

Является ли метаанализ "вершиной пирамиды доказательств" в кардиологии?

Марцевич С. Ю.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

Автор высказывает свое мнение о значимости и месте метаанализов в современной доказательной медицине, в первую очередь, в кардиологии. Кратко описывается история появления метаанализов. Рассматриваются основные ограничения метаанализов. Приводятся примеры, когда метаанализы, посвященные одной и той же проблеме, давали прямо противоположные результаты. Обсуждается значение метаанализов в выявлении побочных действий лекарственных препаратов. Демонстрируется возможность манипулирования результатами метаанализов. Значимость метаанализов в настоящее время оценивается на примере пандемии коронавирусной инфекции, когда разные метаанализы по-разному оценивали эффективность и безопасность одних и тех же лекарственных препаратов.

Автор приходит к выводу, что метаанализы следует исключить из уровня доказательства I и отвести им более скромную роль в иерархии доказательств.

Ключевые слова: метаанализ, клиническая значимость, противоречивость результатов, место в современном уровне доказательств.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/01-2024

Рецензия получена 29/01-2024

Принята к публикации 05/02-2024



Для цитирования: Марцевич С. Ю. Является ли метаанализ "вершиной пирамиды доказательств" в кардиологии? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(1):3925. doi:10.15829/1728-8800-2024-3925. EDN NNCAAC

Is meta-analysis the "top of the evidence pyramid" in cardiology?

Martsevich S. Yu.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The author comments on the significance and place of meta-analyses in modern evidence-based medicine, primarily in cardiology. The history of meta-analyses is briefly described. The main limitations of meta-analyses are reviewed. Examples are given where meta-analyses on the same problem had directly opposite results. The importance of meta-analyses in identifying side effects of drugs is discussed. The possibility of manipulating the results of meta-analyses is demonstrated. The significance of meta-analyses is currently being assessed through the example of the coronavirus pandemic, when different meta-analyses assessed the effectiveness and safety of the same drugs differently. The author concludes that meta-analyses should be excluded from level I evidence and given a more modest role in the hierarchy of evidence.

Keywords: meta-analysis, clinical significance, inconsistent results, place in the current level of evidence.

Relationships and Activities: none.

Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362.

Corresponding author:
sergeymartsevich@mail.ru

Received: 23/01-2024

Revision Received: 29/01-2024

Accepted: 05/02-2024

For citation: Martsevich S. Yu. Is meta-analysis the "top of the evidence pyramid" in cardiology? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3925. doi:10.15829/1728-8800-2024-3925. EDN NNCAAC

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Метаанализы традиционно рассматриваются как аргументы самого высокого уровня принятой в клинических рекомендациях иерархии доказательств.

Что добавляют результаты исследования?

- Высказываются сомнения, что метаанализ может служить "вершиной иерархии доказательств", т.к. он по определению является видом ретроспективного нерандомизированного исследования. Разные метаанализы, посвященные одной и той же проблеме, нередко дают противоположные результаты, а сама процедура метаанализа дает возможность манипулировать его результатами.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Meta-analyses are traditionally considered to be at the highest level of evidence hierarchy.

What might this study add?

- Meta-analysis as a top of evidence questioned because it is a type of retrospective, non-randomized study. Different meta-analyses on the same problem often give opposite results, and the meta-analysis procedure itself makes it possible to manipulate results.

Введение

Метаанализы, количество которых среди публикаций результатов научных исследований постоянно увеличивается, довольно прочно утвердились среди многих специалистов как самый высокий способ доказательства в медицине. Практически во всех современных клинических рекомендациях метаанализы относят к самому высокому уровню доказательств, т.е. уровню "А". Между тем, метаанализы далеко не всегда дают однозначные ответы на одни и те же клинические вопросы, а иногда их результаты прямо противоречат друг другу. Цель настоящей работы — оценить, что реально дают данные, полученные в метаанализах, практической медицине, в первую очередь, кардиологии.

