



STATYSTYCZNE ASPEKTY PLANOWANIA I ANALIZY WYNIKÓW BADAŃ EMPIRYCZNYCH W MEDYCYNIE

Janusz Wątroba, StatSoft Polska Sp. z o.o.

Chyba w żadnej innej dziedzinie badań empirycznych umiejętnie zaplanowanie, przeprowadzenie i statystyczne opracowanie zebranych danych nie napotyka na tak wiele problemów jak w medycynie. Pogodzenie celów badawczych i medycznych oraz różnego rodzaju wymogów i ograniczeń o charakterze metodologicznym, etycznym, statystycznym i wielu innych jest zazwyczaj niezwykle trudne lub wręcz niemożliwe. Jednocześnie przy publikowaniu wyników badań trzeba spełniać coraz wyższe standardy. W trakcie wystąpienia zostaną przedstawione i przedyskutowane konsekwencje decyzji podejmowanych przez badacza na różnych etapach planowania i prowadzenia badań oraz ich wpływ na sposób doboru i zakres analizy statystycznej oraz interpretację wyników. Przy okazji zostaną również wyjaśnione najczęściej występujące pojęcia, z którymi można spotkać się w opracowaniach naukowych w literaturze medycznej i dziedzinach pokrewnych.

Badania empiryczne w medycynie

Mniej więcej do początku XX wieku w badaniach medycznych opierano się głównie na metodzie „prób i błędów” oraz analizie przebiegu chorób na pojedynczych przypadkach. Choroby oraz związane z nimi czynniki ryzyka nie były zbyt dobrze poznane. Leki i zabiegi stosowane w przypadku chorób nie podlegały testowaniu. Gwałtowny przełom w badaniach naukowych oraz rozwój nowych technologii, który dokonał się zwłaszcza w drugiej połowie XX wieku, dostarczył nowoczesnych narzędzi i metod wykorzystywanych obecnie w badaniach przyczyn chorób, rozwijaniu i testowaniu nowych leków i zabiegów medycznych oraz badaniach w obszarze genetyki człowieka oraz stał się ważnym instrumentem profilaktyki i zwalczania niektórych chorób.

W szeroko pojętym obszarze badań medycznych prowadzone są zarówno **badania podstawowe** (podejmowane zazwyczaj dla wyjaśnienia niezbadanych do tej pory zjawisk i odkrycia nowych praw naukowych), jak i **badania stosowane** (ukierunkowane na praktyczne wykorzystanie rezultatów badań podstawowych; ich efektem mogą być nowe związki chemiczne, leki czy sposoby leczenia). Efekty badań podstawowych często prowadzą do przełomu w praktycznych zastosowaniach, ale zmiany takie zajmują zwykle dużo czasu. Z kolei rezultaty badań stosowanych są zazwyczaj dosyć szybko wprowadzane do praktyki,



ale polegają one głównie na rozwijaniu znanych wcześniej podejść, a nie na dostarczaniu przełomowych rozwiązań.

Niestety często okazuje się, że takie tradycyjne, dychotomiczne podejście do prowadzenia badań prowadzi do istotnych ograniczeń. Medycyna jest dobrym przykładem dziedziny, w której dla poprawy zdrowia ludzi odkrycia naukowe powinny być jak najszybciej wykorzystane do praktycznych zastosowań. Nowe odkrycia pojawiają się w laboratoriach naukowców, którzy badają choroby na poziomie molekularnym lub komórkowym, a następnie przechodzą na poziom kliniczny. Naukowcy coraz częściej zdają sobie sprawę z faktu, że skuteczne prowadzenie **badania wdrożeniowych** (ang. *translational research*) wymaga przepływu informacji w obydwie strony. Badania podstawowe powinny dostarczać klinicyście nowe narzędzia opieki nad pacjentem i sposoby ich oceny, natomiast klinicyści, rejestrując nowe obserwacje dotyczące istoty i rozwoju choroby, powinni stymulować badania podstawowe.

