без рандомизации. Отмечается, что RCT не всегда подходят для оценки сложных и комплексных вмешательств и что в подобных случаях именно нерандомизированные СТ часто проводятся в прагматическом контексте реализации программ здравоохранения по хроническим заболеваниям.

Проанализируем собранные в таблице 3 данные на предмет их значимости для современного периода. Результаты каких исследований, основанных не на рандомизированном и даже не на квазирандомизированном дизайне, актуальны доныне? Не останавливаясь на ранних использованиях группы контроля и принципах тестирования лекарств, первой, вероятно, можно назвать СТ (с одним «контролем» в виде себя) игумена Basilius (XV в.). Даже если кто-то думает, что это легенда (многие, наверное, полагают, что она выдумана Я. Гашеком [73]), вряд ли он рискнет после этого принимать сурьму внутрь. Далее идет использование цитрусовых для предупреждения цинги капитаном J. Lancaster (1601 г.) и хирургом J. Lind (1753 г.). Затем, разумеется, следует прививка оспы (XVIII в.), терапия малярии хинной корой (1769 г.), витамин D для предупреждения рахита (1919–1922 гг.), радиотерапия лейкоза (только не радием, как в 1924 г.). А после этого, начиная с 1930-х гг., в той или иной степени – почти все, вплоть до применения БЦЖ (1941–1949 гг.).

Выходит, что из экспериментальной медицины за более чем 4 тыс. лет, до XX в., ныне используются или учитываются результаты всего четырех СТ, проведенных вне современных дизайнов. И все равно работы с подобным дизайном, как видим из данных на рисунке, не заканчиваются.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ИНФОРМАЦИЯ О СООБЩЕНИИ 3 / CONCLUSION AND INFORMATION ON REPORT 3

Сообщение 2 из цикла, посвященного истории СТ в медицине, охватило как методологические, так и собственно исследовательские моменты. Представлена подробная характеристика наиболее известной профильной библиотеки JLL, а также сформированной нами базы источников по рассматриваемым проблемам. Отмечена интернациональность JLL, которая, однако, не характеризуется равновеликими вкладами авторов различных стран: подавляющее большинство работ принадлежит исследователям из Великобритании. «Актив» авторов JLL составляют I.G. Chalmers, ее основатель, P. Armitage, B. Toth (все – Великобритания), T.J. Kaptchuk (США), U. Tröhler (Швейцария), J.P. Vandenbroucke (Нидерланды) и, в меньшей мере, ряд других исследователей. Поддерживаемая 22 года библиотека к середине 2020 г. насчитывает порядка 1400 источников и постоянно пополняется.

Большинство фигур и исследований по теме истории СТ и RCT в той или иной степени отражены публикациями JLL, но многие из них остаются в невостребованном виде, не меняя общепринятые вехи и приоритеты. И даже JLL не может охватить все данные. Так, в собранную нами базу источников по СТ и RCT от III тысячелетия до н.э. до 1965 г. вошли 9 исследований, не отраженных в JLL, из которых 3 по тому или иному параметру принципиальны [16–18]. Шесть таких пунктов приведены в данном сообщении.

Оценка распределения работ по странам в нашей базе подтвердила закономерность для JLL – 50% хроно-пунктов (то есть исторических вех по теме, всего 168) принадлежат Великобритании, а 23% – США. К находящейся на третьем месте Италии отнесено 4% вех (возможно, и случайно – было много итальянских СТ по испытанию противомалярийных мероприятий и препаратов; они войдут в Сообщение 3). Остальные 19 стран (древних, средневековых и современных) вносят вклады в 0,6–3,6%.

России на начало XX в. принадлежало 1,2% исторических вех в базе. Это известное исследование эффектов гомеопатии при

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

Николае I, в 1829–1830-х гг. [29], а также работы российского уроженца W.M. Haffkine, связанные с терапией антисывороткой чумы и холеры в Индии в 1900 г. [26]. Еще было обнаружено СТ по оценке действия противомалярийных препаратов в СССР (в Bolshevo) от 1937 г., выполненное под эгидой Лиги Наций [28], но кто его проводил, узнать не удалось.

Самым ранним источником по теме истории СТ может быть названа доныне цитируемая диссертация J.P. Bull (1951 г.) [1], в которой не обнаружено ссылок на предыдущие подобные исследования. В целом в базе, использованной при подготовке настоящего обзора из трех сообщений, содержалось на июль 2020 г. более 260 публикаций, и только 9 из них – русскоязычные, за 2005–2018 гг. (не считая еще 2 работ по истории плацебо, что подпадает под иную тему). В базу вошли 7 западных диссертаций по истории СТ, 6 – из Великобритании.

Предметом исследования Сообщения 2 являлись СТ как таковые, без попыток рандомизации и даже квазирандомизации путем чередования (alternate allocation). Такие работы известны начиная от 2373 г. до н.э. (полумифический император Китая Shen Nung) и VI в. до н.э. (пророк Даниил) вплоть до наших дней. Сформированная тематическая таблица по нерандомизированным СТ, которая нам представляется наиболее полной среди всех известных источников, включила конкретные исследования, от ядов названного императора Shen Nung [11, 60, 61, 62] до прививки БЦЖ детям канадских индейцев (1941–1949 гг.) [105, 106]. Нам не удалось обнаружить ни в одном из источников в базе полную суммирующую таблицу по истории СТ и RCT; имелись только ее подобия для наиболее общепринятых вех [43, 67, 126]. Самый полный список представлен в оксфордском пособии [67]. Причем в [67] это, собственно, просто пункты, а в [126] отражена история СТ с чередованием только для публикаций в The New England Journal of Medicine. Какие-то суммирующие материалы в табличной форме встречаются в пособиях по эпидемиологии, но туда включены только наиболее известные, единичные «стандартные» вехи.

В большинстве источников по теме, даже обзорного, суммирующего плана, изложение ведется в форме, близкой к беллетристической, что затрудняет анализ информации. Мы уже отмечали это в Сообщении 1 [8]. Тем не менее (и об этом мы тоже говорили ранее [8]) желающих узнать подробности опытов прошлого типа сравнения эффекта цитрусовых с эффектом серной кислоты и мускатного ореха на цингу, равно как подробности диеты отроков пророка Даниила и прочего в этом роде мы отсылаем к имеющимся многочисленным источникам на разных языках.

Помимо представления данных для конкретных работ по СТ без рандомизации и квазирандомизации, которые по идее и мейнстриму должны охватывать только прошлые времена, нами был выполнен поиск в PubMed подобных работ в современный период. Удивительным оказалось то, что СТ без какого-либо алгоритма, даже попыток рандомизации (пусть и в псевдоформе), существуют и ныне: всего для периода с 1990 г. до 2020 г. нашлось 303 публикации, причем их частота возрастает год от года (до 32 статей в 2020 г.). Конечно, сравнительно с RCT таких исследований ничтожное число (нами оценено в 0,08%), а журналы, их публикующие, судя по всему, не отличаются высоким рейтингом. Тем не менее эти журналы индексируются в PubMed, что уже немалое достижение.

Вкупе с тем фактом, что большинство используемых ныне препаратов и средств терапии исходно разработаны без RCT [120–124], выявленная нами «бессмертность» СТ даже без квазирандомизации может иметь социальное значение. Наличие подобных прецедентов по всему миру, причем с нарастающим трендом, возможно, снимет комплексы и смущения в тех случаях, когда ни RCT, ни даже квази-RCT провести невозможно, но общественно-социальная необходимость требует получения хотя бы приблизительных ответов на острые вопросы из области здравоохранения (например, в 2020 г.).

В Сообщении 3 запланировано таким же образом рассмотреть вехи по истории квазирандомизированных СТ (то есть с распределением чередованием), а также RCT. Порой считают (см., например, [30]) что распределение чередованием было каким-то эпизодом, но на деле этот дизайн охватывает период, раза в три больший, чем для RCT, встречаясь и в настоящее время. Тем не менее почти во всех русскоязычных источниках по истории СТ или с разделами по этой истории [46, 49, 50–52] квазирандомизация путем чередования даже не упоминается. То же самое – для множества западных пособий по эпидемиологии, в которые обязательно включаются разделы про становление СТ и главные вехи их истории (как надуманная основа «экспериментальной эпидемиологии» [8]), но редко рассматривается alternate allocation, или allocation by alternation. Поэтому данная тема Сообщения 3 представляется столь же актуальной, как и тема по настоящим RCT.

Отдельным вопросом оказалась история появления и развития понятия и принципа плацебо и плацебо-эффекта. Попутно обнаружилось, что очень многим источникам на тему истории плацебо (и зарубежным, и отечественным), в которых заявляется о том, что кто-то «впервые…», доверять нельзя (есть еще более ранние приоритеты). Обзор по истории плацебо, возможно, будет выполнен вне цикла настоящих сообщений.

