

# Как решить проблему выбора препарата внутри одного класса с позиций доказательной медицины?

Сергей Юрьевич Марцевич\*

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

В статье рассматривается вопрос о возможности выбора наиболее эффективного препарата внутри одного класса с позиций доказательной медицины. На примере разных классов препаратов (бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, новых оральных антикоагулянтов) демонстрируется, что препараты, относящиеся к одному и тому же классу, могут иметь как большое сходство, так и существенные различия. При отсутствии прямых сравнений в виде рандомизированных контролируемых исследований между препаратами – представителями одного класса, продемонстрировавших по отдельности свою эффективность, выбор наиболее эффективного с позиций доказательной медицины практически невозможен. Анализ наблюдательных исследований – крупных баз данных, регистров для выявления наиболее эффективного препарата в классе не может использоваться для решения проблемы первенства того или иного препарата внутри класса.

**Ключевые слова:** класс-эффект препаратов, рандомизированные контролируемые исследования, проблемы выбора препарата внутри класса.

**Для цитирования:** Марцевич С.Ю. Как решить проблему выбора препарата внутри одного класса с позиций доказательной медицины? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):271-276. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-271-276

## How to solve the problem of drug choice within the same class from the standpoint of evidence-based medicine?

Sergey Yu. Martsevich\*

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The question of the possibility of the most effective drug choosing within one class from the standpoint of evidence-based medicine is considered in the article. Drugs belonging to the same class may have both great similarities and significant differences. This is demonstrated by the example of different classes of drugs (beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and new oral anticoagulants). The choice of the most effective (from the standpoint of evidence-based medicine) is impossible if there are no direct comparisons in randomized controlled studies between drugs of the same class that have demonstrated their effectiveness separately. Analysis of observational studies (large databases, registers) to identify the most effective drug in a class cannot be used to solve the problem of the superiority of a drug within a class.

**Keywords:** class effect, randomized controlled studies, problems of drug choice within the same class.

**For citation:** Martsevich S.Y. How to solve the problem of drug choice within the same class from the standpoint of evidence-based medicine? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):271-276. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-271-276

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sergymartsevich@mail.ru

Одним из крупнейших достижений медицины XX века явилось создание препаратов, способных положительно влиять на исходы заболеваний, характеризующихся высокой смертностью, в первую очередь, заболеваний сердечно-сосудистой системы. Этому во многом способствовало появление так называемой доказательной медицины – науки, призванной искать наилучшие доказательства эффективности конкретных методов лечения для использования в реальной клинической практике. Этими наилучшими доказательствами в настоящее время признаются рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) [1].

Внедрение результатов РКИ в реальную клиническую практику дало возможность использовать лекарственные препараты с доказанным полезным и безопасным действием и рассчитывать на то, что эти

препараты не только улучшат состояние больного, но и положительно повлияют на отдаленные исходы, как это наблюдалось при проведении РКИ. Это особенно важно при лечении заболеваний, дающих высокую смертность, в первую очередь – сердечно-сосудистых заболеваний. Препараты, доказавшие свое влияние на исходы болезни, так называемые конечные точки (КТ), стали называть «препаратами, спасающими жизнь» (life-saving drugs).

Современная кардиология предоставляет практическому врачу целый набор препаратов, доказавших свое влияние на исходы болезней, давая возможность, следуя современным клиническим рекомендациям, назначать терапию, максимально снижающую риск сердечно-сосудистых осложнений. Когда в арсенале врача имеется несколько препаратов, обладающих сходным действием, врач становится перед проблемой выбора одного из них. Существует ряд этапов выбора препарата [2], среди которых, пожалуй,

Received / Поступила: 14.03.2019

Accepted / Принята в печать: 23.03.2019

наиболее сложным является выбор конкретного препарата среди определенного класса лекарств.

### **Проблема класс-эффекта**

С тех пор, как препараты стали делить на определенные классы, появилось понятие «класс-эффект», при этом имеется в виду, что препараты одного класса оказывают сходное клиническое действие. Крайним выражением такой точки зрения является допущение перенесения данных, полученных для одного представителя класса, на других представителей этого класса. Это подразумевает возможность замены одного препарата другим внутри класса. Критики такого подхода называют эту точку зрения “me too drugs” (буквальный перевод – «и мы такие же») [3].