Kluczowe aspekty projektowania badań klinicznych

Jednym z podstawowych narzędzi stosowanych w badaniach wdrożeniowych są **badania kliniczne** (ang. *clinical trials*). Są to badania typu eksperymentalnego, prowadzone na ludziach dla oceny skutków określonej **interwencji** (ang. *treatment*) lub działania profilaktycznego. Dla realizacji tego celu dobiera się odpowiednio zdefiniowane **punkty końcowe** (ang. *endpoints* lub *outcomes*). Są to mierzalne skutki (nie tylko medyczne), które mogą wystąpić podczas badań lub stanowią następstwo narażenia na dany czynnik (np. palenie) albo następstwo działania interwencji leczniczej [5]. Punktem końcowym może być zgon pacjenta, ból stawu, niewydolność oddechowa czy punktowa ocena jakości życia czy też stężenie glukozy we krwi. Odróżnia się jednak punkty końcowe **klinicznie istotne** (ang. *clinically important endpoints*), które są ważne dla pacjenta i oznaczają określone skutki zdrowotne (np. zgon, zawał serca), od tzw. punktów końcowych „**zastępczych**” (ang. *surrogate* albo *substitute endpoints*), którymi są parametry laboratoryjne lub fizjologiczne (np. ciśnienie tętnicze, gęstość mineralna kości), powiązane prawdopodobnie z istotnymi klinicznie punktami końcowymi (np. udarem mózgu czy złamaniem kości).

W badaniach klinicznych testowaniu podlegać mogą różne rodzaje interwencji: leki, procedury medyczne, modyfikacja czynników ryzyka, zmiana stylu życia, modyfikacja diety czy edukacja zdrowotna. Odpowiednio zaplanowane i przeprowadzone badanie kliniczne może stanowić mocny dowód istnienia zależności przyczynowo-skutkowych oraz podstawę zaleceń klinicznych i polityki zdrowotnej. W związku z tym należy zwracać szczególną uwagę na konieczność zminimalizowania lub nawet wyeliminowania systematycznych błędów oraz zakłócenia efektu badanych czynników.

W świetle zaleceń podawanych przez zwolenników medycyny opartej na danych naukowych (ang. *evidence based medicine*) w badaniach klinicznych „**złotym standardem**” jest **randomizowane badanie kliniczne** (*randomized controlled trial, RCT*). Wyniki pierwszych „nowoczesnych” randomizowanych badań klinicznych zostały opublikowane w czasopiśmie *British Medical Journal* w 1948 roku. Od tego momentu badania kliniczne stały



się głównym elementem oceny nowych leków i procedur medycznych. Najważniejszym celem każdego badania klinicznego jest uzyskanie nieobciążonej i rzetelnej oceny reakcji (odpowiedzi) badanych osób na określony rodzaj interwencji, z wykluczeniem wpływu znanych i nieznanymi czynników prognostycznych. W związku z tym badania kliniczne są projektowane w taki sposób, aby zapewnić realizację tego nadrzędnego celu.

Podstawowa trudność występująca zazwyczaj przy projektowaniu badania klinicznego polega na konieczności jednoczesnego uwzględnienia wielu zagadnień z pogranicza metodologii badań empirycznych, medycyny, epidemiologii, biostatystyki, prawa i etyki. Do badań rekrutowani są pacjenci w określonym stanie klinicznym, co zazwyczaj stwarza również konieczność pogodzenia celów leczenia i celów naukowych planowanego badania.

Trzeba wyraźnie podkreślić, że badania kliniczne nie są pozbawione pewnych ograniczeń. Na wiele spośród pytań badawczych nie można uzyskać odpowiedzi w eksperymentalnych badaniach klinicznych. Niektóre czynniki ryzyka nie mogą bowiem podlegać kontroli badacza (np. płeć). Czasami pacjenci nie wyrażają zgody na losowe przypisanie do porównywanych grup (np. wybór hemodializy lub dializy otrzewnowej). Bardzo często występują również problemy natury etycznej (decyzja o podaniu pacjentowi leku o słabszym działaniu czy też pozostawienie go bez leczenia). Zagadnienia te zostaną omówione w dalszej części opracowania.