ПРИМЕЧАНИЯ / NOTES

1. Отметим, что мы исследуем развитие СТ, а не медицины. Истории медицины уже минимум с XVII в. были посвящены монографии (например, французская 1696 г. [2]), но для именно медицинских экспериментов среди наиболее раннего материала нам известна только доныне цитируемая диссертация J.P. Bull (1951 г.) [1]. В списке использованных там источников – пять пособий History of Medicine за 1910–1926 гг., но нет ссылок на публикации по истории клинических испытаний или СТ.

2. Предбиблиотека в виде веб-сайта Controlled Trials from History была создана в 1998 г. [3, 4] в честь 50-летия со дня публикации по исследованию эффекта стрептомицина при туберкулезе (1948 г.) [5], которое канонизировано как «дата основания RCT» [6, 7] (см. в Сообщении 1 [8]; подробно намечено рассмотреть в Сообщении 3). В 2003 г., в честь 250-летия со дня публикации James Lind о терапии цинги [9], веб-сайт был переработан и назван The James Lind Library, получив при этом награду Scientific American для медицинских веб-сайтов [3, 4].

3. Ссылки [11–15] просто отражают временные вехи истории клинических испытаний; для представленных в них событий и фигур можно найти и другие публикации. Четыре отсутствующих в JLL источника обнаружены также в диссертации J.P. Bull (1951 г.) [1].

4. Nasarwanji Hormusji Choksy (1861–1939 гг., парс) прошел довольно экстремальный профессиональный путь. Как сказано в [23], «с самого начала своей карьеры Choksy сохранял особый интерес к проказе». Мечта сбылась почти сразу: в 1890–1897 гг. он руководил приютом для бездомных прокаженных вплоть до перевода в Arthur Road Hospital в 1897 г. В этом же году он заболел чумой, но выздоровел – как полагают, благодаря терапии лошадиной антисывороткой, изготовленной Alexander Yersin из Института Пастера. Далее N.H. Choksy проводил исследования лечения чумы, холеры и оспы антисыворотками и в 1902–1921 гг. руководил больницей для боль-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

ных чумой, не оставляя при этом приют для прокаженных, где оставался в правлении до 1934 г. N.H. Choksy систематически использовал распределение пациентов чередованием для сравнения различных стратегий терапии перечисленных опасных заболеваний (1900–1909 гг.) [23]. Интересно отметить величину эффекта лошадиной антисыворотки при лечении чумы из оригинальной работы N.H. Choksy (1900 г.) [24]: в контроле смертность составляла 80%, а в опытах – 60–68%. За свою деятельность N.H. Choksy получил высокое признание как в Великобритании, так и в мире: титул Khan Bahadur и посвящение в рыцари, член медицинских обществ Великобритании, Германии, Италии и Франции, награды Италии, Франции, Индийской империи и пр. [23].

5. W.M. Haffkine (1860–1930) создал противохолерную вакцину в Институте Пастера (Париж) в 1892 г. По результатам полевых испытаний в Индии в 1893–1896 гг. его работа была признана первой эффективной профилактической вакцинацией против холеры. В 1896–1915 гг. он являлся бактериологом правительства британской Индии. Когда пандемия чумы достигла Бомбея, W.M. Haffkine создал противочумную вакцину и были начаты масштабные прививки. Однако в 1902 г. 19 человек в Пенджабе умерли от столбняка как результата противочумной вакцинации. W.M. Haffkine был в этом обвинен и реабилитирован только в 1907 г. после кампании R. Ross (Рональда Росса). В 1925 г. правительство Бомбея переименовало лабораторию в Haffkine Institute. Haffkine Biopharmaceutical Corporation Ltd. и Haffkine Institute for Training, Research and Testing в Мумбаи продолжают оставаться центрами общественного здравоохранения [27].

6. В обзоре [28] упоминался исходный источник для опытов в СССР, но в неполном виде. Попытка уточнить у первого автора обзора, G. Gachelin, детали по электронной почте не слишком помогла (в ответе источник все тот же, хотя G. Gachelin даже обращался за информацией к активу JLL). Вероятно, это исследование было опубликовано в следующем документе Лиги Наций, упомянутом в [28] (Malaria Commission. The treatment of malaria: study of synthetic drugs, as compared with quinine, in the therapeutics and prophylaxis of malaria. *Bull Health Org League Nations*. 1937; 6).

7. Познавательно, как упоминаются Россия и СССР в найденных зарубежных диссертациях по истории СТ – по сути никак. Нам известны семь таких диссертаций (1951–2014 гг.) [1, 33–38], все защищены в Англии. Только в четырех есть слова 'Russia' и 'Soviet'. В диссертации U. Tröhler (1978 г., защита в Лондоне) [33] упоминания 'Russia' довольно обильны, но это не имеющие отношения к теме факты из прежних столетий: многократно про прибытие «русского корабля» (или флота) с заболевшими тифом. Еще есть какая-то «неспецифическая русская терапия» желтой лихорадки и упоминание о почестях президенту Royal Society XVIII в. врачами из разных стран, включая Россию. В работе D. Cox-Maximov из Кембриджа (1997 г.) [34] СССР приведен в контексте антиутопии О. Хаксли. B. Toth в диссертации 1998 г. (Бристоль) [35] критикует статистика J. Neyman за «советский тоталитарный стиль». Наконец, в исследовании K.J. Williams (2005 г., Манчестер) [37] приводятся сведения о рассмотрении Россией бойкота германских товаров в 1915 г. И это все. Оценка эффекта гомеопатии в России при Николае I [29] в перечисленных трудах не найдена. Использованный нами в качестве контроля поиск на другие страны показал, что в диссертациях [1, 33–35, 37] вполне рассмотрены исследования и подходящие факты для Америки, Франции и Германии. Правда, большинство диссертаций посвящено истории СТ или фармакологии именно в Великобритании. Но другие нам неизвестны, причем упомянутый основатель JLL I.G. Chalmers отмечал в 2012 г., что «в докторских диссертациях есть ряд соответствующих материалов... но большинство из них относится к событиям в Великобритании» [39].

8. Слово «превосходные» о чьих-то трудах для Alvan R. Feinstein (1925–2001) дорогого стоит, поскольку этот автор, признанный авторитет в общей и клинической эпидемиологии, был в то же время записным критиком, порой меняющим убеждения [44]. («Метаанализ – статистическая алхимия XXI века… идея получить что-то даром, одновременно игнорируя установленные научные принципы» [45].) Он был таким критиком, что даже практически некролог ему, написанный известным историком эпидемиологии Alfredo Morabia в 2002 г., был назван «Спорная дискуссия о страстном полемисте» [44]. A.R. Feinstein и умер, как жил: от сердечного приступа во время дискуссии на одном из симпозиумов [44]. В Сообщении 1 мы перечисляли, что ввел данный автор в эпидемиологию и EBM [8]: термин «золотой стандарт» для RCT (1982 г., вместе с R.I. Horwitz), наименование «классическая эпидемиология» (не позднее 1968 г.), а также назвал P.C. Louis (работа 1835 г.) основателем клинической эпидемиологии (1967 г.). Возможно, есть что-то еще.

9. ' "The day came when drugs were prepared and given without incantation, and this was the time when magic and medicine separated" [56]. We might perhaps argue that the unknown person who first administered a vegetable aperient medicinally without incantation, and the unknown person who swallowed it, were the active and passive participants in a pioneer clinical research' [41]. *Здесь и далее – перевод А.К. Котерова*.

10. 'When viewed from a minimalistic perspective, some version of the controlled clinical trial has been in existence for thousands of years' [57].

11. 'Some version of a controlled trial has existed for thousands of years' [58] (со ссылкой на [57]).

12. 'Throughout history, mankind has been afflicted by disease and has attempted to devise treatments to cure or ameliorate the suffering of the afflicted. It is assumed that this is a desirable aim, and it is also desirable to know which treatments work, which do not, and whether one treatment is better than another... some of these questions are rather simplistic, but they are, in essence, what RCTs are about' [59].

13. В перечне правил по тестированию препаратов у Авиценны есть важный пункт о необходимости проверять их именно на человеке. С присущим, по-видимому, этому исследователю юмором, Авиценна отметил, что тестирование следует проводить на людях, поскольку проверка на львах и лошадях ничего не скажет о действии препарата на организм человека ('…the medicine might be hot compared to the human body and be cold compared to the lion's body or the horse's body…' [68]). Можно представить эксперименты на лошадях (скажем, упомянутое получение антисыворотки против чумы, холеры и оспы [23, 24]). Но львы в данном плане явно выпадают для любых эпох. На протяжении последующих столетий этот пункт Авиценны в реальности соблюдался не всегда (достаточно вспомнить трагедию с талидомидом [70]), но он обязательно входит в теорию клинических испытаний. Например, в пособии О.Г. Мелихова (2013 г.) [55] сказано, что «достоверно предсказать действие новой субстанции на человеческий организм на основании экспериментов на животных невозможно. Фармакокинетика у человека отличается от фармакокинетики даже у приматов».

