

О.Г. МЕЛИХОВ, к.м.н., А.О. ТАТАРЕНКО
Институт клинических исследований, Москва

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-04-46-50>

Несоблюдение режима приема изучаемого препарата как причина недостоверных результатов клинического исследования

В статье рассматриваются причины несоблюдения пациентами режима приема изучаемого препарата (non-compliance) в ходе клинического исследования и способы оценки соблюдения графика лечения. Определяется влияние данного нарушения протокола на результаты исследований и стоимость разработки препаратов. Приводится математическое обоснование необходимости увеличения размера выборки с учетом возможных отклонений от протокола.

Следование пациента описанному в инструкции по медицинскому применению графику приема лекарственного средства является залогом успешного лечения. К сожалению, в условиях обычной медицинской практики такое происходит не всегда.

ПРОБЛЕМЫ С ВЫПОЛНЕНИЕМ НАЗНАЧЕНИЙ В ШИРОКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Соблюдение режима приема препарата (compliance) давно находится в фокусе внимания медицинского сообщества и официальных инстанций различных стран. По приблизительной оценке National Council on Patient Information and Education (США), несоблюдение режима приема (non-compliance) в 1990 г. обошлось бюджету страны примерно в 100 млрд долл. и являлось причиной 125 000 смертей [1]. В 2013 г. ущерб составлял уже 290 млрд долл. (данные National Community Pharmacist Association) [2]. Столь серьезные последствия связаны как с существенной долей пациентов, переставших выполнять назначения врача, так и с пагубным влиянием отсутствия лечения

или нерегулярного лечения на течение большинства заболеваний. Различные авторы по-разному оценивают степень несоблюдения назначений, но в любом случае она достаточно высока. Так, Scheen A.J., Giet G. считают, что от 30 до 60% пациентов, страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями, либо не принимают препарат вообще, либо очень плохо соблюдают назначения [3]. В одном из самых серьезных исследований на эту тему, проведенном ВОЗ в 2003 г. [4], приводятся следующие цифры: только 51% живущих в США пациентов с артериальной гипертонией принимают препарат так, как предписано; среди

Ключевые слова:

клинические исследования, соблюдение режима приема исследуемого препарата, достоверность данных

пациентов с депрессией доля соблюдающих назначения колеблется между 40 и 70%; в Австралии только 43% больных бронхиальной астмой соблюдают режим приема препарата, а в случае превентивного лечения – не более 28%. Таким образом, нарушение режима приема препарата в условиях обычной медицинской практики можно считать очень распространенным явлением.

Несоблюдение назначений оказывает существенное влияние на течение ряда заболеваний. Например, плохой контроль уровня сахара в крови – основная причина осложнений диабета [5]. Исследование CODE-2 (Cost

SUMMARY

Keywords: clinical studies, clinical research, clinical trials, drug compliance, study treatment adherence, quality of data, reliability of data

The article describes sources of drug non-compliance in clinical trials and methods of assessment of compliance. Protocol violations in terms on non-adherence to study treatment and their effect on study results and on costs of drug development are discussed. Sample size calculation considering possible non-compliance and protocol deviations presented.

O.G. MELIKHOV, Cand. of Sci. (Med.), **A.O. TATARENKO**
Institute of Clinical Trials, Moscow

NON-ADHERENCE AS THE REASON FOR UNRELIABLE RESULTS OF A CLINICAL STUDY

of Diabetes in Europe – type 2) показало, что только 28% пациентов в Европе достигают полного гликемического контроля, и основная причина столь низкого процента успеха – «плохое следование рекомендациям по проводимой терапии», что закономерно ведет к микро- и макроваскулярным сосудистым осложнениям [6]. Другими словами, при практически полной доступности современных препаратов и знании врачами способов их назначения (исследование проводилось в странах Западной Европы) основной причиной относительного неуспеха терапии является несоблюдение пациентами режима приема (введения) противодиабетических лекарственных средств.

