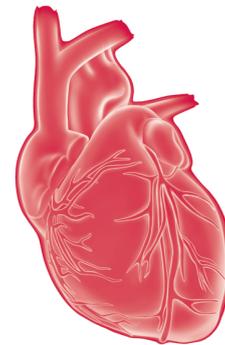


Методология анализа клинических исследований и определения их связей с клинической действительностью.

Часть первая



Ю.Л. Беграмбекова

Медицинский научно-образовательный центр
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова»

– Фламинго кусаются не хуже горчицы. А мораль отсюда такова: это птицы одного полета!
– Только горчица совсем не птица, – заметила Алиса.
– Ты как всегда совершенно права! – сказала Герцогиня. – Какая ясность мысли!

Льюис Кэррол. «Алиса в Стране чудес»

Роль клинических исследований в современной медицине сложно переоценить. Их результаты отражаются в рекомендациях научных сообществ, подавляющее большинство профессиональной информации, которую получает врач из лекций и статей, так или иначе относится к клиническим исследованиям, многочисленные графики и таблицы с их результатами постоянно демонстрируются представителями фармацевтических компаний. Неизбежная информационная перегрузка эры доказательной медицины. Обычно практикующий врач слышит о результатах клинического исследования в чем-то пересказе, к сожалению, не всегда профессионально и/или добросовестно сделанном. Если же говорить о чтении научных статей, порой мы делаем это так, как в школе читали произведения классической литературы: пропускаем скучные описания природы и длинные рассуждения героев, перелистывая нетерпеливой рукой книгу до последней страницы, чтобы узнать обрела ли счастье главная героиня и добился ли главный герой желанной цели. Однако клинические исследования (так же как и литературные произведения) не стоит читать с конца (т.е. с раздела результаты и выводы). При таком подходе упускаются важные детали, которые критически могли бы повлиять на результаты и/или достоверность выводов исследования.

Цель серии статей, которую редакция представляет вашему вниманию, заключается в предоставлении алгоритма анализа клинических исследований, который может использоваться практическими врачами для самостоятельного изучения результатов заинтересовавшего их исследования. В основном речь пойдет о «золотом стандарте» доказательной медицины – рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), но в следующих статьях мы остановимся на таких распространенных методах анализа, как исследования «случай–контроль» и исследования с историческим контролем.

НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП АНАЛИЗА

При анализе любых научных данных независимо от типа исследования мы, по сути, пытаемся ответить на 3 основных вопроса:

1. Является ли это исследование валидным?
2. Каковы его результаты?
3. Должны ли мы изменить нашу клиническую практику на основании этих результатов?

Прежде всего рассмотрим понятие **валидности**.

Применительно к практике клинических исследований валидность определяется как соответствие процедуры проведения исследования поставленным в нем задачам и способности этих процедур обеспечить максимальную достоверность, полученных в исследовании результатов. Валидность – это основополагающее понятие любого эксперимента. Если исследование невалидно, нет смысла отвечать на остальные два вопроса.

Существуют внутренняя и внешняя валидность исследования. Наличие **внутренней валидности** повышает вероятность того, что именно экспериментальное воздействие, а не какой-то другой – случайный – фактор или совокупность факторов вызвал изменения, которые были зарегистрированы исследователями. Если исследование не обладает внутренней валидностью, задавать вопрос о внешней валидности уже не имеет смысла.

Внешняя валидность отражает возможность переноса результатов исследования на более широкую популяцию пациентов в клинической практике, причем речь идет не о целесообразности и/или необходимости изменения клинической практики. На этот вопрос мы отвечаем в процессе оценки результатов исследования и их клинической значимости, но только о том, в **какой степени** исследуемая популяция и применяемые методы **близки к клинической практике** [1].



Рис. 1. Факторы, влияющие на внутреннюю и внешнюю валидность клинического исследования

Представление о том, насколько исследование валидно, мы в основном получаем из раздела «Материалы и методы», который, к сожалению, так часто пропускается или просматривается по диагонали нетерпеливым читателем (рис. 1).

Итак, в разделе «Материал и методы» критическим образом должна быть проанализирована следующая информация о 9 основных процедурах, обеспечивающих защиту от ошибочных выводов исследования:

1. Выбор популяции исследования.
2. Процедура включения.
3. Выбор метода рандомизации.
4. Каким образом проводилось ослепление (маскировка).
5. Процедура наблюдения.
6. Выбор конечных точек.
7. Выбор группы контроля (плацебо или препарат сравнения).
8. Методы исследования.
9. Методы анализа.

Погрешности в каждом из этих важных пунктов планирования и реализации исследования способны спровоцировать ошибки, которые драматическим образом повлияют на достоверность его результатов.

Выбор популяции исследования – один из ключевых вопросов при планировании исследования. Этот выбор всегда связан с процессом балансирования между эффективностью (в том числе экономической) исследования и его внешней валидностью, т.е. степенью применимости результатов исследования ко всей популяции пациентов, которые потенциально могут применять данный препарат или воздействие.

Таким образом польза для исследования часто конфликтует с пользой для клинической практики. Как это происходит? Чем более однородна популяция пациентов в исследовании, тем меньше факторов, которые могут повлиять на результаты лечения, и тем легче для исследователя продемонстрировать эффект метода лечения. Когда популяция исследования включает широкий спектр па-

циентов, это влечет за собой необходимость увеличения размера выборки, что увеличивает стоимость и усложняет организацию. Повышается риск заглушения реального эффекта лечения гетерогенностью исследуемой популяции. Представьте себе ситуацию: завершено исследование по сердечной недостаточности (СН) с конечной точкой «выживаемость». В исследование включали пациентов высокого риска, обозначим ее для себя группа А, и пациентов низкого риска – обозначим ее группа Б. Группа А состоит из 100 пациентов, группа Б – из 200 пациентов. В группе А было 50 смертей, а в группе Б только 10. Соответственно, группа А предоставила в 5 раз больше статистической информации, чем группа Б. Это значит, что результаты исследования в основном определялись группой высокого риска, несмотря на то что в группе низкого риска было в 2 раза больше пациентов и на них было потрачено в 2 раза больше ресурсов исследования. Включение пациентов из группы низкого риска в данном случае не является хорошим выбором с точки зрения экономической эффективности исследования. Хотя в случае положительных результатов такой выбор популяции исследования определит более широкие показания для назначения препарата.

К выбору популяции исследования относится не только выбор характеристик пациентов, включаемых в исследование (в соответствии с критериями включения и исключения), но и выбор центров в случае многоцентровых исследований. Подавляющее большинство современных РКИ в кардиологии являются мультицентровыми, и процесс набора пациентов в них может идти практически по всему миру. Такой подход позволяет набирать большее количество пациентов, исключить возможные ошибки исследования, связанные с особенностями набора или ведения пациентов в единственном центре и, таким образом, гарантировать, что результаты исследования могут быть экстраполированы на пациентов по всему миру, что, естественно, необходимо для крупных международных компаний. Однако участие большого количества центров в исследовании может привести к проблемам, связанным с различной квалификацией исследователей или региональными особенностями организации системы здравоохранения, особенностями используемых диагностических методик, как это случилось в печально известном исследовании TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With Aldosterone Antagonists), в котором изучался эффект применения альдостерона у пациентов с СН и сохраненной фракцией выброса (ФВ) [2]. Основной анализ TOPCAT не продемонстрировал достоверного снижения первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, остановка сердца, госпитализации из-за обострения сердечной недостаточности) при применении спиронолактона в общей популяции исследования. Однако последующий анализ подгрупп, выделенных на основании географического распределения центров, принимавших участие в протоколе, показал, что спиронолактон достоверно снижал первичную конечную точку у пациентов из США, Канады, Аргентины и Бразилии и не снижал у пациентов, набранных в России и Грузии (рис. 2).