14. Случайный опыт хирурга A. Pare в [58, 69, 71, 76] называют *первым* клиническим испытанием в истории. Другие источники (всего в нашей базе 17 по этому опыту) не так категоричны. Согласно [40] это *одно из первых* испытаний, в остальных работах подобных утверждений нет.

15. Иногда утверждают, что у J. Lind были не лимоны, а лаймы [47]. Это, вероятно, связано с тем фактом, что в 1848 г. Адмиралтейство прекратило покупать лимоны за валюту в Средиземноморье и стало поставлять на флот индийские лаймы [71, 78, 86]. Но в соке лайма аскорбиновой кислоты содержится вчетверо меньше сравнительно с лимонами, потому цинга появилась опять даже в последней четверти XIX в. И вплоть до экспедиции Р. Скотта в Антарктиду (1911 г.) была распространена птомаиновая версия цинги (т.е. как результат отравления) [78, 86].

16. J. Lind описал свой опыт в ряде публикаций (наиболее известна [9], список см. в [91]). Однако сам он не был до конца убежден своим опытом [1, 15, 42], отдавая предпочтение «чистому сухому воздуху» [1, 42] и рекомендуя хранить не сок, а термообработанный концентрат, что разрушало аскорбат [30, 91]. В других источниках, как видно из таблицы 3 (см. прим. 14), первым называют хирурга A. Pare. Следует также учитывать, что еще за 150 лет до J. Lind на английском флоте уже использовали про-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

тивоцинготный эффект цитрусовых (см. в табл. 3 про капитана J. Lancaster, 1601 г.).

17. Подробнее распределение путем чередования (alternate allocation), включая его историю, намечено рассмотреть в Сообщении 3. Этот метод, в отличие от рандомизации по таблице случайный чисел, потенциально подвержен смещению отбора (англ. selection bias) вследствие субъективизма врачей и исследователей [7, 40, 60, 109–111] (см. также в Сообщении 1 [8]). График рандомизированного распределения легче скрыть, чем принципы чередования [110]. Хотя (теоретически и при значительной выборке) квазирандомизированное распределение чередованием может создать достаточно равнозначные группы, априорное знание о группе, в которую назначается участник, способно повлиять на решение о том, следует ли ему участвовать в СТ [7]. При чередовании только первое распределение для лечения является действительно случайным [59, 111], поскольку когда терапия проводится по заранее установленному плану (например, по дню или времени госпитализации), то врач, желающий, чтобы его пациент получил конкретное лечение, может, узнав план, организовать прием пациента в наиболее благоприятный момент [40]. Следует, однако, учитывать, что представленные в таблице 3 СТ выполнены вовсе без алгоритмизированных попыток сформировать равнозначные группы и в них отсутствует даже квазирандомизация.

18. Беглый анализ показал, что журналы, в которых опубликованы результаты нерандомизированных СТ, не самые значимые.

19. При поиске в PubMed следует отличать термины 'non-randomized controlled trial' и 'randomized controlled trial' от множественного числа: 'non-randomized controlled trials' и 'randomized controlled trials'. Во втором случае находится на порядок больше публикаций – по-видимому, потому, что в тексте просто обсуждаются данные подходы (то есть нет специфичности). В первом же случае, как показал просмотр рефератов, извлекаются работы именно с искомыми дизайнами.

20. В ряде современных исследований было проведено даже сравнение эффектов вмешательства, сделанное на основе двух дизайнов – RCT и нерандомизированных СТ [112–114]. Причем следует отметить, что квазирандомизированные СТ (то есть с распределением путем чередования и т.п.) и полностью нерандомизированные СТ положено отличать друг от друга, как это и делается в авторитетных источниках [115, 116], хотя и не всегда. Так, при сравнении с RCT нерандомизированные СТ могут неправомерно объединяться с обсервационными исследованиями в одну группу (термин 'quasi-experimental and observational studies – QEO' в [117]), либо вовсе под «нерандомизированными СТ» понимаются только различные обсервационные подходы [118, 119] (термин 'nonrandomized observational studies – nRCT' в [119]).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Bull J.P. A study of the history and principles of clinical therapeutic trials. M.D. thesis, University of Cambridge; 1951: 80 p. URL: https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/bull-19511.pdf (дата обращения 21.06.2020).
2. Le Clerc D. Histoire de la medecine. Geneve: J.A. Chouet, D. Ritter;1696: 694 p.
3. The James Lind Library. Building the Library. URL: https://www.jameslindlibrary.org/about-the-library/building-the-library/ (дата обращения 23.06.2020).
4. Chalmers I., Milne I., Tröhler U., et al. The James Lind Library: explaining and illustrating the evolution of fair tests of medical treatments. *J R Coll Physicians Edinb.* 2008; 38 (3): 259–64.
5. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *Brit Med J.* 1948; 2 (4582): 769–82. https://doi.org/10.1136/bmj.2.4582.769.
6. Lock S. The randomised controlled trial – a British invention. In: Lawrence G. (Ed.) Technologies of modern medicine. London: Science Museum; 1994: 81–7.
7. Jadad A.R., Enkin M.W. Randomized controlled trials. Questions, answers, and musings. 2nd ed. Malden, Oxford, Carlton: BMJ Books; 2007: 136 p.
8. Котеров А.Н., Тихонова О.А., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. История контролируемых испытаний в медицине: реальные приоритеты малоизвестны. *Сообщение 1.* Основные понятия, термины и дисциплины, использующие медицинский эксперимент: исторические и философские истоки. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021; 14 (1): 72–98. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.059.
9. Lind J. A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edinburgh: A Kincaid and A Donaldson; 1753. Classic Reprint. Forgotten Books; 2018: 508 p.
10. Watts G. Iain Chalmers: maverick master of medical evidence. *Lancet.* 2006; 368 (9554): 2203. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69879-6.
11. Gaddum J.H. Discoveries in therapeutics. *J Pharm Pharmacol.* 1954; 6 (8): 497–512. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1954.tb10979.x.
12. Hansen E.V. The Attalids of Pergamon. Ithaca, New York: Cornell University Press; 1971: 500 p.
13. McCallum R.I. President's address. Observations upon antimony. *Proc R Soc Med.* 1977; 70 (11): 756–63.
14. Gurunluoglu A., Gurunluoglu R., Hakobyan T. A medieval physician: Amirdovlat Amasiatsi (1420–1495). *J Med Biogr.* 2019; 27 (2): 76–85. https://doi.org/10.1177/0967772016682726.
15. Junod S.W. FDA and clinical drug trials: a short history. In: Davies M., Kerimani F. (Eds.) A quick quide to clinical trial. Washington: DC Bioplan Inc.; 2008: 25–5.
16. Van den Broeck J., Brestoff J.R. (Eds.) Epidemiology: principles and practical guidelines. Dordrecht: Springer; 2013: 621 p.
17. McCord J. A thirty year follow-up of treatment effects. *Am Psychol.* 1978; 33 (3): 284–9. https://doi.org/10.1037//0003-066x.33.3.284.
18. Paterson R., Russell M.J. Clinical trials in malignant disease. Part III. *J Fac Radiol.* 1959; 10 (4): 175–80. https://doi.org/10.1016/S0368-2242(59)80048-8.
19. Hemminki E. Commentary on an early placebo controlled trial in Finland. In: JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation; 2005. URL: https://www.jameslindlibrary.org/articles/commentary-on-an-early-placebo-controlled-trial-in-finland/ (дата обращения 25.06.2020).
20. Garattini S. Italian controlled trials to assess prevention and treatment of malaria, 1900–1930s. *J R Soc Med.* 2019; 112 (8): 349–53. https://doi.org/10.1177/0141076819863289.
21. Hrobjartsson B., Gotzsche P.C., Gluud C. The controlled clinical trial turns 100 years: Fibiger's trial of serum treatment of diphtheria. *Brit Med J.* 1998; 317 (7167): 1243–5. https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1243.
22. Toth B. Pioneering controlled trials of treatments for erysipelas and pneumonia in Glasgow, 1936–1947. *J R Soc Med.* 2019; 112 (7): 304–12. https://doi.org/10.1177/0141076819856278.
23. Ramanna M. Nasarwanji Hormusji Choksy (1861–1939): a pioneer of controlled clinical trials. *J R Soc Med.* 2014; 107 (3): 120–2. https://doi.org/10.1177/0141076814523901.
24. Choksy N.H. Letter to the Editor: Professor Lustig's plague serum. *Lancet.* 1900; 2: 291–92.
25. Van der Wijden C.L., Overbeke J.A. Audit of reports of randomised