Formułowanie celu badań

Na etapie planowania badań niezwykle ważną rzeczą jest sformułowanie precyzyjnego i medycznie uzasadnionego pytania klinicznego. Pozwala to określić cel badania i ustalić odpowiednie hipotezy dla „oceny naukowej”. Ogólny plan badania i wybrany schemat powinien zostać krótko, ale czytelnie opisany w protokole badania. Dobrze przemyślany i poprawnie skonstruowany protokół badania powinien zawierać określenie celu(ów) badania, schemat badania, kryteria doboru pacjentów, opis statystycznych metod opracowania wyników badania i inne szczegóły medyczne [4].

Bardzo częstym błędem popełnianym przy prowadzeniu badań klinicznych jest próba odpowiedzi na wszystkie możliwe pytania w ramach określonego zagadnienia medycznego w jednym badaniu bez względu na jego planowany zakres. W rezultacie cele badania mogą okazać się zbyt ambitne lub zbyt szczegółowe, a przez to trudne do zrealizowania przy ograniczonej zwykle ilości danych klinicznych uzyskiwanych na końcu badania. Ponadto zrealizowanie takiego badania może wymagać zbyt dużo środków lub zbyt długiego czasu trwania i może prowadzić do przekroczenia możliwości finansowych instytucji finansującej badanie.

Oto przykład dobrego sformułowania celu badania: celem badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku będącego przedmiotem badania w stosunku do placebo u kobiet po menopauzie z osteoporozą. Cel badania można też określić w sposób bardziej szczegółowy przez podanie celów pierwszoplanowych (ang. *primary objectives*) i drugoplanowych (ang. *secondary objectives*):



Cel pierwszoplanowy:

1. Jest to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przeprowadzane w x ośrodkach dla oceny skuteczności badanego leku w oparciu o gęstość mineralną kości przy zastosowaniu dawki y , z częstością z w porównaniu do placebo, u kobiet po menopauzie z osteoporozą.

Cele drugoplanowe:

2. Ocena skuteczności badanego leku mierzonej częstością wystąpienia złamania kręgosłupa.
3. Ocena skuteczności badanego leku mierzonej biochemicznymi markerami obrotu metabolicznego (ilość określonego związku metabolizowana w jednostce czasu).

Odpowiednie sformułowanie celów badania (w postaci stwierdzeń odnoszących się do czytelnych, zwięzłych, precyzyjnych, naukowo poprawnych i sformułowanych w sposób ilościowy pytań klinicznych) na etapie jego planowania ułatwia podjęcie niektórych decyzji związanych ze statystycznymi aspektami badania. Zazwyczaj ułatwia to przekształcenie pierwszoplanowych i drugoplanowych celów badania do postaci weryfikowalnych hipotez statystycznych, oszacowanie niezbędnej liczebności badanych jednostek (pacjentów) oraz wstępny dobór odpowiednich metod statystycznych stosowanych do opracowania wyników badania.

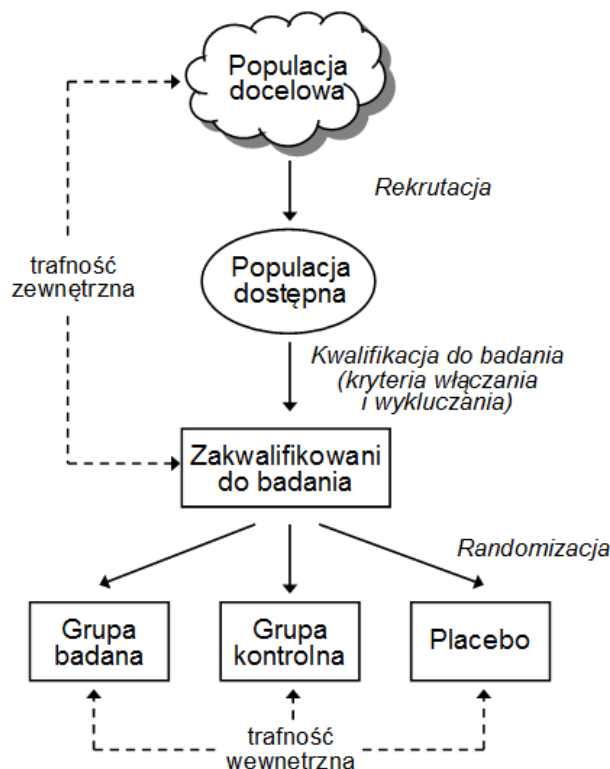
Populacja docelowa, dobór pacjentów do badań a zasada randomizacji

Jednym z głównych celów badania klinicznego jest dostarczenie dokładnej i klinicznie wiarygodnej oceny badanej interwencji w odniesieniu do **docelowej populacji pacjentów** (ang. *target population*), u których występuje określona choroba. W związku z tym dobór pacjentów do badania stanowi zazwyczaj kluczowy aspekt przy jego przeprowadzaniu. Powinien on być tak przeprowadzony, aby zapewnić możliwość uogólnienia wniosków z badania przeprowadzonego na zakwalifikowanej do badania grupie pacjentów na populację docelową. Jeśli ten warunek jest spełniony, wówczas badanie cechuje się dobrą **trafnością zewnętrzną** (ang. *external validity*). Postępowanie, które gwarantuje uzyskanie trafności zewnętrznej, nazywa się **randomizacją** (ang. *randomization*). Powinna ona być przeprowadzona w taki sposób, aby zapewnić jednakowe prawdopodobieństwo trafienia do badania każdego elementu populacji docelowej. Czasami taki rodzaj randomizacji jest określany terminem randomizacja I stopnia.

W praktyce badań klinicznych znacznie częściej występuje sytuacja, w której badacz ma dostęp tylko do części jednostek populacji docelowej. Wynika to w znacznej mierze ze sposobów docierania do badanych poprzez rejestry pacjentów, skierowania od lekarzy, wysyłanie maili czy też ogłoszenia w prasie, telewizji, radio i w Internecie. Kwalifikacja do badania odbywa się z uwzględnieniem określonych **kryteriów włączenia i wykluczenia**. W ten sposób formowana jest grupa osób zakwalifikowanych do badania, która stanowi zazwyczaj nielosową próbę zarówno z populacji dostępnej, jak i populacji docelowej.

Randomizacja w kontekście badań klinicznych dotyczy więc etapu, w którym następuje przydział osób zakwalifikowanych do badania do interwencji, które zostaną poddane

porównaniu. Postępowanie to służy zapewnieniu równoważności porównywanych grup pod względem wszystkich znanych i nieznanymi czynników mających wpływ na uwzględnione w badaniu punkty końcowe. Ma to zapewnić **trafność wewnętrzną** (ang. *internal validity*) badania. Poniżej zamieszczono rysunek ilustrujący powiązania występujące pomiędzy przytoczonymi pojęciami.



Rys. 1. Populacja docelowa, dobór badanych, randomizacja.

Warto jednak podkreślić, że randomizacja nie gwarantuje, że otrzymane w jej wyniku grupy porównawcze będą rzeczywiście równoważne pod względem wyjściowych poziomów wszystkich zmiennych mogących mieć potencjalny wpływ na punkty końcowe. Problem ten może się pojawić zwłaszcza w przypadku badań, które obejmowały stosunkowo małe liczebności jednostek.

Jeśli kryteria włączania i wyłączenia są określone w precyzyjny sposób w protokole badania przed jego przeprowadzeniem, to wówczas **wyjściowa charakterystyka pacjentów** (ang. *baseline characteristics*) zakwalifikowanych do badań może zostać wykorzystana do opisu docelowej populacji i może to być wykorzystane przy podejmowaniu decyzji w praktyce klinicznej. Omówione powyżej kwestie mają zatem znaczenie zarówno przy formułowaniu wniosków statystycznych, jak i wniosków klinicznych.

Dobór grup kontrolnych i „zaślepienie” badania

Kolejne zagadnienie, które występuje przy planowaniu badań, to uwzględnienie grupy lub grup kontrolnych. Sposób podejścia do tego problemu zależy bezpośrednio od celu badań



oraz stosowanych interwencji. Wydaje się oczywiste, że wiarygodna odpowiedź na postawione w badaniach klinicznych pytania w dużej mierze zależy od tego, z czym porównywano oceniany lek, interwencję albo metodę diagnostyczną. W przypadku braku efektywnej interwencji lub leku jako grupa kontrolna może służyć grupa pacjentów, w której nie stosowano żadnej interwencji lub grupa otrzymująca placebo. Jednak podjęcie takiej decyzji zazwyczaj budzi sporo kontrowersji (na pewno w takich sytuacjach potrzebna jest zgoda Komisji Bioetycznej, która opiniuje projekt badania).

Przy wyborze porównywanych interwencji zaleca się porównanie z interwencją najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą lub zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Dla zapewnienia większej wiarygodności wnioskowania o skuteczności stosowanej interwencji zalecane jest tzw. **maskowanie** lub **zaślepienie** (ang. *masking, blinding*). Jeśli tylko pacjenci nie wiedzą, jakiej interwencji są poddawani, wtedy takie badanie określa się terminem **pojedynczo zaślepionego badania** (ang. *single blinded trial*). Z kolei kiedy zarówno pacjent, jaki i badacz nie wiedzą, jaka interwencja jest stosowana, wówczas badanie jest nazywane **podwójnie zaślepionym badaniem** (ang. *double blinded trial*). Tak więc dla przeprowadzania badania w powyższym standardzie trzeba tak zaprojektować interwencję, aby nie dało się odróżnić leczenia w grupie kontrolnej od leczenia w grupie eksperymentalnej. W przypadku gdy wszyscy uczestnicy badania (pacjenci i badacze) znają przynależność badanych do grup mówimy o **badaniu otwartym** (ang. *open label*).

Wybór schematu badawczego

Na podstawie sformułowanych celów badań oraz doboru grup porównawczych wybiera się odpowiedni rodzaj **schematu badania** (ang. *trial design*). Najczęściej stosowanym w badaniach klinicznych schematem badania jest badanie **metodą grup równoległych** (ang. *parallel group design*), w którym można brać pod uwagę dwie lub większą liczbę grup pacjentów. W takim przypadku pacjenci pozostają przypisani do grup, do których zostali wylosowani, aż do zakończenia badania lub okresu obserwacji. Najprostszym przykładem takiego badania jest badanie, w którym występują tylko dwie grupy porównawcze (np. grupa pacjentów otrzymujących nowy lek oraz grupa pacjentów otrzymująca lek o znanym działaniu, czyli tzw. lek referencyjny).

W niektórych sytuacjach alternatywą może być **schemat grup naprzemiennych** (ang. *crossover design*), w którym badani pacjenci są w sposób losowy przypisywani do kolejności, według której mają być poddani interwencji porównawczej i interwencji badanej. Schemat ten może być stosowany w przypadku, gdy brany pod uwagę w badaniu punkt końcowy ma charakter odwracalny (np. ciśnienie krwi). Jednym z kluczowych warunków zastosowania tego schematu jest zapewnienie ustania działania interwencji zastosowanej w pierwszej kolejności, czyli uniknięcie tzw. **efektu przenoszenia** (ang. *carryover effect*). Zazwyczaj w badaniach tego typu stosuje się **przerwę pomiędzy stosowaniem kolejnych interwencji** (ang. *wash-out period*).

Zdecydowanie rzadziej stosowanym typem schematu w badaniach klinicznych jest **schemat badania czynnikowego** (ang. *factorial design*). Stosuje się go w przypadku, gdy



należy ocenić wpływ dwóch lub większej liczby niezależnych interwencji (np. dwóch różnych sposobów leczenia) na ryzyko wystąpienia danego punktu końcowego, w porównaniu do placebo.

Wybór punktów końcowych

Jednym z kluczowych zagadnień przy planowaniu badań klinicznych jest odpowiedni wybór punktów końcowych. Jako punkty końcowe powinno się wybierać zmienne, które umożliwiają ocenę działania badanych interwencji. Zaleca się wybór jednego pierwszoplanowego punktu końcowego (ang. *primary outcome*). Powinna to być taka zmienna, która występuje w postawionej w badaniu hipotezie lub pytaniu badawczym. Wybranie jednego punktu końcowego ma tę dodatkową zaletę, że umożliwia efektywne szacowanie liczebności grup porównawczych.

Jak to zostało już wcześniej podkreślone, przy ocenie efektów działania branych pod uwagę interwencji powinny być uwzględniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające decydującą rolę w danej jednostce chorobowej, tj. zgony, zachorowania lub wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane lub incydenty medyczne. Mają one odzwierciedlać wpływ interwencji leczniczej przedłużający życie, poprawiający samopoczucie chorego bądź pozwalający żyć bez powikłań choroby lub jej leczenia.

W przypadku konieczności wybrania zastępczych punktów końcowych należy sprawdzić warunki, które powinny być spełnione, by można było przyjąć, że istnieje bezpośredni związek między wpływem określonej interwencji na zastępczy punkt końcowy a klinicznie istotną korzyścią. Należy wskazać, że zastępczy punkt końcowy jest bezpośrednim ogniwem w łańcuchu przyczynowo-skutkowym pomiędzy zastosowaną interwencją a punktem końcowym klinicznie istotnym. Ponadto związek ma charakter stały, potwierdzony w różnych populacjach i nie zależy od innych czynników rokowniczych. I wreszcie modyfikacja zastępczego punktu końcowego wiąże się ze zmianą częstości występowania klinicznie istotnych zdarzeń w wiarygodnych badaniach z użyciem innych interwencji z tej samej grupy. Należy też zdawać sobie sprawę z faktu, że ograniczenie się w badaniach do oceny zastępczych punktów końcowych może z jednej strony prowadzić do szybszego wprowadzenia do praktyki klinicznej skutecznej interwencji, ale z drugiej strony może też mieć określone, niekorzystne następstwa.

