

Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата

Сергей Юрьевич Марцевич*, Юлия Владимировна Лукина, Наталья Петровна Кутишенко

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

В статье продолжается обсуждение вопроса о роли рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и наблюдательных исследований в оценке эффективности и безопасности лекарственных средств в кардиологии. Более подробно освещен вопрос о возможности использования результатов неинтервенционных исследований в принятии решения о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата.

Ключевые слова: рандомизированные контролируемые исследования, наблюдательные или неинтервенционные исследования, сравнение информативности в оценке результата.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):270-274. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274>

Once again about the Hierarchy of Evidences in Medicine or whether it is Possible to Choose the Most Effective and Safe Drug with the Help of Observational Studies

Sergey Yu. Martsevich*, Yulia V. Lukina, Natalia P. Kutishenko
State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The role of randomized controlled trials (RCTs) and observational studies in evaluation of the efficacy and safety of drugs in cardiology is discussed. The possibility of using the results of non-interventional studies in accepting the decision to choose the most effective and safe drug is presented in more detail.

Keywords: randomized controlled trials, observational or non-interventional studies, comparison of informativeness in the evaluation of the result.

For citation: Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P. Once again about the Hierarchy of Evidences in Medicine or whether it is Possible to Choose the Most Effective and Safe Drug with the Help of Observational Studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):270-274. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): SMartsevich@gnicpm.ru

Received / Поступила: 07.04.2017

Accepted / Принята в печать: 10.04.2017

Медицина уже давно предоставляет практическому врачу большой набор лекарств (в том числе, близких по действию), среди которых врач должен выбрать препараты для лечения конкретного больного. Правда, с течением времени набор лекарств существенно меняется, меняются и способы подтверждения эффективности препарата. Как известно, доказательная медицина в настоящее время рассматривает рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) как самый высокий класс доказательства: именно результаты, полученные в РКИ, в первую очередь, становятся основой современных клинических рекомендаций – главного «руководства к действию» для практического врача [1]. На только что прошедшем очередном кон-

грессе Американской коллегии кардиологии значимости РКИ была посвящена специальная актовая лекция, названная в честь выдающегося американского кардиолога E. Braunwald (Eugene Braunwald Lecture). Лекцию подготовил и прочитал главный редактор журнала *New England Journal of Medicine* J. Drazen, в которой он проследил историю развития РКИ и продемонстрировал совершенствование методов их проведения. Это еще раз подчеркнуло огромную значимость РКИ как наивысшего уровня доказательств в современной клинической медицине.

Однако данные доказательной медицины в виде РКИ далеко не всегда могут помочь в решении вопроса о предпочтительности одного препарата перед другим,

особенно, если речь идет о препаратах, близких по фармакологическим свойствам, т.е., как правило, о препаратах, относящихся к одному классу. Причина этого проста и заключается обычно в отсутствии РКИ, посвященных прямому сравнению таких препаратов между собой. Поскольку различия между близкими по свойствам препаратами могут быть минимальными, для выявления этих различий может потребоваться включение в РКИ огромного количества больных, причем успех в выявлении таких различий вовсе не гарантирован.

Именно из-за отсутствия РКИ по прямому сравнению эффективности и безопасности близких по действию препаратов возникает желание компенсировать недостаток таких данных самыми различными путями, в первую очередь, анализом крупных наблюдательных, или неинтервенционных, исследований (регистров и баз данных). Неинтервенционные исследования (или «исследования без вмешательства») направлены, в первую очередь, на изучение различных аспектов применения лекарственных препаратов в реальной клинической практике, при этом порядок их проведения ограничивается определенными методологическими подходами, а не конкретными научными целями: лекарственное средство назначается обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в разрешении на рыночную реализацию. Вопрос об «отнесении» пациента к конкретной стратегии лечения не решается заранее в протоколе исследования. Данный вопрос решается в соответствии с существующей практикой, назначение препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование [2]. Это является одним из ключевых отличий неинтервенционных исследований от РКИ, в которых четко обозначены научные цели и подходы для их решения [2,3]. С другой стороны, только регистры позволяют получить важную информацию о том, насколько активно внедряются результаты РКИ в реальную клиническую практику, как изменяется качество оказания медицинской помощи и ее соответствие клиническим рекомендациям [4].

