

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ: ПОДВОДНЫЕ КАМНИ МЕТОДОВ

Ю.В. Лукина *, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

В связи с появлением колossalного количества исследований и публикаций в самых различных областях медицины, существенным увеличением объема однотипной информации, неспособностью выявить в отдельных исследованиях слабо выраженные эффекты – все больший интерес и популярность приобретают методы, позволяющие систематизировать накопленную информацию по конкретно сформулированным вопросам, проанализировать ее и сделать достоверные выводы. Поэтому использование систематических обзоров и мета-анализов высокого качества, составляющих основу аналитической базы доказательной медицины, является очень ценным инструментом при принятии решений как на уровне практикующего врача, так и на уровне организаторов здравоохранения и экспертов при подготовке рекомендаций и законодательных актов, касающихся применения наиболее эффективных и безопасных методов лечения, планирования будущих исследований, выработки общей, наиболее рациональной политики здравоохранения. В статье рассматриваются особенности методов систематического обзора и мета-анализа, их сильные и слабые стороны, приводятся исторические факты образования Кокрановского сотрудничества – организации, основной задачей которой является систематизация и анализ накопленной в разных областях медицины исследовательской информации, а также оценивается вклад российских ученых в этом направлении медико-научной науки.

Ключевые слова: систематический обзор, мета-анализ, публикации.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):180–185

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-180-185>

Systematic review and meta-analysis: pitfalls of methods

Yu.V. Lukina*, S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Methods that allow to systematize the accumulated information on specifically formulated questions, analyze it and make reliable findings are of great interest and popularity with the emergence of a huge number of studies and publications in various fields of medicine, a significant increase in information, failure to identify weak effects in the individual studies. The use of systematic reviews and high-quality meta-analysis is an analytical basis of evidence-based medicine, it is a very valuable tool for decision-making at the level of practitioner, health care leaders and experts in the preparation of guidelines and legislation concerning the use of the most effective and safe treatments, when planning future research, in the development of rational health policy. Features of methods of systematic review and meta-analysis and their strengths and weaknesses are discussed in the article. The authors present the historical facts of occurrence of the Cochrane Collaboration, whose main task is to systematize and analyze accumulated information from a variety of medical research. The contribution of Russian researchers into this field of medical science is also assessed.

Keywords: systematic review, meta-analysis, a scientific paper.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):180–185

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-180-185>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yuvlu@mail.ru

Введение

Современные условия, в которых практический врач должен искать ответы на возникающие клинические вопросы и принимать клинические решения, весьма непросты. Глобализация информационных процессов и колоссально возросший объем биомедицинской информации, нуждающейся в критической оценке, огромное количество проводимых клинических исследований, имеющих различную доказательную ценность, чрезвычайно широкий спектр лекарственных

Сведения об авторах:

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела того же отдела

препаратов, также обладающих разной доказательной базой, нередко ставит под сомнение действие «старых» врачей, ориентирующихся исключительно на собственный опыт, и часто заводит в тупик «молодых» врачей, теряющихся в море многогранной информации из разных источников, часто противоречащих друг другу. Кроме того, остаются актуальными вопросы рационального расходования средств, выделенных на здравоохранение, принятия верных управлеченческих решений, для которых также чрезвычайно важна конкретная корректная проверенная информация об эффективности различных методов профилактики, лечения и диагностики заболеваний.

Иерархия доказательной медицины

Поиски ответов на поставленные вопросы привели к возникновению нового течения медицинской науки – доказательной медицины, основа которой – опора на

самые современные и достоверные с научной точки зрения факты, позволяющие принять наиболее правильное решение.

Иерархию доказательств, на которых зиждется доказательная медицина, возглавляют систематизированный обзор и мета-анализ – интеграционные аналитические методы, включающие самую полную и надежную информацию (из исследований, стоящих на более низких ступенях иерархической «лестницы доказательств»: рандомизированных клинических исследований, когортных исследований и т.д.) по рассматриваемому конкретному вопросу [1, 2].