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

clinical trials published in one journal over 45 years. *Brit Med J.* 1995; 311 (7010): 918. https://doi.org/10.1136/bmj.311.7010.918.
26. Haffkine W.M. On preventive inoculation. *Proc R Soc.* 1900; 65 (1): 252–71. https://doi.org/10.1098/rspl.1899.0031.
27. Hawgood B.J. Waldemar Mordecai Haffkine, CIE (1860–1930): prophylactic vaccination against cholera in bubonic plague in British India. *J Med Biogr.* 2007; 15 (1): 9–19. https://doi.org/10.1258/j.jmb.2007.05-59.
28. Gachelin G., Garner P., Ferroni E., et al. Evaluating Cinchona bark and quinine for treating and preventing malaria. *J R Soc Med.* 2017; 110 (1): 31–40. https://doi.org/10.1177/0141076816681421.
29. Dean M.E. 'An innocent deception': placebo controls in the St. Petersburg homeopathy trial, 1829–1830. *J R Soc Med.* 2006; 99 (7): 375–6. https://doi.org/10.1258/jrsm.99.7.375.
30. Авксентьева М.В. Контролируемый эксперимент в медицине. История вопроса. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2011; 3: 88–93.
31. Двойрин В.В. Рандомизированные клинические испытания. *Вопросы онкологии.* 1982; 28 (4): 70–2.
32. Kiseleva E.S., Pitskhelauri V.G., Trakhtenberg A.K., et al. Results of radiotherapy and combined radiotherapy and chemotherapy of inoperable lung cancer. *Neoplasma.* 1983; 30 (5): 573–80.
33. Tröhler U. Quantification in British Medicine and Surgery 1750–1830, with special Reference to its Introduction into Therapeutics. PhD thesis: University of London; 1978: 552 p. URL: https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/troehler-1978.pdf (дата обращения 28.06.2020).
34. Cox-Maximov D. The making of the clinical trial in Britain, 1910–1945: expertise, the state and the public. PhD thesis: University of Cambridge; 1997: 395 p. URL: https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/cox-maksimov-1997.pdf (дата обращения 28.06.2020).
35. Toth B. Clinical trials in British medicine 1848–1948, with special reference to the development of the Randomised Controlled Trial. PhD thesis: University of Bristol, Department of Social Medicine; 1998: 371 p. URL: https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/toth-1998.pdf (дата обращения 28.06.2020).
36. Edwards M.V. Control and the therapeutic trial, 1918–1948. MD thesis: University of London; 2004: 142 p. URL: https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/edwards-2004.pdf (дата обращения 28.06.2020).
37. Williams K.J. British pharmaceutical industry, synthetic drug manufacture and the clinical testing of novel drugs 1895–1939. PhD thesis: University of Manchester; 2005: 484 p. URL: https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/williams-2005.pdf (дата обращения 28.06.2020).
38. Bothwell L. The emergence of the randomized controlled trial: origins to 1980. PhD. thesis: New York, Columbia University Academic Commons; 2014. URL: https://academiccommons.columbia.edu/doi/10.7916/D8K072V0 (дата обращения 28.06.2020).
39. Chalmers I., Dukan E., Podolsky S., Davey Smith G. The advent of fair treatment allocation schedules in clinical trials during the 19th and early 20th centuries. *J R Soc Med.* 2012; 105 (5): 221–7. https://doi.org/10.1258/jrsm.2012.12k029.
40. Feinstein A.R. Clinical epidemiology: the architecture of clinical research. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1985: 812 p.
41. Green F.H. The clinical evaluation of remedies. *Lancet.* 1954; 267 (6848): 1085–90. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(54)90649-2.
42. Bull J.P. The historical development of clinical therapeutic trials. *J Chronic Dis.* 1959; 10 (3): 218–48. https://doi.org/10.1016/0021-9681(59)90004-9.
43. Lilienfeld A.M. The Fielding H. Garrison lecture: *Ceteris paribus:* the evolution of the clinical trial. *Bull Hist Med.* 1982; 56 (1): 1–18.
44. Morabia A. The controversial controversy of a passionate controversialist. *J Clin Epidemiol.* 2002; 55 (12): 1207–13. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00526-7.
45. Feinstein A.R. Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century. *J Clin Epidemiol.* 1995; 48 (1): 71–9. https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00110-c.
46. Брико Н.И., Полибин Р.В., Миндлина А.Я. Клиническая эпидемиология: история становления и перспективы развития. *Медицинский альманах.* 2012; 3: 28–31.
47. Власов В.В. О доказательной медицине, демографии, эпидемиологии и многом другом. Как эпидемиология добывает знания. URL: http://vechnayamolodost.ru/articles/vashe-zdorove/odokmeddem2aca/http://vechnayamolodost.ru/articles/vashe-zdorove/odokmeddem2aca/ (дата обращения 28.06.2020).
48. Варшавский С.Ю. Кто был первым? *Международный журнал медицинской практики.* 2005; 4: 12–3.
49. Петренко А. С миру по нитке: как соединились компоненты клинического исследования. URL: https://biomolecula.ru/articles/s-miru-po-nitke-kak-soedinilis-komponenty-klinicheskogo-issledovaniia (дата обращения 28.06.2020).
50. Всемирная история клинических исследований. Ветхозаветные исследования, 6 век до н.э. URL: http://clinical-trials.ru/8.html (дата обращения 28.06.2020).
51. Спасов А.А., Черников М.В. Основы доказательной медицины. *Лекарственный вестник.* 2007; 4 (1): 4–12.
52. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006; 304 с.
53. Василенко В.В. Предыстория пустышки. *Русский медицинский журнал.* 2012; 20: 1058–61.
54. Талантов П. 0,05. Доказательная медицина от магии до поисков бессмертия. М.: АСТ; 2019: 769 с.
55. Мелихов О.Г. Клинические исследования. 3-е изд. М.: Атмосфера; 2013: 200 с.
56. Sigerist H.E. A history of medicine. Vol. 1. New York: Oxford University Press; 1951: 564 p.
57. Modjarrad K. A changing paradigm for medical research: the evolution of the clinical trial. *Hektoen International Journal (A Journal of Medical Humanities).* 2013; 5 (4). URL: https://hekint.org/2017/02/01/a-changing-paradigm-for-medical-research-the-evolution-of-the-clinical-trial/ (дата обращения 28.06.2020).
58. Nellhaus E.M., Davies T.H. Evolution of clinical trials throughout history. *Marshall J Med.* 2017; 3 (1): 41–8. http://dx.doi.org/10.18590/mjm.2017.vol3.iss1.9.
59. Mathews J.N. Introduction to randomized controlled clinical trials. Texts in statistical science. 2nd ed. Charman & Hall/CRC; 2006: 272 p.
60. Gallin J.I., Ognibene F.P. (Eds.) Principles and practice of clinical research. 3rd ed. Elsevier, Academic Press; 2018: 806 p. https://doi.org/10.1016/C2009-0-62909-3.
61. Fregni F., Illigens B.M. (Eds.) Critical thinking in clinical research: applied theory and practice using case studies. New York: Oxford University Press; 2018: 536 p.
62. Castiglioni A. A history of medicine. 2nd ed. New York: Alfred A. Knopf; 1947: 646 p.
63. Machin D., Day S., Green S. (Eds.) Textbook of clinical trials. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2006: 763 p.
64. Ostbye T., Rochon J. An early 'clinical trial' as a teaching exercise: the Book of Daniel 1.1-15 (1.1-20). *Med Educ.* 1993; 27 (1): 97–101. https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.1993.tb00236.x.
65. Grimes D.A. Clinical research in ancient Babylon: methodologic insights from the book of Daniel. *Obstet Gynecol.* 1995; 86 (6): 1031–4. https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00276-W.
66. Guyatt G., Sackett D., Adachi J., et al. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ.* 1988; 139 (6): 497–503.
67. Kulkarni K., Harrison J., Baguneid M., Prendergast B. (Eds.) Oxford handbook of key clinical evidence. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2016: 949 p.
68. Ibn Sina (c. 1012 CE; c. 402 AH). Kitab al-Qanun fi al-tibb (Avicenna's