История возникновения метаанализов

Потребность в обобщении результатов разных научных исследований в медицине появилась достаточно давно, однако лишь в начале XXв эту проблему стало возможным решить с помощью статистических методов. В 1904г британский статистик Karl Pearson при изучении прививок от тифа объединил ряд небольших исследований для суждения об их влиянии на смертность от этого заболевания [1]. Прошло много лет, пока группа американских социологов и статистиков [2] обратилась к методике объединения ряда научных работ для "разрешения противоречий среди ряда исследований". Один из них, Gene Glass, впервые в 1976г ввел термин "метаанализ", понимая под ним статистический анализ "большой коллекции результатов индивидуальных исследований с целью интегрирования их находок" [3]. Через несколько лет метаанализы стали использоваться в медицине. Одним из первых был метаанализ нескольких относительно небольших исследований с аспирином при остром инфаркте миокарда (ИМ), каждое из которых в от-

дельности не давало статистически значимого результата в отношении влияния этого препарата на смертность больных [4]. Проведенный достаточно примитивный (по современным меркам) метаанализ продемонстрировал, что аспирин с высокой степенью достоверности снижает общую смертность больных при остром ИМ на 23%.

Определения метаанализов

Нам не удалось установить, кто и когда впервые отнес метаанализ к "вершине в иерархии доказательств". Более очевидно другое: несмотря на широкую распространенность метаанализов в современной медицине, до сих пор не существует единого определения этого метода исследования. В обширном руководстве Glasser S, et al. по проведению клинических исследований [5] приводятся 4 определения метаанализа, значительно отличающихся друг от друга. Это само по себе свидетельствует о том, что разные исследователи отводят метаанализам разную роль в доказательной медицине.

Необходимо отметить также одну очевидную вещь: сам по себе метаанализ, по сути, является видом ретроспективного нерандомизированного исследования, соответственно, отнесение его к "вершине" доказательной пирамиды представляется не совсем корректным. Отметим, что по этой же причине в метаанализе, как правило, не может изучаться какой-либо новый метод лечения или диагностики [6], поскольку в него включаются ранее проведенные исследования.

В последнее время проведению метаанализа, как правило, стал предшествовать так называемый систематический обзор. Под ним понимают научное исследование, представляющее собой обзор ряда последовательно опубликованных законченных работ, выполненных по заранее спланированным критериям включения и исключения, посвящен-

ных изучаемой теме. Часто высказывается пожелание, чтобы в систематический обзор включались и данные неопубликованных исследований, чтобы исключить так называемый "публикационный сдвиг". И хотя к неопубликованным исследованиям формально должны предъявляться такие же требования, как и к опубликованным, такой подход таит в себе опасность включения в систематический обзор некачественных исследований, т.к. они не подвергаются рецензированию и могут содержать существенные методические ошибки.

Цель систематического обзора видят в критическом анализе, оценке и обобщении данных в рамках четко сформулированного вопроса. При проведении систематического обзора используется заранее определенный протокол [7, 8]. Обязательное проведение систематического обзора можно было бы считать оправданным, если бы ко всем анализируемым исследованиям предъявлялись одинаковые требования. Трудно сравнить, однако, требования, предъявляемые к крупным рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ) и к небольшим исследованиям, которые публикуются в журналах с невысоким рейтингом. Поэтому систематический обзор таит в себе опасность того, что в последующий метаанализ будут включены некачественные исследования, которые исказят окончательный результат.

В настоящее время к самой процедуре метаанализов предъявляются достаточно жесткие требования, подробно описанные в нашей предыдущей публикации [9]. Однако в этих требованиях не акцентируется внимание на необходимости проведения метаанализа с медицинской точки зрения, на оценке возможностей его использования в клинической практике.

Роль метаанализов в решении актуальных проблем медицины

Принято считать, что метаанализы могут решить важную для медицины проблему в тех случаях, когда имеется множество небольших РКИ, дающих неоднозначные результаты. В пример часто приводят ситуацию с применением тромболитиза при остром ИМ, когда целый ряд небольших РКИ, проведенных в течение более чем двух десятилетий (начиная с 1959г), давали противоречивые результаты и не могли доказать пользу этого вмешательства. И только опубликованный в 1992г метаанализ Lau J, et al. продемонстрировал четкое положительное влияние стрептокиназы на показатели смертности при остром ИМ [10]. Однако результаты этого метаанализа явно запоздали: чуть раньше два крупных РКИ — GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) (11806 больных) и ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) (17187 больных) показали отчетливое влияние стрептокиназы на показатели смертности. Из этого следует, что ранее проведенные РКИ просто не обладали

достаточной мощностью для демонстрации эффекта тромболитиза. Таким образом, в течение многих лет больные острым ИМ были лишены возможности получать эффективное лечение, снижающее показатели смертности. Поэтому проведение крупных РКИ оказалось намного ценнее, чем проведение метаанализа множества небольших РКИ [11, 12].