Систематические обзоры, в отличие от обычных литературных обзоров, проводятся в соответствии со строгой методологией, позволяющей уменьшить вероятность систематической ошибки. В систематических обзорах формулируется определенный клинический вопрос, поиск и отбор литературных источников проводится по четким критериям, результатом систематического обзора являются научно-обоснованные выводы, помогающие практическому врачу в принятии правильного клинического решения. Систематические обзоры, выполненные в строгом соответствии с разработанной методикой, как правило, лишены недостатков обычных литературных обзоров, в которых сведения об источниках и их отборе часто не указаны, а сами источники, в основном, подобраны таким образом, чтобы подтвердить определенную точку зрения, близкую автору литературного обзора. В результате этого полученные данные многих литературных обзоров достаточно субъективны и трудно воспроизведимы.

Количественный систематический обзор, дополненный статистическим анализом результатов включенных в обзор исследований, называется мета-анализом.

Данные систематических обзоров и мета-анализов могут отличаться по методологическому качеству. Следует помнить, что при низком методологическом качестве и накоплении систематических ошибок, при недостаточно полном поиске данных и включении в анализ исследований низкого качества, при высокой гетерогенности отобранных исследований результаты систематического обзора и мета-анализа могут быть недостоверны, а их использование в клинической практике – потенциально опасно [2, 3].

Для чего нужны систематические обзоры и мета-анализы?

По разным данным ежегодно в мире публикуется около 40000 биомедицинских периодических изданий, содержащих более двух миллионов статей. С появлением интернета доступность многих публикаций стала шире для большого числа читателей. Однако еще в начале 70-х годов прошлого столетия стало ясно, что на-

копившаяся биомедицинская информация нуждается в качественной систематизации и выводах по многим клиническим вопросам. Помимо этого, обнажилась проблема, связанная с отсутствием систематизированной информации, – значительная временная задержка от открытия эффективного метода лечения или диагностики до его широкого внедрения в практику [3-5].

Одним из наиболее показательных примеров является кумулятивный мета-анализ, включивший данные 33 исследований эффективности стрептокиназы при остром инфаркте миокарда (ОИМ). Исследования, включенные в данную работу, были выполнены с 1959 по 1988 гг. Результаты подтвердили эффективность препарата по снижению смертности от ОИМ. Однако авторы мета-анализа отмечают, что выявить значимое снижение смертности при использовании в лечении ОИМ стрептокиназы можно было еще в 1973 г. по результатам выполненных к тому времени 8 исследований, включивших данные 2432 пациентов – т.е. если бы мета-анализ был выполнен в 1973 году, то эффективный метод лечения мог быть внедрен в практику на 20 лет раньше [6]!

Таким образом, систематические обзоры и мета-анализы, обобщающие большие объемы информации по выделенному клиническому вопросу, позволяют сформулировать правильное представление о вреде или пользе того или иного медицинского метода и являются центральным инструментом для принятия верного клинического решения. Установлено, что постоянно обновляемые мета-анализы позволяют существенно сократить время между научным открытием и широким внедрением его результатов в практику здравоохранения [2, 3].

Необходимость регулярного обновления базы данных мета-анализов и систематических обзоров подтверждается, к примеру, результатами мета-анализа Bangalore S. и соавт., обнаруживших существенное снижение роли бета-адреноблокаторов (ББ) у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) в эру реперфузионных вмешательств. До реперфузионной эры применение бета-адреноблокаторов при ОИМ обеспечивало снижение общей и сердечно-сосудистой смертности [отношение рисков (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,79-0,94 и ОР=0,87; 95% ДИ 0,78-0,98, соответственно]. В настоящее время, в эру методов реперфузии миокарда эффективность использования ББ существенно снизилась, и значимого влияния на смертность уже не обнаруживается (ОР=0,98; 95% ДИ 0,92-1,05). Авторы считают, что результаты проведенного мета-анализа требуют пересмотра клинических рекомендаций по лечению ОИМ [7].