В предыдущей публикации подробно рассказывалось о том, какие подходы используются для сравнения лекарственных препаратов по их влиянию на исходы заболевания при проведении неинтервенционных исследований. В целом эти подходы можно обозначить как имитацию проведения РКИ [5]. Наглядным примером являются попытки выявить наиболее эффективный и безопасный препарат, относящийся к группе новых оральных антикоагулянтов (НОАК), препаратов, относительно недавно появившихся на фармацевтическом рынке, предназначенных для профилактики тромбозов и эмболий, в первую очередь – при фибрилляции предсердий. На сегодняшний день таких препаратов на российском рынке три: дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Каждый из этих препаратов

сравнивался с варфарином в крупных РКИ, проводившихся по принципу «non-inferiority», основной целью которого являлось подтверждение того, что новые препараты не уступают по эффективности и безопасности хорошо изученному варфарину [6-8].

РКИ по прямому сравнению НОАК между собой не проводились, поэтому с точки зрения доказательной медицины никакого вывода о первенстве какого-либо из этих препаратов во влиянии на исходы болезни делать нельзя [9]. Однако возникает соблазн восполнить отсутствие данных РКИ результатами наблюдательных исследований, с их помощью решить вопрос о том, какой из НОАК самый эффективный и самый безопасный. В принципе, можно заранее утверждать, что выводы, полученные в таких исследованиях, всегда будут иметь невысокий класс доказательства, так как наблюдательным исследованиям присущ целый ряд недостатков, на которых мы подробно останавливались ранее [5]. Соответственно, эти выводы не должны попадать в современные клинические рекомендации и напрямую влиять на практику применения препарата.

Следует отметить, что, как правило, авторы таких анализов сами указывают на их существенные методические ограничения. Так, Larsen и соавт., проанализировав данные так называемого Датского регистра с целью сравнения эффективности и безопасности трех НОАК, в обсуждении отмечают, что их исследование страдало всеми недостатками, присущими наблюдательным исследованиям. В первую очередь авторы упоминают о том, что не все факторы могли быть учтены при применении методики propensity score – ретроспективный метод подбора контрольной группы по индексу соответствия, что позволяет уменьшить систематическую ошибку при сравнительном анализе в наблюдательных исследованиях (по сути – это метод «псевдорандомизации», т.к. именно рандомизация позволяет минимизировать исходные различия между сравниваемыми группами). Упоминают они и о главном, с нашей точки зрения, факторе, который невозможно проанализировать в рамках регистра – предпочтениях врача при выборе конкретного лекарственного препарата. На последнем обстоятельстве остановимся более подробно [10,11].

На предпочтения врача в выборе лекарства влияет множество факторов, среди которых наиболее значительным, нередко, является информация, предоставляемая представителями фармацевтических компаний. Еще в 2007 г., проводя анкетирование врачей (терапевтов и кардиологов) четырех городов России – Москвы, Ярославля, Ростова-на-Дону и Волгограда, мы убедились в том, что при решении вопроса о выборе препарата более 50% из них в первую очередь учитывали информацию, полученную от представителей фармацевтических компаний [12]. Только что прове-

денное в России исследование Ipsos Health care показало, что медицинские представители фармацевтических компаний вышли в лидеры среди основных источников информации о лекарствах для врачей [13].

Не менее актуальной эта проблема является и за рубежом. В публикации в журнале JAMA приводятся цифры, что в США фармацевтические компании посредством их представителей тратят на каждого врача от 8000 до 13000\$ в год [14]. В этой же статье приводятся данные о том, что большинство опрошенных врачей считают, что представители фармацевтических компаний нередко отдают приоритет продвижению своего продукта в ущерб интересам больного. Значительная часть врачей считает, что медицинские представители часто используют неэтичные методы промоции препарата [14]. Тем не менее, большинство опрошенных в США врачей считает, что такая информация не может принципиально повлиять на их клиническую практику, хотя, с нашей точки зрения, есть немало оснований сомневаться в этом. Следует напомнить, что в РКИ с целью уменьшения влияния на их результаты ряда субъективных факторов как со стороны врача, так и со стороны пациента применяются известные обязательные методические подходы, такие как рандомизация, которая обеспечивает пациентам одинаковую возможность вне зависимости от предпочтения врача-исследователя (т.е. случайным образом) оказаться в той или иной группе лечения, а также использование «двойного слепого метода», который позволяет минимизировать преднамеренные искажения при оценке безопасности или эффективности проводимого лечения. Также необходимо отметить различия в полноте сбора анамнестических данных, в первую очередь, о наличии сопутствующих заболеваний, повышающих риск нежелательных явлений: нередко при ретроспективном анализе баз данных информация об основном заболевании ограничивается определенным временным периодом, в связи с чем ряд анамнестических сведений остается неизвестным или неучтенным – в отличие от РКИ, как правило, отличающихся тщательностью сбора и большей полнотой данных о пациентах [15, 16]. Нередка и ситуация с назначением препаратов «off-label» (не по показаниям, отраженным в официальной инструкции), что также может неблагоприятно отразиться на параметрах эффективности и безопасности лекарственного лечения [17]. Таким образом, отвечая на вопрос об учете факторов, влияющих на выбор врачом конкретного препарата, стоит отметить, что реальные причины до конца остаются неизвестными [16].

