

ЭТИКА ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ПРАКТИКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Л. Е. Зиганшина^{1,2,3} ✉, А. У. Зиганшин²¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия³ Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

Полвека тому назад британский врач и исследователь Арчибальд Кокрейн выдвинул идею о необходимости критической оценки и более тщательного подхода к результатам биомедицинских исследований. Позднее широкое развитие получила новая парадигма — доказательная медицина (evidence-based medicine), которая призвана защитить пациента от применения научно необоснованных технологий в здравоохранении. Однако вскоре стало очевидно, что внутри большого массива важных научных исследований имеется значительная часть дорогостоящих, но мало информативных, необоснованных исследований, которые не добавляют каких-либо существенных знаний (отходы или пустые растраты в исследованиях). В 2014 г. исследователи-единомышленники объединились в международное сообщество Научно-обоснованных исследований и предложили план действий за научно-обоснованные исследования, их алгоритм, обозначив ответственность всех участников исследовательского процесса. Важно, чтобы эти процессы были постоянно под вниманием научного и медицинского сообщества.

Ключевые слова: клинические испытания, новые лекарства, Кокрейн, этика

Вклад авторов: Л. Е. Зиганшина — подбор и анализ литературы, написание текста; А. У. Зиганшин — анализ литературы, редактирование текста.

✉ **Для корреспонденции:** Лилия Евгеньевна Зиганшина
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия; lezn@gmail.com

Статья поступила: 07.02.2023 **Статья принята к печати:** 05.03.2023 **Опубликована онлайн:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.007

ETHICS OF RESEARCH PRACTICE IN CLINICAL MEDICINE

Ziganshina LE^{1,2,3} ✉, Ziganshin AU²¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia² Kazan State Medical University, Kazan, Russia³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

A half a century ago Archibald Cochrane, British physician and researcher, emphasized the necessity for critical assessment and a more elaborated approach to biomedical research results. Evidence-based medicine, which is designed to protect a patient from using scientifically unjustified technologies in healthcare, was widely developed subsequently. However, it soon became evident that numerous essential scientific researches contain a substantial proportion of costly but less informative and unjustified trials. They do not add any significant knowledge (wastes or unnecessary spending in research). In 2014, like-minded investigators have joined together in the international community of Evidence-based research. They suggested a plan of actions and algorithm for evidence-based research denoting the liability of all subjects. It is essential that the processes were under supervision of the scientific and medical society.

Keywords: clinical trials, novel medicines, Cochrane, ethics

Author contribution: Ziganshina LE — selection and analysis of literature, text writing; Ziganshin AU — literature analysis, text editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Liliya E. Ziganshina
ul. Barrikadnaya, 2/1, b. 1, Moscow, 125993, Russia; lezn@gmail.com

Received: 02.02.2023 **Accepted:** 05.03.2023 **Published online:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.007

Привычным и устоявшимся для медицинского сообщества является представление о том, что этические принципы регулируют права пациентов, потенциальные риски для них, связанные с использованием различных медицинских технологий (в общем случае, вмешательств), с участием в клинических испытаниях, так же, как и права врачей, оказывающих медицинскую помощь или участвующих в клинических испытаниях в разных функциях.

Клинические испытания эффективности и безопасности вмешательств (в подавляющем большинстве случаев, лекарственных препаратов) традиционно рассматривают в качестве основы доказательной медицины. Парадигма доказательной медицины произвела тихую революцию в мировом здравоохранении с 1993 г., со времени официального образования Кокрейновского сотрудничества. Основным результатом деятельности Кокрейновского сотрудничества стали

Кокрейновские систематические обзоры результатов клинических испытаний, тщательно отобранных и критически оцененных в соответствии с видением проблем здравоохранения прошлого века британского исследователя Арчибальда Лемана Кокрейна (Арчи Кокрейна), именем которого в последующем и было названо это сотрудничество. Его основополагающим наследием является мысль о необходимости оказания равной и справедливой медицинской помощи только теми методами, эффективность которых безусловно доказана в правильно спланированных и проведенных исследованиях [1]. Арчи Кокрейн внес решающий вклад в развитие концепции систематических обзоров и рандомизированных клинических испытаний как методологии оценки эффективности вмешательств и клинической эпидемиологии как науки. Легендарным стал его критический обзор, в котором он писал, практически

давая определение систематическим обзорам, вскоре названным его именем: «Суровой критики заслуживает наша профессия за то, что мы не организовали разработку периодически адаптируемых критических резюме всех соответствующих рандомизированных контролируемых испытаний, проведенных по специальностям, или узким специальностям» [2].