Противоречивые метаанализы

Нередки случаи, когда метаанализы, посвященные решению одной и той же проблемы, дают прямо противоположные результаты. Типичным примером являются два метаанализа, опубликованные в одном и том же номере журнала LANCET в 2000г [13, 14]. Цель обоих метаанализов была одна — выявить, какая из групп антигипертензивных препаратов (АГП) является наиболее эффективной в улучшении исходов артериальной гипертензии. Первый метаанализ показал, что "анализ плацебо-контролируемых исследований дает очевидное подтверждение преимуществ ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция" среди всех остальных групп АГП. Второй метаанализ утверждал, что "антагонисты кальция уступают другим антигипертензивным препаратам первой линии в снижении риска различных основных осложнений гипертензии. Длительно действующие антагонисты кальция не могут рекомендоваться в качестве препаратов первого ряда для лечения гипертензии". Надо сказать, что вопрос о том, какая из групп АГП лучше всего влияет на прогноз болезни с точки зрения доказательной медицины, до сих пор остается нерешенным.

Метаанализы, явно переоценивающие действие препарата

Таких метаанализов достаточно много, в основном они объединяют результаты небольших исследований. Примером может служить метаанализ, оценивающий влияние триметазидина на показатели смертности при хронической сердечной недостаточности. Не совсем понятно, зачем проводился этот метаанализ, т.к. триметазидин никогда не имел зарегистрированных показаний к назначению при сердечной недостаточности и не рассматривался в качестве препарата, способного повлиять на прогноз этого заболевания. Тем не менее, метаанализ Gao D, et al. продемонстрировал просто фантастическое действие триметазидина: он снижал риск смерти на 70% (относительный риск 0,29; 95% доверительный интервал: 0,17-0,49; $p < 0,001$). Такого результата не удавалось добиться ни в одном из известных исследований у больных с хронической сердечной недостаточностью [15]. Интересно, что аналогичный метаанализ Zhou X, et al. не выявил достоверных различий во влиянии триметазидина в сравнении с плацебо на риск смерти от всех причин при хронической сердечной недостаточности (относительный риск 0,47, 95% доверительный интервал: 0,12-1,78, $p = 0,27$) [16].

Метаанализы в кардиологии

Фактически, роль метаанализов в кардиологии невелика, т.к. в этой области для доказательства эффективности того или иного метода лечения традиционно проводятся крупные РКИ, включающие тысячи, а иногда и десятки тысяч больных. Возможность включения такого количества больных объясняется высокой распространенностью кардиологических заболеваний и высокой вероятностью осложнений, в т.ч. смертельных. В кардиологии именно такие РКИ служат основой для создания клинических рекомендаций, они дают ответы на большинство стоящих перед клиницистами вопросов. Следует отметить, что крупные РКИ в кардиологии, посвященные одной и той же проблеме, достаточно редко вступают в противоречие друг с другом. Если посмотреть на клинические рекомендации в области кардиологии, в них нечасто можно найти ссылки на метаанализ как основной источник доказательств того или иного вмешательства. Тем не менее, в тех областях кардиологии, где отсутствует четкие данные в отношении какой-либо проблемы (см. выше пример с выбором наиболее эффективной группы АГП), метаанализы часто не дают однозначного ответа.

Когда метаанализы действительно необходимы

Вместе с тем, в ряде областей медицины (например, в ревматологии, дерматологии) крупные РКИ проводятся нечасто. При некоторых, достаточно редко встречающихся заболеваниях, даже проведение РКИ не всегда возможно. В этих случаях метаанализы, объединяющие результаты небольших исследований, являются практически единственным способом получить данные об истинном эффекте вмешательства [17], причем далеко не всегда эти исследования будут рандомизированными [18]. Правда, в этом случае обязательно возникнет вопрос об однородности методов проведения и оценки результата в этих небольших исследованиях.