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

The Canon of Medicine). URL: https://www.jameslindlibrary.org/ibn-sina-c-1012-ce-c-402-ah/ (дата обращения 29.06.2020).
69. Cingi C., Muluk N.B. Quick guide to good clinical practice: how to meet international quality. Springer International Publishing Switzerland; 2017: 255 p. https://doi.org/10.1007/978-3-319-44344-7.
70. Diggle G.E. Thalidomide: 40 years on. *Int J Clin Pract.* 2001; 55 (9): 627–31.
71. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res.* 2010; 1 (1): 6–10.
72. Chalmers I. Why the 1948 MRC trial of streptomycin used treatment allocation based on random numbers. *J R Soc Med.* 2011; 104 (9): 383–6. https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.11k023.
73. Гашек Я. Камень жизни. В кн.: Рассказы и фельетоны. Прага: Лидове накладательстви; 1988: 37–41.
74. Read J. Prelude to chemistry; an outline of alchemy, its literature and relationships. London: G. Bell & Sons; 1936: 342 p.
75. Амасиаци А. Ненужное для неучей. М.: Наука; 1990: 880 с.
76. Oberbaum M., Lysy J., Gropp C. From Nebuchadnezzar to the randomized controlled trial – milestones in the development of clinical research. *Harefuah*. 2011; 150 (8): 668–71, 686 (in Hebrew).
77. Gordis L. Epidemiology. 5th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc.; 2014: 392 p.
78. Baron J.H. Scurvy, Lancaster, Lind, Scott and Almroth Wright. *J R Soc Med.* 1997; 90 (7): 415. https://doi.org/10.1177/014107689709000726.
79. Tickner F.J., Medvei V.C. Scurvy and the health of European crews in the Indian Ocean in the seventeenth century. *Med Hist.* 1958; 2 (1): 36–46. https://doi.org/10.1017/s0025727300023255.
80. Baron J.H. Sailors' scurvy before and after James Lind – a reassessment. *Nutr Rev.* 2009; 67 (6): 315–32. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00205.x.
81. Mirza R.D., Punja S., Vohra S., Guyatt G. The history and development of N-of-1 trials. *J R Soc Med.* 2017; 110 (8): 330–40. https://doi.org/10.1177/0141076817721131.
82. Meldrum M.L. A brief history of the randomized controlled trial. From oranges and lemons to the gold standard. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000; 14 (4): 745–60. https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70309-9.
83. Huth E.J. Benjamin Franklin's place in the history of medicine. *J R Coll Physicians Edinb.* 2007; 37 (4): 373–8.
84. Tröhler U. The introduction of numerical methods to assess the effects of medical interventions during the 18th century: a brief history. *J R Soc Med.* 2011; 104 (11): 465–74. https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.11k025.
85. Bailey R., Howick J. Did John Stuart Mill influence the design of controlled clinical trials? *J R Soc Med.* 2019; 112 (6): 258–60. https://doi.org/10.1177/0141076819851759.
86. Lewis H.E. Medical aspects of polar exploration: sixtieth anniversary of Scott's last expedition. State of knowledge about scurvy in 1911. *Proc R Soc Med.* 1972; 65 (1): 39–42.
87. Susser M., Stein Z. Eras in epidemiology: the evolution of ideas. New York: Oxford University Press; 2009: 368 p.
88. Dodgson S. The evolution of clinical trials. *EMWA.* 2006; 15: 20–1.
89. Collier R. Legumes, lemons and streptomycin: a short history of the clinical trial. *CMAJ.* 2009; 180 (1): 23–4. https://doi.org/10.1503/cmaj.081879.
90. Mayer D. Essential evidence-based medicine. 2nd ed. Cambridge University Press; 2010: 442 p.
91. Tröhler U. Lind and scurvy: 1747 to 1795. *J R Soc Med.* 2005; 98 (11): 519–22. https://doi.org/10.1258/jrsm.98.11.519.
92. Louis-Courvoisier M. An 18th century controlled trial prompted by a potential shortage of hospital beds. *J R Soc Med.* 2007; 100 (10): 481–2. https://doi.org/10.1177/014107680710001020.
93. Short B. Dr Robert Robertson (1742–1829): fever specialist and philosopher-experimenter in the treatment of fevers with Peruvian bark in the latter eighteenth-century Royal Navy. *Vesalius.* 2015; 21 (2): 43–55.
94. Chick H., Dalyell E.J. Observations on the influence of foods in stimulating development in backward children. *Brit Med J.* 1921; 2 (3182): 1061–6. https://doi.org/10.1136/bmj.2.3182.1061.
95. Chick H., Dalyell E.J., Hume E.M., et al. Observations upon the prophylaxis and cure of rickets at the University Kinderklinik, Vienna. In: Medical Research Council. Studies of rickets in Vienna, 1919–22. Special Report Series No. 77. London: Her Majesty's Stationary Office: 19–94.
96. Carpenter K.J. Harriette Chick and the problem of rickets. *J Nutr.* 2008; 138 (5): 827–32. https://doi.org/10.1093/jn/138.5.827.
97. Minot G.R., Buckman T.E., Isaacs R. Chronic myelogenous leukemia: age, incidence, duration and benefit derived from irradiation. *J Am Med Assoc.* 1924; 82 (19): 1489–94. https://doi.org/10.1001/jama.1924.02650450001001.
98. Wayne E.J. Clinical observations on two pure glycosides of digitalis, digoxin and digitalinum verum. *Clin. Sci.* 1933; 1: 63–76.
99. Toth B. Why the MRC therapeutic trials committee did not introduce controlled clinical trials. *J R Soc Med.* 2015; 108 (12): 499–511. https://doi.org/10.1177/0141076815618891.
100. Bramwell J.C., Campbell M., Evans W. Harmol hydrochloride and o-n-propylharmol lactate in angina pectoris. *Lancet.* 1933; 222 (5732): 69. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)78542-4.
101. Spence J.C. Clinical tests of the antirachitic activity of calciferol. *Lancet.* 1933; 222 (5747): 911–5. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)89131-X.
102. Kendrick P., Eldering G. A study in active immunization against pertussis. *Am J Hyg.* 1939; 29 (Sec. B): 133–53.
103. Marks H.M. The Kendrick-Eldering-(Frost) pertussis vaccine field trial. *J R Soc Med.* 2007; 100 (5): 242–7. https://doi.org/10.1177/0141076807100516.
104. Assinder E.W. Treatment of syphilis. *Birmingham Med Rev.* 1938; 13: 16–23.
105. Ferguson R.G., Simes A.B. BCG vaccination of indian Infants in Saskatchewan. *Tubercle.* 1949; 30 (1): 5–11. https://doi.org/10.1016/s0041-3879(49)80055-9.
106. Houston C.S. Ferguson's BCG research – Canada's first randomized clinical trial? *Clin Invest Med.* 1993; 16 (1): 89–91.
107. Quasi-randomised trial. European Patients' Academy (EUPATY). Glossary. URL: https://www.eupati.eu/glossary/quasi-randomised-trial/ (дата обращения 05.07.2020).
108. Власов В.В. Эпидемиология: учебное пособие. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 464 с.
109. Hill A.B. The clinical trial. *Br Med Bull.* 1951; 7 (4): 278–82. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a073919.
110. Chalmers I. Why transition from alternation to randomisation in clinical trials? *Brit Med J.* 1999; 319: (7221): 1372. https://doi.org/10.1136/bmj.319.7221.1372.
111. Davidson I., Hillier V.F. Comparison of four methods of allocation for clinical trials with small sample sizes. *Physiotherapy.* 2002; 88 (12): 722–9. https://doi.org/10.1016/S0031-9406(05)60715-8.
112. Papanastassiou I.D., Phillips F.M., Van Meirhaeghe J., et al. Comparing effects of kyphoplasty, vertebroplasty, and non-surgical management in a systematic review of randomized and non-randomized controlled studies. *Eur Spine J.* 2012; 21 (9): 1826–43. https://doi.org/10.1007/s00586-012-2314-z.
113. Moreira R.F., Foltran F.A., Albuquerque-Sendín F., et al. Comparison of randomized and non-randomized controlled trials evidence regarding the effectiveness of workplace exercise on musculoskeletal pain control. *Work.* 2012; 41 (Suppl. 1): 4782–9. https://doi.org/10.3233/WOR-2012-0764-4782.
114. Mueller D., Sauerland S., Neugebauer E.A., Immenroth M. Reported effects in randomized controlled trials were compared with those of nonrandomized trials in cholecystectomy. *J Clin Epidemiol.* 2010; 63 (10): 1082–90. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.12.009.
115. Deeks J.J., Dinnes J., D'Amico R., et al. Evaluating non-randomised

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

intervention studies. *Health Technol Assess.* 2003; 7 (27): iii–x, 1–173. https://doi.org/10.3310/hta7270.
116. Britton A., McKee M., Black N., et al. Choosing between randomised and non-randomised studies: a systematic review. *Health Technol Assess.* 1998; 2 (13): i–iv, 1–124. https://doi.org/10.1136/bmj.319.7205.312.
117. MacLehose R.R., Reeves B.C., Harvey I.M., et al. A systematic review of comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised studies. *Health Technol Assess.* 2000; 4 (34): 1–154. https://doi.org/10.3310/hta4340.
118. Schmoor C., Caputo A., Schumacher M. Evidence from nonrandomized studies: a case study on the estimation of causal effects. *Am J Epidemiol.* 2008; 167 (9): 1120–9. https://doi.org/10.1093/aje/kwn010.
119. Edwards J.P., Kelly E.J., Lin Y., et al. Meta-analytic comparison of randomized and nonrandomized studies of breast cancer surgery. *Can J Surg.* 2012; 55 (3): 155–62. https://doi.org/10.1503/cjs.023410.
120. Weed D.L. Epidemiologic evidence and causal inference. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000; 14 (4): 797–807. https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70312-9.
121. Worrall J. Why randomize? Evidence and ethics in clinical trials. In: Gonzalez W.J., Alcolea J. (Eds.) Contemporary perspectives in philosophy and methodology of science. A Coruna: Netbiblo; 2006: 65–82.
122. Vandenbroucke J.P. What is the best evidence for determining harms of medical treatment? *CMAJ.* 2006; 174 (5): 645–6. https://doi.org/10.1503/cmaj.051484.
123. Glasziou P., Chalmers I., Rawlins M., McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *Brit Med J.* 2007; 334 (7589): 349–51. https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68.
124. Howick J. The philosophy of evidence-based medicine. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011: 248 p.
125. Arditi C., Burnand B., Peytremann-Bridevaux I. Adding non-randomised studies to a Cochrane review brings complementary information for healthcare stakeholders: an augmented systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res.* 2016; 16 (1): 598. https://doi.org/10.1186/s12913-016-1816-5.
126. Bothwell L.E., Podolsky S.H. The emergence of the randomized, controlled trial. *N Engl J Med.* 2016; 375 (6): 501–4. https://doi.org/10.1056/NEJMp1604635.

