Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Драпкина О. М.
ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

В статье описываются основные правила проведения наблюдательных исследований, в частности, регистров. Обсуждаются принципы оценки качества этих исследований и его влияния на полученные результаты. Сравнивается возможность оценки лечебного эффекта и побочных действий в рандомизированных контролируемых исследованиях и в наблюдательных исследованиях. Приводятся примеры сопоставления различной эффективности действия одного и того же препарата, выявленной в рандомизированных контролируемых исследованиях и в наблюдательных исследованиях.

Ключевые слова: наблюдательные исследования, регистры, оценка качества, рандомизированные контролируемые исследования, оценка действия лечебных вмешательств.

Отношения и деятельность: нет.

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 27/01-2021
Рецензия получена 08/02-2021
Принята к публикации 11/02-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Драпкина О. М. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(2):2786. doi:10.15829/1728-8800-2021-2786

Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine

Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The article describes the basic rules for conducting observational studies, in particular, registers. The principles of the assessment of its quality and impact on the results are discussed. The potential for evaluating therapeutic effect and side effects in randomized controlled trials (RCTs) and observational studies is compared. Effects of one drug identified in RCTs and observational studies are compared.

Keywords: observational studies, registers, quality assessment, randomized controlled trials, assessment of therapeutic effect.

Relationships and Activities: none.

Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Kutishenko N. P.* ORCID: 0000-0001-6395-2584, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
nkutishenko@gmail.com

Received: 27/01-2021
Revision Received: 08/02-2021
Accepted: 11/02-2021

For citation: Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Drapkina O. M. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2786. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2786

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КР — клинические рекомендации, НЯ — нежелательное явление, ОИМ — острый инфаркт миокарда, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, НИКЕЯ — наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким сердечно-сосудистым риском, РЕГИОН-М — РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (Москва), β-АБ — бета-адреноблокаторы, COVID-19 — CoronaVIrus Disease 2019, IONA — the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial.

С появлением доказательной медицины утвердилось мнение, что рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) являются "золотым стандартом" доказательства, в т.ч. при разработке клинических рекомендаций (КР) [1, 2]. Однако в силу целого ряда причин результаты РКИ не могут дать полные ответы на все актуальные для современной медицины вопросы. Вот почему

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: nkutishenko@gmail.com
Тел.: +7 (916) 555-62-74
[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Кутишенко Н. П.* — д.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

достаточно часто при создании КР приходится прибегать к результатам нерандомизированных проспективных исследований, наблюдательных исследований, в частности, регистров, а иногда и к так называемому консенсусу экспертов [3]. Цель этой публикации — кратко охарактеризовать значимость наблюдательных исследований в целом и медицинских регистров в частности, оценить их роль в современной доказательной медицине.

Что называется регистром?

Медицинские регистры (в дальнейшем "регистры"), как известно, являются видом наблюдательного исследования. До сих пор не существует четкого определения, что такое регистр. В самом общем виде под регистром понимают наблюдательное исследование, имеющее заранее оговоренную цель, в котором используются единообразные методы сбора научных данных [4, 5]. Последнее обстоятельство отличает регистр от базы данных, не имеющей какой-то конкретной цели, и которая является простым накоплением клинических данных [6].

Основные принципы организации регистров

Основные правила проведения регистров были рассмотрены ранее [7]. Эти правила нередко нарушаются: многие исследования, заявленные как регистры, в строгом смысле таковыми не являются [8]. В первую очередь это касается способов включения больных: классический регистр подразумевает сплошное включение за строго определенный срок всех больных в соответствии с целью регистра. Очень часто регистры подменяют базами данных, которые, как отмечалось выше, не имеют заранее оговоренной цели, поэтому анализ таких баз данных чреват серьезными ошибками [5, 6].

Виды регистров

Регистры, как и наблюдательные исследования, могут быть одномоментными, ретроспективными и проспективными [5, 7].