Изучение побочных действий с помощью метаанализов

Поскольку побочные эффекты лекарственных препаратов при проведении РКИ относительно редки, можно было бы предположить, что проведение метаанализов способно сыграть важную роль в изучении этого вопроса. Однако конкретные РКИ редко планируются для изучения нежелательных эффектов препаратов. И хотя последние строго фиксируются во всех РКИ, определить причинно-следственную связь с принимаемым лечением далеко не всегда возможно. Кроме того, в разных РКИ возможности выявления того или иного нежелательного эффекта очень сильно различаются.

Наглядным примером являются попытки выявить с помощью метаанализов возможность ряда кардиологических препаратов способствовать развитию онкологических заболеваний. В 2010г Sipahy I, et al.

опубликовали данные метаанализа 9 крупных РКИ с антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА), в котором показали, что применение этих препаратов связано с увеличением риска заболевания раком, в первую очередь раком легких [19]. Эта закономерность сохранялась и в том случае, если в анализ включались только те РКИ, где возникновение рака было так называемой заранее определенной конечной точкой. Данные этого метаанализа были опровергнуты результатами целого ряда других метаанализов, включавших значительно большее количество исследований [20-22]. Интересно, что регуляторные органы никак не отреагировали на данные метаанализа Sipahy I, et al. и не пытались ограничить применение этой группы препаратов.

Однако в 2022г тот же Sipahy I опубликовал новый метаанализ, включивший 15 РКИ, в которых использовались АРА (часть этих исследований входили в предыдущий метаанализ). Результаты вновь показали, что существует статистически достоверная корреляция между длительностью применения АРА и риском возникновения любого рака, в особенности рака легких. Риск заболевания раком особенно возрастал при длительности приема АРА >3 лет [23]. Автор призывал регуляторные органы принять соответствующие меры к ограничению назначения АРА в клинической практике.

Интересно, что в популяционном исследовании, в которое было включено >100 тыс. больных, проводившемся в Шанхае в течение 5 лет, также была выявлена связь между приемом АРА и риском онкологических заболеваний (рака легких и рака щитовидной железы). По данным этого же исследования, риск возникновения рака увеличивался и при применении антагонистов кальция, и при применении комбинированной антигипертензивной терапии [24].

Совсем недавно был опубликован метаанализ 7 когортных исследований и 4 исследований "случай-контроль" [25], результаты которого свидетельствовали о том, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента провоцируют развитие рака еще в большей степени, чем АРА.

Подтвердить или опровергнуть способность АРА вызывать онкологические заболевания современными методами доказательной медицины невозможно. С научной точки зрения это можно было бы сделать только с помощью РКИ с длительными сроками наблюдения, где одна группа больных получала бы лечение, основанное на АРА, а другая — основанное на каких-то других лекарственных препаратах. Поскольку проведение такого РКИ вряд ли возможно (в первую очередь, с этической точки зрения), окончательного ответа на этот вопрос мы так и не получим. Остается ожидать только появления новых метаанализов, подтверждающих или опровергающих результаты последнего метаанализа.

за Sipahi I, а также руководствоваться решениями регуляторных органов, которые лучше знакомы с деталями проведения метаанализов, которые отсутствуют в официальных публикациях.

Метаанализ и пандемия COVID-19

Пандемия COVID-19 оказалась хорошей возможностью оценить истинную значимость метаанализов, проверить их способность давать четкие ответы на злободневные вопросы клинической медицины. Внезапное возникновение пандемии коронавирусной инфекции сразу же подтолкнуло к проведению исследований по поиску различных лекарственных препаратов, обладающих способностью положительно влиять на течение этого заболевания. Поскольку заболеваемость COVID-19 (COrona VIRus Disease 2019) была очень высокой, а продолжительность заболевания — небольшой, в очень короткие сроки было выполнено и опубликовано множество исследований с разными лекарственными препаратами, которые могли повлиять на исходы коронавирусной инфекции. Как правило, это были рандомизированные и нерандомизированные исследования, включавшие небольшое количество больных.

