







П.А. Седова 
Е.В. Горбунова 
Е.А. Герасимец 
Д.В. Горячев 

Разработка методологии проведения клинических исследований препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация*

✉ Герасимец Евгений Алексеевич; gerasimetsea@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) в настоящее время приобретает все большую актуальность не только для клинической медицины, но и для всей системы здравоохранения и общества в целом. Высока необходимость разработки новых лекарственных препаратов, в том числе комбинированных, для лечения ХСН. На данный момент в России и странах Евразийского экономического союза отсутствуют нормативные и методические документы или руководства, регламентирующие вопросы планирования, проведения и оценки клинических исследований лекарственных средств для терапии пациентов с ХСН, в связи с чем поставлена задача разработки подобного руководства с учетом национальных требований к регистрации лекарственных препаратов.

ЦЕЛЬ. Систематизация международных подходов к клиническим исследованиям препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности, для последующей разработки соответствующего руководства, действующего на территории Российской Федерации.

ОБСУЖДЕНИЕ. Основными принципами проведения клинических исследований препаратов для лечения ХСН являются: рандомизация, контроль, ослепление, клинически значимые конечные точки, репрезентативность популяции и приоритизация безопасности. Стандартом оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата следует считать рандомизированное контролируемое исследование с применением метода двойного ослепления. Подтверждение эффективности терапии также требует тщательного отбора пациентов по четким критериям диагностики ХСН, достаточного объема выборки и длительности наблюдения, идентичности сопутствующей базисной терапии, разработки адаптированных подходов к исследованию в особых популяциях пациентов (педиатрическая и геронтологическая популяции). Выбор конечных точек зависит от их влияния на прогноз заболевания и качество жизни пациентов, а также значения препарата в терапии. Следует отметить, что в настоящее время больше внимания уделяется пациент-ориентированным исходам (улучшению самочувствия) при условии обеспечения безопасности и отсутствия негативного влияния на выживаемость.






ВЫВОДЫ. Принципы проведения клинических исследований при хронической сердечной недостаточности как в национальной российской среде, так и за рубежом едины и опираются на фундаментальные постулаты доказательной медицины. Внедрение описанных научно обоснованных принципов клинических исследований препаратов для терапии ХСН будет способствовать повышению стандартов лечения, что, в конечном итоге, должно положительно отразиться на прогнозах и исходах заболевания.

Ключевые слова: клинические исследования; хроническая сердечная недостаточность; сердечно-сосудистая смертность; функциональный класс; конечные точки; лекарственный препарат; рекомендации

Для цитирования: Седова П.А., Горбунова Е.В., Герасимец Е.А., Горячев Д.В. Разработка методологии проведения клинических исследований препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(1):13–26. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-13-26>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polina A. Sedova ,
Ekaterina V. Gorbunova ,
Evgenii A. Gerasimets  ,
Dmitriy V. Goryachev 

Developing Clinical Trials Methodology for Drugs Used to Treat Chronic Heart Failure

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Evgenii A. Gerasimets; gerasimetsea@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The issue of chronic heart failure (CHF) is gaining importance not only in clinical medicine, but also for the entire health care system and society. The need to develop new drugs and drug combinations to treat CHF remains highly relevant. Currently, Russia and the EAEU countries lack regulatory documents or guidelines that control the planning, conduct and evaluation of clinical trials for CHF drugs. Therefore, it is essential to develop such a guideline considering national authorization requirements.

AIM. This study aimed to systematize international approaches to clinical trials of CHF drugs and use them as a base for the relevant guidelines effective in the Russian Federation.

DISCUSSION. Clinical trials of CHF drugs are based on such key principles as randomization, control, blinding, clinically significant endpoints, representativeness of the population, and safety prioritization. Randomized controlled trials using the double-blind method should be deemed as a measurement standard for the efficacy and safety of a new drug. To confirm therapeutic efficacy, a careful selection of patients by well-defined diagnostic criteria is warranted, alongside with a sufficient sample size and observation time, similar concomitant baseline therapy, and development of adapted approaches for special populations (elderly and pediatric patients). The endpoints are chosen by their impact on the disease prognosis and patient quality of life, as well as the contribution of the drug. Notably, increasing attention is being paid to current patient-oriented outcomes (such as improved well-being), provided that safety is ensured and there is no negative impact on the survival rate.

CONCLUSIONS. The principles of conducting CHF clinical trials both globally and in the Russian Federation are unified and stem from the fundamentals of evidence-based medicine. Implementing the described scientific principles of clinical research in CHF patients will contribute to improved treatment standards, which, in turn, should have a positive impact on the disease prognosis and outcomes.

Keywords: clinical trials; chronic heart failure; cardiovascular mortality; functional class; endpoints; medicinal product

For citation: Sedova P.A., Gorbunova E.V., Gerasimets E.A., Goryachev D.V. Developing clinical trials methodology for drugs used to treat chronic heart failure. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):13–26. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-13-26>

Funding. The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, характеризующееся высокой смертностью и частыми госпитализациями¹. По экспертным оценкам, ХСН выявляется у 1–2% взрослого населения развитых стран; степень распространенности резко возрастает в старших возрастных группах. ХСН сопряжена с существенным снижением качества жизни пациентов и значительными затратами на лечение [1, 2]. Современные методы лечения ХСН основаны на принципах доказательной медицины и результатах многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Именно благодаря крупным многоцентровым исследованиям за последние десятилетия были разработаны эффективные лекарственные препараты (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и др.), значительно улучшающие выживаемость и прогноз пациентов с ХСН [3].

Для дальнейшего прогресса в лечении ХСН чрезвычайно важно обоснованное планирование и проведение новых клинических исследований (КИ) препаратов. Для каждого этапа исследований, от отбора пациентов до выбора конечных точек и оценки безопасности, должны быть установлены адекватные их задачам и особенностям методы планирования и практического осуществления. Международные (European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American Heart Failure Society (HFSA)) и национальные (Минздрав России, Российское кардиологическое общество (РКО)) клинические рекомендации подчеркивают необходимость строгого соответствия таких исследований принципам доказательной медицины и надлежащей клинической практике (Good Clinical Practice, GCP)². В данной статье представлен обзор и анализ принципов планирования КИ лекарственных препаратов для терапии ХСН с учетом подходов, соответствующих международным и российским рекомендациям.