В ретроспективных регистрах источником данных является медицинская документация (истории болезни, амбулаторные карты), заполненная в прошлом. Соответственно, исследователям доступен только тот объем информации, который был внесен в эти медицинские документы. Поэтому им придется мириться с тем, что часть данных была внесена ошибочно или вообще не была внесена. Именно поэтому в ретроспективных регистрах высока вероятность получить ошибочные результаты при статистической обработке собранных данных [7]. Эта проблема особенно актуальна при анализе лекарственной терапии, предшествующей референсному заболеванию, данные о которой нередко либо отсутствуют, либо являются неполными. Кроме того, ретроспективные регистры не дают возможности оценить причинно-следственную связь между изучаемыми показателями. Единственным преимуществом ретроспективных регистров является возможность относительно быстро получить и проанализировать информацию, что иногда имеет важное практическое значение.

Проспективные регистры, с одной стороны, имеют несомненные преимущества перед ретроспективными, т.к. позволяют собирать информацию непосредственно в момент обследования больных, а не пользоваться медицинской документацией, которая нередко содержит неполные, ошибочные данные или вообще не содержит интересующих исследователя данных. В последнем случае говорят о "пропущенных данных" (missing data) [9, 10]. Например, в ретроспективной части регистра ПРОФИЛЬ-ИМ (Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда) отсутствовала информация о наличии дислипидемии в анамнезе почти у половины больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) [11]. Если доля пропущенных данных велика, анализ материала может привести к искаженным результатам [8].

Разнородная информация, встречающаяся при анализе медицинской документации (в первую очередь это касается ретроспективных регистров), требует обязательной разработки единых алгоритмов оценки имеющегося материала, хотя такой алгоритм также может стать источником ошибок. Например, при анализе историй болезни больных острым инсультом в регистре РЕГИОН-М (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения, Москва) у некоторых больных в диагнозе не упоминался сахарный диабет, а в назначениях, в т.ч. и при выписке из стационара, присутствовали сахароснижающие препараты [12, 13]. Понятно, что алгоритм установки реального диагноза в таких случаях должен быть единым. В регистре РЕГИОН-М было принято решение, что у больных, имеющих в назначениях сахароснижающие препараты, должен фиксироваться диагноз сахарного диабета, несмотря на его отсутствие в официальном диагнозе. Безусловно, это привело к расхождению данных регистра и госпитальной статистики.

Следует помнить, что только проспективные регистры позволяют оценить причинно-следственную связь между теми или иными характеристиками включенных в исследование больных и исходами болезни [14, 15]. При этом нельзя не отметить, что попытки оценить причинно-следственные связи в ретроспективных регистрах встречаются постоянно [16].

Недостатком проспективных регистров является их высокая стоимость и длительный пе-

риод времени, необходимый для получения отдаленных результатов. Определенным выходом в данной ситуации могут быть так называемые ретро-проспективные регистры. Этот тип исследований возможен лишь при тех заболеваниях, которые отличаются острым началом и специфической, достаточно выраженной клинической картиной (например, ОИМ или инсульт), что обеспечивает почти 100%-ную обращаемость и позволяет регистрировать почти все случаи болезни. Типичным примером ретро-проспективного регистра является регистр ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших ОИМ) [17].

Качество регистров

Одним из важнейших условий того, что наблюдательное исследование сможет предоставить важную информацию для клинической практики, является типичность или соответствие реальной клинической практике включаемых в регистр больных [5]. Эта задача в основном решается путем последовательного включения за определенный промежуток времени всех без исключения больных, отвечающих цели и задачам регистра. Такой принцип обеспечивает максимальное соответствие результатов, полученных в регистрах, с реальной клинической практикой. Более того, в регистры могут быть включены пациенты, которые по разным причинам не включались в РКИ, поэтому данные РКИ для таких пациентов отсутствуют (на Западе принят термин “real-world patients”) [5].

Качество регистров напрямую зависит от качества сбора данных или первичного материала. Если в ретроспективных регистрах повлиять на это (как было указано ранее) практически невозможно, то в проспективных регистрах улучшение качества достигается созданием дополнительных возможностей получения информации, предусмотренных протоколом исследования.