Кокрановское сотрудничество

В 1972 г. английский эпидемиолог Арчи Кокрейн сформулировал главный постулат будущего Кокрановского сообщества, библиотека которого на настоя-

щий момент включает все основные методологически качественные систематические обзоры и мета-анализы, проведенные в медицине: «Общество до сих пор пребывает в неведении относительно истинной эффективности лечебных вмешательств». А. Кокрейн предложил создать общую международную полную базу – регистр всех клинических исследований, выполненных и проводимых в мире.

Первый Кокрановский центр был открыт в 1992 г. в Оксфорде. В настоящее время активно функционирует Кокрановское сотрудничество, объединяющее, преимущественно, медиков-добровольцев, которые создают Кокрановскую библиотеку. Эта библиотека включает регистр контролируемых испытаний, базу данных систематических обзоров, базу рефератов обзоров эффективности, базу данных по методологии обзоров, учебную, методическую и справочную информацию. Основная цель Кокрановского сотрудничества – поиск достоверной и надежной информации о результатах медицинских вмешательств, дающих достаточную базу для принятия клинического решения специалистами в самых различных областях медицины [1, 2].

Проблемы методов систематического обзора и мета-анализа

Методология проведения систематического обзора и выполнения мета-анализа предполагает максимальную объективизацию объединенных и анализируемых данных. Однако ряд моментов обнаруживает слабые места и сложности этих методов.

Во-первых, вопрос, на который с помощью систематического обзора и мета-анализа ищется ответ, должен быть сформулирован максимально четко и лаконично. Этот же вопрос должен стать критерием включения исследований в анализ, хотя изначально поставленных вопросов в отбираемых исследованиях может быть много, но для каждого из этих вопросов следует выполнять отдельный мета-анализ. Самый лучший вариант включает качественные исследования с одинаковой нулевой гипотезой, однако на практике он встречается далеко не всегда [8].

Близкой к этой является проблема множественности данных: обычна ситуация, когда в отдельных исследованиях обнаруживается влияние независимой переменной (фактора) сразу на несколько зависимых переменных или на несколько аспектов зависимой переменной. Следует учитывать, что заманчивое решение объединить такие результаты из разных исследований, бесспорно, увеличит мощность мета-анализа, однако таит высокую вероятность ошибочных, недостоверных, а иногда парадоксальных выводов по причине концептуальной путаницы: ведь не все включенные в анализ данные будут независимыми. Поэтому предпочтительней в отдельных мета-анализах изучать диффе-

ренциальное влияние независимого фактора на зависимую переменную (или однородную группу зависимых переменных) [2-4].

Во-вторых, поиск данных должен быть максимально полным, что весьма затруднительно. Прежде всего, это связано с тем, что печати, как правило, подлежат только положительные результаты, а отрицательные данные не публикуются – проблема «карточного ящика» («file drawer problem»), чреватая систематической ошибкой публикаций, смещением результата в сторону положительного эффекта («publication bias») [2, 8]. Поэтому при поиске очень важно исследовать не только доступные базы данных, но и рефераты неопубликованных статей, «серую литературу»: тезисы конференций, доклады, не-реферируемые и нерецензируемые журналы, данные фармацевтики и т.д. Конечно, в идеальном мета-анализе следовало бы провести статистическую обработку первичных данных пациентов (включенных в отобранные исследования) через запрос, переписку с авторами исследований – но как все идеально, такой анализ практически не достижим, хотя за рубежом создаются банки первичных данных пациентов по некоторым медицинским проблемам [9]. Обычно мета-анализ включает объединенные и уже обработанные данные каждого исследования, результаты первичного статистического анализа. К сожалению, предвзятость редакторов журналов и выработанный комплекс авторов по поводу отрицательных результатов, которые чаще всего не публикуются, приводит к смещению (bias) результатов, систематической ошибке, и снижает надежность выводов в результате такого мета-анализа.

В то же время обнаруживается так называемый эффект «проклятия победителя» («winner's curse» – аукционный, финансовый термин), т.к. обычно первым на публикацию решается автор, получивший самый большой и значимый положительный эффект [10]. Остальные авторы, проводившие исследования раньше, но не получавшие значимо выраженного эффекта, свои результаты не публикуют. Поэтому нередка ситуация, когда именно первая публикация вызывает неоднородность (гетерогенность) данных: в остальных работах эффект, как правило, тоже есть, но существенно меньший.