Еще одним, не менее значимым недостатком упомянутых выше анализов, является невозможность реально оценить такой важнейший фактор как приверженность больного к назначенному врачом лечению. Приверженность пациента в амбулаторной практике

включает три важных аспекта, во-первых: получение препарата и прием первой дозы, во-вторых: выполнение рекомендаций врача и прием препарата согласно сделанным назначениям в отношении дозы и кратности приема, и, в-третьих, четкое выполнение рекомендаций врача в течение всего времени, на которое было назначено лечение. Понятно, что приверженность больного назначенному врачом лечению и, в частности, соблюдению режима приема изучаемого препарата является одним из ключевых элементов, позволяющих связать полученный лечебный эффект с действием конкретного препарата [18]. Оценка приверженности к приему препарата в РКИ, как известно, является важнейшей частью таких исследований. Плохая приверженность назначенному лечению в РКИ может привести к определенным сомнениям в отношении интерпретации полученных результатов об эффективности и безопасности изучаемого препарата, что несет за собой серьезные последствия в виде недооценки пользы и вреда предлагаемого нового метода лечения. Не исключено, что методы и качество оценки приверженности в РКИ станут обязательным условием при решении вопроса о регистрации препарата или включении результатов РКИ в клинические рекомендации. В связи с этим подходы для оценки приверженности в РКИ постоянно совершенствуются, а плохая приверженность к приему изучаемого препарата в РКИ, как правило, является поводом для исключения больного из исследования [19]. Прямой опрос пациента во время визита к врачу, дневники регистрации приема препарата или подсчет возвращенного препарата являются крайне необъективными и ненадежными методами контроля приверженности пациента. Электронные методы, такие как регистрация по времени каждого открытия упаковки, мини-датчики, проглатываемые вместе с лекарственным препаратом, фото или видеозапись (передача информации о приеме препарата в чате), электронные дневники регистрации приема препарата могут предоставить более надежную информацию о соблюдении рекомендованного режима приема препарата. К сожалению, пока ни один из методов оценки приверженности в РКИ, проводимых в амбулаторно-поликлинических условиях, не может гарантировать 100% успех, особенно, когда выявляются факты неприверженности пациента [18, 20].

Совсем по-другому обстоит дело в регистрах и базах данных. Истинные данные о реальном приеме препарата больным в них отсутствуют. Приверженность больного назначенному лечению в зарубежных регистрах, как правило, оценивают с помощью подсчета дней «рецептурного покрытия» (proportion of days covered - PDC). При использовании данного метода рассчитывается пропорция между количеством дней, которое обеспечивается препаратом по реализованному

рецепту, и количеством дней до реализации следующего рецепта пациентом.

Метод подсчета дней «рецептурного покрытия» (PDC) используется, в основном, в зарубежных странах, в которых широко распространено льготное обеспечение лекарственными средствами по врачебным рецептам, и запрещена свободная продажа большинства медикаментов через аптечную сеть (только рецептурная).

Согласно интерпретации результатов данного диагностического метода хорошей считается приверженность более 80%, однако это достаточно условная цифра – при лечении хронической сердечной недостаточности, ВИЧ-инфекции, при оральной контрацепции такая приверженность недостаточна для обеспечения эффективной терапии, в то время как в ряде ситуаций (при применении пролонгированных препаратов) и более низкая приверженность способна обеспечить необходимый (достаточный) эффект лечения [21-24]. Очевидно, что, например, в случае с НОАК, обладающими относительно непродолжительным эффектом и не способных накапливаться в организме, невысокая приверженность к лечению может не только снизить эффективность терапии, но и представлять вполне конкретную опасность для больного [25].