Особый интерес представлял препарат гидроксихлорохин и близкие к нему препараты, т.к. по предварительным данным (в основном исследованиям *in vitro*), он должен был оказывать выраженное противовирусное действие и, соответственно, мог занять важное место в лечении COVID-19. Проведенные небольшие исследования давали противоречивый результат в отношении эффективности гидроксихлорохина, поэтому на метаанализы таких исследований возлагались особые надежды.

К сожалению, и в этом случае метаанализы не внесли ясности в ситуацию. Метаанализ Million M, et al., опубликованный в начале июня 2020г, базировался на большом количестве исследований (>40), включая 4 РКИ, и выявил благоприятную тенденцию в отношении эффективности производных хлорохина в лечении больных COVID-19, что, как считали авторы, дало им возможность сделать рекомендацию класса I для использования этих препаратов в лечении данного заболевания [26]. Полной противоположностью явились результаты метаанализа Hussain N, et al., показавшие, что гидроксихлорохин вызывал повышение риска смерти в 2,5 раза по сравнению с группой контроля. Ряд других метаанализов, посвященных этой проблеме, также дал неоднозначные результаты [27].

Ясность в отношении гидроксихлорохина внесло лишь классическое РКИ ORCHID (Outcomes Related to COVID-19 Treated With Hydroxychloroquine Among In-patients With Symptomatic Disease), опубликованное в начале ноября 2020г, которое не выявило никакого влияния этого препарата на течение заболевания [28]. После этого гидроксихлорохин был изъят из всех клинических рекомендаций и его прекратили назна-

чать больным с коронавирусной инфекцией. Указанный факт еще раз доказывает, что крупному, хорошо спланированному РКИ, нет альтернативы, и, что метаанализы небольших исследований могут только ввести клиницистов в заблуждение.

Возможность манипулирования результатами метаанализов

Не секрет, что многие метаанализы выполняются в интересах фармацевтических компаний, стремящихся продемонстрировать те или иные преимущества выпускаемого ими препарата, если они не были доказаны с помощью крупных РКИ. В метаанализе Veroniki A, et al. было продемонстрировано, что спонсированные производителями лекарственных препаратов метаанализы значительно чаще выявляли благоприятный эффект препарата (в 100% случаев) в сравнении с независимыми метаанализами (выявляли благоприятный эффект препарата в 80% случаев) [29]. Вряд ли такие различия были случайными, скорее всего авторы спонсированных фармацевтическими фирмами метаанализов умело выбирали критерии включения и невключения исследований в метаанализ, стремясь добиться желаемого результата.

Какова истинная роль метаанализов в современной доказательной медицине

В настоящее время многие специалисты в области доказательной медицины все больше сомневаются в возможности метаанализов предоставлять объективную независимую информацию. Весьма показательной в этом отношении является программная публикация Ioannidis J, одного из главных специалистов по метаанализам, которая называется "Meta-research: the art of getting it wrong" (Мета-исследования: искусство делать это неправильно) [30]. Эта публикация завершается словами "Я попытался донести в этом выступлении свое растущее осознание того, что метаанализ, как прототип исследовательского проекта, является прекрасным инструментом для совершения ошибок, а иногда и для распознавания предубеждений, которые лежат в их основе". В этой же статье отмечается, что от метаанализов очень часто ожидают значительно большего, чем они реально могут дать.

Когда метаанализы необходимы, но их данные отсутствуют

Примером того, когда метаанализ мог бы внести ясность в крайне важный для всех клиницистов вопрос, может служить противоречие в отношении необходимости назначения аспирина (или других антиагрегантов) всем больным при неосложненном течении ишемической болезни сердца (ИБС). Еще в 1992г было опубликовано исследование SAPAT (The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), показавшее у 2035 больных неосложненной ИБС, что добавление аспирина достоверно снижает частоту ИМ и внезапной смерти [31]. С тех пор крупных РКИ с длительными сроками наблюдения у больных неосложненной