Несоблюдение режима антигипертензивной терапии также «является основной причиной плохого контроля артериального давления», что ведет к существенному повышению риска тяжелых и фатальных сердечно-сосудистых осложнений [7, 8]. В исследовании Beta Blocker Heart Attack Trial, включавшем 2175 участников, изучали зависимость соблюдения режима приема бета-блокаторов и смертности после инфаркта миокарда; у пациентов, которые не придерживались режима лечения, риск смерти в течение года был в 2,6 раза выше [9].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предрегистрационные клинические исследования являются основным источником информации для официальных инстанций, принимающих решение о регистрации нового лекарственного средства и, таким образом, разрешающих его применение в широкой медицинской практике. Предполагается, что препарат при назначении его для лечения будет влиять на течение заболевания и здоровье «обычных» пациентов (не субъектов клинического исследования) так же (или почти так же), как это было показано во время клинических исследований.

Соблюдение режима приема изучаемого препарата в научных исследованиях оказывает влияние на исход лечения так же, как и в условиях обычной

медицинской практики. И так же, как «обычные» пациенты, субъекты клинических исследований не очень склонны в точности соблюдать назначения врача-исследователя, особенно при длительном приеме лекарства в амбулаторных условиях и при сложном режиме дозирования. Причин три, и они те же, что и при обычном, неэкспериментальном, лечении:

- пациент забывает принять препарат,
- пациент помнит, что это нужно сделать, но принять препарат или сделать инъекцию в настоящий момент либо невозможно, либо неудобно,
- пациент осознанно не принимает препарат, потому что считает, что ему уже и так хорошо или что прием лекарства приводит к ухудшению его состояния.

По оценке, приведенной в Applied Clinical Trials, одном из самых авторитетных международных изданий в области клинических исследований, через 150 дней пребывания в исследовании около 40% пациентов перестают в достаточной степени соблюдать режим приема исследуемого препарата [10].

СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Надежных методов, оценивающих степень соблюдения пациентами графика приема лекарств в амбулаторной практике, не существует. Используются в основном два подхода:

- подсчет разницы между количеством выданного пациенту и возвращенного пациентом препарата,
- заполнение вопросника.

Например, пациенту выдан флакон с 32 таблетками, пациент пришел к врачу на очередной визит через 28 дней и принес с собой флакон, в котором находилось 6 таблеток. При условии, что пациент должен принимать лекарство один раз в день, предполагается, что он принимал препарат 26 дней из 28 (соблюдение режима приема – 93%).

Интересные данные на этот счет представлены Р. Czobog и Р. Skolnik [11].

В исследовании 1b фазы (препарат DOV21947) оценка соблюдения режима приема препарата проводилась двумя способами: подсчетом таблеток, возвращенных на каждом визите, и определением следов препарата в организме. Согласно первому методу (подсчет возвращенного препарата), соблюдение режима приема (в среднем по визитам) составило 92%, в то время как анализ крови показал, что препарат присутствовал в организме только 70% пациентов (16/23), из них только 39% (9/23) приняли каждую дозу из предписанной на протяжении 8 недель. Более того, 3 пациента (13%, 3/23) вообще не приняли ни одной дозы препарата за все время исследования, исправно принося пустые флаконы на каждый визит. В этой же статье приводится пример из другого исследования (12-недельное исследование препарата бисифадин для лечения хронического болевого синдрома пояснично-крестцовой локализации), где степень соблюдения режима приема препарата также определялась двумя способами. При оценке с помощью подсчета возвращенных капсул на 12-й неделе она составила 94%, при этом следы препарата в плазме крови определялись только у 53,6% пациентов.

Вопросники – вещь еще более субъективная. Например, широко известный тест (шкала) Мориски – Грина состоит из четырех пунктов, касающихся отношения пациента к приему препаратов [12]:

- вы когда-нибудь забывали принять препараты?
- не относитесь ли вы иногда невнимательно к часам приема лекарственного средства (ЛС)?
- не пропускаете ли вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
- если вы чувствуете себя плохо после приема ЛС, не пропускаете ли вы следующий прием?