Кроме этого, самый главный недостаток метода PDC заключается в том, что если препарат был получен по рецепту, это не значит, что он был принят с соблюдением всех врачебных рекомендаций (кратность, время приема и т.д.), и был принят вообще. Согласно сообщению ABDA (Федеральный союз аптечных ассоциаций Германии), каждый второй пациент при долгосрочной терапии принимает лекарственные препараты не в соответствии с врачебными рекомендациями [26,27]. По данным испанских ученых (проанализированы данные 1,6 млн пациентов, которым было выписано 2,9 млн рецептов), начальная неприверженность медикаментозному лечению (больной не получил препарат по выписанному рецепту) в среднем составила 17,6% (наивысшая – для анилидов (парацетамол) – 22,6%, наименьшая – для ингибиторов АПФ – 7,4% [28]. Согласно результатам другого подобного исследования (75,5 тысяч пациентов, около 200000 рецептов) первично были реализованы только 78% рецептов (для новых лекарственных препаратов – только 72%). Неприверженность, оцениваемая таким методом, была характерна, главным образом, для новых антигипертензивных, гиполипидемических и антидиабетических препаратов (28-31%) [29]. Поэтому отсутствие данных о реальной приверженности больного к назначенной терапии ставит под сомнение результат анализа любого наблюдательного исследования, в котором не проводилось специальной оценки приверженности назначенной терапии (в наблюдательных исследованиях это возможно лишь в том случае, если это исследование является

проспективным). Следует еще раз подчеркнуть, что в иерархии доказательств наблюдательные исследования, безусловно уступая ведущие позиции РКИ, различаются по уровню доказательности и между собой: проспективные наблюдательные исследования обладают большей доказательной способностью по сравнению с ретроспективными, т.к. такой дизайн помогает уменьшить систематическую ошибку. Результаты ретроспективных наблюдательных исследований следует оценивать с большой осторожностью [30].

Еще более спорным является вопрос о включении результатов наблюдательных исследований в мета-анализ. Учитывая большое количество ограничений, присущих ретроспективным наблюдательным исследованиям (особенно если речь идет об административных ресурсах при составлении баз данных), вызывают удивление попытки статистико-математического объединения результатов таких исследований с формулированием соответствующих выводов [30]. Так, в журнале *STROKE* в марте 2017 г. был опубликован системный обзор и метаанализ наблюдательных исследований НОАК и варфарина [31]. Не углубляясь в детали ограничений подобного рода анализов, в общем, и данной работы, в частности, стоит отметить один, на наш взгляд, главный недостаток – эффект суммирования неизбежных ошибок и ограничений ретроспективных анализов и накопления системной ошибки, присущей мета-анализам, что делает практически невозможным оценку правдомерности полученных в них результатов [32].