Так, в госпитальном регистре больных COVID-19 (CoronaVIrus Disease 2019) ТАРГЕТ-ВИП (Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией) протокол был разработан таким образом, что недостаток информации в историях болезни, в частности по факторам риска, имеющимся соматическим заболеваниям, медикаментозной терапии перед поступлением в стационар, восполнялся прямым опросом больных в стационаре по специально созданной анкете [18]. В дальнейшем это существенно повысило информативность этого регистра, позволило учесть некоторые ошибки при заполнении истории болезни, уточнить ряд данных, отсутствовавших в первичной документации.

Регистры и базы данных

Бурно прогрессирующее в последнее время создание огромных баз данных (big data) дало повод некоторым исследователям считать их альтернативой не только регистрам, но и РКИ. Создаются специальные статистические приемы, позволяющие имитировать РКИ внутри таких баз данных, проводить “псевдорандомизацию” и т.д. Как уже отмечалось выше, регистр принципиально отличается от базы данных. Являясь видом клинического исследования, регистр, в отличие от базы данных, имеет определенные цели, задачи, выполняется в соответствии с ранее разработанным протоколом исследования. Более того, протоколы и материалы для пациентов в наблюдательных исследованиях должны подаваться на рассмотрение и утверждение этическими комитетами [5].

Регистры и РКИ

Регистры и РКИ имеют совершенно различные цели. Регистры, как и базы данных, в принципе не предназначены для оценки эффективности различных лечебных вмешательств, поскольку, в отличие от РКИ, подвержены влиянию так называемых “вмешивающихся” (confounding) факторов, которые не позволяют вычленить непосредственный эффект вмешательства [1]. Тем не менее, в медицине нередко возникают ситуации, когда приходится обращаться к наблюдательным исследованиям, регистрам в частности, для оценки эффективности лечебных вмешательств. Таких ситуаций может быть несколько.

Во-первых, это ситуации, когда данные РКИ об эффективности того или иного вмешательства отсутствуют полностью. Чаще всего это встречается при внезапном возникновении новых заболеваний, как правило, инфекционных. Классическим примером является пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В начале пандемии не существовало ни одного РКИ, подтверждающего эффективность какого-либо препарата при этом заболевании. При создании временных КР приходилось ориентироваться на данные исследований *in vitro*, клинический опыт, результаты наблюдательных исследований, а также соглашения экспертов. Сейчас хорошо известно, что многие сделанные таким образом выводы оказались ошибочными. В первую очередь, это касалось многих антивирусных препаратов, в т.ч. гидроксихлорохина. Проведенные впоследствии РКИ выявили положительное влияние некоторых препаратов на течение заболевания, но радикального средства для лечения коронавирусной инфекции пока не найдено.

Реже подобные ситуации встречаются и при хорошо известных заболеваниях. Например, до сих пор не знаем, какой из нескольких имеющихся в распоряжении клинициста пероральных антикоагулянтов более эффективен и безопасен для про-

филактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, т.к. РКИ по прямому сравнению этих препаратов не было, более того, они вряд ли будут проведены в будущем.

Тем не менее, следует признать, что в отсутствие РКИ для решения вопроса о возможности применения того или иного препарата при конкретном заболевании мы вынуждены обращаться к исследованиям более низких уровней доказательности, из которых, в первую очередь, надо назвать качественно выполненные регистры.

Во-вторых, существуют ситуации, когда РКИ в принципе не может быть проведено по этическим соображениям. Примером являются беременные женщины, у которых проведение РКИ запрещено. Поэтому до сих пор неизвестно, каким антигипертензивным препаратом лучше всего лечить артериальную гипертонию при беременности (если в этом есть необходимость). КР, решая этот вопрос, опираются на данные либо очень старых РКИ, либо на данные наблюдательных исследований [19].