Эти простые принципы, сформулированные Арчи Кокрейном, получили мировое общественное признание, а Кокрейновские систематические обзоры и сегодня являются золотым стандартом качества научных исследований [3].

Развивая эти идеи, в 1996 г. Дэвид Саккет, основатель первой кафедры клинической эпидемиологии в университете МакМастер, дал определение доказательной медицине как «добросовестному, точно и четко определенному, осмысленному использованию наилучших современных доказательств при принятии решений о помощи отдельным пациентам», то есть практику медицины, при которой врачи используют вмешательства (диагностические, лечебные и др.), проанализировав наилучшие, актуальные научные доказательства, сопоставив их со своим клиническим опытом и приняв во внимание взгляды и потребности своих пациентов [4]. Доктор Саккет предупредил современников, что без современных или актуальных наилучших доказательств (научных исследований) эта практика рискует быстро устареть в ущерб пациентам.

Однако уже тогда отцам — основателям доказательной медицины было очевидно, что несмотря на использование всех атрибутов этической экспертизы клинических испытаний, включая детализированные информированные согласия, на передний план выходит проблема этики самой исследовательской практики в клинической медицине [5]. Еще в 1994 г. Дуглас Альтман, профессор медицинской статистики Оксфордского университета, стоявший у истоков развития Кокрейновского сотрудничества, писал: «Нам нужно меньше исследований, более качественных исследований и исследований, проводимых по правильным причинам. Что мы должны думать о враче, который применяет неправильное лечение, умышленно или по незнанию, или неправильно применяет правильное лечение (например, назначает неправильную дозу лекарства)? Большинство людей согласятся с тем, что такое поведение было бы непрофессиональным, возможно, неэтичным и уж точно неприемлемым. Что же тогда мы должны думать об исследователях, которые используют неправильные методы (намеренно или по незнанию), неправильно используют правильные методы, неправильно интерпретируют свои результаты, выборочно сообщают о своих результатах, выборочно цитируют литературу и делают необоснованные выводы? Мы должны прийти в ужас. Однако многочисленные исследования медицинской литературы, как в общих, так и в специализированных журналах, показали, что все вышеперечисленные явления являются обычным явлением. Это, безусловно, скандал» [6].

Исследователи-единомышленники тех лет надеялись, что для преодоления этих проблем достаточно будет масштабного внедрения методологии систематических обзоров, с тщательной критической оценкой исследований для включения в синтез доказательств. Однако скандал только продолжал усугубляться с появлением многочисленных исследований и систематических обзоров, зачастую сомнительного качества. Это привело

к отчетливому пониманию избыточности и бесполезности исследований в медицине и здравоохранении, что было наиболее ярко выражено в эссе 2005 г. Джона Ионнидиса, профессора Стенфордского университета, известного значительным вкладом в доказательную медицину и клиническую эпидемиологию изучением собственно исследовательской практики в медицине и социальных науках, так называемыми метаисследованиями, основоположником которых его по праву считают. Это эссе «Почему большинство опубликованных результатов исследований ложны» [7] стало самой читаемой статьей в истории Публичной научной библиотеки (PLOS) по состоянию на 2020 г., набрав более трех миллионов просмотров.

