

## Кокрейновская методология оценки эффективности лекарственных препаратов, отечественный вклад в работу международного Кокрейновского сотрудничества

Д.Л. Варганова<sup>1,2</sup>, Ч.С. Павлов<sup>1</sup>, А.А. Свистунов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», г. Ульяновск, Россия

### Аннотация

Современные подходы в медицине основаны на принципах научно обоснованных и взвешенных решений в век персонализированной медицины, основанной на доказательствах. Кокрейновскому сотрудничеству принадлежит ключевая роль в развитии доказательной медицины, разработке методологии написания мета-анализов для обобщения научных данных рандомизированных клинических исследований, отвечающих на вопрос безопасности и эффективности различных медицинских вмешательств. В статье дается краткая историческая справка об основных вехах развития методологии доказательной медицины, образовании Кокрейновского сотрудничества. Авторы расшифровывают понятия мета-анализа и систематического обзора, их виды, особенности методологии и современные требования к написанию мета-анализов и систематических обзоров. В статье даются представление об этапах написания мета-анализа: определение задачи, критериев включения и исключения, систематический поиск рандомизированных клинических исследований, методологическая оценка исследований, оценка риска ошибки; модели мета-анализов: фиксированных и случайных эффектов; определение гетерогенности, представление результатов мета-анализа, оценка уровня достоверности с использованием системы GRADE. Отдельно отражен отечественный опыт становления доказательной медицины в России, вклад в работу Кокрейновского международного сотрудничества: открытие первого филиала Североевропейского центра Кокрейновского сотрудничества в России в 1998 г., развитие образовательной деятельности, работа российского клона Гепатобилиарной группы Кокрейна и появление первых качественных мета-анализов, написанных российскими авторами, внедрение адаптированной системы и разработка национальной системы поддержки врачебных решений. Отражены политика внедрения доказательной медицины на уровне государства, нормативно-правовые акты, перспективы развития доказательной медицины в России.

**Ключевые слова:** мета-анализ, систематический обзор, доказательная медицина.

### Рубрики MeSH:

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

МЕТА-АНАЛИЗ

**Для цитирования:** Варганова Д.Л., Павлов Ч.С., Свистунов А.А. Кокрейновская методология оценки эффективности лекарственных препаратов: отечественный вклад в работу международного Кокрейновского сотрудничества. Сеченовский вестник. 2019; 10 (4): 31–39. DOI: 10.26442/22187332.2019.4.31-39

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Варганова Дарья Леонидовна**, младший научный сотрудник Центра доказательной медицины и технопарка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-гастроэнтеролог ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница».

**Адрес:** ул. Трубевская, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

**Тел.:** +7 (903) 339-19-77

**E-mail:** datich@ya.ru

**Статья поступила в редакцию:** 03.07.2019

**Статья принята к печати:** 01.11.2019

## Cochrane method for evaluating the efficacy of drugs, national contribution to international Cochrane collaboration

Daria L. Varganova<sup>1,2</sup>, Chavdar S. Pavlov<sup>1</sup>, Andrey A. Svistunov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Ulyanovsk State Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

### Abstract

Modern approaches in medicine are based on the principles of evidence-based and balanced decisions in the age of personalized evidence-based medicine. Cochrane collaboration plays an important role in the development of evidence-based medicine; its methodology of meta-analysis, summarizing the scientific evidence from randomized clinical trials (RCTs) to answer the clinical questions about safety and effectiveness of various medical interventions. The article provides a brief historical background on the main milestones in the development of the methodology of evidence-based medicine, on the formation of Cochrane collaboration. The authors explain the concept of meta-analysis and systematic review, their types, methodological features and current requirements. The article defines the sequence of writing a meta-analysis: determining a task, inclusion and exclusion criteria, systematic search for randomized clinical trials, methodological assessment of studies, error risk assessment, meta-analysis models: fixed and random effects; determination of heterogeneity, presentation of meta-analysis results, assessment of confidence level using the GRADE system. The domestic experience of establishing evidence-based medicine in Russia and the contribution to the Cochrane international collaboration are represented separately: the opening of the first branch of the North European Cochrane Cooperation Center in Russia in 1998, the development of educational activities, the work of the Russian clone of the Cochrane Hepatobiliary Group and the appearance of the first qualitative meta-analysis, written by Russian authors, the introduction of an adapted system and the development of a national system for supporting medical decisions. The policy of introducing evidence-based medicine at the state level, legal acts, and the prospects for the development of evidence-based medicine in Russia are reflected.