Оценивая правомочность использования понятия «класс-эффект», необходимо отметить, что до сих пор не существует строгого определения, по каким признакам относить препараты к одному классу. Препараты относят к одному классу по сходству в химической структуре (например, дигидропиридиновые антагонисты кальция), по одинаковому механизму действия (например, бета-адреноблокаторы), одинаковому влиянию на какой-либо клинический или биологический показатель (например, антикоагулянты). Нередко один и тот же препарат может относиться сразу к нескольким классам (например, никорандил можно отнести к классам нитроглицеридов, активаторов калиевых каналов, цитопротекторов). Понятно, что отсутствие четкого определения, что такое класс препаратов, делает сомнительной практику бездоказательного присвоения эффектов одного препарата другому, относящегося к тому же классу.

### **Каким препаратам отдавать предпочтение внутри класса**

Во времена доказательной медицины стало очевидным, что в первую очередь надо отдавать предпочтение только тем представителям класса, которые имеют доказательства пользы их применения в РКИ, причем, обязательным условием является положительный результат этого РКИ [4]. Как известно, под положительным результатом в РКИ, оценивающих исходы заболевания, является доказательство положительного влияния препарата на первичную конечную точку [5]. Например, среди бета-адреноблокаторов доказательства способности влиять на отдаленные исходы и, в частности, на смертность больных имеют (из используемых в настоящее время) только 2 препарата: метопролол (в виде тартрата) и карведилол [6]. Аналогично, из большого класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента доказательства влияния на отдаленные исходы после перенесенного инфаркта миокарда имеют лишь эна-

лаприл, каптоприл, рамиприл, лизиноприл и, в определенной степени, зофеноприл. Именно эти препараты рекомендуют назначать в клинических рекомендациях [2, 7], поэтому вопрос о выборе препарата внутри класса в таких случаях решается довольно просто: предпочтение отдают какому-то из названных выше препаратов. Намного сложнее решить вопрос, какому конкретно из них следует отдать предпочтение.

### **Всегда ли можно решить вопрос о выборе наиболее эффективного препарата внутри класса**

Когда несколько препаратов – представителей класса – имеют доказательства положительного влияния на исходы заболевания в РКИ, то совершенно очевидно, что единственным надежным доказательством преимущества одного препарата перед другим могут быть только РКИ, напрямую сравнивающие эффективность таких препаратов между собой. Прямых сравнений в РКИ препаратов одного класса, уже имеющих доказательства по отдельности во влиянии на исходы заболевания у одинаковых групп больных, в кардиологии крайне мало. Этот факт легко объясним: доказать различия (если таковые и имеются) между близкими по действию препаратами крайне затруднительно, так как для этого придется не только включать в исследования огромные количества больных, но и существенно увеличивать продолжительность этих исследований. Возможность проведения таких исследований сомнительна с этической точки зрения (так как у больных придется повторно доказывать уже установленный факт эффективности препарата) и мало реалистична по финансовым соображениям (стоимость исследования очень высока).

Если такие исследования и проводятся (а проводятся они, как правило, при поддержке конкретных фармацевтических компаний), то обычно их протокол создается таким образом, что один из препаратов ставится в явно невыгодные условия, и еще до проведения исследования становится очевидным, преимущества какого препарата стремились доказать. Классическим примером такого РКИ является исследование IDEAL [8], где делалась попытка доказать, что аторвастатин более эффективен, чем симвастатин в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда. На момент проведения исследования IDEAL оба эти препарата уже имели доказательства в РКИ по влиянию на исходы заболевания у больных ИБС. Симвастатин в этом исследовании использовался в обычной для тех времен дозе, а аторвастатин назначали в высокой дозе. Однако даже это не помогло решить поставленную задачу, в существенной степени из-за того, что количества включенных больных (8888 человек) оказалось

недостаточно, чтобы выявить различия между препаратами в течение 5 лет наблюдения.

Таким образом, если внутри класса есть несколько препаратов, имеющих доказательства влияния на исходы заболевания, и между ними не проводились прямые сравнения в РКИ, то определенно доказать различия между ними с позиций доказательной медицины невозможно.