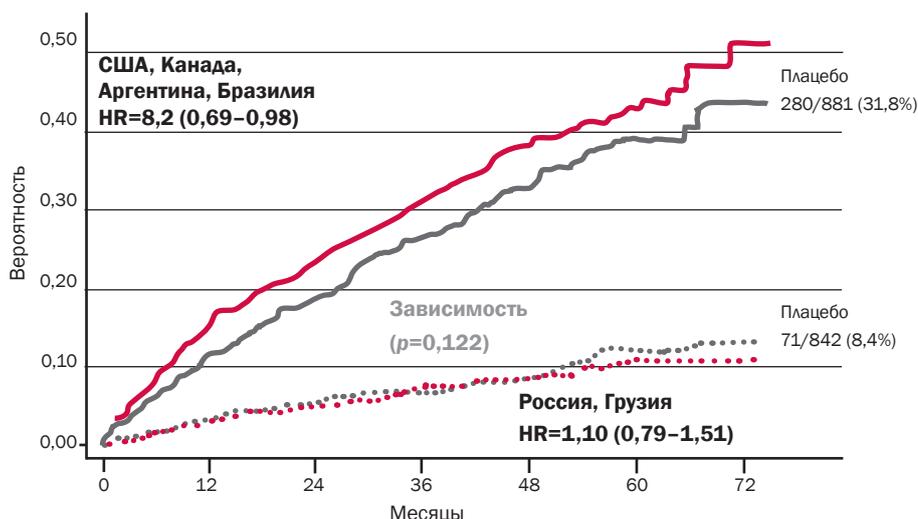


Рис. 2. Кривая Каплана–Мейера. Различия по влиянию на первичную конечную точку в разных исследовательских центрах

Эти различия при последующем (вторичном) анализе исследования были объяснены существенной разницей в базовых характеристиках пациентов, что в свою очередь было связано с особенностями клинической практики. Так, только у 11% пациентов, включенных в исследование в России и Грузии, диагноз СН с сохраненной систолической функцией подтверждался исследованием мозгового натрийуретического пептида (по сравнению с 45% пациентов в американских странах) [3]. В соответствии с существующими рекомендациями [4, 5], диагноз СН с сохраненной систолической функции ставится на основании симптоматики СН, нормальной или слегка сниженной систолической функции левого желудочка (ЛЖ) и эхокардиографических признаков нарушения диастолической функции ЛЖ. К сожалению, последний критерий отсутствовал в критериях включения исследования TOPCAT. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев в России и Грузии пациенты включались только на основании симптоматики СН, ФВ >45% и наличия предшествующих госпитализаций по причине СН, что повлекло включение большого количества пациентов с сомнительной СН или с самыми начальными стадиями СН. Базовые характеристики пациентов, включенных в странах Северной и Южной Америки, статистически достоверно отличались от пациентов, включенных в России и Грузии практически по всем параметрам. В том числе и по таким важным с точки зрения прогноза пациентов, как средний возраст, количество госпитализаций в анамнезе, фибрилляция предсердий, сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек, уровни K^+ и креатинина и т.п.). В том же номере журнала «Circulation» был опубликован анализ географической вариативности частоты клинических исходов у пациентов, принимавших участие в исследованиях CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) и I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function) [6–8]. Это два других важных мультицентровых исследований у пациентов с СН с сохраненной ФВ, в которые также включались

пациенты из Северной Америки и Европы. Частота наступления первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть и госпитализация по причине СН) у пациентов из Северной Америки в этих исследованиях CHARM-Preserved (10,9 на 100 пациенто-лет) и I-PRESERVE (10,3 на 100 пациенто-лет) была очень близка к частоте наступления первичной конечной точки в исследовании TOPCAT у пациентов из Северной и Южной Америки (12,6 на 100 пациенто-лет). В России и в Восточной Европе частота наступления первичной конечной точки была существенно ниже (4,4 и 6,1 на 100 пациенто-лет в исследовании CHARM-Preserved и I-PRESERVE соответственно), хотя и не такая низкая, как в исследовании TOPCAT Грузия/Россия (2,3 на 100 пациенто-лет). Приведенные примеры иллюстрируют первое правило анализа валидности клинического исследования:

■ **Необходимо внимательно изучать критерии включения и исключения и сопоставлять их с базовыми характеристиками пациентов, включенных в исследование.**

Если при изложении результатов исследования базовые характеристики, описание центров и процедура включения описаны недостаточно подробно, это дает повод сомневаться в результатах исследования.

ПРОЦЕДУРА ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИЕ

В большинстве РКИ в области кардиологии процедура включения пациентов в исследование выглядит следующим образом:

Скрининг → Рандомизация.

Однако в некоторых исследованиях, в том числе в исследовании PARADIGM-HF, о котором очень много говорят в последнее время, так как его результаты, возможно, заставят нас пересмотреть подходы к лечению СН, процедура включения в исследование выглядела следующим образом:

Скрининг → Период вхождения (run-in period) → Рандомизация.

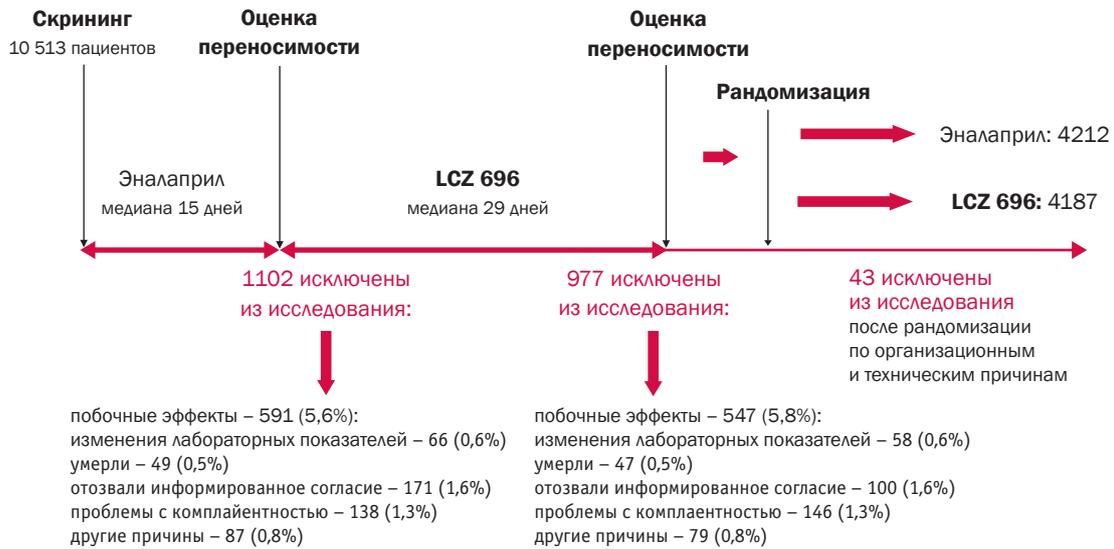


Рис. 3. Отсроченная рандомизация в исследовании PARADIGM-HF

Это пример использования отсроченной рандомизации. Рассмотрим, как применение этого метода включения может влиять на валидность исследования. Итак, в исследовании PARADIGM-HF [9] новый комбинированный препарат – ингибитор ангиотензинпревращающих (ИАПФ) рецепторов/ингибитор неприлизина (АРНИ) LCZ696 (Novartis) сравнивался с ИАПФ эналаприлом у пациентов с СН с сохранной ФВ и СН II–III функциональных классов (ФК). Пациенты в группе LCZ696 продемонстрировали 20-процентное снижение первичной конечной точки исследования (сердечно-сосудистая смертность и госпитализацию по причине СН) и 16-процентное снижение смертности по сравнению с пациентами из группы эналаприла ($p < 0,001$ для всех конечных точек). Никогда еще в исследовании СН ни один новый класс препаратов не демонстрировал таких результатов по сравнению с «золотым стандартом» лечения хронической СН – ИАПФ. В исследовании PARADIGM-HF между периодом скрининга и рандомизацией существовал промежуток времени, так называемый период вхождения (run-in), во время которого пациенты получали последовательно сначала эналаприл (препарат сравнения), а затем LCZ 696 (рис. 3).

Последующую рандомизацию проходили только пациенты, хорошо переносившие и эналаприл, и LCZ696. *Критерии хорошей переносимости:* отсутствие побочных эффектов, нарушений лабораторных показателей и функции почек (табл. 1). Такой подход повышал вероятность хорошего ответа на терапию при сохранении равных условий для исследуемого препарата и препарата сравнения. Таким образом, внутренняя валидность исследования сохранялась, однако снижалась внешняя валидность исследования. Результаты исследования PARADIGM HF не могут быть экстраполированы на всех пациентов с СН со сниженной ФВ, II–III ФК СН, а только на пациентов, заведомо хорошо переносящих ИАПФ, так как именно эта группа пациентов благодаря отсроченной рандомизации

исследовалась в данном протоколе. Этот факт был в последующем отражен и в Специальном пересмотре рекомендации по ведению пациентов с сердечной недостаточностью 2015 г., посвященном новой лекарственной терапии (An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America) [10], в которых место препарата LCZ699 в терапии СН было определено следующим образом: «...Возможна замена ИАПФ или АРА на (ангиотензин/неприлизин рецепторов ингибиторы) АРНИ у определенной группы пациентов, с хронической СН II–III ФК со **стабильным артериальным давлением и подтвержденной хорошей переносимостью ИАПФ или АРА** (класс рекомендаций I; уровень доказанности B–R)». Вероятно, приблизительно такой подход будет применяться и в отечественных рекомендациях по лечению СН.

Теперь перейдем к процедуре рандомизации. Смысл и важность рандомизации хорошо известны читателям. Поэтому остановимся только на разъяснении некоторых способов рандомизации, которые могут (и должны) отличаться в зависимости от размера исследования, воздействия, изучаемого в нем, характеристики изучаемого заболевания и т.д. (табл. 2).

Например, в исследовании Ephesus [12], в котором изучался эффект эплеренона у пациентов с дисфункцией ЛЖ после инфаркта миокарда, применялся стратификационный метод рандомизации с использованием блоков. Стратификацию осуществляли по клиническим центрам, а затем использовали метод блоков для обеспечения эквивалентности количества пациентов в каждой группе. В исследовании, кроме США и Канады, принимали участие европейские страны (в том числе страны Восточной Европы). Не секрет, что частота проведения реперфузионной терапии, сильно отличается в разных странах. Так, в своей

Таблица 1. Исследование PARADIGM-HF. Параметры безопасности после окончания периода титрования эналаприла, в соответствии с которыми пациент может быть рандомизирован [Адаптировано из «Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF)»]

Параметр	После окончания титрования эналаприла (визиты 3 и 5)
Гиперкалиемия	$K^+ \leq 5,4$ ммоль/л
Функция почек	eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м ² Нет снижения СКФ по сравнению с первым визитом
АД	Нет симптоматической гипотензии (САД ≥ 95 мм рт.ст.)
Побочные эффекты	Нет симптомов ортостатической гипотензии или других побочных эффектов, которые потенциально могут повлиять на переносимость терапии

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление.

Таблица 2. Основные типы рандомизации, их характеристики и область применения

Тип рандомизации	Описание	Область применения и характеристики
Фиксированная рандомизация		
На основе случайных чисел, полученных либо из таблиц, либо с помощью компьютера, пациентам назначают определенный вид лечения		
Простая рандомизация	Дополнительные факторы не учитываются, а каждый пациент имеет 50-процентный шанс попасть в ту или иную группу	Масштабные исследования, в которых сбалансированность групп гарантирована количеством пациентов
Блоковая рандомизация	Пациентов сначала распределяют по блокам, а потом внутри блоков проводят случайное распределение испытуемых на группы	Существует потенциальная возможность раскрытия распределения пациентов по группам
Стратификация	Учитывается какой-либо один или несколько важных признаков, которые могут существенно повлиять на результаты лечения, по этим признакам формируются однородные группы (страты)	Небольшие по размеру исследования – для дополнительной гарантии сбалансированности групп. Исследование, в котором специфика исследуемой патологии предполагает разные подходы к лечению в различных центрах или важные различия в клинических вариантах
Динамическая рандомизация		
Метод несимметричной монеты (Efron, 1971; Pocock и Simon, 1975)	Позволят достичь равновесия между группами по выбранному показателю путем динамического изменения вероятности включения пациентов в ту или иную группу в зависимости от текущего баланса групп по заданному показателю	Сложность расчета групп
Адаптивная рандомизация («Игра на победителя»/Randomized-Play-the-Winner, пользосмещенная модель/Utility-Offset Model, модель максимальной полезности/Maximum Utility Model)	Преимуществом метода «игра на победителя» является то, что большему количеству пациентов будет назначено более эффективное лечение. К недостаткам этого метода относятся сложность расчета размера выборки, необходимость, чтобы исходы для каждого предыдущего испытуемого были определены до момента включения следующего испытуемого в исследование, периодическое или постоянное раскрытие данных при слепых клинических испытаниях	Применяется в адаптивных клинических исследованиях, в которых проводят лечение таким образом, чтобы к концу испытаний большее число пациентов прошло курс лечения, считающийся более эффективным, а меньшее – менее эффективный курс лечения. Часто в исследованиях в области онкологии

работе P. Widimsky и соавт. [13] проанализировали частоты этих процедур в 30 европейских странах у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST. Было показано, что реваскуляризация проводилась у 5–92% пациентов, тромболитическую терапию использовали в 0–55% случаев. Использование любой реперфузионной терапии варьировалось от 37 до 93% в разных европейских странах. По данным российского регистра «Рекорд 3» [17], тромболитическую терапию (ТЛТ) проводили 32% пациентов (у 51% догоспитально). У 52% после ТЛТ выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Всего реперфузионное лечение при ОКС с подъемом сегмента ST получили 68%. Таким образом, хорошо продуманная процедура рандомизации в исследовании Ephesus предотвратила ошибки исследования, связанные с важным различием базовой терапии коронарного синдрома в разных центрах, включенных в исследование.

■ **Верно выбранная и качественно проведенная процедура рандомизации гарантирует сбалансированность групп в исследовании, что существенно влияет на достоверность результатов, т.е. на внутреннюю валидность исследования.**

ОСЛЕПЛЕНИЕ (МАСКИРОВКА)

Идеальным является случай, когда и пациент, и лечащий врач, и исследователь, фиксирующий и/или анализирующий результаты, не осведомлены о том, к какой группе (активной или контрольной) относится пациент. Это исключает субъективную составляющую в фиксации и интерпретации результатов лечения. Существуют ситуации, когда маскировка метода воздействия для пациента и исполнителя невозможна или трудновыполнима. В основном это относится к изучению влияния различных немедикаментозных методов лечения, например, физических тренировок, физиотерапевтических методов, оперативных вмешательств. В этом случае хорошей практикой является разделение собственно вмешательства и оценки его результатов. Слепление особенно важно, если в исследовании изучают влияние не на жесткие (смертность или госпитализации), а на мягкие конечные точки (качество жизни, симптоматика заболевания или измерения, например, АД), в которых возможны субъективная оценка