**Keywords:** meta-analysis, systematic review, evidence based medicine.

#### MeSH terms:

EVIDENCE-BASED MEDICINE

SYSTEMATIC REVIEW

META-ANALYSIS

**For citation:** Varganova D.L., Pavlov C.S., Svistunov A.A. Cochrane method for evaluating the efficacy of drugs, national contribution to international Cochrane collaboration. *Sechenov Medical Journal*. 2019; 10 (4): 31–39. DOI: 10.26442/22187332.2019.4.31-39

#### CONTACT INFORMATION:

**Daria L. Varganova**, MD, Junior Researcher, Center for Evidence Based Medicine, Technopark of Biomedicine Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); gastroenterologist, Ulyanovsk State Clinical Hospital.

**Address:** 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

**Tel.:** +7 (903) 339-19-77

**E-mail:** datich@ya.ru

**The article received:** 03.07.2019

**The article approved for publication:** 01.11.2019

#### Список сокращений

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

ОСДМ – Общество специалистов доказательной медицины

С середины XX в. отметилась тенденция быстрого роста числа новых публикаций и исследований, которые наряду с уже накопленными данными мировой литературы составили огромный объем информации, сложный для поиска эффективного метода диагностики, лечения, оценки безопасности той или иной медицинской технологии. С ростом числа исследований развивалась методология оценки их результатов, становился все более очевидным факт несостоятельности повествовательных обзоров для выявления и обобщения доказательств. Так в 1976 г. G. Glass (Джин Гласс), американский статистик, ввел понятие «мета-анализа как анализа анализов...статистический анализ большого объема результатов анализа отдельных исследований с целью интеграции результатов» [1].

В 1904 г. предпринята попытка первого мета-анализа в медицине: английский математик К. Pearson (Карл Пирсон) оценил эффективность использования вакцинации у солдат как средства профилактики тифа [2]. В 1926 г. появился метод объединения вероятностей из разных исследований, предложенный английским статистиком R. Fisher (Роналд Фишер) [3].

В 1979 г. A. Cochrane (Арчи Кокрейн), шотландский врач, признанный в последующем одним из основателей доказательной медицины, выступил с призывом необходимости организации разработки обновляемых систематических обзоров по узким специальностям, которые суммируют данные всех соответствующих рандомизированных клинических исследований (РКИ) [4]. Его идея вдохновила единомышленников, среди которых был I. Chalmers (Иан Чалмерс), британский клиницист, директор Национального отделения перинатальной эпидемиологии в Оксфорде, написавший революционную для своего времени книгу, объединившую результаты РКИ по перинатальным проблемам и давшую оценку проводимого лечения [5].

Позже, в 1992 г., в Оксфорде был образован Центр Кокрейна, который в 1993 г. преобразован в Кокрейновское сотрудничество, объединив 77 врачей-исследователей из 9 стран [4]. С развитием информационных технологий в 1996 г. появился электронный ресурс – электронная библиотека Кокрейна, которая в настоящее время является Кокрейновской базой данных систематических обзоров и позволяет врачам и пациентам, сотрудникам ведомств и ученым получить доступ к доказательной базе в области медицины.

В 2010 г. I. Chalmers, анализируя ситуацию в мире в целом, отметил, что ежедневно появляется до 45 клинических исследований и 11 систематических обзоров [6], при таком объеме информации современный научный мир должен придерживаться официальных протоколов для обеспечения воспроизводимости исследований и избегания риска систематической ошибки.

На сегодняшний день одной из общепринятых методологий написания систематических обзоров, «золотым стандартом», является методология Кокрейновской группы, которую использует большая часть авторов. Систематический обзор и мета-анализ – высшее звено в современной иерархической пирамиде доказательств [7], дающей возможность клиницисту принять научно обоснованное решение.

### **СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР, МЕТА-АНАЛИЗ, ЭТАПЫ**

Систематический обзор не является реферативным описательным обзором, он характеризуется четко сформулированными целями, определенными заранее критериями приемлемости, воспроизводимой методологией, всеобъемлющей систематизированной системой поиска, оценкой достоверности результатов РКИ, систематическим обобщенным представлением характеристик и результатов включенных исследований [8]. Многие систематические обзоры содержат мета-анализы, цель которых – количественно оценить исследуемый эффект, выявить различия в результатах исследований, объяснить причины статистической гетерогенности.