Сказанное выше вовсе не исключает целесообразности проведения анализа эффективности лекарственных препаратов в рамках наблюдательных исследований. В ряде ситуаций оно является абсолютно необходимым, в первую очередь в тех случаях, когда с препаратом вообще не проводились РКИ [5] или когда существует необходимость подтвердить эффективность и безопасность препарата у категорий больных, не включавшихся в РКИ. Мы призываем лишь к крайне осторожной трактовке их результатов, с обязательным учетом методических ограничений наблюдательных исследований. В тех же случаях, когда речь идет о попытке сравнения эффективности и безопасности близких по действию препаратов, доказавших по отдельности свою эффективность и безопасность в крупных и хорошо спланированных РКИ, попытка выявить первенство одного из них с помощью наблюдательных исследований, с нашей точки зрения, обречена на неудачу.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article provided Bayer company, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. DiCenso A., Guyatt G., Ciliska D. Evidence-based nursing: a guide to clinical practice. Sydney: Elsevier Mosby; 2005.
2. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of c. 2001. Available at: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf. Checked by April 21, 2017.
3. On the circulation of medicines. Federal Law of the Russian Federation of 12.04.2010 N 61-FZ (edition of 02.06.2016). (In Russ.) [Об обращении лекарственных средств. Федеральный закон РФ от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 02.06.2016)].
4. Gitt A.K., Bueno H., Danchin N., et al. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. *Eur Heart J*. 2010;31(5):525-9.
5. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Randomized clinical trials and observational studies: the ratio in the hierarchy demonstrates the effectiveness of therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(5):567-73. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(5):567-73].
6. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
7. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
8. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
9. Tendera M., Syzd'ch M., Parma Z. ARISTOTLE RE-LYS on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation? *Cardiol J*. 2012;19(1):4-10.
10. Larsen T.B., Skjæth F., Nielsen P.B., et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i1819.
11. Nielsen P.B., Skjæth F., Snygaard M., et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017;356:j510.
12. Oganessian N.S., Dmitrieva N.A., Kochetkov A.M., Martsevich S.Yu. Features of diagnosis and secondary prevention of arterial hypertension according to the results of a survey of doctors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2006; (2): 37-43. (In Russ.) [Оганесян Н.С., Дмитриева Н.А., Кочетков А.М., Марцевич С.Ю. Особенности диагностики и вторичной профилактики артериальной гипертонии по результатам опроса врачей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2006;(2):37-43].
13. Ipsos Health care: Medical representatives have become leaders among the main sources of information about medicines for doctors. *Farmatsevticheskiy Vestnik*. 2017;(19.01.2017). Available at <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/obzory/ipsos-healthcare-medpredstaviteli-vyshli-v-lidery-sredi-osnovnykh-istochnikov-informatsii.html>. Checked by April 21, 2017 (In Russ.) [Ipsos Health care: медпредставители вышли в лидеры среди основных источников информации о лекарствах для врачей. *Фармацевтический Вестник*. 2017;(19.01.2017). Доступно на: <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/obzory/ipsos-healthcare-medpredstaviteli-vyshli-v-lidery-sredi-osnovnykh-istochnikov-informatsii.html>. Проверено 21.04.2017].
14. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA*. 2000;283(3):373-80.
15. Granger C.B., Gersh B.J. Clinical trials and registries in cardiovascular disease: competitive or complementary? *Eur Heart J*. 2010;31(5):520-1.
16. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-64.
17. Lindell-Osuagwu L., Korhonen M.J., Saano S., et al. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(3):277-287.
18. Breckenridge A., Aronson J.K., Blaschke T.F., et al. Poor medication adherence in clinical trials: consequences and solutions. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(3):149-50.
19. Warren S.R., Raisch D.W., Campbell H.M., et al. Medication adherence assessment in a clinical trial with centralized follow-up and direct-to-patient drug shipments. *Clin Trials*. 2013;10(3):441-8.
20. Vrijens B., Urquhart J. Methods for Measuring, Enhancing, and Accounting for Medication Adherence in Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(6):617-26.
21. Volskaya E.A. Patient compliance. Review of trends in research. *Remedium*. 2013;(11):6-15. (In Russ.) [Вольская Е.А. Пациентский комплаенс. Обзор тенденций в исследованиях. *Ремедиум*. 2013;(11):6-15].
22. Ellis S., Shumaker S., Sieber W., Rand C. Adherence to pharmacological interventions. Current trends and future directions. The Pharmacological Intervention Working Group. *Control Clin Trials*. 2000;21(5 Suppl):218S-25S.
23. Urquhart J. How much compliance is enough? *Pharm Res*. 1996;13(1):10-1.
24. Wu J.R., Moser D.K., De Jong M.J., et al. Defining an evidence-based cutpoint for medication adherence in heart failure. *Am Heart J*. 2009;157(2):285-91.
25. Rodriguez R.A., Carrier M., Wells P.S. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):390-4.
26. German pharmacies - figures, data, facts 2016. ABDA - Fed Union Ger Assoc Pharm. 2016. Available at: https://www.abda.de/fileadmin/assets/ZDF/ZDF_2016/ABDA_ZDF_2016_Brosch_eng-lish.pdf. Checked by April 21, 2017.
27. Talks with pharmacists improve the patient's therapy. ABDA - Fed Union Ger Assoc Pharm. 2016. Available at: <https://www.abda.de/pressemitteilung/artikel/gespraech-mit-apothekern-verbessern-therapie-treue-der-patienten/>. Checked by April 21, 2017.
28. Aznar-Lou I., Fernandez A., Gil-Girbau M., et al. Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Feb 23. doi: 10.1111/bcp.13215. [Epub ahead of print]
29. Fischer M.A., Stedman M.R., Li J., et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med*. 2010;25(4):284-90.
30. Hemkens L.G., Contopoulos-Ioannidis D.G., Ioannidis J.P.A. Routinely collected data and comparative effectiveness evidence: promises and limitations. *CMAJ*. 2016;188(8):E158-E164.
31. Bai Y., Deng H., Shantsila A., Lip G.Y.H. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2017;48(4):970-6.
32. Shrier I., Boivin J.F., Steele R.J., et al. Should meta-analyses of interventions include observational studies in addition to randomized controlled trials? A critical examination of underlying principles. *Am J Epidemiol*. 2007;166(10):1203-9.

About the Authors:

Sergey Y. Martsevich - MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Yulia V. Lukina - MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko - MD, PhD, Head of Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

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

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