В среде прогрессивной исследовательской медицинской и здравоохраненческой общественности сформировалось представление о пустых растратах (отходах) в исследованиях (waste in research), проведение которых, очевидно, не соответствует этическим принципам исследовательской практики. Эти представления получили наиболее концентрированное и четкое выражение в основополагающей статье двигателей прогрессивной научной медицинской мысли нашего времени Иэна Чалмерса и Пола Глазиу из Центра доказательной медицины департамента общей врачебной практики Оксфордского университета [8]. Сэр Иэн Чалмерс также является основателем Кокрейновского сотрудничества, Библиотеки Джеймса Линда, Инициативы Джеймса Линда и Международного интерактивного портала «Тестирование вариантов лечения». Эту публикацию авторы начинают с цитаты исследователя, страдающего миеломой, опубликованной в «Британском медицинском журнале» [9], в которой он негодует о том, что результаты четырех рандомизированных исследований по его заболеванию не были опубликованы по прошествии нескольких лет после их представления в виде тезисов конференций. Эта цитата настолько точна и показательна, что мы приводим ее полностью в переводе на русский язык: «Результаты исследований должны быть легко доступны для людей, которым необходимо принимать решения по своему собственному здоровью... Почему я был вынужден принимать свое решение, зная, что информация существовала где-то, но не была доступна? Была ли эта задержка [публикации] вызвана тем, что результаты оказались менее впечатляющими, чем ожидалось? Или потому, что в развивающейся области исследований по миеломе сейчас есть новые волнующие гипотезы (или лекарства) для рассмотрения? Как долго (дословно далеко) можем мы терпеть это поведение исследователей, уподобляющихся бабочкам, перелетающим вперед все к новым цветкам задолго до того, как предыдущие были достаточно использованы?» [9]. И. Чалмерс и П. Глазиу постулируют [8], что пустые растраты (потери, отходы) при проведении исследований и представлении их результатов неизбежны и терпимы. Они собрали вместе доказательства из многочисленных исследований и показали миру тот уровень исследовательских пустых растрат, который, по меньшей мере, приводит в удивление. Авторы рассмотрели четыре стадии исследовательского процесса и показали кумулятивные растраты, оцененные в денежном выражении: ежегодно попусту потерянными (растраченными) оказываются дивиденды от десятков миллиардов долларов вложений в исследования по причине исправимых проблем. Авторы указывают на проблемы и предлагают пути их исправления по

четырем стадиям исследовательского процесса, хотя и указывают на отсутствие единого простого решения: выбор неправильного вопроса исследования; проведение ненужных или плохо спланированных исследований; неудача своевременной публикации результатов или отсутствие публикации вовсе; смещенные или бесполезные к использованию отчеты о результатах (публикации). Хотя авторы в основном использовали данные о дизайне в публикациях о клинических испытаниях, они выдвигают предположение, что эти проблемы применимы и к другим медицинским исследованиям. Они предполагают, что самые скромные попытки понять и улучшить качество и методологию проведения исследований, и публикацию их результатов помогут существенно увеличить дивиденды, то есть пользу для пациентов и общества в целом. Авторы представляют конкретные рекомендации по исправлению проблемы и показывают шаги, уже предпринимаемые в этом направлении в Великобритании. Так, программы оценки медицинских технологий Национального института исследований в здравоохранении требуют или заказывают (финансируют) систематические обзоры перед принятием решения о финансировании первичных исследований, публикуют все результаты исследований в виде онлайн-монографий, а с 2006 г. — все протоколы исследований в свободном доступе. Призыв И. Чалмерса и П. Глазиу с акцентом на то, что важны не только попусту растроченные вложения, но в центре проблемы стоит сам человек и его здоровье, нашли свое дальнейшее развитие в разработке концепции научно-обоснованных исследований.

Эта концепция и сам термин «научно-обоснованные исследования» (evidence-based research) стали принятыми в 2009 г. Казалось бы, это «масло масляное». Этот термин был создан с целью определения направления работы группы исследователей-единомышленников, противопоставивших широко распространенной практике игнорирования совокупности результатов ранее проведенных исследований в угоду своим научным интересам и амбициям новый систематический подход научно-обоснованных исследований [10–18]. Эта концепция предусматривает использование систематических методов для поиска и обнаружения всех предыдущих исследований по конкретному исследовательскому вопросу с предоставлением ссылок на более ранние исследования при обосновании, разработке и обсуждении своих новых исследований. Другими словами, суть этого подхода заключается в обязательности использования систематических обзоров, либо уже проведенных, либо разработанных самостоятельно перед проведением любого нового клинического исследования.

Это очень важно, поскольку многочисленные анализы опубликованных исследований на предмет их потенциальной принадлежности к категории отходов или пустых растрат показали, что такое игнорирование является распространенной практикой даже среди клинических исследований, опубликованных в самых уважаемых медицинских журналах и относимых к исследованиям хорошего качества по своей методологии [19–26]. И в этих публикациях их авторы игнорируют систематический подход, цитируя ранее проведенные исследования выборочно, руководствуясь своими стратегическими намерениями и предпочтениями, что, по сути, составляет конфликт интересов. Очевидно, что такая исследовательская практика представляет собой серьезную проблему в первую очередь теми рисками,

которые она несет в отношении предотвратимого вреда для пациентов — участников исследования, кроме того, что является еще и источником пустых трат.