Мета-анализ может быть выполнен с использованием опубликованных обобщенных данных РКИ – агрегатный мета-анализ, либо с использованием индивидуальных данных пациентов, что не всегда возможно ввиду того, что электронный ресурс – «банк» первичных данных участников РКИ только начинает свою работу [9], а получить данные от авторов РКИ не всегда представляется возможным. При проведении мета-анализа, сравнивающего агрегатный мета-анализ и мета-анализ с использованием индивидуальных данных участников, авторы пришли к выводу, что во многих случаях результаты и выводы идентичны, но ввиду ресурсоемкого исследования индивидуальных данных участников следует определить потенциальные дополнительные преимущества проведения подобного рода исследования перед его выполнением [10].

Перед написанием систематического обзора определяется основной вопрос, его цель – она должна быть актуальной, четко сформулированной. Должны быть определены основные критерии приемлемости – критерии включения и исключения, характеризующие участников (заболевание, стадия, тяжесть, сопутствующие состояния и заболевания, пол, возраст участников), терапию (вид лекарственного препарата, его форма, способ введения, дозировка, длительность терапии), сравниваемый препарат (плацебо, контрольная группа), конечные точки (смертность, серьезные нежелательные явления, качество жизни и др.) и их количество, шкалы, используемые для измерения конечных точек.

Таблица 1. Источники поиска результатов исследований

Table 1. Sources for research results

Опубликованные исследования	Неопубликованные, планируемые, продолжающиеся исследования
Центральный регистр Кокрейна контролируемых клинических исследований CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	Крупнейшая база данных клинических исследований – ClinicalTrials.gov, находящаяся в ведении Национальной медицинской библиотеки США
Биомедицинская и фармакологическая библиографическая база данных опубликованной литературы EMBASE (Excerpta Medica dataBASE)	Регистр Европейского агентства лекарственных средств EMA (European Medicines Agency)
Расширенный индекс цитирования (база данных) SCIE (Science Citation Index Expanded), созданная Институтом научной информации	Международная платформа регистрации клинических исследований Всемирной организации здравоохранения ICTRP WHO (International Clinical Trial Registry Platform of the World Health Organization)
Система информации по наукам о здоровье Латинской Америки и Карибского бассейна LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Literature)	База данных управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA (The Food and Drug Administration)

Следующим этапом проводятся систематизированный поиск опубликованных результатов исследований в доступных онлайн-электронных базах данных, а также поиск неопубликованных, планируемых или продолжающихся РКИ во всех национальных регистрах клинических исследований, фармацевтических регистрах клинических исследований, материалах и тезисах конференций, на бумажных носителях (табл. 1).

Методологическая оценка проведения исследований, включенных в обзор, оценивается по следующим параметрам:

- маскирование распределения участников в группы исследования;
- заслепление;
- соответствующий порядок генерирования последовательности определения пациентов в группы сравнения;
- полнота представления данных;
- выборочное представление данных;
- наличие конфликта интереса;
- риск публикационного смещения.

Для всех параметров проводится оценка риска ошибки – низкий (высокое методологическое качество), неясный риск ошибки, высокий риск ошибки (низкое методологическое качество). После отбора РКИ несколькими авторами независимо друг от друга выполняется извлечение данных исследований согласно определенным ранее критериям приемлемости.

Одним из основных этапов является оценка гетерогенности, она может быть клинической (разные характеристики пациентов), методологической (разница в дизайне исследований), статистической – разница эффектов вмешательств ввиду клинической и методологической гетерогенности [8]. Статистическая гетерогенность оценивается с помощью критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех исследованиях и уровнем значимости 0,1 – для повышения статистической чувствительности теста [11]. Для оценки ге-

терогенности между исследованиями используется индекс гетерогенности  $I^2$ , для интерпретации которого приняты следующие значения [12]:

- 0–40% – может быть неважной;
- 30–60% – средняя гетерогенность;
- 50–90% – существенная гетерогенность;
- 75–100% – значительная гетерогенность.

Мета-анализ, согласно рекомендациям Кокрейна, проводится с использованием программного обеспечения Review Manager 5 [12, 13]. Анализ конечных точек (исходов) проводится в зависимости от вида данных: при анализе бинарных данных используются отношение рисков и отношение шансов, при анализе непрерывных данных применяется разность средних или стандартизованная разница средних с 95% доверительным интервалом.