REFERENCES:

1. Bull J.P. A study of the history and principles of clinical therapeutic trials. M.D. thesis, University of Cambridge; 1951: 80 p. Available at: https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/bull-19511.pdf (accessed 21.06.2020).
2. Le Clerc D. Histoire de la medecine. Geneve: J.A. Chouet, D. Ritter;1696: 694 p.
3. The James Lind Library. Building the Library. Available at: https://www.jameslindlibrary.org/about-the-library/building-the-library/ (accessed 23.06.2020).
4. Chalmers I., Milne I., Tröhler U., et al. The James Lind Library: explaining and illustrating the evolution of fair tests of medical treatments. *J R Coll Physicians Edinb.* 2008; 38 (3): 259–64.
5. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *Brit Med J.* 1948; 2 (4582): 769–82. https://doi.org/10.1136/bmj.2.4582.769.
6. Lock S. The randomised controlled trial – a British invention. In: Lawrence G. (Ed.) Technologies of modern medicine. London: Science Museum; 1994: 81–7.
7. Jadad A.R., Enkin M.W. Randomized controlled trials. Questions, answers, and musings. 2nd ed. Malden, Oxford, Carlton: BMJ Books; 2007: 136 p.
8. Koterov A.N., Tikhonova O.A., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. History of controlled trials in medicine: real priorities are little-known. *Report 1.* Basic concepts, terms, and disciplines that use medical experiment: historical and philosophical sources. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021; 14 (1): 72–98 (in Russ.) https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.059.
9. Lind J. A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edinburgh: A Kincaid and A Donaldson; 1753. Classic Reprint. Forgotten Books; 2018: 508 p.
10. Watts G. Iain Chalmers: maverick master of medical evidence. *Lancet.* 2006; 368 (9554): 2203. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69879-6.
11. Gaddum J.H. Discoveries in therapeutics. *J Pharm Pharmacol.* 1954; 6 (8): 497–512. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1954.tb10979.x.
12. Hansen E.V. The Attalids of Pergamon. Ithaca, New York: Cornell University Press; 1971: 500 p.
13. McCallum R.I. President's address. Observations upon antimony. *Proc R Soc Med.* 1977; 70 (11): 756–63.
14. Gurunluoglu A., Gurunluoglu R., Hakobyan T. A medieval physician: Amirdovlat Amasiatsi (1420–1495). *J Med Biogr.* 2019; 27 (2): 76–85. https://doi.org/10.1177/0967772016682726.
15. Junod S.W. FDA and clinical drug trials: a short history. In: Davies M., Kerimani F. (Eds.) A quick quide to clinical trial. Washington: DC Bioplan Inc.; 2008: 25–5.
16. Van den Broeck J., Brestoff J.R. (Eds.) Epidemiology: principles and practical guidelines. Dordrecht: Springer; 2013: 621 p.
17. McCord J. A thirty year follow-up of treatment effects. *Am Psychol.* 1978; 33 (3): 284–9. https://doi.org/10.1037//0003-066x.33.3.284.
18. Paterson R., Russell M.J. Clinical trials in malignant disease. Part III. *J Fac Radiol.* 1959; 10 (4): 175–80. https://doi.org/10.1016/S0368-2242(59)80048-8.
19. Hemminki E. Commentary on an early placebo controlled trial in Finland. In: JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation; 2005. Available at: https://www.jameslindlibrary.org/articles/commentary-on-an-early-placebo-controlled-trial-in-finland/ (accessed 25.06.2020).
20. Garattini S. Italian controlled trials to assess prevention and treatment of malaria, 1900–1930s. *J R Soc Med.* 2019; 112 (8): 349–53. https://doi.org/10.1177/0141076819863289.
21. Hrobjartsson B., Gotzsche P.C., Gluud C. The controlled clinical trial turns 100 years: Fibiger's trial of serum treatment of diphtheria. *Brit Med J.* 1998; 317 (7167): 1243–5. https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1243.
22. Toth B. Pioneering controlled trials of treatments for erysipelas and pneumonia in Glasgow, 1936–1947. *J R Soc Med.* 2019; 112 (7): 304–12. https://doi.org/10.1177/0141076819856278.
23. Ramanna M. Nasarwanji Hormusji Choksy (1861–1939): a pioneer of controlled clinical trials. *J R Soc Med.* 2014; 107 (3): 120–2. https://doi.org/10.1177/0141076814523901.
24. Choksy N.H. Letter to the Editor: Professor Lustig's plague serum. *Lancet.* 1900; 2: 291–92.
25. Van der Wijden C.L., Overbeke J.A. Audit of reports of randomised clinical trials published in one journal over 45 years. *Brit Med J.* 1995; 311 (7010): 918. https://doi.org/10.1136/bmj.311.7010.918.
26. Haffkine W.M. On preventive inoculation. *Proc R Soc.* 1900; 65 (1): 252–71. https://doi.org/10.1098/rspl.1899.0031.
27. Hawgood B.J. Waldemar Mordecai Haffkine, CIE (1860–1930):