Помимо проблемы «первой публикации», существуют другие камни преткновения: согласно методологии, для мета-анализа должны быть отобраны только качественные исследования: работы без рандомизации, с некорректно сформулированными задачами, с неправильно выполненным статистическим анализом должны быть отсеяны, т.к., например, нерандомизированные исследования, как правило, переоценивают эффект лечения и искажают объективную оценку события [2, 8, 11].

В-третьих, остро стоит проблема неоднородности исследований, т.к. для мета-анализа объединяются раз-

личные данные: могут отличаться критерии включения и исключения пациентов, процедуры исследования, оценка исходов, общая методология работ, что приводит к ироничному высказыванию о мета-анализе, как методе сравнения «яблок с апельсинами, а еще и с лимонами» [12]. Идеально, если в анализ вошли гомогенные исследования: с позиции мета-анализа гомогенность является сочетание результатов одного испытания с результатами других исследований. Оценку неоднородности исследований проводят с позиции здравого смысла (определяется «клиническая гетерогенность») и с помощью специальных статистических методов (статистическая гетерогенность) [4,8].

Основные этапы и правила мета-анализа пошагово изложены на страницах Кокрановского сотрудничества и в специальной инструкции о «Предпочтительных параметрах отчетности для систематических обзоров и мета-анализа» (PRISMA) или требованиях QUORUM (о повышении качества мета-анализов рандомизированных контролируемых испытаний) [13,14].

Российский вклад в решение проблемы

Глобальная сеть Интернет и современные методы коммуникации существенно упростили поиск и обмен информацией по всему миру. В России научная сфера (как и все бюджетные) испытывает существенные финансовые затруднения, однако российские исследователи стараются вносить свой вклад в развитие мировой медицинской науки. В 1999 г. было создано Российское отделение Кокрановского сотрудничества. Его основной целью было содействие развитию медицинской практики, основанной на строго доказанных научных фактах, обеспечение российских врачей и пациентов достоверной информацией об эффективности различных медицинских вмешательств.

Число включенных в зарубежные мета-анализы российских исследований до сих пор весьма незначительно. Наиболее вероятные причины этой ситуации изложены Е.В.Вербицкой на интернет-страницах Российского отделения Кокрановского сотрудничества [15]. К ним автор относит неудовлетворительное представление в международных базах данных типа PubMed тезисов статей из российских журналов, отсутствие у российских изданий функции загрузок соответствующих ссылок в Citation manager и дескрипторов – специальных кодов с библиографическими данными, публикация в Интернете статей в PDF-формате, что затрудняет или делает невозможным ссылки на статьи наших авторов при работе с поисковыми системами на английском языке. Кроме того, существенной проблемой остается достаточно низкое качество проведения клинических исследований, неудовлетворительное выполнение статистического анализа и изложение полученных результатов [15,16].

Тем не менее, российскими авторами самостоятельно выполнен целый ряд мета-анализов в различных областях медицины.

В 2012 г. Бокерией Л.А. и соавт. в мета-анализе были обобщены данные 21 рандомизированного клинического исследования (зарубежных), что увеличило мощность доказательной базы по поводу эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии. Авторами были четко сформулированы основные задачи мета-анализа, критерии включения и исключения публикаций, оценена гетерогенность исследований, проведен грамотный статистический анализ [17].