В настоящее время в Российской Федерации и других государствах — членах Евразийского экономического союза отсутствуют нормативные и методические документы, рекомендации, регламентирующие вопросы планирования и проведения КИ препаратов для лечения ХСН, что обуславливает актуальность и необходимость разработки методических материалов, определяющих порядок проведения исследований и необходимый объем данных, которые должны быть представлены при регистрации новых препаратов для лечения ХСН.

В странах Европейского союза принципы и общие требования к организации и проведению КИ препаратов для лечения ХСН и критерии отбора пациентов определены утвержденным Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА) Руководством по оценке лекарственных средств для лечения ХСН³. В последней редакции Руководства ЕМА декларируется необходимость разработки рекомендаций по оценке эффективности новых препаратов для лечения ХСН и определяются основные проблемы, которые приходится решать разработчикам при планировании КИ. К ним относятся вопросы определения исследуемой популяции пациентов, выбор конечных точек эффективности (первичных и вторичных), методы оценки эффективности препарата, дизайн исследования, исследования в особых группах пациентов (дети, лица пожилого возраста), аспекты безопасности фармакотерапии.

Цель работы — систематизация международных подходов к клиническим исследованиям препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности, для последующей разработки соответствующего руководства, действующего на территории Российской Федерации.

В статье проведен анализ планирования и проведения КИ лекарственных средств, применяемых при ХСН⁴. Работа выполнена методом информационно-аналитического поиска, проведен анализ статей и монографий, опубликованных в период 2009–2025 гг.

¹ Хроническая сердечная недостаточность: Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>

² [Guideline for good clinical practice \(GCP\) E6\(R3\). CHMP/ICH/135/1995EMA/CHMP/ICH/135/1995. EMA; 2025.](#)

³ [Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95. Rev. 2. EMA; 2017.](#)

⁴ [Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev. 2. EMA; 2017.](#)

[Treatment for heart failure: Endpoints for drug development guidance for industry. FDA; 2019.](#)

и индексируемых в библиографических базах РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Scopus, PubMed.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Особенности программы клинических исследований лекарственных препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности

Критерии включения. Правильный отбор участников — ключевой фактор успеха КИ при ХСН. Исследуемая популяция должна включать пациентов, для которых предназначен лекарственный препарат, а также обеспечивать выявление клинически значимых эффектов терапии. В типичных РКИ при ХСН со сниженной фракцией выброса критерии включения охватывают пациентов с симптомной ХСН II–IV функционального класса по NYHA (New York Heart Association) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Критерий наличия повышенного уровня BNP/NT-proBNP (Brain Natriuretic Peptide, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (натрийуретический гормон (В-типа), N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа)) также является научно обоснованным: наличие данного показателя повышает вероятность того, что пациенты действительно страдают сердечной недостаточностью и находятся в группе риска неблагоприятных исходов, что повышает статистическую мощность исследования. Одним из условий отбора участников считается получение пациентами базовой стандартной терапии ХСН перед включением их в исследование (например, стабильные дозы ингибитора АПФ/БРА (блокатора рецепторов ангиотензина) и бета-блокатора в течение не менее 4 недель). Данное условие способствует повышению вероятности корректного эффекта нового препарата относительно результатов стандартной терапии, а также достижению максимальной коррекции состояния пациента.

Критерии исключения. Обосновано исключение пациентов, для которых риск исследования превышает потенциальную пользу, а также имеются факторы, затрудняющие интерпретацию результатов⁵. К общим критериям исключения из РКИ по ХСН относятся выраженная гипотензия (например, систолическое артериальное давление менее 90–100 мм рт. ст.), тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 29 мл/мин/1,73 м²)

или гиперкалиемия (концентрация калия в крови более 5,2 ммоль/л). Эти ограничения предотвращают включение пациентов с непереносимостью исследуемого препарата (например, из-за риска гипотонии при приеме вазодилаторов) или имеют высокую вероятность серьезных нежелательных реакций. Также обычно исключаются пациенты с нестабильным течением заболевания, например с острой декомпенсацией ХСН незадолго до рандомизации, поскольку в исследованиях ХСН необходима стабилизированная в этом отношении популяция [4]. Иногда применяются исключения по сопутствующей патологии: тяжелые сопутствующие заболевания, ограниченная продолжительность жизни, активные инфекции и т.д., чтобы исследуемая популяция была однороднее, а события происходили преимущественно вследствие ХСН, а не других заболеваний.

Проблема репрезентативности. Важно не допустить выбор необоснованно узких критериев отбора пациентов, которые могут снизить внешнюю валидность результатов. Например, целесообразно включать пациентов старше 75 лет и проводить анализ результатов в различных возрастных подгруппах. Это повышает генерализуемость (обобщение) полученных данных к клинической практике и соответствует этическому требованию не дискриминировать пожилых в доступе к новым технологиям лечения [5]. Таким образом, оптимальный дизайн исследования ХСН основан на сочетании принципов однородности (для статистической мощности и безопасности) и репрезентативности выборки (с целью возможности экстраполировать результаты на всех пациентов, включая уязвимые группы)⁶.

Фенотипы ХСН. Необходимо дифференцировать пациентов в соответствии с классификацией ХСН по уровню снижения ФВЛЖ. Для каждой подгруппы пациентов должны быть четко определены пороговые значения ФВЛЖ до проведения исследования. Исследования могут проводиться в большой популяции, охватывающей все уровни ФВЛЖ или ограниченной одной или двумя подгруппами. Особого внимания заслуживает вопрос: критерии отбора при ХСН с сохраненной ФВЛЖ и промежуточной ФВЛЖ. Диагностика ХСН с сохраненной ФВЛЖ сложнее, поэтому в исследования обычно включают пациентов с ФВЛЖ выше порога (например, более 40–50%) и объективными

⁵ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev. 2. EMA; 2017.