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

prophylactic vaccination against cholera in bubonic plague in British India. *J Med Biogr.* 2007; 15 (1): 9–19. https://doi.org/10.1258/j.jmb.2007.05-59.
28. Gachelin G., Garner P., Ferroni E., et al. Evaluating Cinchona bark and quinine for treating and preventing malaria. *J R Soc Med.* 2017; 110 (1): 31–40. https://doi.org/10.1177/0141076816681421.
29. Dean M.E. 'An innocent deception': placebo controls in the St. Petersburg homeopathy trial, 1829–1830. *J R Soc Med.* 2006; 99 (7): 375–6. https://doi.org/10.1258/jrsm.99.7.375.
30. Avxentyeva M.V. A controlled trial in medicine. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2011; 3: 88–93 (in Russ.).
31. Dvoyrin V.V. Randomized clinical trials. *Voprosy onkologii / Problems in Oncology.* 1982; 28 (4): 70–72 (in Russ.).
32. Kiseleva E.S., Pitskhelauri V.G., Trakhtenberg A.K., et al. Results of radiotherapy and combined radiotherapy and chemotherapy of inoperable lung cancer. *Neoplasma.* 1983; 30 (5): 573–80.
33. Tröhler U. Quantification in British Medicine and Surgery 1750–1830, with special Reference to its Introduction into Therapeutics. PhD thesis: University of London; 1978: 552 p. Available at: https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/troehler-1978.pdf (accessed 28.06.2020).
34. Cox-Maximov D. The making of the clinical trial in Britain, 1910–1945: expertise, the state and the public. PhD thesis: University of Cambridge; 1997: 395 p. Available at: https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/cox-maksimov-1997.pdf (accessed 28.06.2020).
35. Toth B. Clinical trials in British medicine 1848–1948, with special reference to the development of the Randomised Controlled Trial. PhD thesis: University of Bristol, Department of Social Medicine; 1998: 371 p. Available at: https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/toth-1998.pdf (accessed 28.06.2020).
36. Edwards M.V. Control and the therapeutic trial, 1918–1948. MD thesis: University of London; 2004: 142 p. Available at: https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/edwards-2004.pdf (accessed 28.06.2020).
37. Williams K.J. British pharmaceutical industry, synthetic drug manufacture and the clinical testing of novel drugs 1895–1939. PhD thesis: University of Manchester; 2005: 484 p. Available at: https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/williams-2005.pdf (accessed 28.06.2020).
38. Bothwell L. The emergence of the randomized controlled trial: origins to 1980. PhD. thesis: New York, Columbia University Academic Commons; 2014. Available at: https://academiccommons.columbia.edu/doi/10.7916/D8K072V0 (accessed 28.06.2020).
39. Chalmers I., Dukan E., Podolsky S., Davey Smith G. The advent of fair treatment allocation schedules in clinical trials during the 19th and early 20th centuries. *J R Soc Med.* 2012; 105 (5): 221–7. https://doi.org/10.1258/jrsm.2012.12k029.
40. Feinstein A.R. Clinical epidemiology: the architecture of clinical research. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1985: 812 p.
41. Green F.H. The clinical evaluation of remedies. *Lancet.* 1954; 267 (6848): 1085–90. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(54)90649-2.
42. Bull J.P. The historical development of clinical therapeutic trials. *J Chronic Dis.* 1959; 10 (3): 218–48. https://doi.org/10.1016/0021-9681(59)90004-9.
43. Lilienfeld A.M. The Fielding H. Garrison lecture: *Ceteris paribus:* the evolution of the clinical trial. *Bull Hist Med.* 1982; 56 (1): 1–18.
44. Morabia A. The controversial controversy of a passionate controversialist. *J Clin Epidemiol.* 2002; 55 (12): 1207–13. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00526-7.
45. Feinstein A.R. Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century. *J Clin Epidemiol.* 1995; 48 (1): 71–9. https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00110-c.
46. Briko N.I., Polibin R.V., Mindlina A.Ya. Clinical epidemiology: the history of becoming and development prospectivess. *Medical Almanac.* 2012; 3: 28–31 (in Russ.).
47. Vlasov V.V. Evidence-based medicine, demography, epidemiology and more. How epidemiology obtains knowledge. Available at: http://vechnayamolodost.ru/articles/vashe-zdorove/odokmeddem2aca/ http://vechnayamolodost.ru/articles/vashe-zdorove/odokmeddem2aca/ (in Russ.) (accessed 28.06.2020).
48. Warshawskiy S.Yu. Who was the first? *International Journal of Medical Practice.* 2005; 4: 12–13 (in Russ.).
49. Petrenko A. Many a little makes a mickle: how the components of a clinical study are connected. Available at: https://biomolecula.ru/articles/s-miru-po-nitke-kak-soedinilis-komponenty-klinicheskogo-issledovaniia (in Russ.) (accessed 28.06.2020).
50. World history of clinical research. Old Testament studies, 6th century BC. Available at: http://clinical-trials.ru/8.html (in Russ.) (accessed 28.06.2020).
51. Spasov A.A., Chernikov M.V. The basics of evidence-based medicine. *Lekarstvennyy vestnik / Medicinal Bulletin.* 2007; 4 (1): 4–12 (in Russ.).
52. Sergienko V.I., Bondareva I.B. Mathematical statistics in clinical studies. Moscow: GEOTAR-Media; 2006: 304 p. (in Russ.).
53. Vasilenko V.V. The background of the dummy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal / Russian Medical Journal.* 2012; 20: 1058–61 (in Russ.).
54. Talantov P. 0.05. Evidence-based medicine from magic to the quest for immortality. Moscow: AST; 2019: 769 p. (in Russ.).
55. Melikhov O.G. Clinical research. 3rd ed. Moscow: Atmosfera; 2013: 200 p. (in Russ.).
56. Sigerist H.E. A history of medicine. Vol. 1. New York: Oxford University Press; 1951: 564 p.
57. Modjarrad K. A changing paradigm for medical research: the evolution of the clinical trial. Hektoen International Journal (A Journal of Medical Humanities). 2013; 5 (4). Available at: https://hekint.org/2017/02/01/a-changing-paradigm-for-medical-research-the-evolution-of-the-clinical-trial/ (accessed 28.06.2020).
58. Nellhaus E.M., Davies T.H. Evolution of clinical trials throughout history. *Marshall J Med.* 2017; 3 (1): 41–8. http://dx.doi.org/10.18590/mjm.2017.vol3.iss1.9.
59. Mathews J.N. Introduction to randomized controlled clinical trials. Texts in statistical science. 2nd ed. Charman & Hall/CRC; 2006: 272 p.
60. Gallin J.I., Ognibene F.P. (Eds.) Principles and practice of clinical research. 3rd ed. Elsevier, Academic Press; 2018: 806 p. https://doi.org/10.1016/C2009-0-62909-3.
61. Fregni F., Illigens B.M. (Eds.) Critical thinking in clinical research: applied theory and practice using case studies. New York: Oxford University Press; 2018: 536 p.
62. Castiglioni A. A history of medicine. 2nd ed. New York: Alfred A. Knopf; 1947: 646 p.
63. Machin D., Day S., Green S. (Eds.) Textbook of clinical trials. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2006: 763 p.
64. Ostbye T., Rochon J. An early 'clinical trial' as a teaching exercise: the Book of Daniel 1.1-15 (1.1-20). *Med Educ.* 1993; 27 (1): 97–101. https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.1993.tb00236.x.
65. Grimes D.A. Clinical research in ancient Babylon: methodologic insights from the book of Daniel. *Obstet Gynecol.* 1995; 86 (6): 1031–4. https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00276-W.
66. Guyatt G., Sackett D., Adachi J., et al. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ.* 1988; 139 (6): 497–503.
67. Kulkarni K., Harrison J., Baguneid M., Prendergast B. (Eds.) Oxford handbook of key clinical evidence. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2016: 949 p.
68. Ibn Sina (c. 1012 CE; c. 402 AH). Kitab al-Qanun fi al-tibb (Avicenna's The Canon of Medicine). Available at: https://www.jameslindlibrary.org/ibn-sina-c-1012-ce-c-402-ah/ (accessed 29.06.2020).
69. Cingi C., Muluk N.B. Quick guide to good clinical practice: how to meet international quality. Springer International Publishing Switzerland; 2017: 255 p. https://doi.org/10.1007/978-3-319-44344-7.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