Эти способы субъективны и не могут дать ответ на вопрос, действительно ли каждый день утром, как предписано, в организм пациента попадало исследуемое лекарственное средство. Например, до 30% пациентов в рамках

анонимных опросов признались, что выбрасывают «лишний» препарат перед визитом к врачу-исследователю, чтобы количество таблеток во флаконе соответствовало «ожидаемому» [14]. Основная причина – боязнь, что врач исключит из исследования за несоблюдение назначений. Эти способы (подсчет таблеток, вопросы) используются потому, что других, более объективных, способов нет. Вероятно, организаторы исследований, фармацевтические компании и вынужденные мириться с этим официальные инстанции полагают, что в отсутствие объективных инструментов лучше хоть какой-нибудь контроль, чем его полное отсутствие. В условиях стационара проще обеспечить выполнение требований протокола в части соблюдения режима приема препарата. Например, в исследованиях первой фазы, в частности в исследованиях биоэквивалентности, когда субъекту (чаще всего здоровому добровольцу) нужно принять всего одну дозу препарата, это происходит под контролем медицинского персонала. Кроме того, в большинстве таких исследований у человека берется кровь или другая биологическая жидкость, в которой определяют концентрацию исследуемого продукта или его метаболитов. Но использование таких методов практически невозможно даже в клинических исследованиях в амбулаторной практике, не говоря уже о широком медицинском применении. Терапевтический лекарственный мониторинг (контроль над концентрацией лекарственного средства в плазме крови с целью подбора индивидуального режима дозирования) показан далеко не для всех соединений и клинических ситуаций и используется для амбулаторных препаратов в основном только на стадии подбора дозы. Кроме того, метод достаточно дорог, что ведет к весьма ограниченному его применению. Однако приходится признать, что определение наличия в организме

следов самого лекарственного средства, его метаболитов или уникальных компонентов лекарственной формы является наиболее надежным подтверждением того, что пациент действительно его принимал.

ДЕЙСТВИЯ, ПОВЫШАЮЩИЕ ВЕРОЯТНОСТЬ СЛЕДОВАНИЯ ПРЕДПИСАНИЯМ ВРАЧА-ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Конечно, основными способами, повышающими степень соблюдения пациентами требований протокола, являются изменение самих требований (например, упрощение графика приема лекарственного средства) и предоставление пациенту максимально понятных инструкций (например, в тексте информированного согласия или в виде специальной памятки). К сожалению, первое не всегда возможно.

В большинстве случаев мы не можем контролировать, действительно ли пациент принял препарат, но мы можем предпринять действия, предположительно* повышающие степень соблюдения рекомендаций.

К таким действиям относятся:

- беседы с пациентом о важности соблюдения назначений врача во время визитов пациента в лечебное учреждение,
- смс-напоминания и телефонные звонки,
- использование программ-напоминаний для смартфонов и других носимых электронных устройств.

В последнее время появляются и другие подходы, эффективность которых еще предстоит оценить, например игрофикация (англ. gamification) – применение подходов, характерных для компьютерных игр, в неигровых процессах, в частности в приложениях для смартфонов, они призваны повысить вовлеченность пациентов в заботу о собственном здоровье, включая регулярный прием лекарственных средств [13].

ПОСЛЕДСТВИЯ НЕСОБЛЮДЕНИЯ ПРЕДПИСАННОГО ПРОТОКОЛОМ ГРАФИКА ЛЕЧЕНИЯ

Основная задача при оценке результатов клинического исследования – убедиться, что препарат в условиях широкого медицинского применения будет оказывать такое же действие, которое он продемонстрировал в клиническом исследовании. Такой перенос вывода на популяцию в целом («будет работать у всех больных так же или приблизительно так же, как работал у участников клинического исследования») корректен только в том случае, когда в исследовании принимало участие достаточное количество субъектов. Это количество называется размером выборки и рассчитывается с помощью математических формул. Статистические расчеты показывают, что если 20–30% пациентов не соблюдают предписанный режим приема препарата, размер выборки должен быть увеличен на 50% (т.е. в клиническое исследование нужно включить в полтора раза больше пациентов), а если доля не соблюдающих предписания пациентов составляет 40%, то количество выборки нужно утроить [14]!

Это ведет к существенному удорожанию клинического исследования. По данным M. Alsumidaie, средняя стоимость одного пациента в клиническом исследовании в 2014 г. составляла приблизительно 15 700 долл. для первой фазы (учитываются все расходы), 19 300 долл. – для второй, 26 000 – для третьей [10]. Среднее количество пациентов в одном исследовании третьей фазы составляет 828 человек. Таким образом, увеличение размера выборки на 50%, чтобы компенсировать нарушение режима приема препарата, обойдется приблизительно в 11 млн долл. Увеличение количества пациентов, соблюдающих режим приема препарата, всего на 1% экономит более 335 тыс. долл. в каждом исследовании [10].