Rodzaje badań klinicznych i stopień ich wiarygodności

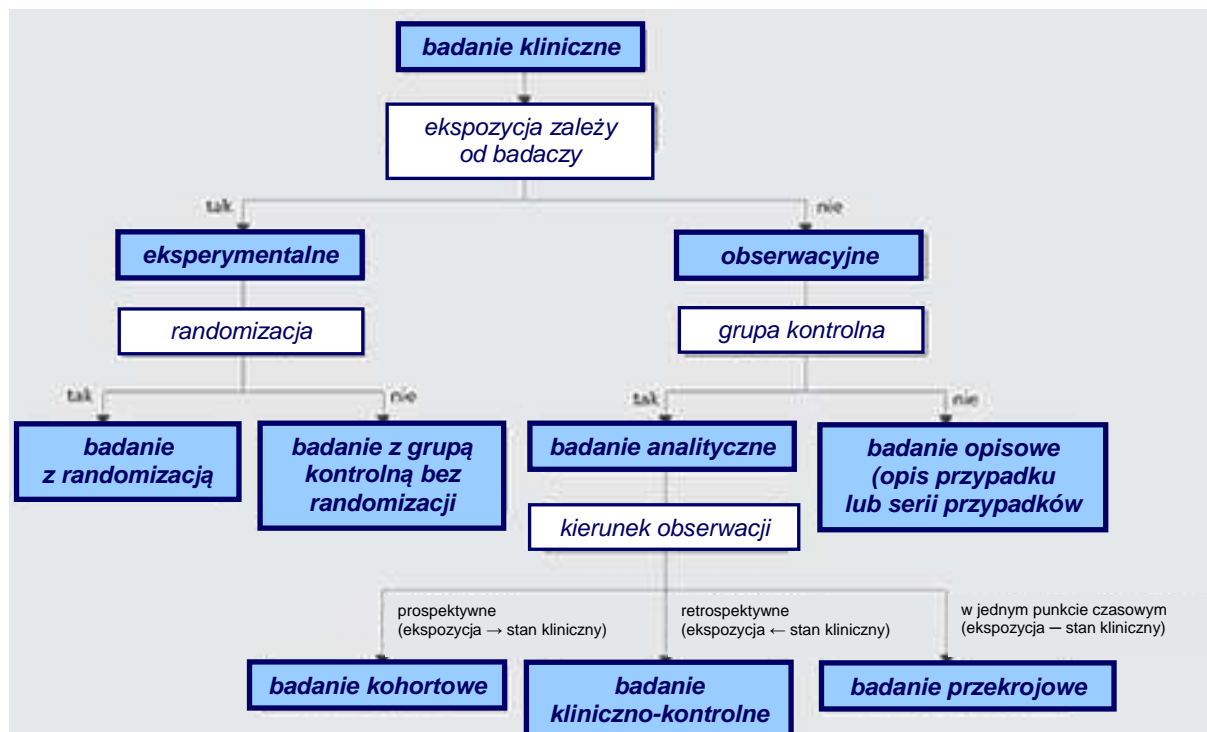
W literaturze medycznej występuje dość spory zamęt, jeśli chodzi o terminy używane do opisu różnych rodzajów badań klinicznych. Doprowadziło to do sytuacji, w której terminy te tworzą pewien żargon. Niestety nie jest on łatwy do zrozumienia dla tych klinicystów i badaczy, którzy dopiero rozpoczynają pracę w tym obszarze, ponieważ brak jest jednego wiarygodnego źródła klarownych definicji wszystkich tych pojęć.

Podawanych jest wiele podziałów badań klinicznych. Podobnie jak w przypadku innych dziedzin, w których są prowadzone badania empiryczne, stosunkowo najbardziej rozpowszechniony jest podział na: **badania eksperymentalne** (ang. *experimental studies*), w których działanie określonego czynnika lub interwencji zależy od osób prowadzących badania) oraz **badania obserwacyjne** (ang. *observational studies*), w przypadku których ekspozycja pacjentów zależy od ich charakterystyki lub nieplanowanego zbiegu okoliczności).

W przypadku badań typu eksperymentalnego w zależności od tego, czy pacjenci byli w sposób losowy przydzielani do badanych grup, wyróżnia się **badania z randomizacją** oraz **badania z grupą kontrolną bez randomizacji**.

Z kolei w badaniach typu obserwacyjnego, w zależności od tego, czy występowała grupa kontrolna, badania dzieli się na **badania obserwacyjne analityczne** (z grupą kontrolną) oraz **badania obserwacyjne opisowe** (bez grupy kontrolnej, inne nazwy to opis przypadku lub serii przypadków).

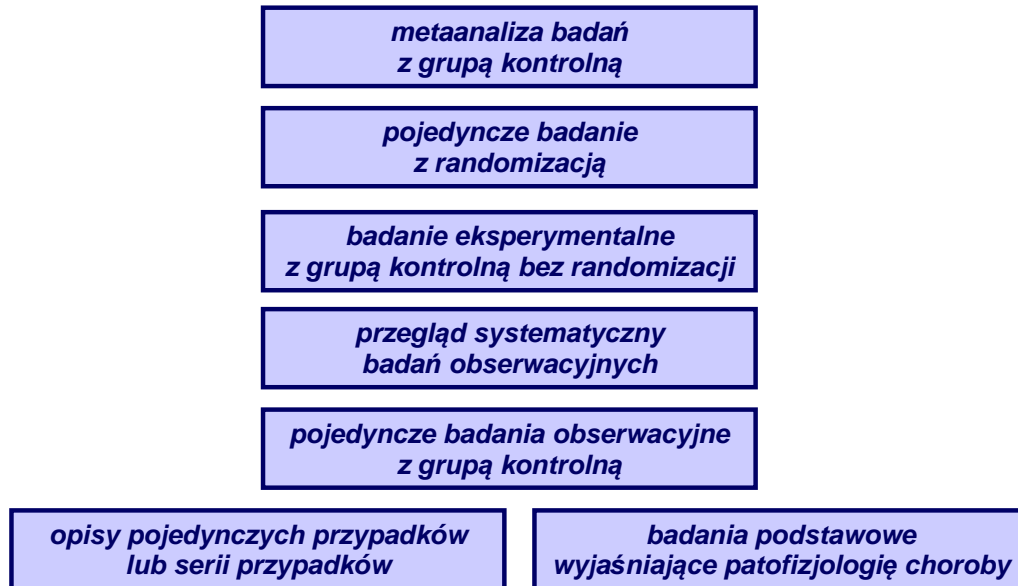
Ponadto w obrębie badań obserwacyjnych analitycznych wyróżnia się jeszcze: **badania kohortowe**, **badania kliniczno-kontrolne** oraz **badania przekrojowe**.



Rys. 2. Rodzaje badań klinicznych [5].

Niezwykle ważną kwestią przy ocenie wyników badań klinicznych jest problem stopnia ich wiarygodności. Na podstawie wieloletnich obserwacji prowadzonych na dużą skalę badań różnego rodzaju ustalono ich hierarchię, uwzględniającą wiarygodność. Najwyżej stawiana jest metaanaliza badań z randomizacją. Nieco niżej lokowane są pojedyncze badania z randomizacją. Jeszcze niżej umieszcza się badania eksperymentalne z grupą kontrolną bez

randomizacji. Jak zatem widać, za bardziej wiarygodne uważane są badania typu eksperymentalnego. W przypadku badań obserwacyjnych jako najbardziej wiarygodny traktowany jest systematyczny przegląd takich badań. Mniej wiarygodne są pojedyncze badania obserwacyjne z grupą kontrolną. Jako najmniej wiarygodne traktuje się opisy pojedynczych przypadków lub serii przypadków oraz badania podstawowe wyjaśniające patofizjologię choroby.



Rys. 3. Hierarchia wiarygodności wyników badań klinicznych [5].

Podsumowanie

Umiejętne zaplanowanie i przeprowadzenie badań klinicznych wymaga uwzględnienia wielu zagadnień z pogranicza metodologii badań empirycznych, medycyny, epidemiologii, biostatystyki, prawa i etyki.

Najważniejsze kwestie, które powinny być brane pod uwagę przy planowaniu badań klinicznych, to: umiejętne, precyzyjne sformułowanie medycznie uzasadnionego pytania klinicznego, staranny dobór badanej grupy pacjentów, najlepiej z zachowaniem zasady randomizacji, niepowodujący obciążenia sposób przypisania pacjentów do grup porównawczych, zaślepienie badania, wybór odpowiedniego schematu badawczego oraz dobór odpowiednich, klinicznie istotnych punktów końcowych.

Konsekwencją wyborów dokonanych na etapie planowania badania jest późniejsza jego ocena w sensie wiarygodności otrzymanych wyników.



Literatura

1. Burzykowski T., Kawalec E., Kraszewska E., Kupść W., Angielsko-polski słownik terminów biostatystyki klinicznej, MediPage 2009.
2. Appel L.J. (2006), A Primer on the Design, Conduct and Interpretation of Clinical Trials, Clin J Am Soc Nephrol 1.
3. Bland M., Peacock J. (2000), Statistical Questions in Evidence Based Medicine, Oxford University Press.
4. Chow, S.C., Liu, J. P. (2004) Design and Analysis of Clinical Trials. Concepts and Methodologies, (2nd ed.), John Wiley and Sons, NJ: Erlbaum.
5. Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny, pod red. P. Gajewskiego, R. Jaeschke i J. Brożka, Medycyna Praktyczna, Kraków 2008.