70. Diggle G.E. Thalidomide: 40 years on. *Int J Clin Pract.* 2001; 55 (9): 627–31.
71. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res.* 2010; 1 (1): 6–10.
72. Chalmers I. Why the 1948 MRC trial of streptomycin used treatment allocation based on random numbers. *J R Soc Med.* 2011; 104 (9): 383–6. https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.11k023.
73. Hasek J. Stone of life. In: Stories and feuilleton. Prague: Lidove nakladatel'stvi; 1988: 37–41 (in Russ.).
74. Read J. Prelude to chemistry; an outline of alchemy, its literature and relationships. London: G. Bell & Sons; 1936: 342 p.
75. Amasiatsi A. Useless for ignoramus. Moscow: Nauka; 1990: 880 p. (in Russ.).
76. Oberbaum M., Lysy J., Gropp C. From Nebuchadnezzar to the randomized controlled trial – milestones in the development of clinical research. *Harefuah.* 2011; 150 (8): 668–71, 686 (in Hebrew).
77. Gordis L. Epidemiology. 5th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc.; 2014: 392 p.
78. Baron J.H. Scurvy, Lancaster, Lind, Scott and Almroth Wright. *J R Soc Med.* 1997; 90 (7): 415. https://doi.org/10.1177/014107689709000726.
79. Tickner F.J., Medvei V.C. Scurvy and the health of European crews in the Indian Ocean in the seventeenth century. *Med Hist.* 1958; 2 (1): 36–46. https://doi.org/10.1017/s0025727300023255.
80. Baron J.H. Sailors' scurvy before and after James Lind – a reassessment. *Nutr Rev.* 2009; 67 (6): 315–32. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00205.x.
81. Mirza R.D., Punja S., Vohra S., Guyatt G. The history and development of N-of-1 trials. *J R Soc Med.* 2017; 110 (8): 330–40. https://doi.org/10.1177/0141076817721131.
82. Meldrum M.L. A brief history of the randomized controlled trial. From oranges and lemons to the gold standard. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000; 14 (4): 745–60. https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70309-9.
83. Huth E.J. Benjamin Franklin's place in the history of medicine. *J R Coll Physicians Edinb.* 2007; 37 (4): 373–8.
84. Tröhler U. The introduction of numerical methods to assess the effects of medical interventions during the 18th century: a brief history. *J R Soc Med.* 2011; 104 (11): 465–74. https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.11k025.
85. Bailey R., Howick J. Did John Stuart Mill influence the design of controlled clinical trials? *J R Soc Med.* 2019; 112 (6): 258–60. https://doi.org/10.1177/0141076819851759.
86. Lewis H.E. Medical aspects of polar exploration: sixtieth anniversary of Scott's last expedition. State of knowledge about scurvy in 1911. *Proc R Soc Med.* 1972; 65 (1): 39–42.
87. Susser M., Stein Z. Eras in epidemiology: the evolution of ideas. New York: Oxford University Press; 2009: 368 p.
88. Dodgson S. The evolution of clinical trials. *EMWA.* 2006; 15: 20–1.
89. Collier R. Legumes, lemons and streptomycin: a short history of the clinical trial. *CMAJ.* 2009; 180 (1): 23–4. https://doi.org/10.1503/cmaj.081879.
90. Mayer D. Essential evidence-based medicine. 2nd ed. Cambridge University Press; 2010: 442 p.
91. Tröhler U. Lind and scurvy: 1747 to 1795. *J R Soc Med.* 2005; 98 (11): 519–22. https://doi.org/10.1258/jrsm.98.11.519.
92. Louis-Courvoisier M. An 18th century controlled trial prompted by a potential shortage of hospital beds. *J R Soc Med.* 2007; 100 (10): 481–2. https://doi.org/10.1177/014107680710001020.
93. Short B. Dr Robert Robertson (1742–1829): fever specialist and philosopher-experimenter in the treatment of fevers with Peruvian bark in the latter eighteenth-century Royal Navy. *Vesalius.* 2015; 21 (2): 43–55.
94. Chick H., Dalyell E.J. Observations on the influence of foods in stimulating development in backward children. *Brit Med J.* 1921; 2 (3182): 1061–6. https://doi.org/10.1136/bmj.2.3182.1061.
95. Chick H., Dalyell E.J., Hume E.M., et al. Observations upon the prophylaxis and cure of rickets at the University Kinderklinik, Vienna. In: Medical Research Council. Studies of rickets in Vienna, 1919–22. Special Report Series No. 77. London: Her Majesty's Stationary Office: 19–94.
96. Carpenter K.J. Harriette Chick and the problem of rickets. *J Nutr.* 2008; 138 (5): 827–32. https://doi.org/10.1093/jn/138.5.827.
97. Minot G.R., Buckman T.E., Isaacs R. Chronic myelogenous leukemia: age, incidence, duration and benefit derived from irradiation. *J Am Med Assoc.* 1924; 82 (19): 1489–94. https://doi.org/10.1001/jama.1924.02650450001001.
98. Wayne E.J. Clinical observations on two pure glycosides of digitalis, digoxin and digitalinum verum. *Clin. Sci.* 1933; 1: 63–76.
99. Toth B. Why the MRC therapeutic trials committee did not introduce controlled clinical trials. *J R Soc Med.* 2015; 108 (12): 499–511. https://doi.org/10.1177/0141076815618891.
100. Bramwell J.C., Campbell M., Evans W. Harmol hydrochloride and o-n-propylharmol lactate in angina pectoris. *Lancet.* 1933; 222 (5732): 69. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)78542-4.
101. Spence J.C. Clinical tests of the antirachitic activity of calciferol. *Lancet.* 1933; 222 (5747): 911–5. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)89131-X.
102. Kendrick P., Eldering G. A study in active immunization against pertussis. *Am J Hyg.* 1939; 29 (Sec. B): 133–53.
103. Marks H.M. The Kendrick-Eldering-(Frost) pertussis vaccine field trial. *J R Soc Med.* 2007; 100 (5): 242–7. https://doi.org/10.1177/014107680710000516.
104. Assinder E.W. Treatment of syphilis. *Birmingham Med Rev.* 1938; 13: 16–23.
105. Ferguson R.G., Simes A.B. BCG vaccination of indian Infants in Saskatchewan. *Tubercle.* 1949; 30 (1): 5–11. https://doi.org/10.1016/s0041-3879(49)80055-9.
106. Houston C.S. Ferguson's BCG research – Canada's first randomized clinical trial? *Clin Invest Med.* 1993; 16 (1): 89–91.
107. Quasi-randomised trial. European Patients' Academy (EUPATY). Glossary. Available at: https://www.eupati.eu/glossary/quasi-randomised-trial/ (accessed 05.07.2020).
108. Vlasov V.V. Epidemiology. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2006: 464 p. (in Russ.).
109. Hill A.B. The clinical trial. *Br Med Bull.* 1951; 7 (4): 278–82. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a073919.
110. Chalmers I. Why transition from alternation to randomisation in clinical trials? *Brit Med J.* 1999; 319: (7221): 1372. https://doi.org/10.1136/bmj.319.7221.1372.
111. Davidson I., Hillier V.F. Comparison of four methods of allocation for clinical trials with small sample sizes. *Physiotherapy.* 2002; 88 (12): 722–9. https://doi.org/10.1016/S0031-9406(05)60715-8.
112. Papanastassiou I.D., Phillips F.M., Van Meirhaeghe J., et al. Comparing effects of kyphoplasty, vertebroplasty, and non-surgical management in a systematic review of randomized and non-randomized controlled studies. *Eur Spine J.* 2012; 21 (9): 1826–43. https://doi.org/10.1007/s00586-012-2314-z.
113. Moreira R.F., Foltran F.A., Albuquerque-Sendín F., et al. Comparison of randomized and non-randomized controlled trials evidence regarding the effectiveness of workplace exercise on musculoskeletal pain control. *Work.* 2012; 41 (Suppl. 1): 4782–9. https://doi.org/10.3233/WOR-2012-0764-4782.
114. Mueller D., Sauerland S., Neugebauer E.A., Immenroth M. Reported effects in randomized controlled trials were compared with those of nonrandomized trials in cholecystectomy. *J Clin Epidemiol.* 2010; 63 (10): 1082–90. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.12.009.
115. Deeks J.J., Dinnes J., D'Amico R., et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess.* 2003; 7 (27): iii–x, 1–173. https://doi.org/10.3310/hta7270.
116. Britton A., McKee M., Black N., et al. Choosing between randomised

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

and non-randomised studies: a systematic review. *Health Technol Assess*. 1998; 2 (13): i–iv, 1–124. https://doi.org/10.1136/bmj.319.7205.312.
117. MacLehose R.R., Reeves B.C., Harvey I.M., et al. A systematic review of comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised studies. *Health Technol Assess*. 2000; 4 (34): 1–154. https://doi.org/10.3310/hta4340.
118. Schmoor C., Caputo A., Schumacher M. Evidence from nonrandomized studies: a case study on the estimation of causal effects. *Am J Epidemiol*. 2008; 167 (9): 1120–9. https://doi.org/10.1093/aje/kwn010.
119. Edwards J.P., Kelly E.J., Lin Y., et al. Meta-analytic comparison of randomized and nonrandomized studies of breast cancer surgery. *Can J Surg*. 2012; 55 (3): 155–62. https://doi.org/10.1503/cjs.023410.
120. Weed D.L. Epidemiologic evidence and causal inference. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000; 14 (4): 797–807. https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70312-9.
121. Worrall J. Why randomize? Evidence and ethics in clinical trials. In: Gonzalez W.J., Alcolea J. (Eds.) Contemporary perspectives in philosophy and methodology of science. A Coruna: Netbiblo; 2006: 65–82.
122. Vandenbroucke J.P. What is the best evidence for determining harms of medical treatment? *CMAJ*. 2006; 174 (5): 645–6. https://doi.org/10.1503/cmaj.051484.
123. Glasziou P., Chalmers I., Rawlins M., McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *Brit Med J*. 2007; 334 (7589): 349–51. https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68.
124. Howick J. The philosophy of evidence-based medicine. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011: 248 p.
125. Arditi C., Burnand B., Peytremann-Bridevaux I. Adding non-randomised studies to a Cochrane review brings complementary information for healthcare stakeholders: an augmented systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res*. 2016; 16 (1): 598. https://doi.org/10.1186/s12913-016-1816-5.
126. Bothwell L.E., Podolsky S.H. The emergence of the randomized, controlled trial. *N Engl J Med*. 2016; 375 (6): 501–4. https://doi.org/10.1056/NEJMp1604635.

Сведения об авторах

Котеров Алексей Николаевич – д.б.н., заведующий лабораторией отдела радиационной эпидемиологии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия). ORCID ID: http://orcid.org/0000-0001-8700-7624; РИНЦ SPIN-код: 1493-2530.

Тихонова Ольга Александровна – к.м.н., заведующая лабораторией мультидисциплинарных клинических исследований ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия). РИНЦ SPIN-код: 5904-4013.

Ушенкова Лилия Николаевна – к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела радиационной эпидемиологии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия). РИНЦ SPIN-код: 1289-9679.

Бирюков Александр Петрович – д.м.н., профессор, заведующий отделом радиационной эпидемиологии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия). ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-2165-6984; РИНЦ SPIN-код: 5690-5212.

About the authors

Aleksey N. Koterov – Dr. Biol. Sc., Head of Laboratory, Department of Radiation Epidemiology, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia). ORCID ID: http://orcid.org/0000-0001-8700-7624; RSCI SPIN-code: 1493-2530.

Olga A. Tikhonova – MD, PhD, Head of Laboratory of Multidisciplinary Clinical Studies, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia). RSCI SPIN-code: 5904-4013.

Liliya N. Ushenkova – PhD (Biol.), Leading Researcher, Department of Radiation Epidemiology, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia). RSCI SPIN-code: 1289-9679.

Aleksander P. Biryukov – Dr. Med. Sc., Professor, Head of Department of Radiation Epidemiology, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia). ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-2165-6984; RSCI SPIN-code: 5690-5212.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru