

Особенности фактического состояния липидного обмена у пациентов после перенесенных сердечно-сосудистых событий

Д. Е. Рожков, врач-кардиолог¹

Е. Е. Аверин, д.м.н., член-корр. РАЕ, зам. начальника¹

А. Э. Никитин, д.м.н., проф., гл. врач¹, Заслуженный врач России

И. Г. Никитин, д.м.н., проф., директор², Заслуженный врач России

Е. И. Дедов, д.м.н., проф., начальник¹

¹ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, г. Москва

²ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», г. Москва

Features of actual state of lipid metabolism in patients after suffering cardiovascular events

D. E. Rozhkov, E. E. Averin, A. E. Nikitin, E. I. Dedov, I. G. Nikitin

Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, The Treatment and Rehabilitation Centre; Moscow, Russia

Введение

Общий холестерин (ОХ) и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) — одни из самых значимых показателей липидного обмена, которые являются признанными ведущими профессиональными сообществами факторами риска развития болезней системы кровообращения как в рамках первичной, так и при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 3].

Оценка концентраций ОХ и (или) ХС-ЛПНП входят в основные модели оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Наиболее востребованной системой оценки сердечно-сосудистого риска является шкала Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), базирующаяся на большом количестве наблюдений и которая рекомендуется Европейским обществом кардиологов с 2003 года [5]. Шкала SCORE учитывает многие факторы риска, в том числе пол, возраст, уровень систолического артериального давления, курение и концентрацию ОХ. Концентрация ОХ в рамках шкалы SCORE является одним из важных модифицируемых компонентов данной системы оценки. Медикаментозная коррекция показателей липидного обмена в целях уменьшения сердечно-сосудистого риска, как правило, нацелена на снижение наиболее зна-

чимой в контексте развития атеросклероза фракции липидов плазмы крови — ХС-ЛПНП. В связи с необходимостью иметь ориентиры для адекватного применения лекарственной коррекции липидов Европейским обществом кардиологов (ESC) были предложены целевые уровни ХС-ЛПНП, дифференцированные по различным уровням относительного сердечно-сосудистого риска. Так, например, для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний был установлен целевой уровень ХС-ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л, а для пациентов с очень высоким риском — ниже 1,8 ммоль/л [6].

Достижение целевых уровней ОХ и ХС-ЛПНП является важной составляющей в комплексе мер вторичной профилактики, направленных на реабилитацию пациентов после перенесенных сердечно-сосудистых событий.

В качестве медикаментозных средств для достижения целевых уровней ХС-ЛПНП ведущими профессиональными сообществами рекомендуется использовать широко применяемые ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статины) и ингибиторы всасывания холестерина в кишечнике (эзетимиб), а также новый класс веществ — моноклональные антитела, являющиеся ин-

гибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK-9) [2, 3, 9]. Значительное количество проведенных клинических исследований показали высокую эффективность относящихся к данному классу препаратов алирокумаб (ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II) и эволокумаб (DESCARTES, RUTHERFORD-2, TESLA, OSLER, MENDEL-2, LA PLACE-2, FOURIER) [10].

Несмотря на известные и регулярно пересматриваемые ведущими профессиональными сообществами рекомендованные цели медикаментозной коррекции обмена липидов у пациентов с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, существует значительная часть пациентов, которые таких целей не достигают [2, 3]. Так, например, по данным исследования EUROASPIRE III, 53,2% обследованных из Российской Федерации имели повышенный уровень ОХ [11], а по данным исследования EURIKA, среди европейцев с дислипидемией только 74,4% получали лечение, при этом только 41,2% пациентов достигали целевых уровней ОХ и ХС-ЛПНП [12].

Учитывая высокое социальное значение, а также закрепленное указом президента Российской Федерации в национальных целях и страте-

гических задачах развития страны снижение смертности от болезней системы кровообращения, проблема эффективной вторичной профилактики установленных факторов риска в рамках комплексной реабилитации пациентов после перенесенных сердечно-сосудистых событий является крайне актуально.

Материалы и методы

С целью изучения встречаемых в реальной клинической практике значений липидов плазмы и приверженности к лекарственной терапии статинами у пациентов с ранее перенесенными сердечно-сосудистыми событиями был проведен ретроспективный анализ стационарных карт всех мужчин, поступавших в отделение терапевтического профиля стационара ЦКБ РАН по различным поводам за 2017 год в возрасте от 40 до 65 лет, с известным уровнем триглицеридов (ТГ), ОХ и его фракций. У отобранных пациентов изучался анамнез, в том числе с целью выявления предшествующих сердечно-сосудистых событий, оценивался статус курения, включая тех, кто прекратил курение в течение последних 10–15 лет [2, 13], рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) с определением степени ожирения в соответствии с рекомендациями ВОЗ [14] и рассчитывался относительный сердечно-сосудистый риск по рекомендованной методике [2, 3, 6]. В исследование были включены пациенты с анамнезом сердечно-сосудистых событий, а также очень высоким риском сердечно-сосудистых событий без таковых в качестве контрольной группы. Анализ были подвергнуты 178 мужчин, из которых 108 нуждались в проведении вторичной профилактики.