Тем не менее, косвенные сравнения между результатами проведенных РКИ в принципе возможны, хотя их результаты могут рассматриваться лишь как гипотеза. Ситуация по сравнению существенно затрудняется, если РКИ с представителями одного класса проводились по близким протоколам, использовали одинаковые конечные точки, в качестве препарата сравнения выступал один и тот же препарат, длительность наблюдения была примерно одинаковой.

В полной мере описанные выше условия почти невыполнимы, однако примеры подобных ситуаций все же имеются. Это касается так называемых новых оральных антикоагулянтов (НОАК), препаратов, активно разрабатывавшихся с начала XXI века, призванных заменить варфарин – стандартный непрямой антикоагулянт, доказавший способность предотвращать инсульты, вызванные наличием фибрилляции предсердий (ФП), но имеющий целый ряд недостатков, связанных со сложностью подбора дозы и поддержания стабильного эффекта.

В настоящее время в клинике активно используются 4 препарата этой группы (в России – только 3), каждый из которых имеет в РКИ четкие доказательства того, что он, по крайней мере, не хуже варфарина в предупреждении инсультов, связанных с наличием ФП, но более безопасен и удобен в применении, чем варфарин [9, 10, 11]. Решение вопроса о преимуществах того или иного препарата из группы НОАК затрудняет то, что все РКИ с ними дали очень похожие результаты. Все эти РКИ проведены по одинаковому принципу (*non-inferior*), имеют почти одинаковые конечные точки, в каждое из них было включено почти одинаковое количество больных. Как отмечалось выше, при отсутствии РКИ по прямому сравнению препаратов НОАК между собой вопрос о первенстве какого-то из них нерешаем с позиций доказательной медицины. Естественно, он не может быть решен и анализом исследований более низкого уровня доказательств (наблюдательных исследований), о чем подробно говорилось в предыдущих публикациях [12, 13].

Тем не менее, нельзя отрицать, что оценка убедительности данных, полученных в каждом конкретном РКИ, безусловно, имеет определенное значение в решении вопроса о степени доказанности действия конкретного препарата. Речь идет о качестве РКИ, которому в последнее время уделяется огромное значение

[14, 15], так как только при грамотно спланированном, проведенном и оцененном РКИ можно рассчитывать на то, что его результаты действительно свидетельствуют о реальной эффективности и безопасности препарата и о его способности влиять на клинически значимые исходы. Об оценке качества РКИ в последнее время появилось немало публикаций [16], эта проблема регулярно обсуждается на международных конгрессах и симпозиумах.

Если в качестве примера взять те же РКИ с НОАК, между которыми очень много общего, то однозначно сказать, какое из них имеет более высокое качество, достаточно затруднительно. Практически единственным принципиальным отличием между этими РКИ является использованный в них метод ослепления, который в исследовании RE-LY не использовался при сравнении дабигатрана с варфарином (эта часть исследования выполнялась открытым методом) [9]. В исследованиях ROCKET-AF и ARISTOTLE ривароксабан и апиксабан сравнивали с варфарином с помощью двойного слепого метода – самого высокого стандарта ослепления, применяемого в РКИ [10, 11].

При использовании открытого метода и больной, и врач осведомлены о том, какой именно препарат назначен больному. Отмечают, что в таком случае и врачи, и больные склонны недооценивать побочные эффекты новых препаратов и переоценивать их клиническую эффективность [15]. Отмечено также, что врачи нередко менее активно назначают сопутствующую терапию больным, получающим исследуемый (как, правило, новый) препарат, невольно переоценивая его эффективность.

Доказательная медицина располагает целым рядом примеров, когда исследования, выполненные с помощью двойного слепого метода в самом совершенном его виде (с использованием так называемой «*sham*»-процедуры, т.е. имитации инвазивного вмешательства) давали результат, отличный от того, который был получен в РКИ, выполнявшихся открытым методом. Одним из недавних примеров является исследование ORBITA [17], использовавшее «*sham*»-контроль, заключавшийся в том, что больным со стабильной ИБС, рандомизированным в группы медикаментозного лечения и ангиопластики со стентированием, проводили одни и те же инвазивные вмешательства, однако в первой группе ангиопластика со стентированием не проводилась, а во второй группе выполнялась ангиопластика и устанавливался стент. О том, в какую группу попал больной, знал лишь хирург, проводивший процедуру. Результатом исследования явилось то, что не было выявлено никаких различий между группами во влиянии на переносимость физической нагрузки и выраженность ишемии при ней, хотя ранее, в РКИ, проводившихся с помощью открытого метода [18], де-

монстрировалось четкое преимущество ангиопластики со стентированием по влиянию на те же самые показатели.

### **Если качество РКИ примерно одинаково, то каким принципами руководствоваться при выборе препарата**

Обсуждая вопрос о внедрении данных РКИ в реальную клиническую практику, ни в коем случае нельзя забывать один из основных принципов доказательной медицины: результаты, полученные в конкретном РКИ, применимы только к таким же больным, которые в них участвовали [14]. К сожалению, мы нередко встречаемся с нарушением этого принципа, когда, например, результаты, полученные в РКИ, в которое включались специальные категории больных, впоследствии распространяются на значительно более широкие категории. Поскольку современные инструкции по применению лекарственных препаратов, как правило (но, к сожалению, далеко не всегда), довольно жестко формулируют показания к назначению в соответствии с доказанностью действия препарата на категориях больных, описанная выше практика приводит к отходу от данных доказательной медицины и к так называемому "off-label" (вне инструкции) назначению лекарств.

В этой связи рассмотрим вопрос о том, одинаковые ли больные включались в три упомянутые выше исследования с НОАК – RE-LY (с дабигатраном), ROCKET-AF (с ривароксабаном) и ARISTOTLE (с аписабаном). Этот вопрос рассматривался в целом ряде публикаций, в частности, в статье J. Samm и соавт. [13], которые четко показали, что в исследование ROCKET-AF включались значительно более тяжелые больные, чем в исследования RE-LY и ARISTOTLE. Это касалось коморбидности больных, частоте ранее перенесенного мозгового инсульта или транзиторной ишемической атаки. В исследовании ROCKET-AF она составила более 55%, а в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE ранее перенесенный мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака встречались приблизительно у 1/5 части больных. Все это нашло отражение в значительно более высоких показателях шкалы CHADS<sub>2</sub> (оценивает риск возникновения мозгового инсульта при ФП) у больных в исследовании ROCKET-AF (в среднем, 3,5), чем в исследовании ARISTOTLE (2,1) и исследовании RE-LY (2,1) [13]. Приведенные выше факты еще раз свидетельствуют о невозможности прямого сравнения эффективности НОАК по данным упомянутых РКИ, поскольку в них включались больные с различной тяжестью течения болезни.

Ранее мы попытались оценить, в какое из этих РКИ включались больные, наиболее типичные для нашей страны. С этой целью мы проанализировали средне-

статистический «портрет» российского больного с ФП, воспользовавшись данными регистра РЕКВАЗА, и «портреты» больных, включенных в исследования ROCKET-AF, ARISTOTLE и RE-LY [19]. Оказалось, что основные характеристики больных, включенных в исследование ROCKET-AF, в наибольшей степени соответствовали характеристикам российских больных с ФП, обращающихся в поликлиники.

### **Можно ли с помощью наблюдательных исследований решить проблему первенства**

В литературе, посвященной данной проблеме и подробно рассмотренной в наших предыдущих публикациях, высказывается однозначное суждение: уровень доказательства в РКИ на порядок выше, чем уровень доказательства наблюдательных исследований [12, 15]. Поэтому данные, полученные в наблюдательных исследованиях, не могут опровергнуть данные РКИ, хотя нередко претендуют на это [22]. Сказанное выше вовсе не умаляет значимости наблюдательных исследований, им просто определяется несколько иная роль [13]: они призваны оценить, как действует препарат в так называемой реальной клинической практике (real-world practice), т.е. – у более широкого круга больных. Под этим имеют в виду больных с более высокой коморбидностью, которых нередко не включают в РКИ. Оценивая действие препарата в реальной клинической практике, обычно используют термин «эффективность» (effectiveness), в отличие от термина «эффект» (efficacy), который используется для оценки препарата в РКИ. Примером исследования такого типа может быть исследование XANTUS, в котором оценивается эффективность ривароксабана в разных странах мира у широкого круга больных [21]. Отметим, что такого рода исследования никогда не претендуют на сравнительную оценку близких по действию препаратов между собой.