В-третьих, нередко в медицине встречаются ситуации, когда результаты РКИ, даже достаточно убедительные, устаревают. Примером является способность β-адреноблокаторов (β-АБ) улучшать прогноз жизни больных, перенесших ОИМ. Классические РКИ, доказавшие эту способность β-АБ, были выполнены в так называемую “дореперфузионную эпоху”, когда не проводилась ангиопластика при ОИМ, а также отсутствовали широко применяющиеся сейчас препараты — статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и некоторые другие. Поэтому остается неизвестным, будут ли β-АБ действовать также, как они действовали в давно проведенных РКИ, в условиях сильно отличающейся базовой терапии. Тем не менее, современные КР продолжают включать β-АБ практически на тех же основаниях, что и несколько десятилетий назад.

Вполне понятно, что неоднократно предпринимались попытки оценить эффективность β-АБ в современных условиях, используя для этого проспективные регистры. Так, например, в рамках регистра ОИМ FAST-MI (French registry on acute ST-elevation and non ST-elevation myocardial infarction 2010) были выделены группы больных, получавшие и не получавшие β-АБ. С помощью специального метода статистического анализа (методика “propensity score”) были выделены две одинаковые подгруппы, отличавшиеся только фактом приема или неприема β-АБ. Анализ показал, что при отдаленном наблюдении влияние β-АБ на вероятность возникновения осложнений сохранялось только в течение 1 года [20]. Авторы сделали вывод, что через 1 год после ОИМ β-АБ могут быть отменены. Трудно сказать, однако, можно ли с помощью данного исследования рекомендовать изменить реальную практику назначения β-АБ, пусть даже и доказанную много лет назад.

Недавно в рамках известного Датского регистра был проведен анализ влияния β-АБ на вероятность смерти от сердечно-сосудистых причин и частоту несмертельных сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших ОИМ и не имеющих сердечной недостаточности. Этот анализ вообще не показал положительного влияния β-АБ на вероятность сердечно-сосудистых осложнений в сроки от 3 мес. до 3 лет после ОИМ [21]. Естественно, после получения таких результатов возникает вопрос, следует ли изменять действующие КР в отношении применения β-АБ у таких больных? Четкого ответа на этот вопрос нет: с одной стороны, если данные наблюдательного исследования не подтверждают результатов РКИ, ориентируются на последнее как на исследование с более высоким уровнем доказательства. С другой стороны, отмеченные выше ограничения РКИ с β-АБ не могут не приниматься во внимание.

Оценка реальной эффективности лечения

Хорошо известно, что РКИ демонстрируют эффективность лечебного вмешательства в идеальных условиях, когда эффект объективно оценивается, тщательно титруются дозы препарата, контролируется приверженность пациента к его приему. В условиях реальной клинической практики ситуация может существенно отличаться от той, что имеет место в РКИ. Вот почему в западной литературе в последнее время используются два термина — “efficacy” (эффект, продемонстрированный в РКИ) и “effectiveness” (эффект, демонстрирующийся в реальных условиях). Однако не совсем понятно, с помощью каких видов исследований можно оценивать “effectiveness”. Современные КР не дают четкого ответа на этот вопрос [15]. По-видимому, именно наблюдательные исследования, и в первую очередь регистры, лучше всего подходят для этой цели. Следует отметить, однако, что, в отличие от РКИ, до сих пор не существует какого-либо стандарта на проведение исследований такого рода. Видимо, по этой причине наблюдательные исследования нередко демонстрируют не заниженный, а завышенный эффект препарата в сравнении с РКИ.

Так, в РКИ IONA (the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial) [22] было показано, что добавление никорандила к стандартной терапии больных стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС) достоверно уменьшало вероятность развития комбинированной первичной конечной точки — смерти от ИБС, нефатального ОИМ, экстренной госпитализации из-за ухудшения течения ИБС. В наблюдательном исследовании (фактически, это был регистр) JCAD (the Japanese Coronary Artery Disease study)

[23] были выделены больные, которым назначали никорандил. С помощью методики propensity score были сформированы две совершенно одинаковые группы: получавшие и не получавшие никорандил. Анализ показал, что в группе больных, получавших никорандил, не только частота сердечно-сосудистых событий, но и общая смертность были ниже, чем в группе больных, не получавших никорандил. Как видно, наблюдательное исследование продемонстрировало существенно более выраженный эффект никорандила в отношении прогноза, чем РКИ. Такой результат представляется маловероятным, можно предположить, что в этом исследовании эффект препарата был завышен за счет уже упомянутых вмешивающихся факторов, свойственных любому наблюдательному исследованию.