Модель мета-анализа может быть выбрана с использованием случайных или фиксированных эффектов. Модель фиксированных эффектов предполагает, что дисперсия между исследованиями минимальна и обусловлена дисперсией внутри исследований (ввиду случайных отклонений результатов от единого истинного фиксированного значения эффекта), а вмешательство имеет одну и ту же эффективность. Модель случайного эффекта предполагает дисперсию внутри и между исследованиями (ввиду различий между изучаемыми выборками по характеристикам участников, вмешательствам и т.д., повлекшим разные значения эффекта), а также различный эффект вмешательства. Могут быть представлены результаты с использованием обеих моделей, но при статистических расхождениях чаще всего представляется более консервативный результат – тот, эффект которого ближе к нулевой гипотезе; если же результаты равны, то в качестве основного представляется результат с самым широким доверительным интервалом [14]. При отсутствии части данных для проведения анализа публикации предпринимается попытка их уточнения у автора РКИ, при безуспешности используется анализ по протоколу, а также проводится

анализ чувствительности основных параметров по нескольким сценариям — «лучше-хуже» или «хуже-лучше» [15].

Кроме того, достаточно часто используются метод кумулятивного анализа и один из его видов — последовательный экспертный анализ. Для снижения риска случайной ошибки определяется требуемый размер информации с поправкой на разнообразие (diversity-adjusted required information size — DARIS), т.е. число участников, необходимых в мета-анализе для обнаружения или опровержения определенного эффекта вмешательства [16–18].

Графически результаты изображаются с использованием «forest plot» («лесовидных графиков»), а также могут изображаться в виде таблиц, в текстовом варианте, где обязательно указываются вариант использованной модели, уровень гетерогенности с его интерпретацией. Затем проводятся оценка уровня достоверности доказательств по системе градации и оценки качества рекомендаций — GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [19].

Достоверность совокупности доказательств учитывает риск предвзятости в рамках исследования, косвенность доказательств (совокупность, вмешательство, контроль, исходы), необъяснимую несогласованность (разнородность) результатов (включая проблемы с анализом подгрупп); неточность результатов и риск публикационного смещения, которые могут снизить уровень достоверности. К факторам, которые могут повлиять на повышение уровня достоверности, что крайне редко применимо для РКИ, относят: большую величину эффекта, дозозависимость, влияние факторов, уменьшающих эффект [19]. Шкала GRADE имеет 4 уровня доказательств: высокий, средний, низкий и очень низкий. Результаты, полученные при оценке уровня доказательств, используются при дискуссии и формировании выводов.

При анализе систематического обзора рецензентами используется несколько инструментов, предложенных международными группами экспертов и адаптированными Кокрейновским сотрудничеством. Так, в частности, применяются: рекомендации «Предпочтительные компоненты процесса подготовки систематических обзоров и мета-анализов» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Guidelines — PRISMA), состоящие из ряда вопросов, которые авторы заполняют для повышения качества представления информации об использованных методах и полученных результатах; а также «Инструмент оценки систематических обзоров» (A Measurement Tool to Assess Reviews — AMSTAR) — измерительный инструмент для оценки систематических обзоров [20, 21]. После оценки систематического обзора и мета-анализа при высоком методологическом качестве исследований, низким

уровне ошибки и отсутствии или низкой гетерогенности результатов выводы такого исследования будут надежными и могут быть использованы как руководство при принятии клинического решения.

## РОССИЙСКИЙ ОПЫТ

Доказательная медицина активно развивается в Российской Федерации, Российский филиал Североевропейского центра Кокрейновского сотрудничества открыт в нашей стране в 1998 г. при содействии директора Североевропейского центра Питера Готче. Руководителем Российского отделения с 1998 по 2012 г. был профессор В.В. Власов, который одним из первых в России поднял проблему доказательной медицины [22].

В 2003 г. В.В. Власов организовал межрегиональную общественную организацию «Общество специалистов доказательной медицины» (ОСДМ), которая осуществляет свою деятельность в области доказательной медицины в субъектах РФ. В настоящее время ОСДМ проводит образовательную деятельность, статистический анализ данных, критическую оценку научных публикаций, продвижение научных достижений в медицинскую практику, экспертизу методологического качества научных публикаций, стандартов медицинской помощи.

В августе 2015 г. создан филиал Североевропейского центра Кокрейновского сотрудничества в Республике Татарстан — Кокрейн Россия на базе Казанского (Приволжского) федерального университета (КФУ) под руководством профессора Л.Е. Зиганшиной, возглавляющей центр в настоящее время. Ежегодно в центре проводятся симпозиумы и обучающие Кокрейн-семинары с привлечением лидеров Кокрейновского сообщества из других стран. В последние годы стало активно развиваться направление переводов систематических обзоров библиотеки Кокрейна, в котором участвуют не только сотрудники вузов, но и доктора, студенты.

Во многих ведущих медицинских вузах вводятся в обязательную программу изучения и внедряются в клиническую практику основы доказательной медицины: в Московском государственном медико-стоматологическом университете им. А.И. Евдокимова, Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии, Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова, Новосибирском государственном медицинском университете, КФУ, Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

В 2017 г. сотрудниками Сеченовского Университета адаптирована для России электронная система поддержки принятия врачебных решений ЕВМГ (Evidence-Based Medicine Guidelines), созданная финским медицинским научным обществом «DUODECIM» в соответствии с принципами дока-

**Таблица 2. Список публикаций российских авторов в Кокрейновской базе данных систематических обзоров**  
**Table 2. List of publications by Russian authors in Cochrane Database of Systematic Reviews**

Название	Автор, год публикации	Данные публикации, DOI
Спелеотерапия при астме (СО)	Г. Файнбург, 2001	10.1002/14651858.CD001741
Циклоспорин А для индукции ремиссии при тяжелом язвенном колите (СО)	Е. Рягушевская, 2005	10.1002/14651858.CD004277.pub2
Низкочастотный лазер в лечении туберкулеза (СО)	В.В. Власов, А.Г. Резе, 2006	10.1002/14651858.CD003490.pub2
Фторхинолоны для лечения неосложненного острого цистита у женщин (СО)	В.В. Рафальский, И.В. Андреева, Е.Л. Рябкова, 2006	10.1002/14651858.CD003597.pub2
Фторхинолоны для лечения туберкулеза (СО, О)	Л.Е. Зиганшина, А.Ф. Титаренко, 2013	10.1002/14651858.CD004795.pub4
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в терапии после инсульта (СО)	М.А. Кутулбаев, 2012	10.1002/14651858.CD009286.pub2
Терапия при постинсультной астении (СО)	М.А. Кутулбаев, 2015	10.1002/14651858.CD007030.pub3
Транзиентная эластография для диагностики стадий фиброза и цирроза печени у лиц с алкогольной болезнью печени (СО)	Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин, 2015	10.1002/14651858.CD010542.pub2
S-аденозил-L-метионин в лечении алкогольной болезни печени (П)	Ч.С. Павлов, И. Тихонов, 2015	10.1002/14651858.CD011949
Фибротест, транзиентная эластография и комбинация методов в диагностике тяжелого фиброза и цирроза печени у взрослых лиц с гепатитом С (П)	Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин, 2016	10.1002/14651858.CD012291
Ультразвук в диагностике алкогольного цирроза у лиц с алкогольной болезнью печени (СО)	Ч.С. Павлов, М. Семенистая, Е. Люсина, В.Т. Ивашкин, 2016	10.1002/14651858.CD011602.pub2
Арбидол в профилактике и лечении гриппа у взрослых и детей (П)	И. Телегина, В.В. Власов, 2017	10.1002/14651858.CD011489.pub2
Церебролизин при остром ишемическом инсульте (СО, О)	Л.Е. Зиганшина, Т. Абакумова, 2017	10.1002/14651858.CD007026.pub5
Монотерапия габапентином при эпилепсии (П)	Л.Е. Зиганшина, Р. Гамирова, Т. Абакумова, 2017	10.1002/14651858.CD012710.37
Ингибиторы обратного захвата норадреналина при дефиците внимания у взрослых с синдромом дефицита внимания (П)	Л.Е. Зиганшина, Е.В. Юдина, 2018	10.1002/14651858.CD013044
Глюкокортикостероиды в лечении алкогольного гепатита (СО, О)	Ч.С. Павлов, Д.Л. Варганова, 2019	10.1002/14651858.CD001511.pub4
Эссенциальные фосфолипиды в лечении неалкогольной жировой болезни печени (П)	Д.Л. Варганова, Ч.С. Павлов, 2019	10.1002/14651858.CD013301

Примечание. П – протокол, СО – систематический обзор, О – обновление систематического обзора.