### **Помогут ли мета-анализы**

Очевидно, что грамотно спланированные мета-анализы ряда РКИ могут дать более полную информацию о препарате и выявить его эффект там, где отдельные РКИ такого эффекта не выявляли. Однако такое возможно в тех случаях, когда с каким-либо препаратом не проводилось крупных РКИ, но проведено много небольших РКИ, каждое из которых было недостаточно мощным для выявления эффекта. Типичным примером такой ситуации является доказательство профилактического действия аспирина у больных, перенесших инфаркт миокарда. Крупных РКИ, посвященных этому вопросу, не проводилось, однако анализ 287 относительно небольших РКИ позволил доказать, что аспирин действительно способен

предупреждать нефатальные инфаркты, нефатальные инсульты и сердечно-сосудистую смерть у больных, перенесших инфаркт миокарда [23]. Однако в этом мета-анализе была доказана роль одного препарата, и не ставилась задача сравнить его действие с другими.

Совершенно иной представляется целесообразность проведения мета-анализов РКИ для выявления первенства какого-либо препарата внутри представителей класса, например, тех же НОАК. Небольших РКИ по прямому сравнению разных препаратов этой группы между собой с изучением их влияния на исходы заболевания также не проводилось, поэтому объединение результатов всех РКИ с каждым отдельно взятым препаратом из группы НОАК, и последующее сравнение этих суммарных данных между собой будет некорректным по тем же причинам, что и сравнение крупных РКИ с разными препаратами из группы НОАК.

Что касается мета-анализов нерандомизированных наблюдательных исследований (в том числе, регистров и баз данных) с целью выявления наиболее эффективного препарата из группы НОАК, широко практикующихся в последнее время, то их ценность крайне невелика из-за невозможности исключить влияние смешивающих факторов, о чем неоднократно упоминалось ранее [12, 13].

### **Принципы недоказательной медицины, лежащие в основе выбора препарата**

Если вопрос о выборе наиболее эффективного препарата внутри класса невозможно решить с привлечением данных доказательной медицины, главным в принятии решения о выборе становятся другие факторы, характеризующие основные свойства лекарственного препарата (особенности фармакокинетики и связанная с ней частота назначения, ограничения к применению препарата и пр.). Эти данные, как правило, получают сначала в доклинических, а также в постмаркетинговых исследованиях, в том числе, наблюдательных. Все эти данные обычно отражены в официальной инструкции по применению препарата. Согласно пункту 4 статьи 37 Федерального Закона от 21.11.2011 №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» именно инструкция по медицинскому применению является основой для назначения лекарственных препаратов.

Если рассмотреть в качестве примера упомянутые выше препараты из группы НОАК, то показания к ним при применении в качестве препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП практически не различаются. А вот в ограничениях к применению определенные различия имеются, они касаются функции почек. Все препараты из группы НОАК нельзя назначать при выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина <15 мл/мин),

при тяжелой степени нарушения (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) с некоторой степенью осторожности возможно применение ривароксабана и апиксабана (но не дабигатрана).

Весьма существенна при назначении какого-либо препарата кратность приема в сут. Различается и частота назначения НОАК при профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с ФП. Лишь ривароксабан можно назначать однократно, апиксабан и дабигатран назначаются 2 раза в день (р/д). По поводу того, насколько влияет частота назначения препарата на приверженность к лечению, высказываются различные суждения. Однако объективные данные однозначно свидетельствуют о том, что однократный прием препарата имеет явные преимущества. Так J.G. Andrade и др. было показано, что у пациентов с ФП при применении НОАК, назначаемых 2 р/д (апиксабан и дабигатран), больной пропускает прием 2-5 доз препарата в мес, а при применении НОАК, назначаемых 1 р/д (ривароксабан и эдоксабан) – 1-0 доз в мес [20]. Еще более яркие различия были выявлены при оценке приемственности лечения (показатель, отражающий процент больных, прекративших прием препарата в течение последнего мес). При назначении апиксабана и дабигатрана это показатель составлял 18-27%, а при назначении ривароксабана и эдоксабана – всего 8%. Становится понятным, почему в целом ряде современных клинических рекомендаций по лечению больных с ФП выбор антикоагулянта рекомендуют делать с учетом мнения больного.