Также было выполнено сравнение действия никорандила на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в исследовании IONA и в собственном наблюдательном исследовании НИКЕЯ (Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ИБС с высоким сердечно-сосудистым риском), в которое больные включались по принципу регистра. В отличие от упомянутого выше исследования в наблюдательной программе НИКЕЯ были продемонстрированы результаты, аналогичные полученным в РКИ: прием никорандила приводил к значимому снижению относительного риска всех сердечно-сосудистых событий, включенных в первичную комбинированную конечную точку, хотя в отношении отдельных ее компонентов, как и в исследовании IONA, различия не достигли статистической значимости [24].

Роль регистров в современной доказательной медицине

Несмотря на то, что регистры уступают РКИ в оценке эффективности лечебных вмешательств, современная доказательная медицина отводит им вполне определенную роль. Европейское общество кардиологов относит регистры к самому низкому уровню доказательства — “C”. Однако американская ассоциация кардиологов считает, что хорошо спланированный регистр относится к уровню доказательства “B”, регистры же с методическими дефектами относят к уровню доказательства “C”. Ряд авторов считает, что грамотно спланированные регистры недостаточно используются в современных систематических обзорах, в частности, для оценки эффективности лечения [25].

Оценка нежелательных явлений (НЯ) лекарственной терапии

Считается, что регистр является идеальной моделью для отслеживания НЯ лекарственной терапии, превосходя в этом плане РКИ. Как правило, регистры имеют бóльшую длительность наблюдения, в них включают более широкий круг больных, поэтому высока вероятность того, что НЯ, не выявленные в РКИ, будут обнаружены.

В то же время, выявление НЯ фармакотерапии в наблюдательном исследовании представляет определенные трудности: далеко не всегда можно установить связь между НЯ и конкретным лекарственным препаратом (особенно, когда больной принимает ряд лекарственных препаратов), квалификация врача, участвующего в регистре, далеко не всегда достаточна для регистрации и оформления сообщения о НЯ. Напротив, в РКИ исследователи четко ориентированы на выявление НЯ, строго ведется учет всех принимаемых препаратов и приверженности к ним.

Практика показывает, что большинство НЯ отмечали в ходе выполнения РКИ. Тем не менее, есть примеры, когда конкретные НЯ выявляли уже после проведения РКИ на пострегистрационном этапе, когда препарат начинал использоваться в условиях реальной клинической практики. Это относится к таким препаратам как мибефрадил, церивастатин, римонабант, омапатрилат. Названные препараты после выявления серьезных НЯ были изъяты из клинической практики.

Заключение

Таким образом, совершенно очевидно, что наблюдательные исследования, и регистры в частности, уступают РКИ в способности достоверно оценивать эффект лечебных вмешательств. Однако отсутствие РКИ или невозможность их проведения заставляют прибегать к наблюдательным исследованиям для анализа реальной эффективности вмешательства. С этой точки зрения грамотно спланированные проспективные регистры представляют наибольший интерес. На сегодняшний день, однако, отсутствуют единые методические подходы для проведения такого рода анализа. Это диктует необходимость разработки основных правил оценки действия лечебных вмешательств в рамках регистров.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Harris M, Taylor G, Jackson D. Clinical evidence made easy. Banbury. 2014;1-212.
2. Wang D, Bakhai A. Clinical trials. A practical guide to design, analysis and reporting. London. 2006;1-480.
3. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User’s Guide. 3rd edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US);2014 Apr. Report No.: 13(14)-EHC111.

4. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, et al. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. JAMA. 2009;301(8):831-41. doi: 10.1001/jama.2009.205.
5. Gitt AK, Bueno H, Danchin N, et al. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. Eur Heart J. 2010;31:525-9. doi:10.1093/eurheartj/ehp596.
6. Pass HI. Medical registries. Continued attempts for robust quality data. J Thorac Oncol. 2010;5:S198-9. doi:10.1097/JTO.0b013e3181dcf957.
7. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(1):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
8. Steg PG. Heart rate management in coronary artery disease: the CLARIFY registry. Eur Heart J. 2009;11(Suppl. D):D13-8.
9. Little R, Kang S. Intention-to-treat analysis with treatment discontinuation and missing data in clinical trials. Stat Med. 2015;34(16):2381-90. doi:10.1002/sim.6352.
10. Siddique J, Brown CH, Hedeker D, et al. Missing Data in Longitudinal Trials — Part B, Analytic Issues. Psychiatr Ann. 2008;38(12):793-801. doi:10.3928/00485713-20081201-09.
11. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Sichinava DP, et al. Prospective outpatient registry of myocardial infarction patients (PROFILE-MI): study design and first results. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(1):81-6. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Сичинава Д. П. и др. Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): дизайн исследования и первые результаты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(1):81-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-1-81-86.
12. Voronina VP, Zagrebelnyi AV, Lukina YuV, et al. Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):60-5. (In Russ.) Воронина В. П., Загребельный А. В., Лукина Ю. В. и др. Особенности течения мозгового инсульта у больных сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):60-5. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-60-65.
13. Zagrebelny AV, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Associated with in-hospital mortality in patients after acute cerebrovascular accident (according to the REGION-M REGISTER). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(1):62-9. (In Russ.) Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Анализ факторов, ассоциированных с госпитальной летальностью, у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по данным регистра РЕГИОН-М). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(1):62-9. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2443.
14. Bhatt DL, Drozda JP, Shahian DM. ACC/AHA/STS statement on the future of registries and the performance measurement enterprise. J Am Coll Cardiol. 2015;66(20):2230-45. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.010.
15. ISPE. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17(2):200-8. doi:10.1002/pds.1471.
16. Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Clinical Pharmacology and Therapy. 2020;29(2):21-9. (In Russ.) Глыбочко П. В., Фомин В. В., Авдеев С. Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(2):21-9. doi:10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.
17. Martsevich SYu, Ginsburg ML, Kutishenko NP, et al. LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients after acute myocardial infarction): the patients' portrait. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6):89-93. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Гинзбург М. Л., Кутишенко Н. П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):89-93.
18. Drapkina OM, Karpov OE, Lukyanov MM, et al. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):79-88. (In Russ.) Драпкина О. М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М. и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):79-88. doi:10.15829/1728-8800-2020-2727.
19. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
20. Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, et al. French registry on acute ST-elevation and non ST-elevation myocardial infarction 2010. FAST-MI 2010. Heart. 2012;98(9):699-705. doi:10.1136/heartjnl-2012-301700.
21. Holt A, Blanche P, Zareini B, et al. Effect of long-term beta-blocker treatment following myocardial infarction among stable, optimally treated patients without heart failure in the reperfusion era: a Danish, nationwide cohort study. Eur Heart J. 2021;00:1-8. doi:10.1093/eurheart/ehaa1058.
22. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomized trial. Lancet. 2002;359(9314):1269-75. doi:10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
23. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. Circ J. 2010;74(3):503-9. doi:10.1253/circj.cj-09-0649.
24. Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY. Efficacy, Safety and Long-term Outcomes of Nicorandil Use in Patients with Stable Ischemic Heart Disease According to the Results of Randomized and Observational Studies. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(5):641-8. (In Russ.) Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по результатам рандомизированного и наблюдательного исследований. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):641-8. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648.
25. Jones CW, Keil LG, Weaver MA, et al. Clinical trials registries are under-utilized in the conduct of systematic reviews: a cross-sectional analysis. Syst Rev. 2014;3:126-32. doi:10.1186/2046-4053-3-126.