⁶ Там же.

признаками диастолической дисфункции или повышения давления наполнения сердца. Для правильной идентификации целевой популяции и получения значимых результатов необходимы четкие критерии, основанные на патофизиологии. Также могут проводиться КИ в отдельных подгруппах пациентов с ХСН независимо от классификации по функции левого желудочка, например в генетически детерминированных субпопуляциях и популяциях со специфическими метаболическими фенотипами (например, амилоидные, лекарственно-индуцированные, диабетические, гипертрофические кардиомиопатии) [6].

Дизайн клинических исследований лекарственных препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности

Тип исследования и контроль. «Золотым стандартом» доказательной медицины для оценки эффективности новых препаратов при ХСН считаются РКИ. Рандомизация обеспечивает равномерное распределение известных и неизвестных факторов риска между группами, минимизируя систематические ошибки (смещение). Контрольная группа обычно получает либо плацебо на фоне стандартной терапии, либо активное сравнительное лечение, если существует признанный стандарт⁷. В исследованиях ХСН чаще применяется добавление изучаемого препарата к базовой терапии в сравнении с добавлением к ней плацебо (так называемый принцип “add-on”)⁸. Такой дизайн этически обоснован, поскольку все пациенты продолжают получать необходимое базовое лечение (ингибиторы АПФ/БРА, бета-блокаторы и др.), а различие заключается в наличии нового препарата.

Рандомизация и ослепление. Для устранения фактора субъективности крайне важно проводить исследования двойным слепым методом, при котором ни пациенты, ни исследователи не знают, кто получает новый препарат. Это предотвращает субъективное влияние на сбор данных и оценку исходов. С целью достижения сбалансированности групп рандомизация часто выполняется с применением стратификации, например по центрам проведения КИ, по ключевым факторам (ФВЛЖ, наличие сахарного диабета) и т.д. Также может использоваться

блоковая рандомизация для равномерности численности групп. Все эти методики статистически обоснованы и направлены на повышение достоверности результатов.

Многоцентровые и международные КИ. Большинство современных РКИ по ХСН являются многоцентровыми, а нередко и многонациональными. Включение множества центров исследования (нередко более 100) и стран позволяет быстрее сформировать необходимую популяцию и повысить обобщаемость выводов. Национальные требования (например, этические комитеты, регуляторные одобрения) гармонизированы с международными стандартами GCP, поэтому дизайн российских и международных исследований принципиально не различается⁹.

Размер выборки и статистическая мощность. Ключевой этап дизайна – расчет необходимого числа пациентов для достижения статистически значимого результата по основной конечной точке. ХСН – заболевание с относительно высокой частотой событий (например, ежегодная смертность или госпитализация в тяжелых группах могут достигать 10–15%), но ожидаемые отличия между группами обычно умеренные (20–30% снижение риска). Поэтому для выявления достоверной разницы требуются довольно большие выборки. Большая выборка также позволяет проводить достоверный анализ подгрупп (например, эффективность у пациентов разного возраста, пола, уровня ФВЛЖ и т.д.). Размер выборки определяется априорно на основе предполагаемой разницы между группами, вариабельности данных и заданного уровня значимости (обычно $\alpha=0,05$) и мощности (обычно 80–90%). Таким образом, научное обоснование размера выборки заключается в обеспечении высокой вероятности обнаружения клинически значимого эффекта, если он реально существует, либо необходимости доказательно подтвердить его отсутствие¹⁰.

Продолжительность наблюдения. Для ХСН характерны длительные исходы, поэтому испытания часто длятся 1,5–3 года и более, чтобы достоверно оценить частоту событий (смертность, госпитализации). Некоторые исследования завершались раньше планового срока вследствие достижения критериев эффективности

⁷ Там же.

⁸ Там же.

⁹ Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, et al. Heart failure drug therapy: Endpoints for drug development. U.S. Food and Drug Administration (FDA) Guidance. 2019.

¹⁰ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev. 2. EMA; 2017.

или, реже, выявления бесполезности/вреда [4]. Поэтому протокол исследования должен включать промежуточные анализы (с корректировкой α -уровня – заранее установленная вероятность отвергнуть нулевую гипотезу – при необходимости) и четкие критерии досрочного прекращения по этическим соображениям. Для подтверждения эффективности нового препарата продолжительность исследования должна составлять не менее 6 месяцев¹¹. Длительность наблюдения должна быть достаточной для оценки как краткосрочных, так и долгосрочных эффектов терапии.

Статистические методы. Для объективной оценки эффективности лечения и прогнозирования исходов заболевания в кардиологических КИ могут использоваться статистические методы, включая описательную статистику (средние, медианы), проверку гипотез (t -критерий, дисперсионный анализ, хи-квадрат (χ^2)) для сравнения групп, регрессионный анализ для прогнозирования и оценки факторов риска, анализ выживаемости (метод Каплана–Майера, регрессия Кокса) для оценки исходов (смертность, инфаркт), и непараметрические тесты (Манна–Уитни, Уилкоксона) для ненормально распределенных данных¹².

Фазы исследования. КИ препарата проходят несколько фаз. На фазе II обычно оценивают промежуточные показатели эффективности (биомаркеры, функциональные тесты) и безопасность на меньшей выборке. Фаза III – это крупные исход-ориентированные исследования. Принципы, изложенные в данной статье, преимущественно относятся к фазе III (поскольку именно она дает основания для регистрации препарата и включения его в клинические рекомендации). Однако научная обоснованность подходов важна и на ранних фазах, например фаза II может повлиять на оптимизацию дизайна фазы III (выбрать правильную дозу, оценить вариабельность конечных точек и т.д.).

Этические аспекты. Дизайн клинического исследования подлежит тщательной этической экспертизе. Пациенты должны давать информированное согласие; им разъясняются цели исследования, потенциальные риски и польза. Протокол должен соответствовать Хельсинкской декларации 1964 г. и национальным требованиям.

В России порядок проведения КИ лекарственных средств регулируется приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральным законом Российской Федерации № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», требования в целом гармонизированы с ICH (International Council on Harmonisation), GCP¹³. Например, обязательным является наличие независимого этического комитета и системы мониторинга безопасности.

Принципы выведения пациентов из исследования. Принципы выведения пациентов из КИ основаны на этике и правах человека: пациент имеет право выйти в любой момент из исследования без объяснения причин и без негативных последствий для дальнейшего лечения, а решение должно быть добровольным и информированным¹⁴. Процедуры выведения строго прописаны в протоколе исследования и включают оценку безопасности, сбор данных о причинах выхода и обеспечение непрерывности медицинской помощи с акцентом на защиту благополучия пациента.

Первичные конечные точки

Смертность и госпитализации. Исторически, наиболее значимыми для пациентов и системы здравоохранения исходами, жесткими конечными точками считаются смертность (общая либо сердечно-сосудистая) и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Достижение снижения уровня смертности – высший критерий эффективности препарата. Многие ключевые РКИ сфокусированы именно на выживаемости: например, исследования с ингибиторами АПФ (CONSENSUS [7], SOLVD [8]), бета-блокаторами (MERIT-HF [9], COPERNICUS [10]) или антагонистами альдостерона (RALES [11]) впервые подтвердили фактическое снижение риска смерти пациентов с ХСН при применении этих препаратов. Однако по мере улучшения стандартной терапии снижалась абсолютная смертность, что усложняло выявление дополнительного снижения смертности от лечения новыми препаратами. Поэтому в современных исследованиях первичной конечной точкой часто является комбинированная (составная) конечная точка: смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу ухудшения ХСН.

¹¹ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev. 2. EMA; 2017.

¹² Guideline on the choice of the non-inferiority margin. EMEA/CPMP/EWP/2158/99. EMA; 2005.

¹³ Guideline for good clinical practice (GCP) E6(R3). CHMP/ICH/135/1995EMA/CHMP/ICH/135/1995. EMA; 2025.

¹⁴ Там же.

Такая составная конечная точка использовалась, в частности, в исследованиях PARADIGM-HF [4], DAPA-HF [12], EMPHASIS-HF [13]. Объединение смертности и госпитализаций увеличивает число событий и статистическую мощность, позволяя определить пользу терапии даже при умеренном снижении каждого из компонентов. Более того, данная комбинация отражает влияние как на летальность, так и на тяжелые декомпенсации заболевания, что важно с клинической точки зрения. При этом требуется тщательная идентификация влияния каждого компонента: смертность от сердечно-сосудистого заболевания обычно включает смерти вследствие прогрессирования ХСН, внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда, инсульта и прочих сердечно-сосудистых причин. Аналогично, четко оговариваются критерии госпитализации по поводу ХСН. Обычно под этим понимается незапланированная (экстренная) госпитализация продолжительностью более 24 ч с основным диагнозом декомпенсации ХСН. Такие случаи также требуют подтверждения наличия симптомов и объективных признаков ухудшения состояния.

Использование композитных конечных точек имеет ограничения: не каждое событие равноценно (смерть важнее госпитализации), и простой подсчет может недооценивать различия именно в смертности. В ответ на это в некоторых исследованиях внедряются иерархические (ранжированные) конечные точки: например, анализ win-ratio (отношение побед) [14] или иные методы, сначала сравнивающие группы по выживаемости, затем по госпитализациям и далее – по другим показателям в порядке приоритета. Такой подход статистически более сложен, однако обеспечивает более пациент-ориентированную оценку исходов, учитывая различную значимость событий¹⁵.

Функциональные и симптоматические исходы. В некоторых случаях (особенно на ранних фазах или при изучении средств, нацеленных на улучшение самочувствия) в качестве первичных точек применялись функциональные показатели: прирост дистанции шестиминутной ходьбы, изменение пикового потребления кислорода в кардиопульмональном тесте, изменение функционального класса ХСН или оценок по опросникам качества жизни. В настоящее время в отдельных популяциях пациентов с высокой потребностью

в медицинской помощи (например, у пациентов с терминальной стадией ХСН, ХСН с кахексией или гипертрофическими кардиомиопатиями и другими специфическими этиологиями) влияние лечения на переносимость физической нагрузки может рассматриваться в качестве первичной конечной точки¹⁶. Это важное новшество отражает смещение акцента в выборе первичных конечных точек исключительно от выживаемости и количества госпитализаций к улучшению качества жизни, самочувствия пациентов. Тем не менее даже в таких случаях требуется убедительная демонстрация безопасности. Примером испытания, где первичная конечная точка была функциональной, служит исследование реабилитации HF-ACTION [15], где оценивалось изменение толерантности к физической нагрузке.

Вторичные конечные точки

Вторичные конечные точки дополняют картину эффективности и безопасности терапии, позволяя оценить влияние препарата на симптомы, субклинические показатели и качество жизни. Они планируются *a priori* и обычно анализируются с учетом поправки на множественность (либо описательно, если объем исследования недостаточен для их оценки).

Симптоматика и качество жизни. Поскольку цель лечения – не только продлить жизнь, но и улучшить ее качество, в КИ по ХСН практически всегда оцениваются изменения функционального класса NYHA, в том числе одышки, усталости, переносимости нагрузок и пр. Используются валидированные опросники качества жизни, специфичные для сердечной недостаточности: например Миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLWHFQ (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire)) или опросник Канзасского кардиомиопатического общества KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)¹⁷. Изменение суммы баллов этих анкет между группами – важный показатель, свидетельствующий об улучшении самочувствия пациентов. Нередко существенное улучшение по KCCQ или MLWHFQ приводится в поддержку клинической значимости эффекта даже при отсутствии разницы в смертности. В некоторых недавних исследованиях (например, EMPEROR-Preserved [16]) улучшение качества жизни также приводилось как аргумент в пользу

¹⁵ Guideline on multiplicity issues in clinical trials. Draft. EMA/CHMP/44762/2017. EMA; 2017.

¹⁶ Treatment for heart failure: Endpoints for drug development guidance for industry. FDA; 2019.

¹⁷ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev. 2. EMA; 2017.

терапии (помимо снижения госпитализаций). Тем не менее в большинстве случаев качество жизни – вторичная конечная точка. Регуляторы и эксперты требуют, чтобы улучшение симптомов подтверждалось в условиях отсутствия ухудшения прогноза. Поэтому в протоколы включают сбор и анализ таких данных.

Функциональные показатели. К ним относятся результаты теста шестиминутной ходьбы, пик потребления кислорода по данным кардиопульмонального тестирования, время до развития одышки при нагрузке. Эти объективные меры отражают физическую работоспособность пациентов [17]. Хотя перечисленные показатели не являются жесткими конечными точками, они коррелируют с прогнозом и имеют значение для повседневной активности пациентов. В некоторых случаях (например, исследования устройств для мониторинга или кардиоресинхронизаторов) комбинированные конечные точки включали наряду со смертностью изменение функционального класса или результатов теста шестиминутной ходьбы.

Лабораторные маркеры и параметры работы сердца. К вторичным конечным точкам могут относиться динамика уровня NT-proBNP (важный биомаркер, отражающий нагрузку на сердце), изменение ФВЛЖ, конечных диастолических и систолических объемов левого желудочка по данным эхокардиографии, степень митральной регургитации, давление в легочной артерии и др. Хотя улучшение этих показателей само по себе не гарантирует улучшения прогноза, оно подтверждает механизм действия препарата и может свидетельствовать о потенциальной долговременной пользе. Например, в ряде исследований зафиксировано влияние новой терапии на ремоделирование сердца: увеличение ФВЛЖ или уменьшение размеров камер – положительные эффекты, указывающие на замедление прогрессирования ХСН. NT-proBNP часто применяется как суррогатная конечная точка: значимое снижение его уровня в группе терапии относительно плацебо (сопровождающееся клиническими улучшениями) рассматривается как подтверждение снижения нагрузки на сердце. Поэтому изменение маркеров остается вторичным критерием, полезным для интерпретации, но недостаточным для выводов об эффективности.

Комбинированные точки «клинического статуса». Иногда используют составные консолидированные показатели клинического статуса, сочетающие несколько аспектов: например, долю пациентов с улучшением + отсутствие

госпитализаций, или «выздоровевшие против ухудшившихся» на основании комплексной оценки (как в исследовании FAIR-HF [18] с препаратом железа: разделяли пациентов на улучшившихся, стабильных или ухудшившихся по ряду критериев). Такие интегральные конечные точки могут демонстрировать общее распределение исходов. Однако они не заменяют анализа стандартных исходов, и их интерпретация более сложна.

Аритмии, зарегистрированные имплантируемыми устройствами. Имплантируемые аритмологические устройства улучшают выживаемость у пациентов с ХСН и предоставляют возможность регистрировать эпизоды жизнеугрожающих аритмий (желудочковые тахикардии, фибрилляция желудочков). Подобные зарегистрированные эпизоды принято считать эквивалентами внезапной сердечной смерти, и они могут использоваться в качестве вторичной конечной точки, а снижение их количества будет служить мерой эффективности лекарственного средства. Однако в данном случае существует необходимость тщательной дифференциальной диагностики случаев нанесения необоснованных разрядов и успешно проведенной надлежащей терапии.

Клинические исследования в особых группах пациентов

Педиатрическая популяция. Сердечная недостаточность у детей встречается гораздо реже, чем у взрослых, и обычно имеет иную этиологию (врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, миокардиты). К сожалению, доказательная база по лечению ХСН у педиатрических пациентов крайне ограничена. Как отмечено в недавнем научном заявлении АНА, в 2020-е годы было проведено всего 16 КИ по детской ХСН, и лишь 2 из них – РКИ при врожденных пороках сердца. В детские исследования обычно набирают небольшое количество пациентов (100–200), что в 10 раз меньше, чем в аналогичных взрослых исследованиях [19].

Поскольку традиционные жесткие конечные точки (смертность, госпитализации) у детей встречаются редко (особенно смертность, учитывая возможность трансплантации и др.), выбор корректных конечных точек – большая проблема. Результаты лечения оценивают по улучшению сердечной функции, росту и развитию ребенка, способности к физической активности, необходимости трансплантации сердца или вспомогательных устройств и т.д. Например, в одном из немногих РКИ (исследование по карведилолу

при педиатрической ХСН [20]) первичной конечной точкой служила композитная оценка клинического статуса, учитывающая изменения класса по Ross (для детей), потребность в усилении терапии или трансплантации. Исследования часто приходится проводить открытым методом или с использованием суррогатных точек, так как длительные плацебо-контролируемые испытания в этой группе сложны по этическим причинам. Довольно часто новый препарат для взрослых с ХСН впоследствии изучается и у детей (если ожидается, что он может быть полезен, например, в лечении детских кардиомиопатий). Так, после успеха сакубитрил/валсартана в исследованиях у взрослых был инициирован педиатрический проект PANORAMA-HF [21], оценивающий его переносимость и эффективность у детей с ХСН от 1 месяца до 18 лет. Подобные исследования обычно имеют адаптированные протоколы: используют массу тела для расчета дозы, часто – суррогатные конечные точки (изменение уровня NT-proBNP, ФВЛЖ, потребность в госпитализации за определенный срок).

Особенности терапии и исследований. Многие препараты, эффективные для взрослых, используются для лечения детей «off-label» на основании физиологического подобия, но это не заменяет необходимости проведения специальных исследований. Например, ингибиторы АПФ и бета-блокаторы применяются при детской дилатационной кардиомиопатии по аналогии со взрослыми, хотя единственное крупное РКИ по лечению эналаприлом младенцев с одножелудочковым пороком не показало повышения выживаемости или улучшения функции сердца. Поэтому необходимо научно корректно проверять каждую новую терапию, эффективную для взрослых, на популяциях педиатрических пациентов с ХСН, учитывая дозозависимые и возрастные различия фармакокинетики [19].

Пациенты пожилого возраста. Средний возраст пациентов с ХСН в реальной практике 70 лет и старше, однако в КИ XX – начала XXI вв. пожилые люди нередко были представлены недостаточно. Поэтому сегодня признается необходимым включение пожилых пациентов в основные исследования либо проведение отдельных анализов/исследований в данной возрастной группе.

Около половины РКИ по ХСН ранее искусственно ограничивали верхний возрастной предел. Например, пациенты старше 75 или 80 лет

не включались в исследование просто исходя из предположений об их «нестандартности». Кроме того, косвенно исключались пожилые с полиморбидностью: критерии исключения, запрещающие участие при наличии нескольких хронических болезней или при приеме более 3–5 сопутствующих препаратов, также чаще всего отсекали именно старших пациентов. Американское гериатрическое общество и другие организации выпустили рекомендации не вводить произвольные ограничения по возрасту. В последние годы крупные исследования по ХСН, как правило, не имеют верхней границы возраста – например, в DAPA-HF включались пациенты от 18 лет без верхнего предела. Однако даже без формального ограничения пожилые пациенты могут сами не соглашаться на участие или отсеиваться из-за сопутствующих состояний. Поэтому параллельно разрабатываются гериатрические подходы: проведение специальных исследований в уязвимой группе. Эксперты отмечают, что наука должна адаптироваться под пожилых пациентов, например упрощать протоколы, использовать конечные точки, релевантные для этой группы (функциональная независимость, когнитивный статус и т.д.).

При включении в исследование значительного числа пожилых пациентов целесообразно предусмотреть отдельный стратифицированный анализ по возрасту (старше 65 или старше 75 лет), чтобы выявить возможные различия эффекта препарата. Как правило, большинство современных препаратов проявляют схожую относительную эффективность у пожилых, но абсолютная польза может быть даже выше. Например, в субанализах EMPEROR-Reduced [22] и DAPA-HF [12, 23] пациенты не моложе 75 лет имели сопоставимое снижение относительного риска госпитализаций, что означало больше предотвращенных случаев в расчете на 100 пациентов. Однако пожилые пациенты могут хуже переносить препарат (например, титрование бета-блокаторов у них медленнее), поэтому в протоколах должны быть определены гибкость в титрации, дополнительные визиты с целью контроля безопасности (чаще мониторировать креатинин, электролиты, артериальное давление). Также важно собирать данные о синдроме хрупкости (старческой астении) – многие пожилые с ХСН имеют саркопению, когнитивные нарушения, депрессию, влияющие на исходы и приверженность. Сейчас появляются инициативы по включению показателя хрупкости в клинические испытания как ковариаты¹⁸.

¹⁸ Westly E. Reliable? Heart studies often exclude the elderly. *Reuters Health News*. 2011.

Сопутствующее лечение

При проведении КИ в популяции пациентов с ХСН крайне важно учитывать и контролировать сопутствующую терапию. Пациенты с ХСН, как правило, уже получают ряд базовых лекарственных средств, и новые препараты обычно добавляются к фоновой терапии. От того, какие сопутствующие лекарства разрешены, какие обязательны и как они распределяются между группами, зависят чистота и интерпретируемость результатов исследования.

Стандартизация фоновой терапии. Современные международные и национальные рекомендации определяют перечень препаратов, обязательных при ХСН со сниженной ФВЛЖ при условии отсутствия противопоказаний: ингибиторы АПФ (или сакубитрил/валсартан), бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Поэтому в КИ новых средств, как правило, требуется оптимизация стандартной терапии ХСН для всех пациентов¹⁹. Это отражает принцип этичности (недопустимо лишать группу плацебо жизненно важного лечения ради идеализации эксперимента) и принцип научности (есть ли значительный эффект от нового препарата на фоне приема стандартной терапии). Например, в исследовании DAPA-HF включались пациенты, уже получающие ингибитор АПФ/БРА/АРНИ (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор), бета-блокатор по показаниям; 93–100% участников имели такую фоновую терапию. В PARADIGM-HF протоколом требовалось перед рандомизацией назначение пациентам эналаприла в дозе не менее 10 мг/сут и бета-блокатор. Это гарантировало корректность сравнения сакубитрил/валсартана с эналаприлом и практическую значимость (пациенты обеих групп исследовались на фоне приема прочих препаратов, различие состояло только в ключевой терапии, направленной на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему).

Разрешенные и запрещенные сопутствующие препараты. В протоколе исследования необходимо четко перечислить препараты, которые можно продолжать или начинать принимать во время исследования, а также запрещенные лекарственные средства. Запрещаются, как правило, препараты, прием которых несет следующие риски: могут серьезно повлиять на оцениваемые исходы; их взаимодействия

с исследуемым препаратом потенциально могут приводить к нежелательным реакциям; находятся на испытании (экспериментальные). Например, в исследовании нового инотропного препарата логично запретить другие инотропы, чтобы не исказить влияние на смертность. В исследованиях сакубитрила/валсартана было строго запрещено одновременное применение ингибиторов АПФ из-за риска ангионевротического отека; назначался 36-часовой «отмывочный период» при смене препаратов. Также часто исключают нестероидные противовоспалительные препараты из-за их способности ухудшать функцию почек и течения ХСН, что могло бы мешать оценке безопасности нового препарата. Разрешенными обычно являются все стандартные для ХСН препараты и медикаментозная терапия сопутствующих заболеваний (например, инсулин при сахарном диабете, статины при ишемической болезни сердца и т.д.), однако такие препараты подлежат обязательному учету.

Баланс сопутствующей терапии между группами. Благодаря рандомизации в больших исследованиях удается добиться сравнимого распределения сопутствующих препаратов между группами. Однако в течение периода проведения продолжительных исследований пациентам может потребоваться коррекция сопутствующей терапии (например, назначение препаратов железа или эритропоэтина при анемии). Важно, чтобы такие случаи отслеживались и учитывались при статистическом анализе (анализ чувствительности или стратификация). При проведении исследований стремятся минимизировать изменения фоновой терапии без необходимости. Например, прежде чем ввести пациентов в исследование, их состояние оптимизируют: титруют базисные препараты, стабилизируют сопутствующие заболевания.

Сопутствующие устройства и процедуры. В современной терапии ХСН нередко применяются имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор (ИКД), устройства ресинхронизации (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT), а также реваскуляризация миокарда, клапанные вмешательства. Эти вмешательства можно рассматривать как сопутствующую терапию в контексте испытаний лекарственного средства. Исследователи обычно фиксируют, кому из пациентов имплантирован ИКД/CRT, проведено ли кому-либо

¹⁹ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev. 2. EMA; 2017.

коронарное шунтирование или стентирование коронарных артерий и т.д. Рандомизация в крупных выборках в целом уравнивает эти факторы. Однако при сравнительно небольших размерах должны быть предусмотрены требования к учету этих вмешательств, например в протокол возможно включение требования по оценке показаний к CRT или ИКД перед включением в исследование, а также имплантации устройств до участия в исследовании. Также в качестве жестких конечных точек могут быть выбраны такие процедуры, как трансплантация сердца, экстракорпоральные методы оксигенации и другая временная механическая поддержка кровообращения. Влияние этих вмешательств подлежит учету в исследованиях.

Безопасность

Безопасность пациента – приоритет в любом КИ, а особенно в испытаниях новых препаратов для ХСН, где сами пациенты уязвимы из-за тяжести заболевания. Подходы к мониторингу безопасности и оценке нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) регламентированы международными стандартами ICH GCP²⁰ и национальными правилами²¹.

Сбор информации о нежелательных явлениях.

В протоколе исследования должен быть подробно описан процесс сбора данных о НЯ/СНЯ. Обычно при каждом визите в ходе исследования (и при промежуточных контактах) пациентов активно опрашивают о любых новых симптомах, измеряют ключевые показатели (артериальное давление, пульс, данные электрокардиографии, лабораторные тесты). Все отклонения регистрируются в индивидуальных регистрационных формах. Особое внимание уделяется известным потенциальным нежелательным реакциям изучаемого препарата. Такой таргетированный мониторинг основан на фармакологии препарата и данных доклинических исследований. При исследовании препаратов для лечения ХСН рекомендуется уделить особое внимание следующим нежелательным реакциям: гипотензия, брадикардия, изменение регионального кровотока в других системах органов (почках, головном мозге и др.), влияние на сердечный ритм, потенциальные ишемические эффекты препарата.

Сообщение о серьезных явлениях. В целях контроля СНЯ установлены особые требования по срочности уведомления: исследователь должен в течение 24 ч сообщить спонсору о любом серьезном нежелательном явлении. Спонсор, в свою очередь, обязан информировать регулятора о неожиданных и связанных СНЯ (например, о неожиданных смертях, жизнеугрожающих состояниях) в сроки до 15 сут для несмертельных СНЯ и до 7 сут для жизнеугрожающих СНЯ. Формируется Независимый комитет по мониторингу данных (НКМД) – независимая группа экспертов, которая периодически просматривает обезличенные данные по безопасности в ходе исследования. НКМД имеет право рекомендовать приостановить или досрочно завершить исследование, если выявится значимый дисбаланс по безопасности между группами (например, явное увеличение смертности или частоты серьезных осложнений на фоне нового препарата) [24].

В отчетах исследования приводится сравнительный анализ частоты НЯ и СНЯ в исследуемой и контрольной группах. Обязательно оценивают частоту отмены лечения из-за НЯ. Часто составляют таблицы наиболее повторяющихся нежелательных реакций, связанных с исследуемым препаратом.

Поскольку сроки КИ ограничены, редкие нежелательные реакции или эффекты длительного применения могут не проявиться. Поэтому регуляторные органы обычно требуют план пост-регистрационных исследований безопасности, включающий расширенные наблюдательные исследования, регистры пациентов, фармакоэпидемиологические анализы.

Комплаентность и обучение. Важной частью обеспечения безопасности являются обучение пациентов распознаванию и своевременному сообщению о симптомах. Участникам исследований разъясняют, какие признаки должны их насторожить (например, сильное головокружение, обморок – возможно проявление брадикардии или гипотонии; появление отеков в горле – признак ангионевротического отека и т.п.). Им выдается контакт срочной связи с исследовательской командой. Такая проактивная позиция повышает выявляемость НЯ и позволяет быстрее реагировать.

²⁰ Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. ICH; 1994.

²¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ требований Руководства Европейского агентства по лекарственным средствам по проведению клинических исследований лекарственных препаратов для лечения ХСН показал, что представленные в данном документе методологические подходы могут быть использованы при подготовке отечественного руководства (рекомендаций) и послужат основой для поддержки клинической разработки лекарственных средств для лечения этого заболевания.

Предложенные рекомендации по подготовке руководства для планирования и проведения клинических исследований лекарственных средств для лечения ХСН направлены на оптимизацию разработки программ клинических исследований для производителей лекарственных средств, обеспечение прозрачности протоколов и отчетов клинических исследований лекарственных препаратов. Проведенный анализ позволяет сделать следующие выводы.

- Отбор пациентов должен осуществляться по четким критериям, подтверждающим диагноз ХСН и достаточную тяжесть состояния, чтобы продемонстрировать эффект терапии. В то же время недопустимо неоправданно ограничивать доступ в исследование пациентов пожилого возраста, коморбидных пациентов – выборка должна отражать реальную популяцию пациентов с ХСН. Оптимизация базисной терапии и стабилизация состояния до рандомизации повышают качество исследования.
- Дизайн исследования по оценке эффективности новых препаратов для ХСН основан на рандомизированном контролируемом подходе с адекватной группой сравнения (плацебо или активный контроль). Обеспечивается двойное слепое наблюдение для минимизации предвзятости. Многоцентровость, достаточный размер выборки и длительность наблюдения гарантируют статистически достоверные и клинически значимые результаты.
- Клинические конечные точки выбираются исходя из их важности для прогноза и качества жизни пациентов. Первичные конечные точки в исследованиях ХСН традиционно включают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу ХСН – эти исходы остаются основным доказательством эффективности нового препарата. Вторичные точки (симптомы, функциональные показатели, биомаркеры) дополняют картину, позволяя оценить влияние на состояние пациента

и механизмы действия. Современная тенденция – уделять больше внимания пациент-ориентированным исходам (улучшению самочувствия) при условии обеспечения безопасности и отсутствия негативного влияния на выживаемость.