### **Заключение**

Проблема выбора наиболее эффективного препарата внутри одного и того же класса с позиций доказательной медицины крайне не проста, а иногда и просто не имеет решения. При отсутствии прямых сравнений между такими препаратами в РКИ можно рекомендовать пользоваться косвенными данными: оценивать качество проведенных РКИ и, соответственно, отдавать предпочтение тем препаратам, которые изучались в РКИ наиболее высокого качества. Крайне важным является соблюдение одного из основных принципов доказательной медицины – результаты РКИ применимы только к тем больным, которые участвовали в конкретном РКИ, и не могут быть распространены на другие категории больных.

При невозможности выбрать препарат с использованием указанных выше принципов рекомендуется делать выбор, исходя из данных, отраженных в инструкции к препарату, удобству приема (частота назначения) и учета официально зарегистрированных противопоказаний и ограничений к назначению.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by the Bayer Company, but it did not affect the author's own opinion.

**Конфликт интересов.** Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР», что никоим образом не повлияло на собственное мнение автора.  
PP-XAR-RU-0083-1

## References / Литература

- Collins R., MacMahon M. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. *Lancet*. 2001;357:373-80. doi:10.1016/S0140-6736(00)03651-5.
- Rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. Russian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(6) suppl 4:1-56 (In Russ) [Рациональная фармакотерапия больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2009;8(6) Приложение 4:1-56].
- Soares I., Carneiro A.V. Drug class effects: definitions and practical applications. *Rev Port Cardiol*. 2002;21:783-95.
- Furberg C.D., Pitt B. Are All Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Interchangeable? *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1456-60. doi:10.1016/S0735-1097(01)01161-5.
- Soares S.J., Stone G.W. The Primary Outcome Fails - What Next? *N Engl J Med*. 2016;375:861-70. doi:10.1056/NEJMra1510064.
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Tolpygina S.N., et al. Efficacy and safety of drug therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. *RSSC Guidelines*, 2011. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(5) suppl:1-72 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;7(5) приложение:1-72]. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-5.
- O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
- Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J., et al.; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(19):2437-45. doi:10.1001/jama.294.19.2437.
- 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. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- 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. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. *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]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.
- Camm J., Fox K., Peterson E. Challenges in comparing the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation-related stroke prevention. *Europace*. 2018;20(1):1-11. doi:10.1093/eurpace/ehx086.
- Harris M., Taylor G., Jackson D. *Clinical Evidence Made Easy: The Basics of Evidence-Based Medicine*. Banbury, UK: Scion Publishing Limited; 2014.
- Bakhai A., Patel S., Wang D. Blinding. In: Wang D., Bakhai A., eds. *Clinical trials. A practical guide to design, analysis, and reporting*. London, UK: Remedica; 2006: 75-87.
- Wang D., Bakhai A., eds. *Clinical trials. A practical guide to design, analysis and reporting*. London, UK: Remedica; 2006.
- Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M. et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10115):31-40. doi:10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
- Acharjee S., Teo K.K., Jacobs A.K., et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in women with stable coronary disease: A pre-specified subset analysis of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am Heart J*. 2016;173:108-17. doi:10.1016/j.ahj.2015.07.020.
- Martsevich S.Yu., Navasardyan A.R., Zakharova N.A., Lukyanov M.M. New oral anticoagulants: can the results of international controlled studies with these drugs be transferred to Russian patients? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14:48-52 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2015;14:48-52]. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-48-52.
- Andrade J.G., Krahn A.D., Skanes A.C., et al. Values and preferences of physicians and patients with nonvalvular atrial fibrillation who receive oral anticoagulation therapy for stroke prevention. *Can J Cardiol*. 2016;32(6):747-53. doi:10.1016/j.cjca.2015.09.023.
- Camm A.J., Amarencu P., Hess S., et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1145-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv466.
- Larsen T.B., Skjoth F., Nielsen P.B., et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonists oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189.
- Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71.

### About the Author:

**Sergey Yu. Martsevich** – MD, PhD, Professor, Head of Preventive Pharmacotherapy Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

### Сведения об авторе:

**Марцевич Сергей Юрьевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