С целью преодоления этих проблем в декабре 2014 г. исследователи-единомышленники объединились в международное сообщество Научно-обоснованных исследований (EBRNetwork, <http://ebrnetwork.org>), собравшись в Бергене, Норвегия, и разработали программное заявление, в котором сформулировали цель своей работы, выраженную в принципе: «Ни одного нового исследования без систематического обзора существующих доказательств и эффективной разработки, обновления и распространения систематических обзоров», и предложили план действий за научно-обоснованные исследования, их алгоритм, обозначив ответственность всех участников исследовательского процесса.

В 2016 г. это заявление было опубликовано в «Британском медицинском журнале» [27], а в 2019 г. — на русском языке в «Казанском медицинском журнале» [28] (перевод осуществлен в Кокрейн Россия). Партнерами на начальных этапах были коллеги из Австралии, Канады, Дании, Нидерландов, Норвегии, Великобритании и США. В 2018 г. концепция научно-обоснованных исследований получила официальное признание и финансирование на 2018–2022 гг. в рамках Европейской кооперации в науке и технологиях программы Евросоюза Горизонт 2020, объединив участников (университеты) более чем из 40 стран мира. В 2019 г. Казанский государственный медицинский университет вошел в программу в качестве наблюдателя. В связи с пандемией программа была продлена до 2023 г.

Разразившаяся пандемия COVID-19 усугубила проблемы пустых растрат в исследованиях, в исследовательской практике разразилась инфодемия. Так, если в 2010 г. в один день в мире в совокупности публиковали около 11 систематических обзоров [29], то в 2019 г. в день уже публиковали более 65 систематических обзоров. На май 2021 г. только одна база данных содержала около 9000 обобщений доказательств, относящихся исключительно к COVID-19, то есть примерно 21 обзор, посвященный коронавирусной инфекции, за каждый день с тех пор, как ВОЗ объявила пандемию [29].

Однако, как подчеркивается в редакционной статье журнала «Nature», фундаментальные принципы доказательной медицины должны быть незыблемы, и все ее принципы, процессы и методы необходимо развивать в новых условиях. Когда в прошлом веке было создано Кокрейновское сотрудничество, его основатели знали, что систематические обзоры должны быть предметом регулярного обновления с учетом всех последних исследований: *«Но призыв Арчи Кокрейна 50-летней давности о том, что решения должны основываться на строгих доказательствах, сегодня важнее, чем когда-либо»* [29].

Таким образом, современная клиническая практика стремится все более основываться на научно-обоснованных фактах и достижениях, всё больше обращается к метаанализам и систематическим обзорам. Задача текущего момента состоит в том, чтобы не разочаровать эти ожидания проведением большого числа ненужных, дорогостоящих, этически необоснованных биомедицинских экспериментальных и клинических исследований, которые могут затруднить, а иногда и запутать врача. На это должны обратить локальные этические комитеты, редакционные коллегии биомедицинских журналов, эксперты научных фондов, определяющие финансирование исследований.