- Уязвимые группы пациентов – пожилые и дети – требуют особых подходов. Пожилые должны быть включены в исследования, при необходимости могут проводиться специальные исследования для пациентов старших возрастов, которые обосновывают эффективность и безопасность с учетом гериатрических особенностей. Дети с ХСН – крайне сложная категория для исследований из-за малочисленности и гетерогенности, поэтому данные ограничены. В настоящий момент терапия детей во многом опирается на экстраполяцию взрослой доказательной базы, которая дополняется специфическими доказательствами и решениями.
- Сопутствующее лечение во время клинического исследования должно соответствовать стандартам: все пациенты получают лучшее доступное базисное лечение ХСН, и новый препарат исследуется как дополнение к нему. Такой дизайн обеспечивает как этическую сторону (никто не остается без необходимого лечения), так и научную – результаты релевантны реальной клинической практике. Контроль фоновой терапии и ее равномерность между группами минимизирует искажения. Протоколы четко регламентируют, какие препараты разрешены или запрещены, чтобы исключить перекрестное влияние на конечные точки.
- Безопасность и мониторинг нежелательных явлений – обязательная составляющая любого исследования. В проект заложены механизмы своевременного обнаружения, доклада и анализа всех неблагоприятных событий. Независимый мониторинговый комитет следит за соотношением «польза–риск». Научный подход к безопасности позволяет остановить исследования, если риск превышает пользу, или скорректировать дозировки и критерии. Поскольку ХСН у пациентов может быть в стадии декомпенсации, особое внимание уделяется изучению событий, связанных с естественным течением болезни, и истинных нежелательных реакций при применении препарата. Только продемонстрировав приемлемый профиль безопасности наряду с эффективностью, новый препарат может быть одобрен регуляторными органами и рекомендован к применению в широкой практике.

В настоящее время подходы к проведению клинических исследований при ХСН однородны и опираются на фундаментальные принципы доказательной медицины: рандомизация, контроль, ослепление, клинически значимые конечные точки, репрезентативность популяции и приоритизация безопасности. Научная обоснованность каждого этапа – от планирования до регистрации – обеспечивает высокое качество оценки препаратов. Благодаря этому за последние десятилетия терапия ХСН превратилась из симптоматической в прогностически

значимую: каждый новый класс препаратов (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, ингибиторы АРНИ, SGLT2-ингибиторы и др.) появлялся вследствие строго проведенных клинических исследований и приводил к повышению выживаемости пациентов. Таким образом, разработка и внедрение научно обоснованных принципов исследований препаратов для терапии ХСН имеет не только научное, но практическое значение, улучшая стандарты лечения и, в конечном счете, повышая продолжительность жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
3. Галявич АС, Терещенко СН, Ускач ТМ и др. Хроническая сердечная недостаточность: Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>
4. McMurray J, Packer M, Desai A, et al. Angiotensin-nephrilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1409077>
5. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, et al. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med*. 2011;171(6):550–6. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.31>
6. Gronda E, Vanoli E, Iacoviello M. The PARAGON-HF trial: The sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl L):77–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa140>
7. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429–35. <https://doi.org/10.1056/nejm198706043162301>
8. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293–302. <https://doi.org/10.1056/nejm199108013250501>
9. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04440-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04440-2)
10. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(1):20–3. <https://doi.org/10.1186/cvm-2-1-020>
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–17. <https://doi.org/10.1056/nejm199909023411001>
12. McMurray J, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>
13. Zannad F, McMurray J, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11–21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009492>
14. Packer M. Development and evolution of a hierarchical clinical composite end point for the evaluation of drugs and devices for acute and chronic heart failure: A 20-year perspective. *Circulation*. 2016;134(21):1664–78. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.023538>
15. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439–50. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.454>
16. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–61. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038>
17. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875–85. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61198-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61198-1)
18. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436–48. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0908355>
19. Amdani S, Conway J, George K, et al. Evaluation and management of chronic heart failure in children and adolescents with congenital heart disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;150(2):33–50. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001245>
20. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(10):1171–9. <https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1171>
21. Shaddy R, Burch M, Kantor PF, et al. Sacubitril/valsartan in pediatric heart failure (PANORAMA-HF): A randomized, multicenter, double-blind trial. *Circulation*. 2024;150(22):1756–66. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.066605>

22. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413–24. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190>
23. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Results from the DAPA-HF trial. *Circulation.* 2020;141(2):90–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138>
24. Hussain A, Misra A, Bozkurt B. Endpoints in heart failure drug development: History and future. *Card Fail Rev.* 2022;8:e01. <https://doi.org/10.15420/cfr.2021.13>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *П.А. Седова* – написание текста рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи; *Е.В. Горбунова* – интерпретация результатов, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Е.А. Герасимец* – сбор, анализ и обобщение данных, редактирование текста рукописи; *Д.В. Горячев* – разработка концепции исследования, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Polina A. Sedova* drafted the manuscript and agreed to be accountable for the integrity of all parts of the study. *Ekaterina V. Gorbunova* interpreted the obtained results, edited the manuscript, and approved the final version for publication. *Evgenii A. Gerasimets* collected, analyzed and summarized data, and edited the manuscript. *Dmitriy V. Goryachev* elaborated the study concept, revised the manuscript, and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Седова Полина Алексеевна / Polina A. Sedova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0073-3428>

Горбунова Екатерина Владимировна / Ekaterina V. Gorbunova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6433-9781>

Герасимец Евгений Алексеевич / Evgenii A. Gerasimets

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2409-0472>

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук / Dmitriy V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Поступила 21.10.2025

После доработки 16.01.2026

Принята к публикации 11.02.2026

Received October 21, 2025

Revised January 16, 2026

Accepted February 11, 2026