Notes. P – protocol, SR – systematic review, U – updated review.

зательной медицины и получившая в России свое название – «АЛГОМ» [23, 24]. Задачи «АЛГОМ»: рациональное использование бюджетных средств на здравоохранение, повышение эффективности и качества здравоохранения, стандартизация терапии.

В 2018 г. на базе Сеченовского Университета открыт Центр доказательной медицины, основанный на принципах Кокрейна и возглавленный профессором Ч.С. Павловым. Центр осуществляет научную работу по проведению доказательных исследований и написанию клинических рекомендаций для врачей и пациентов, написанию и публикации доказательных резюме, систематических обзоров и мета-анализов на актуальные для здравоохранения РФ темы; образовательную деятельность: подготовку учебных программ, проведение курсов и семинаров по изучению методов доказательной медицины с привлечением лидеров Кокрейновского сообщества, создание программ дистанционного обучения; экспертную оценку клинических рекомендаций на соответствие принципам доказатель-

ной медицины совместно с советами Минздрава России, разработку методик анализа клинических рекомендаций; привлечение пациентов, специалистов, влияющих на политику в области здравоохранения, к определению приоритетов, разработке, внедрению и распространению результатов исследований.

На базе центра функционирует российский клон Кокрейновской гепатобилиарной группы (Cochrane Hepato-Biliary Group – CHBG), центр взаимодействует с международной организацией Кокрейна, Европейской ассоциацией по изучению печени (The European Association for the Study of the Liver – EASL), Европейским союзом медицинских специалистов (European Union of Medical Specialists – EUMS), университетскими центрами доказательной медицины и независимыми коллаборациями. В настоящее время разрабатывается национальный информационный ресурс «Врачебные решения для специалистов – Сеченовский Университет» («SechenovDataMed»).

В отечественной литературе не так много оригинальных качественных российских мета-анализов, проведенных в соответствии с методологией Кокрейна, согласно которой проведен полный литературный поиск с описанием, представлены данные мета-анализа, оценка риска ошибки и публикационного смещения [25, 26]. Мета-анализы российских авторов в настоящее время опубликованы в Кокрейновской библиотеке (табл. 2), большая часть из них — вклад российского клона Кокрейновской гепатобилиарной группы и Кокрейн Россия при КФУ.

Несмотря на то, что доступ к Кокрейновской библиотеке и личный доступ в сервисе Archie сегодня имеют 789 наших соотечественников, из них активными авторами являются не более 20 человек из разных городов России: Москвы, Ульяновска, Казани, Смоленска, Екатеринбургa, Уфы, Перми, Новосибирска, Санкт-Петербурга.

Политика внедрения доказательной медицины идет на государственном уровне: в нашей стране существуют нормативно-правовые акты, согласно которым лекарственные препараты подаются в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов после комплексной оценки эффективности и безопасности согласно постановлению Правительства РФ от 2014 г. [27]. Свою работу активно ведет Центр экспертизы и контроля качества при Минздраве России, разрабатывающий методо-

логию клинических рекомендаций, которые будут базироваться на систематических обзорах и мета-анализах как высшей ступени иерархии доказательств [28].