Литература

1. Cochrane AL. Effectiveness and Efficiency. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.
2. Cochrane AL 1931–1971: a critical review, with particular reference to the medical profession. In: Medicines for the year 2000. London: Office of Health Economics. 1979; 1–11.
3. Grimshaw J. So what has the Cochrane Collaboration ever done for us? A report card on the first 10 years. Canadian Medical Association Journal. 2004; 171 (7): 747–749. DOI: 10.1503/cmaj.1041255.
4. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. British Medical Journal. 1996; 312 (7023): 71–72. DOI: 10.1136/bmj.312.7023.71.
5. Matthews R, Chalmers I, Rothwell P, Douglas G, Altman: statistician, researcher, and driving force behind global initiatives to improve the reliability of health research. British Medical Journal. 2018; 361: k2588. DOI: 10.1136/bmj.k2588.
6. Altman DG. The scandal of poor medical research. British Medical Journal. 1994; 308: 283. DOI: 10.1136/bmj.308.6924.283.
7. Ioannidis J. Why Most Published Research Findings Are False. PLoS Med. 2005; 2 (8): e124. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020124.
8. Chalmers I, Glasziou PP. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. The Lancet. 2009; 374: 86–89. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c3020d.
9. Liberati A. An unfinished trip through uncertainties. British Medical Journal. 2004; 328: 531. DOI: 10.1136/bmj.328.7438.531.
10. Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. Annals of Internal Medicine. 2011; 154: 50–55. DOI: 10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00007.
11. Clarke M, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals: islands in search of continents? Journal of the American Medical Association. 1998; 280: 280–282. DOI: 10.1001/jama.280.3.280.
12. Clarke M, Alderson P, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals. Journal of the American Medical Association. 2002; 287: 2799–2801. DOI: 10.1001/jama.28721.2799.
13. Cooper NJ, Jones DR, Sutton AJ. The use of systematic reviews when designing studies. Clinical Trials. 2005; 2: 260–264. DOI: 10.1191/1740774505cn090oa.
14. Fergusson D, Glass KC, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? Clinical Trials. 2005; 2: 218–229, discussion 229–32. DOI: 10.1191/1740774505cn085oa.
15. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. Lancet. 2010; 376: 20–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61045-8.
16. Sheth U, Simunovic N, Tornetta P 3rd, Einhorn TA, Bhandari M. Poor citation of prior evidence in hip fracture trials. Journal of Bone and Joint Surgery American. 2011; 93: 2079–2086. DOI: 10.2106/JBJS. J.01274.
17. Habbre C, Tramer MR, Popping DM, Elia N. Ability of a meta-analysis to prevent redundant research: systematic review of studies on pain from propofol injection. British Medical Journal. 2014; 348: g5219. DOI: 10.1136/bmj.g5219.
18. Sawin VI, Robinson KA. Biased and inadequate citation of prior research in reports of cardiovascular trials is a continuing source of waste in research. Journal of Clinical Epidemiology. 2016; 69: 174–178. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2015.03.026.
19. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Reports of clinical trials should begin and end with up-to-date systematic reviews of other relevant evidence: a status report. Journal of the Royal Society of Medicine. 2007; 100: 187–190. DOI: 10.1258/jrsm.100.4.187.
20. Greenberg SA. How citation distortions create unfounded authority: analysis of a citation network. British Medical Journal. 2009; 339: b2680. DOI: 10.1136/bmj.b2680.
21. Bastiaansen JA, de Vries YA, Munafò MR. Citation distortions in the literature on the serotonin-transporter-linked polymorphic region and amygdala activation. Biological Psychiatry. 2015; 78: e35–36. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.12.007.
22. Thornley C, Watkinson A, Nicholas D, Volentine R, Jamali HR, Herman E, Allard S, Lewine KJ, Tenopir C. The role of trust and authority in the citation behavior of researchers. Information Research. 2015; 20: 677.
23. Perino AC, Hoang DD, Holmes TH, Santangeli P, Heidenreich PA, Perez MV, Wang PJ, Turakhia MP. Association between success rate and citation count of studies of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: possible evidence of citation bias. Circulation, Cardiovascular and Quality Outcomes. 2014; 7: 687–692. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.000912.
24. Jannot AS, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. Journal of Clinical Epidemiology. 2013; 66: 296–301. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.015.
25. Fiorentino F, Vasilakis C, Treasure T. Clinical reports of pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: a citation network analysis. British Journal of Cancer. 2011; 104: 1085–1097. DOI: 10.1038/sj.bjc.6606060.
26. Robinson KA. Use of prior research in the justification and interpretation of clinical trials. Johns Hopkins University, 2009.
27. Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, Robinson K, Leenaars M, Dorch BF, Jamtvedt G, Nortvedt MW, Christensen R, Chalmers I. Towards evidence-based research. British Medical Journal. 2016; 355: i5440. DOI: 10.1136/bmj.i5440.
28. Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, Robinson K, Leenaars M, Dorch BF, Jamtvedt G, Nortvedt MW, Christensen R, Chalmers I. Towards evidence-based research. Kazan Medical Journal. 2019; 100 (5): 733–739. DOI: 10.17816/KMJ2019-733.
29. Evidence-based medicine: how COVID can drive positive change. Nature. 2021; 593 (7858): 168. DOI: 10.1038/d41586-021-01255-w.

References

1. Cochrane AL. Effectiveness and Efficiency. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.
2. Cochrane AL 1931–1971: a critical review, with particular reference to the medical profession. In: Medicines for the year 2000. London: Office of Health Economics. 1979; 1–11.
3. Grimshaw J. So what has the Cochrane Collaboration ever done for us? A report card on the first 10 years. Canadian Medical Association Journal. 2004; 171 (7): 747–749. DOI: 10.1503/cmaj.1041255.
4. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. British Medical Journal. 1996; 312 (7023): 71–72. DOI: 10.1136/bmj.312.7023.71.
5. Matthews R, Chalmers I, Rothwell P, Douglas G, Altman: statistician, researcher, and driving force behind global initiatives to improve the reliability of health research. British Medical Journal. 2018; 361: k2588. DOI: 10.1136/bmj.k2588.
6. Altman DG. The scandal of poor medical research. British Medical Journal. 1994; 308: 283. DOI: 10.1136/bmj.308.6924.283.
7. Ioannidis J. Why Most Published Research Findings Are False. PLoS Med. 2005; 2 (8): e124. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020124.
8. Chalmers I, Glasziou PP. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. The Lancet, 2009; 374: 86–89. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c3020d.
9. Liberati A. An unfinished trip through uncertainties. British Medical Journal. 2004; 328: 531. DOI: 10.1136/bmj.328.7438.531.
10. Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled

- trials. *Annals of Internal Medicine*. 2011; 154: 50–55. DOI: 10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00007.
11. Clarke M, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals: islands in search of continents? *Journal of the American Medical Association*. 1998; 280: 280–282. DOI: 10.1001/jama.280.3.280.
 12. Clarke M, Alderson P, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 287: 2799–2801. DOI: 10.1001/jama.287.21.2799.
 13. Cooper NJ, Jones DR, Sutton AJ. The use of systematic reviews when designing studies. *Clinical Trials*. 2005; 2: 260–264. DOI: 10.1191/1740774505cn090oa.
 14. Fergusson D, Glass KC, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? *Clinical Trials*. 2005; 2: 218–229, discussion 229–32. DOI: 10.1191/1740774505cn085oa.
 15. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet*. 2010; 376: 20–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61045-8.
 16. Sheth U, Simunovic N, Tornetta P 3rd, Einhorn TA, Bhandari M. Poor citation of prior evidence in hip fracture trials. *Journal of Bone and Joint Surgery American*. 2011; 93: 2079–2086. DOI: 10.2106/JBJS.J.01274.
 17. Habre C, Tramer MR, Popping DM, Elia N. Ability of a meta-analysis to prevent redundant research: systematic review of studies on pain from propofol injection. *British Medical Journal*. 2014; 348: g5219. DOI: 10.1136/bmj.g5219.
 18. Sawin VI, Robinson KA. Biased and inadequate citation of prior research in reports of cardiovascular trials is a continuing source of waste in research. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2016; 69: 174–178. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2015.03.026.
 19. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Reports of clinical trials should begin and end with up-to-date systematic reviews of other relevant evidence: a status report. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2007; 100: 187–190. DOI: 10.1258/jrsm.100.4.187.
 20. Greenberg SA. How citation distortions create unfounded authority: analysis of a citation network. *British Medical Journal*. 2009; 339: b2680. DOI: 10.1136/bmj.b2680.
 21. Bastiaansen JA, de Vries YA, Munafo MR. Citation distortions in the literature on the serotonin-transporter-linked polymorphic region and amygdala activation. *Biological Psychiatry*. 2015; 78: e35–36. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.12.007.
 22. Thornley C, Watkinson A, Nicholas D, Volentine R, Jamali HR, Herman E, Allard S, Lewine KJ, Tenopir C. The role of trust and authority in the citation behavior of researchers. *Information Research*. 2015; 20: 677.
 23. Perino AC, Hoang DD, Holmes TH, Santangeli P, Heidenreich PA, Perez MV, Wang PJ, Turakhia MP. Association between success rate and citation count of studies of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: possible evidence of citation bias. *Circulation, Cardiovascular and Quality Outcomes*. 2014; 7: 687–692. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.000912.
 24. Jannot AS, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2013; 66: 296–301. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.015.
 25. Fiorentino F, Vasilakis C, Treasure T. Clinical reports of pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: a citation network analysis. *British Journal of Cancer*. 2011; 104: 1085–1097. DOI: 10.1038/sj.bjc.6606060.
 26. Robinson KA. Use of prior research in the justification and interpretation of clinical trials. *Johns Hopkins University*, 2009.
 27. Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, Robinson K, Leenaars M, Dorch BF, Jamtvedt G, Nortvedt MW, Christensen R, Chalmers I. Towards evidence-based research. *British Medical Journal*. 2016; 355: i5440. DOI: 10.1136/bmj.i5440.
 28. Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, Robinson K, Leenaars M, Dorch BF, Jamtvedt G, Nortvedt MW, Christensen R, Chalmers I. Towards evidence-based research. *Kazan Medical Journal*. 2019; 100 (5): 733–739. DOI: 10.17816/KMJ2019-733.
 29. Evidence-based medicine: how COVID can drive positive change. *Nature*. 2021; 593 (7858): 168. DOI: 10.1038/d41586-021-01255-w.