ОШИБКИ ТРАДИЦИОННЫХ ПОДХОДОВ

При планировании исследований часто используется следующий подход:

* «Предположительно» – потому что мы не можем достоверно оценить, принимал ли пациент препарат так, как предписано, в отсутствие описанных действий (контрольная группа) и после попытки влияния на его поведение в отношении исследуемого препарата (исследуемая группа), т. е. объективные методы контроля либо отсутствуют, либо практически неприменимы.

- если даже пациенты и не соблюдают режим приема препарата, они делают это одинаково в каждой из групп, поэтому сравнение двух препаратов между собой все равно будет корректным,

- продемонстрированная в исследовании эффективность отражает условия обычной медицинской практики, когда пациенты так же не соблюдают предписания, как и в клиническом исследовании.

Предположим, что в исследовании участвуют две группы сравнения, в каждой по 20 пациентов, и через год наблюдения пропорция пациентов, в надлежащей степени соблюдающих предписания врача-исследователя, ожидается в районе 70%. Если бы в каждой группе было одинаковое количество таких пациентов (по 14), группы были бы сравнимы между собой. Но волею случая в первой группе (препарат А) таких пациентов может быть 12, а во второй (препарат Б) – 16. Допустим, что первичной переменной интереса является «выздоровление» через 12 месяцев приема терапии. В первой группе выздоровели все 12 пациентов, принимавших препарат А как положено, и не выздоровел никто из оставшихся 8 пациентов (истинная эффективность – 100%, 12/12, продемонстрированная в исследовании – 60%, 12/20). Во второй группе выздоровело 12 пациентов из 16, принимавших препарат Б как предписано, и никто из тех 8, кто нарушал режим приема (истинная эффективность – 75%, 12/16, продемонстрированная в исследовании – 60%, 12/16). Таким образом, исследователь придет к выводу, что препараты А и Б одинаковы по эффективности (60%), а на самом деле препарат А на 25% эффективнее препарата Б.

При этом выяснить, какое количество пациентов реально принимало препарат в группе А и в группе Б, не представляется возможным. Анализ эффективности в большинстве случаев проводится на популяции per-protocol (PP, анализ данных пациентов, закончивших исследование в соответствии с протоколом), и не соблюдавшие режим приема препарата

пациенты в идеале не должны попасть в эту популяцию. Но выделить их объективными методами в настоящий момент невозможно, а рассчитывать на 100%-ную корректность со стороны пациентов не приходится [11]. Поэтому необходимо увеличивать размер выборки.

Если исследователя интересует доказательство наличия различий между группой сравнения и контрольной группой, то за нулевую гипотезу (H_0) принимается предположение, что доля пациентов, достигших ожидаемого эффекта в исследуемой группе (p_2), не равна доле пациентов, достигших ожидаемого эффекта в контрольной группе (p_1): $p_2 \neq p_1$. Соответственно, альтернативной гипотезой (H_1) будет являться утверждение, что доли пациентов, достигших ожидаемого эффекта, равны, т.е. $p_2 = p_1$. Другим примером формирования нулевой гипотезы может являться предположение, что среднее значение анализируемого параметра (μ_1) в исследуемой группе не равно среднему значению того же параметра (μ_2) в контрольной группе: $\mu_2 \neq \mu_1$. Тогда альтернативной гипотезой (H_1) будет являться утверждение, что указанные средние значения равны, т.е. $\mu_2 = \mu_1$. Стандартные статистические показатели для подобного рода исследований:

- α (уровень значимости теста) – вероятность отклонения нулевой гипотезы (H_0) в случае, когда она верна (ошибка первого рода); наиболее часто используемый уровень значимости в медицинской практике – не более 5% ($\alpha \leq 0,05$);

- P (мощность исследования) – вероятность отклонения нулевой гипотезы (H_0) в случае, когда верна альтернативная гипотеза (H_1); мощности исследования обратно пропорциональна вероятность (β) ошибки второго рода, т.е. вероятность принятия нулевой гипотезы, когда верна альтернативная; наиболее часто используемый уровень мощности в медицинской практике не менее 80% ($P \geq 0,8$).

Уровень значимости и величина мощности исследования влияют на размер выборки, необходимой

для подтверждения (или опровержения) гипотезы с требуемой статистической достоверностью. На примере расчета размера выборки легко показать ошибочность суждения о нивелировании эффекта несоблюдения режима приема препарата и корректности сравнения препаратов между собой в случае, когда в каждой из анализируемых групп (контрольной группе и группе сравнения) уровень соблюдения режима приема препарата одинаков.

Предположим, что в группе плацебо целевой эффект наблюдается в 50% случаев, а в группе, принимающей препарат X, целевых уровней достигнуто 60% пациентов. Для расчета размера выборки может быть применима формула M. Bland [15]:

$$n = \frac{(A+B)^2 \times (p_1 q_1 + p_2 q_2)}{(p_1 - p_2)^2}, \text{ где}$$

n – объем выборки для каждой из сравниваемых групп, суммарный объем выборки, соответственно, в 2 раза больше;

A – переменная, зависящая от уровня значимости исследования (α);

B – переменная, зависящая от мощности исследования (P);

p_1 – частота ожидаемого явления в контрольной группе;

q_1 – частота обратного события в контрольной группе ($q_1 = 1 - p_1$);

p_2 – частота ожидаемого явления в исследуемой группе;

q_2 – частота обратного события в исследуемой группе ($q_2 = 1 - p_2$).

Если значимость и мощность исследования будут установлены на уровнях 0,05 ($\alpha = 0,05$) и 80% ($P = 0,8$) соответственно, то величина переменной A составит 1,96 ($A = 1,96$), а переменной B – 0,84 ($B = 0,84$), а их сумма будет равна 2,8. При указанных параметрах расчетный объем выборки для каждой из групп составит 385 человек.

Таким образом, в приведенном примере выборка в 770 человек (385 в каждой из групп) будет достаточной, чтобы выявить 10%-ное различие в частоте достижения целевого эффекта в группах лечения и плацебо с вероятностью ошибки первого рода

не более 5% и вероятностью ошибки второго рода не более 20%.

Представим, что доля пациентов, соблюдающих режим приема препарата, в обеих группах будет одинакова и составит, например, 70%, как описано у P. Czobor и P. Skolnik [11]. Тогда реальный размер каждой из групп (пациенты, действительно принимавшие препарат или плацебо) составит 270 человек.

Если предположить, что 10%-ные различия в частоте достижения целевого эффекта между пациентами, принимающими препарат X, и пациентами, принимающими плацебо, в генеральной совокупности имеются в реальности (нулевая гипотеза истинна), то в исследовании, состоящем из двух групп по 270 человек каждая, сумма переменных A и B в рассматриваемом примере составит 2,35. Указанная ситуация приведет к почти 3-кратному увеличению значения α (с 0,05 до 0,13), т.е. почти в 3 раза увеличится вероятность ошибки первого рода – вероятность по результатам исследования отклонить предположение о наличии 10%-ных различий в частоте достижения целевого эффекта в группах лечения и плацебо, что недопустимо (уровень ошибки первого рода не должен превышать 5%). Если же нулевая гипотеза ошибочна, то вероятность совершения ошибки второго рода в данном примере возрастает почти в 2 раза: с 20 до 35%.

Приведенный пример демонстрирует, что предположение о допустимости

и корректности сравнения двух препаратов между собой, даже если пациенты не соблюдают режим приема препарата, но делают это одинаково в каждой из групп, глубоко ошибочно. К сожалению, далеко не во всех протоколах клинических исследований мы видим коррекцию расчета размера выборки с учетом даже не предположения, а очевидного обстоятельства, что далеко не все пациенты будут принимать препарат так, как предписано [10]. Это делает невозможным перенос результатов клинического исследования на популяцию в целом. Другими словами, если в исследовании было показано, что препарат А лучше препарата Б, этот вывод может быть неверным, потому что в группе принимавших препарат Б было волею случая меньше пациентов, принимавших лекарство регулярно. Популяция принимавших препарат А и популяция принимавших препарат Б могут оказаться разными популяциями по важнейшему прогностическому фактору успеха (или неуспеха) лечения – правильности приема лекарственного средства, т.е. такого, как это описано в протоколе исследования. А сравнивать действие двух видов лечения – А и Б – можно только тогда, когда популяции пациентов, принимающих препарат, одинаковы по всем факторам, которые могут повлиять на результат. Существенное увеличение размера выборки нужно как раз для того, чтобы свести вероятность появления «неодинаковости

популяций» к минимальным, приемлемым величинам.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РЕШЕНИЯ

Вероятно, они лежат на стыке медицины, цифровых технологий и телекоммуникации. Например, американская компания electRx разработала капсулу со встроенным датчиком, который реагирует на желудочный сок и посылает сигнал к специальному считывателю, который носят на груди. В капсулу можно положить любое лекарственное средство. Ограниченность применения метода состоит в том, что большинство препаратов имеют намного более сложную лекарственную форму, чем порошок, насыпанный в желатиновую капсулу, и, кроме того, от пациента требуется ношение специального устройства. Ранее появились таблетки арипипразола со встроенным датчиком, который также требует от пациента постоянного ношения специального устройства. Технология получила одобрение Food and Drug Administration. Можно ожидать, что ведущиеся во всем мире, в т. ч. и в России, разработки, позволяющие почти со 100%-ной достоверностью определять, принял ли пациент лекарственное средство, произведут революцию в области контроля приема лекарств как в клинических исследованиях, так и в обычной медицинской практике.



ИСТОЧНИКИ

1. National Council on Patient Information and Education, Prescription Medicine Compliance: a review of the baseline of knowledge, August 1995. Medication Regimens: causes of noncompliance. Office of Inspector General, U.S. Department of Health and Human Services; March 1990.
2. National Community Pharmacists Association. National Report Card on Adherence, 2013.
3. Scheen A.J., Giet D. Non compliance to medical therapy; causes, consequences, solutions. Rev Med Liege. 2010 May-Jun;65(5-6):239-45.
4. Adherence to Long-Term Therapies. Evidence for action. World Health Organization, 2003.
5. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. Медицинское информационное агентство. М., 2011. УДК 616.379-008.64.
6. Liebl A. et al. Costs of type 2 diabetes in Germany. Results of the CODE-2 study. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2001;126:585-589.
7. Waeber B., Burnier M., Brunner H.R. How to improve adherence with pre-scribed treatment in hypertensive patients? Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2000;35(Suppl 3):S23-S26.
8. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Bethesda M.D., National High Blood Pressure Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. 1997.
9. Horwitz R.I., Viscoli C.M., Berkman L. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. Lancet. 1990;336:542-545.
10. Alsumidaie M. Non-Adherence: A Direct Influence on Clinical Trial Duration and Cost. Applied Clinical Trials, Apr 24, 2017. <http://www.appliedclinicaltrials.com/non-adherence-direct-influence-clinical-trial-duration-and-cost>.
11. Czobor P., Skolnik P. The Secrets of a Successful Clinical Trial: Compliance, Adherence and Compliance. Molecular Interventions. 2011 April;11(2):107-110.
12. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986 Jan;24(1):67-74.
13. Alsumidaie M. Technology Tips on Improving Clinical Trial Patient Adherence. Applied Clinical Trials, Feb 13, 2015. <http://www.appliedclinicaltrials.com/technology-tips-improving-clinical-trial-patient-adherence>.
14. Dorothy L. Smith. Patient Nonadherence in Clinical Trials: Could There Be a Link to Postmarketing Patient Safety? Drug Information Journal. 2012;46(1):27-43.
15. Bland M. An Introduction to Medical Statistics, 3rd ed. Oxford University Press, Oxford, 2000:335-347.

Уважаемые читатели!
 В журнале «Ремедиум» №3, 2019 при публикации статьи «Свойства процедуры двух односторонних тестов для признания биоэквивалентности лекарственных препаратов» авторов М.А. Драницыной, Т.В. Захаровой, Р.Р. Ниязова редакцией были допущены технические ошибки.
 Исправленный текст размещен на сайте по ссылке http://www.remedium-journal.ru/архив/detail.php?ID=54413&num=%B93&sec_id=5811.
 Приносим свои извинения авторам и читателям.