В начале 2016 г. в журнале РФК были опубликованы результаты мета-анализа исследований по оценке эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов (HOAK) у больных с венозными тромбоэмбологическими осложнениями (ВТЭО). Мета-анализ был выполнен в соответствии с инструкцией PRISMA, статистический анализ – с помощью специальной статистической программы Кокрановского сотрудничества. В окончательный анализ были включены 5 РКИ. Результаты показали сопоставимость эффективности и более высокую безопасность HOAK по сравнению со стандартной терапией ВТЭО [18]. Однако стоит отметить, что вопрос, решаемый авторами данного обзора, уже рассматривался ранее в нескольких зарубежных мета-анализах [19-22]. Выводы российских авторов согласуются с заключениями авторов ранее выполненных зарубежных работ по этой тематике. В мета-анализ американских исследователей, опубликованный онлайн в декабре 2015 г., были включены данные тех же РКИ с добавлением результатов исследования Hokusai VTE с препаратом эдоксабан, не зарегистрированный в России, и, вероятно, поэтому не вошедший в мета-анализ российских исследователей [23,24]. Результаты американского мета-анализа сосредоточены на сравнении HOAK между собой, т.к. авторы считают, что эквивалентная эффективность этих препаратов и варфарина уже была доказана в предшествующих систематических обзорах и мета-анализах [23], хотя, в связи с отсутствием результатов исследований с прямым сравнением различных HOAK, выводы этого мета-анализа можно считать лишь предварительными.

В мета-анализе исследований индапамида с контролируемым высвобождением авторы изначально поставили задачу включать исследования с открытым дизайном, многие из которых были нерандомизированными, неконтролируемыми. Этот факт, а также явно выявленная гетерогенность исследований (например, описываемое авторами различие по числу мужчин и женщин в российских и зарубежных исследованиях) несколько снижает надежность результатов данного мета-анализа, продемонстрировавшего высокую безопасность и хорошую эффективность из-

учаемого препарата у больных артериальной гипертонией [25]. Примером того, как качество включенных в мета-анализ исследований может оказаться на его результатах, являются работы по изучению эффективности триметазидина при хронической сердечной недостаточности (ХСН). В 2010 г. был опубликован мета-анализ Gao D. и соавт., показавший значимое снижение общей смертности у больных ХСН при применении триметазидина ($OR=0,29$; 95% ДИ 0,17-0,49; $p<0,00001$) [26]. Этот эффект не был подтвержден в более позднем мета-анализе китайских исследователей в 2012 г. [27]. В резюмирующем обзоре о применении триметазидина при сердечно-сосудистых заболеваниях было подчеркнуто, что в связи с тем, что в исследованиях, включенных в мета-анализ 2010 г., существовал целый ряд ограничений (недостаточная мощность, особенности выбора конечных точек), считать результаты данного мета-анализа достаточно надежными не представляется возможным. Поэтому на данном этапе согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов триметазидин не рекомендован к использованию у пациентов с ХСН (по крайней мере, до проведения и получения результатов крупных, грамотно спланированных РКИ триметазидина, с длительным периодом наблюдения больных ХСН, принимавших этот препарат) [28].

Результаты мета-анализа 16 РКИ, выполненного петербургскими авторами, выявили интересную закономерность, что транзиторная ишемическая атака (ТИА), предшествующая развитию мозгового инсульта, является благоприятным прогностическим фактором: наличие ТИА перед инсультом приводило к статистически значимому увеличению положительных исходов по сравнению с группой без ТИА, способствовало развитию менее тяжелых форм цереброваскулярных событий и лучшему восстановлению пациентов после инсульта. Это позволило авторам сделать вывод, что ТИА может рассматриваться как эквивалент ишемического прекондиционирования [29].

Мета-анализ данных пострегистрационного мониторинга применения йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита на эндемичных территориях России не включал, как таковой, систематический обзор. Статистическому анализу были подвергнуты данные официальной статистики Федеральных служб Роспотребнадзора и ФГУЗ Центров гигиены и эпидемиологии. Поэтому данная работа ско-

рее относится к разновидности эпидемиологического исследования, а не к мета-анализу [30].

Отдельно следует отметить систематический обзор, выполненный российскими авторами в строгом соответствии с методологией и включенный в базу систематических обзоров Кокрановской библиотеки. Обзор посвящен вопросу эффективности применения церебролизина у больных острым ишемическим инсультом. При поиске данных двумя независимыми экспертами было идентифицировано 23 РКИ, однако лишь одно испытание удовлетворяло всем критериям включения в обзор. Авторы делают вывод об отсутствии пользы от применения церебролизина при остром ишемическом инсульте [31].

Заключение

Использование систематических обзоров и мета-анализов высокого качества, составляющих основу аналитической базы доказательной медицины, является очень ценным инструментом при принятии решений как на уровне практикующего врача, так и на уровне организаторов здравоохранения и экспертов при подготовке рекомендаций и законодательных актов, касающихся применения наиболее эффективных и безопасных методов лечения, планирования будущих исследований, выработки общей, наиболее рациональной политики здравоохранения.

В настоящее время далеко не все вопросы современной медицины были обсуждены в систематических обзорах и оценены с помощью мета-анализов. Однако радует то, что их число постоянно растет, и «белых пятен» становится все меньше. Возможно, настанет время, когда результаты всех актуальных рандомизированных клинических исследований по всем дисциплинам и специальностям будут освещены в систематических обзорах, которые, в свою очередь, будут регулярно обновляться, а самое главное – эти данные станут неотъемлемой частью практической медицины, и больных будут лечить только доказанными эффективными методами – то, о чем когда-то мечтал Арчи Кокрейн.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Spiegel AS. Evidence-based medicine. Prospects for homotoxicology. Monograph. Moscow: Arnebia; 2004. In Russian (Шпигель А.С. Доказательная медицина. Перспективы для гомотоксикологии. Монография. Москва: Арнебия; 2004).
2. Greenhalgh T. How to Read a Paper: The Basics of Evidence-Based Medicine, 4th Edition. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2010.
3. Feigin VL. Fundamentals of the meta-analysis: theory and practice. International Journal of Medical Practice 1999; 7: 7-13. In Russian (Фейгин В.Л. Основы мета-анализа: теория и практика. Международный Журнал Медицинской Практики 1999; 7: 7-13).
4. Plavinsky SL meta-analysis Guide: a tutorial. St. Petersburg: SPbMAPO; 2001. In Russian (Плавинский С.Л. Руководство по мета-анализу: учебное пособие. СПб: СПбМАПО, 2001).
5. Oganov RG, ed. Basics of evidence-based medicine. Educational handbook. Moscow: Silitseya-Polygraph; 2010. In Russian (Оганов Р.Г., ред. Основы доказательной медицины. Учебно-методическое пособие. Москва: Силицея-Полиграф; 2010).
6. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J et al. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327(4): 248-54.
7. Bangalore S, Makani H, Radford M. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127(10): 939-53.
8. Whitehead A. Meta-analysis in controlled clinical trials. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2002.
9. Rebrova OY. Statistical analysis of medical data. The application package STATISTICA applications. Moscow: MediaSfera; 2006. In Russian (Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2006).
10. Nakao H, Inoue I. Meta-analysis of genetic association studies: methodologies, between-study heterogeneity and winner's curse. *J Hum Genet* 2009; 54: 615-23.
11. Chalmers I., Sackett D., Silagy C. The Cochrane Collaboration. In: Maynard A., Chalmers I., eds. Non-random reflections on health services research: on 25 anniversary of Archie Cochrane's Effectiveness and Efficiency. London: BMJ Books; 1997: 231-49.
12. Eysenck HJ. Meta-analysis and its problems. *BMJ* 1994, 309(6957): 789-92.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Open Med* 2009; 3(3): 123-30.
14. Moher D, Cook DJ., Eastwood S. et al. for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999; 354: 1896-900.
15. Verbitskaya EV A meta-analysis - the problem of the inclusion of Russian publications. Available at: <http://russia.cochrane.org/node/170>. Checked by 09.04.2016. In Russian (Вербицкая Е.В. Мета-анализ – проблема включения российских публикаций. Доступно на: <http://russia.cochrane.org/node/170>. Проверено 09.04.2016).
16. Beloborodov SM. A systematic review and meta-analysis. *Problemy reprodutsii* 2003; 4: 7-11. In Russian (Белобородов С.М. Систематический обзор и мета-анализ. Проблемы Репродукции 2003, 4: 7-11).
17. Bokeria LA, Bokeria OL, Glushko LA. Meta-analysis of modern clinical studies and long-term results of cardiac resynchronization therapy. *Annaly Aritmologii* 2012; 1: 44-55. In Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глушки Л.А. Мета-анализ современных клинических исследований и отдаленные результаты применения ресинхронизирующей терапии. Атталаи Аритмологии 2012; 1: 44-55).
18. Petrov VI, Shatalova OV, Gorbatenko VS, et al. The efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with venous thromboembolic complications. A meta-analysis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016; 12 (1): 31-9. In Russian (Петров В.И., Шаталова О.В., Горбатенко В.С. и др. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных венозными тромбоэмболическими осложнениями: мета-анализ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2016; 12(1): 31-9).
19. Fox BD, Kahn SR, Langleben D, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 345: e7498.
20. Hulle T, Kooiman J., Den Exter P.L. et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013; 12: 320-8.
21. Kakko S.K., Kirkilesis G.I., Tsolakis I.A. Editor's Choice - Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase III Trials. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2014; 48(5): 565-75.
22. Küsters La, Snel A., Kruij M.I.H.A. The efficacy and safety of non-vitamin K oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism. *Erasmus Journal of Medicine* 2015; 5(1): 34-8.
23. Cohen AT, Hamilton M., Mitchell SA et al. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Dec 30;10(12):e0144856.
24. HokusaI VTE Investigators, Buller HR, Decousus H, Grossi MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369(15):1406-15.
25. Sagitov RT, Glaser MG. The use of indapamide controlled release in patients with arterial hypertension: a meta-analysis and comparison of the results of the Russian and foreign public research. *Problemy Zhenskogo Zdorov'ya* 2009; 4 (4): 5-15. In Russian (Сагитов Р.Т., Глазер М.Г. Применение индапамида с контролируемым высвобождением у больных артериальной гипертензией: мета-анализ и сопоставление результатов российский и зарубежных открытых исследований. Проблемы Женского Здоровья 2009; 4(4): 5-15).
26. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011;97:278-86.
27. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:913-22.
28. Chrusciel P., Rysz J., Banach M. Defining the Role of Trimetazidine in the Treatment of Cardiovascular Disorders: Some Insights on Its Role in Heart Failure and Peripheral Artery Disease. *Drugs* 2014; 74(9): 971-80.
29. Verbitskaya EV, Melnikova EV, Ivanova GE. Meta-analysis of the literature: transient ischemic attack before the stroke - the clinical equivalent of ischemic preconditioning. *Vestnik Vosstanovitelnoy Meditsiny* 2014; 1: 44-9. In Russian (Вербицкая Е.В., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Мета-анализ литературы: транзиторная ишемическая атака перед инсультом – клинический эквивалент ишемического прокондиционирования. Вестник Восстановительной Медицины 2014, 1: 44-9).
30. Doroshenko AS, Kropotkina EA, Morozova KV, Fokin VA. Post-marketing monitoring data meta-analysis application Jodantipyrin for emergency prevention of tick-borne encephalitis endemic on Russian territory. *Terra medica. Infektsionnye zabolevaniya* 2013; 1: 27-9. In Russian (Дорошенко А.С., Кропоткина Е.А., Морозова К.В., Фокин В.А. Мета-анализ данных пострегистрационного мониторинга применения йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита на эндемичных территориях России. Terra medica. Инфекционные заболевания 2013; 1: 27-9).
31. Ziganshina LE, Abakumova TR. Cerebrolysin in the treatment of acute ischemic stroke. *Vestnik RAMN. Aktual'nye Voprosy Nevrologii i Psichiatrii* 2013; 1: 21-9. In Russian (Зиганшина Л.Е., Абакумова Т.Р. Церебролизин в лечении острого ишемического инсульта. Вестник РАМН. Актуальные Вопросы Неврологии и Психиатрии 2013; 1: 21-9).

Поступила: 04.04.2016

Принята в печать: 14.04.2016