Государственная политика создает предпосылки для роста числа отечественных качественных мета-анализов, дальнейшего развития доказательной медицины в России.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время мы живем в эпоху систематизации накопленных знаний, совершенствования методологии, развивавшейся на протяжении столетия. Принципы, положенные в основу Кокрейновского сотрудничества, дали мощный толчок к развитию доказательной медицины во всем мире. Признание доказательной медицины, активное использование ее достижений в развивающейся персонализированной медицине, наблюдаемые в России, дают возможность повысить качество оказываемой медицинской помощи, тем самым улучшить демографические показатели и повысить качество жизни.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Education Res* 1976; 5: 3–8. DOI: 10.2307/1174772
2. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *BMJ* 1922; 2: 1243–6. PMID: 20761760
3. Fisher RA. Statistical methods for research workers. Oliver and Boyd, 1925.
4. Chalmers I. The Cochrane Collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Ann New York Acad Sci* 1993; 703: 156–65. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb26345.x
5. Chalmers I, Enkin M, Keirse M. Effective care in pregnancy and childbirth: pregnancy. Oxford University Press, 1989. DOI: 10.1002/sim.4780110118
6. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLOS Med* 2010; 7 (9): e1000326. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000326
7. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med* 2016; 21 (4): 125–7. DOI: 10.1136/ebmed-2016-110401
8. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. <https://training.cochrane.org/handbook/current>
9. Transparency and registration in clinical research in the nordic countries by the nordic trial alliance working group on transparency and registration. Nordforsk, 2015. [https://nta.nordforsk.org/projects/nta\\_transparency\\_report.pdf](https://nta.nordforsk.org/projects/nta_transparency_report.pdf)
10. Smith TC, Marcucci M, Nolan SJ et al. Individual participant data meta analyses compared with meta analyses based on aggregate data. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 9: MR000007. DOI: 10.1002/14651858.MR000007.pub3
1. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Education Res* 1976; 5: 3–8. DOI: 10.2307/1174772
2. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *BMJ* 1922; 2: 1243–6. PMID: 20761760
3. Fisher RA. Statistical methods for research workers. Oliver and Boyd, 1925.
4. Chalmers I. The Cochrane Collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Ann New York Acad Sci* 1993; 703: 156–65. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb26345.x
5. Chalmers I, Enkin M, Keirse M. Effective care in pregnancy and childbirth: pregnancy. Oxford University Press, 1989. DOI: 10.1002/sim.4780110118
6. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLOS Med* 2010; 7 (9): e1000326. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000326
7. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med* 2016; 21 (4): 125–7. DOI: 10.1136/ebmed-2016-110401
8. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. <https://training.cochrane.org/handbook/current>
9. Transparency and registration in clinical research in the nordic countries by the nordic trial alliance working group on transparency and registration. Nordforsk, 2015. [https://nta.nordforsk.org/projects/nta\\_transparency\\_report.pdf](https://nta.nordforsk.org/projects/nta_transparency_report.pdf)
10. Smith TC, Marcucci M, Nolan SJ et al. Individual participant data meta analyses compared with meta analyses based on aggregate data. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 9: MR000007. DOI: 10.1002/14651858.MR000007.pub3

11. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21 (11): 1539–58. DOI: 10.1002/sim.1186
12. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. [https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_9/9\\_analysing\\_data\\_and\\_undertaking\\_meta\\_analyses.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_analysing_data_and_undertaking_meta_analyses.htm)
13. Review Manager 5 (RevMan 5) [Software]. Version 5.3. Copenhagen: Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5/revman-5-download/installation>
14. Jakobsen J, Wetterslev J, Winkel P et al. Thresholds for statistical and clinical significance in systematic reviews with meta-analytic methods. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 120. DOI: 10.1186/1471-2288-14-120
15. Gamble C, Hollis S. Uncertainty method improved on best-worst case analysis in a binary meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2005; 58 (6): 579–88. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.09.013
16. Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. Trial Sequential Analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol* 2008; 61 (8): 763–9. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2007.10.007
17. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Estimating required information size by quantifying diversity in a random-effects meta-analysis. *BMC Med Res Methodol* 2009; 30 (9): 86. DOI: 10.1186/1471-2288-9-86
18. Thorlund K, Anema A, Mills E. Interpreting meta-analysis according to the adequacy of sample size. An example using isoniazid chemoprophylaxis for tuberculosis in purified protein derivative negative HIV-infected individuals. *Clin Epidemiol* 2010; 2: 57–66. DOI: 10.2147/clep.s9242
19. GRADE Handbook. Hamilton (ON): McMaster University (developed by Evidence Prime), 2015. <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010; 8 (5): 336–41. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1–34. DOI: 10.1136/bmj.b2700
22. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001.
23. DUODECIM. Evidence-based medicine guidelines. <https://www.duodecim.fi/english/products/ebmg/>
24. АЛГОМ. Система поддержки врачебных решений. <https://algom.ru/>
25. Зиганшина Л.Е., Абакумова Т.Р. Церебролизин в лечении острого ишемического инсульта. *Вестник Российской академии медицинских наук. ПедиатрЪ*. 2013; 68 (1): 21–9. DOI: 10.15690/vramn.v68i1.533
26. Павлов Ч.С., Варганова Д.Л., Семенистая М.Ч. и др. Урсодезоксихолевая кислота: эффективность и безопасность в лечении неалкогольной жировой болезни печени (мета-анализ). *Вестник Российской академии медицинских наук. ПедиатрЪ*. 2018; 73 (5): 294–305. DOI: 10.15690/vramn975
11. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21 (11): 1539–58. DOI: 10.1002/sim.1186
12. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. [https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_9/9\\_analysing\\_data\\_and\\_undertaking\\_meta\\_analyses.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_analysing_data_and_undertaking_meta_analyses.htm)
13. Review Manager 5 (RevMan 5) [Software]. Version 5.3. Copenhagen: Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5/revman-5-download/installation>
14. Jakobsen J, Wetterslev J, Winkel P et al. Thresholds for statistical and clinical significance in systematic reviews with meta-analytic methods. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 120. DOI: 10.1186/1471-2288-14-120
15. Gamble C, Hollis S. Uncertainty method improved on best-worst case analysis in a binary meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2005; 58 (6): 579–88. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.09.013
16. Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. Trial Sequential Analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol* 2008; 61 (8): 763–9. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2007.10.007
17. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Estimating required information size by quantifying diversity in a random-effects meta-analysis. *BMC Med Res Methodol* 2009; 30 (9): 86. DOI: 10.1186/1471-2288-9-86
18. Thorlund K, Anema A, Mills E. Interpreting meta-analysis according to the adequacy of sample size. An example using isoniazid chemoprophylaxis for tuberculosis in purified protein derivative negative HIV-infected individuals. *Clin Epidemiol* 2010; 2: 57–66. DOI: 10.2147/clep.s9242
19. GRADE Handbook. Hamilton (ON): McMaster University (developed by Evidence Prime), 2015. <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010; 8 (5): 336–41. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1–34. DOI: 10.1136/bmj.b2700
22. Власов В.В. Введение в доказательную медицину / An introduction to evidence-based medicine. Moscow: Media Sfera publishing house, 2001. [in Russian]
23. DUODECIM. Evidence-based medicine guidelines. <https://www.duodecim.fi/english/products/ebmg/>
24. АЛГОМ. Система поддержки врачебных решений / ALGOM. Support system for medical decisions. <https://algom.ru/> [in Russian]
25. Ziganshina L.E., Abakumova T.R. Terebrolizin v lechenii ostrogo ishemicheskogo insul'ta. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk / Cerebrolysin for acute ischemic stroke. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. Pediatr.* 2013; 68 (1): 21–9. DOI: 10.15690/vramn.v68i1.533 [in Russian]
26. Pavlov Ch.S., Varganova D.L., Semenistaya M.Ch. et al. Ursodezoksikholevaia kislota: effektivnost' i bezopasnost' v lechenii nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni (meta-analiz). *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. / Ursodeoxycholic Acid: Efficacy and Safety in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (Meta-Analysis). Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. Pediatr.* 2018; 73 (5): 294–305. DOI: 10.15690/vramn975 [in Russian]



27. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», 2014. <http://static.government.ru/media/files/myBXVUxYbiU.pdf>
28. Методические рекомендации по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендации. [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/05/MR-po-shkalam\\_v1.pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/05/MR-po-shkalam_v1.pdf)
27. Postanovleniye Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 N 871 "Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechney lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimyykh dlya okazaniya meditsinskoy pomoshchi" / Decree of the Government of the Russian Federation of 08.28.2014 N 871 "On approval of the Rules for the formation of lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs required for the provision of medical care", 2014. <http://static.government.ru/media/files/myBXVUxYbiU.pdf>. [in Russian]
28. Metodicheskiye rekomendatsii po otsenke dostovernosti dokazatel'stv i ubeditel'nosti rekomendatsii / Guidelines for assessing the reliability of evidence and the credibility of recommendations. [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/05/MR-po-shkalam\\_v1.pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/05/MR-po-shkalam_v1.pdf) [in Russian]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Варганова Дарья Леонидовна**, младший научный сотрудник Центра доказательной медицины и технопарка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», врач-гастроэнтеролог ГУЗ «Ульяновская ОКБ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5745-7605>

**Павлов Чавдар Савов**, д-р мед. наук, профессор, директор Центра доказательной медицины технопарка биомедицины, зав. кафедрой терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

**Свистунов Андрей Алексеевич**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, первый проректор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1592-5703>

**Daria L. Varganova**, MD, Junior Researcher, Center for Evidence Based Medicine, Technopark of Biomedicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); gastroenterologist, Ulyanovsk State Clinical Hospital. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5745-7605>

**Chavdar S. Pavlov**, MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Center for Evidence Based Medicine, Technopark of Biomedicine, Head of Internal Diseases Department, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

**Andrey A. Svistunov**, MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1592-5703>