или сам метод измерения не является абсолютно точным, а результаты исследования могут зависеть от квалификации и/или подсознательного ожидания определенных результатов. Показательным примером важности использования ослепления является исследование SYMPPLICITY HTN-3 [14], в котором изучался эффект денервации почечной артерии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией по сравнению с медикаментозным лечением. Во всех предыдущих исследованиях, изучавших эффект подобного вмешательства, денервация имела преимущество перед медикаментозным лечением [15, 16]. И только при использовании процедуры маскировки с помощью фиктивной процедуры денервации в контрольной группе было показано отсутствие достоверного эффекта денервации. Процедура маскировки была чрезвычайно сложной и описывалась в отдельном приложении следующим образом: «...Все пациенты проходили стандартную процедуру ангиографии. Маскировку проводили путем комбинации седативной терапии, сенсорной изоляции (музыка и повязка на глаза) и низкой осведомленности пациента о методике процедуры денервации и ее ожидаемой продолжительности. После рандомизации пациенты из группы фиктивного вмешательства оставались на операционном столе не менее 20 мин. Члены семьи также не были осведомлены о том, какое вмешательство получает испытуемый. АД измерял исследователь, также не осведомленный о том, какая процедура была проведена пациенту...».

В идеале клиническое исследование должно иметь двойной слепой дизайн, для того чтобы предотвратить потенциальные искажения результатов во время сбора и анализа данных. В исследованиях, в которых двойное ослепление невозможно, должны быть предусмотрены другие способы, способствующие уменьшению систематических ошибок исследования [1].

Таким образом, выбор популяции исследования, процедуры включения в исследование, выбор метода рандомизации и метода маскировки (ослепления) представляют собой критически важные компоненты организации любого клинического исследования и заслуживают тщательного изучения и анализа в ходе рассмотрения его результатов. В следующей статье мы обсудим выбор группы сравнения и организацию процедуры наблюдения за пациентами.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Беграмбекова Юлия Леоновна – кандидат медицинских наук, врач-методист отдела координации научных и образовательных программ Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Friedman L., Furberg C., DeMets D. *Fundamentals of Clinical Trials*. 4th ed. New York; Dordrecht; Heidelberg; London : Springer, 2010.
2. Boineau R., Anand I.S., Claggett B., Clausell N. et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. P. 1383–1392.
3. Pfeffer M.A., Claggett B., Assmann S.F., Boineau R. et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial // *Circulation*. 2015. Vol. 131, N 1. P. 34–42.
4. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (диастолической сердечной недостаточности) // *Сердеч. недостаточность*. 2013. Т. 14, № 5 (79). С. 297–299.
5. ACCF/AHA 2013 Guideline for the Management of Heart Failure / Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62, Vol. 16. P. e147–e239.
6. Rossignol P., Zannad F. Regional differences in heart failure with preserved ejection fraction trials: when nephrology meets cardiology but east does not meet west // *Circulation*. 2015. Vol. 131. P. 7–10.
7. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial // *Lancet*. 2003. Vol. 362. P. 777–781.
8. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J., Komajda M. et al.; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 2456–2467.
9. McMurray J.J.V., Packer M., Desai A.S. et al.; for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. P. 993–1004.
10. McMurray J.J.V., Packer M., Desai A.S. et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF) // *Eur. J. Heart Fail.* 2013. Vol. 15, N 9. P. 1062–1073.
11. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. May 20. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.011.
12. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al.; for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 1309–1321.
13. Widimsky P., Wijns W., Fajadet J. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions // *Eur. Heart J.* 2010 Apr. Vol. 31, N 8. P. 943–957.
14. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. P. 1393–1401.
15. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study // *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 1275–1281.
16. Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A., Schlaich M.P. et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the SYMPPLICITY HTN-2 Trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2010. Vol. 376. P. 1903–1909.
17. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара // *Кардиология*. 2016. № 4. С. 16–24.