ИБС, в которых изучали бы эффективность аспирина, не проводилось. В течение долгого времени клинические рекомендации Европейского общества кардиологов рекомендовали использование аспирина в небольших дозах всем больным с установленным диагнозом ИБС [32], ссылаясь в первую очередь на результаты метаанализа, проведенного в 2002г [33]. Однако в этот метаанализ включались не только больные со стабильно протекающей ИБС, но и больные, перенесшие мозговой инсульт/транзиторную ишемическую атаку, ИМ и др. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019г позиция в отношении назначения аспирина сильно изменилась: обязательным считается его назначение лишь больным, перенесшим ИМ или реваскуляризацию [34]. Последние же рекомендации Американского общества кардиологов продолжают настаивать на необходимости назначения аспирина всем больным с неосложненным течением ИБС [35]. Наверное, проведение метаанализа ряда небольших РКИ могло бы разрешить противоречие в отношении этой крайне важной для клинической практики проблемы. Однако длительных исследований, изучающих влияние аспирина на исходы неосложненной ИБС, в последнее время практически не проводилось, соответственно материал для метаанализа отсутствует. Практически единственное крупное исследование, посвященное влиянию аспирина на исходы неосложненной ИБС, проведенное за последнее время, основывалось только на данных регистров, соответственно, уровень доказательств его невелик [36].

Проведение ненужных метаанализов

В последнее время нередко приходится сталкиваться с тем, что авторы проводят метаанализы, доказывающие и без того очевидные вещи. Так, например, в метаанализе Тео Y, et al. доказывалось, что ингибиторы глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа способны улучшать исходы заболевания у больных с хронической сердечной недостаточностью без сахарного диабета [37], хотя этот факт не

нуждается в доказательствах, поскольку ранее был убедительно продемонстрирован в РКИ [38, 39].

Как уже отмечалось, современные рекомендации по проведению метаанализов концентрируются исключительно на технологии их проведения, статистических подходах их выполнения. Но они практически никогда не затрагивают вопрос о клинической значимости и необходимости их проведения, а также о смысле полученных в них результатов.

Учитывая относительную простоту и незатратность проведения метаанализов (в сравнении с проведением РКИ), многие исследователи поддаются соблазну проведения метаанализа во всех случаях, где их только можно провести. Результатом этого является проведение огромного числа метаанализов, многие из которых не являются необходимыми, и не имеют никакой клинической значимости. Как пишут Møller M, et al., "оценка текущих систематических обзоров и метаанализов предполагает, что многие из них сфокусированы на мало-значимых вопросах, часто избыточны и не являются необходимыми, многие имеют явные дефекты. Лишь 3% из них выполнены грамотно и имеют клиническую значимость" [40].

Заключение

Таким образом, клиническая значимость метаанализов в кардиологии в настоящее время явно преувеличена. По нашему мнению, их следует исключить из уровня доказательства I и отвести им более скромную роль в иерархии доказательств. Об этом свидетельствуют многочисленные противоречия их результатов при решении одной и той же проблемы в медицине, возможности манипулирования их данными, неспособностью дать ответ на злободневные вопросы современной медицины.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *BMJ*. 1904;3:1243-6.
2. Light RJ, Smith PV. Accumulating evidence: Procedures for resolving contradictions among research studies. *Harv Educ Rev*. 1971;41:429-71.
3. Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Researcher*. 1976;10:3-8.
4. Peto R. Aspirin after myocardial infarction. *Lancet*. 1980;215: 1172-3.
5. Glasser S, Duval S. Meta-Analysis. In: Glasser S., ed. *Essentials of Clinical Research*. University of Alabama at Birmingham AL, USA, 2008. ISBN: 978-1-4020-8485-0.
6. Chevreton S, Ferguson ND, Bellomo R. Are systematic reviews and meta-analyses still useful research? *No. Intensive Care Med*. 2018;44(4):515-7. doi:10.1007/s00134-018-5066-3.
7. Wang XM, Zhang XR, Li ZH, et al. A brief introduction of meta-analyses in clinical practice and research. *J Gene Med*. 2021;23(5):e3312. doi:10.1002/jgm.3312.
8. Danishevskiy K. D. Types of studies in evidence-based medicine. *Medicine*. 2015;(1):18-30. (In Russ.) Данишевский К. Д. Виды исследований в доказательной медицине. *Медицина*. 2015;(1):18-30.
9. Martsevich SYu, Navasardyan AR, Lobastov KV, et al. Systematic review and meta-analysis: a critical examination of the methodology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):382-97. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Навасардяна А. Р., Лобастов К. В. и др. Систематический обзор и метаанализ: критический взгляд на методологию проведения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4): 382-97. doi:10.20996/1819-6446-2023-2923.
10. 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. doi: 10.1056/NEJM199207233270406.
11. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della

- Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986; 1(8478):397-402.
12. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE-inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;356:1955-64. doi:10.1016/S0140-6736(00)03307-9.
14. Pahor M, Psaty B, Alderman M, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2000;356:1949-54. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03306-7.
15. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart*. 2011;97(4): 278-86. doi: 10.1136/hrt.2010.208751.
16. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS ONE*. 2014;9(5):e94660. doi:10.1371/journal.pone.0094660.
17. García-Muñoz AM, Victoria-Montesinos D, Cerdá B, et al. Self-Reported medication adherence measured with Morisky Scales in rare disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(11):1609. doi:10.3390/healthcare11111609.
18. Ma L, Peng L, Zhao J, et al. Efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in systemic and cutaneous lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2023;22(12):103440. doi:10.1016/j.autrev.2023.103440.
19. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2010;11(7):627-36. doi:10.1016/S1470-2045(10)70106-6.
20. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol*. 2011;12(1):65-82. doi:10.1016/S1470-2045(10)70260-6.
21. ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens*. 2011;29(4):623-35. doi:10.1097/HJH.0b013e328344a7de.
22. Zhao YT, Li PY, Zhang JQ, et al. Angiotensin II Receptor Blockers and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(18):e3600. doi:10.1097/MD.0000000000003600.
23. Sipahi I. Risk of cancer with angiotensin-receptor blockers increases with increasing cumulative exposure: Meta-regression analysis of randomized trials. *PLoS ONE*. 2022;17(3):e0263461. doi:10.1371/journal.pone.0263461.
24. Wang S, Xie L, Zhuang J, et al. Association between use of antihypertensive drugs and the risk of cancer: a population-based cohort study in Shanghai. *BMC Cancer*. 2023;23(1):425. doi:10.1186/s12885-023-10849-8.
25. Wu Z, Yao T, Wang Z, et al. Association between angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2023;128(2): 168-76. doi:10.1038/s41416-022-02029-5.
26. Million M, Gautret P, Colson P, et al. Clinical efficacy of chloroquine derivatives in COVID-19 infection: comparative meta-analysis between the big data and the real world. *New Microbes New Infect*. 2020;38:100709. doi:10.1016/j.nmni.2020.100709.
27. Hussain N, Chung E, Heyl JJ, et al. A Meta-Analysis on the Effects of Hydroxychloroquine on COVID-19. *Cureus*. 2020;12(8):e10005. doi:10.7759/cureus.10005.
28. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(21):2165-76. doi:10.1001/jama.2020.22240.
29. Veroniki AA, Wong EKC, Lunny C, et al. Does type of funding affect reporting in network meta-analysis? A scoping review of network meta-analyses. *Syst Rev*. 2023;12(1):81. doi:10.1186/s13643-023-02235-z.
30. Ioannidis JP. Meta-research: The art of getting it wrong. *Res Synth Methods*. 2010;1(3-4):169-84. doi:10.1002/jrsm.19.
31. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*. 1992;340(8833): 1421-5. doi:10.1016/0140-6736(92)92619-q.
32. Task Force Members; Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296. Erratum in: *Eur Heart J*. 2014;35(33):2260-1.
33. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71. Erratum in: *BMJ*. 2002;324(7330):141.
34. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020; 41(44):4242.
35. Writing Committee Members; Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(9):833-955. doi:10.1016/j.jacc.2023.04.003. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(18):1808.
36. Lemesle G, Schurtz G, Meurice T, et al. Clopidogrel Use as Single Antiplatelet Therapy in Outpatients with Stable Coronary Artery Disease: Prevalence, Correlates and Association with Prognosis (from the CORONOR Study). *Cardiology*. 2016;134(1):11-8. doi:10.1159/000442706.
37. Teo YH, Teo YN, Syn NL, et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on cardiovascular and metabolic outcomes in patients without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(5):e019463. doi:10.1161/JAHA.120.019463.
38. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
39. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
40. Möller MH, Ioannidis JPA, Darmon M. Are systematic reviews and meta-analyses still useful research? We are not sure. *Intensive Care Med*. 2018;44(4):518-20. doi:10.1007/s00134-017-5039-y.