У всех пациентов определялись параметры обмена липидов. Уровень ХС-ЛПНП у части пациентов определялся прямым методом (в том числе у пациентов с концентрацией ТГ более 4,5 ммоль/л), у другой части рассчитывался с использованием формулы Фридвальда [6]. В качестве целевого уровня ХС-ЛПНП использовались рекомендованные Европейским обществом кардиологов

в 2016 году значения: для пациентов низкого и умеренного риска — ниже 3,0 ммоль/л, для пациентов высокого риска — ниже 2,6 ммоль/л, для пациентов очень высокого риска — ниже 1,8 ммоль/л [2, 6].

Критериями исключения являлись наличие указаний на: заболевания печени, протекающие с синдромом холестаза; патологию щитовидной железы, сопровождающуюся гипотиреозом; наличие нефротического синдрома. Также исключались из анализа пациенты с имеющимися анамнестическими данными о злоупотреблении алкоголем и имеющимися тяжелыми соматическими заболеваниями (в том числе онкологическими и ВИЧ-инфекцией).

Количественные показатели представлены в виде сравнения средних величин $\pm$ стандартная ошибка среднего с использованием t-критерия. Качественные параметры сопоставлялись с использованием критерия χ^2 . Тесноту взаимосвязи отдельных показателей оценивали с помощью коэффициента парной корреляции (Пирсона).

Результаты

В анализ были включены 178 мужчин, 108 (60,67%) из которых имели анамнестические данные о перенесенном одном или нескольких сердечно-сосудистых событиях. Другая группа, имеющая показания для проведения первичной профилактики, состояла из 70 пациентов (39,33%), имеющих очень высокий сердечно-сосудистый риск, и использовалась как группа сравнения.

Среди группы пациентов вторичной профилактики ОИМ имели в анамнезе 19,4% (n = 21) мужчин, операции шунтирования — 13% (n = 14), операции стентирования — 55,6% (n = 60), оперативное лечение атеросклероза брахиоцефальных артерий — 4,6% (n = 5), ОНМК — 20,37% (n = 22), транзиторную ишемическую атаку — 4,6% (n = 5) обследуемых.

Средний возраст мужчин в группах первичной и вторичной профилактики различался достоверно, но был очень близким и составил $55,44 \pm 0,78$ и $57,60 \pm 0,49$ года соответственно; $p = 0,014$. В нашем ис-

следовании обнаружена умеренная достоверная корреляция возраста с выделенной группой профилактики ($r = 0,184$; $p = 0,014$).

Учитывая возможное влияние ожирения на развитие сердечно-сосудистой патологии, проводили расчет ИМТ и оценку однородности распределения пациентов с избытком массы тела и различной степенью ожирения по исследуемым группам.

Индекс массы тела пациентов из группы первичной профилактики достоверно не отличался от пациентов группы вторичной профилактики и составил $30,77 \pm 0,80$ и $29,25 \pm 0,51$ кг/м² соответственно; $p = 0,095$.

Анализ частоты встречаемости избыточной массы тела и ожирения, определяемые на основании ИМТ, показал следующие результаты.

У пациентов, у которых проводилась первичная профилактика, в 9,7% (n = 6) случаев регистрировалась нормальная масса тела, 45,2% (n = 28) имели избыток массы, 27,4% (n = 17) человек были с ожирением I степени, ожирением II и III степени страдали 6,5% (n = 4) и 11,3% (n = 7) соответственно (рис. 1). Доля пациентов с нормальной массой тела в группе вторичной профилактики составила 15,7% (n = 16). Избыток массы тела регистрировался у 49% (n = 50) человек. 24,5% (n = 25) мужчин имели ожирение I степени, 7,8% (n = 8) — ожирение II степени, а у 2,9% (n = 3) было выявлено ожирение III степени (рис. 1). Разница в частоте наблюдений избыточной массы тела и различных степеней ожирения у пациентов между указанными группами не была статистически значимой ($\chi^2 = 0,215$). Таким образом, полученные данные о распространенности ожирения свидетельствуют об однородности изучаемых групп по данному параметру.

Также в исследовании оценивался фактор курения. К некурящим пациентам относились 31,6% (n = 55) мужчин. 42,0% (n = 73) пациентов были курильщиками. 26,4% (n = 46) прекратили курение.

Среди пациентов, имеющих показания для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, 40,3% (n = 27) не курили. 47,8% (n =

32) были курильщиками. Перестали курить 11,9% (n = 8) мужчин (рис. 2). Доля некурящих среди пациентов из группы вторичной профилактики составила 26,2% (n = 28), курили 38,3% (n = 41), к ранее курившим относились 35,5% (n = 38) пациентов (рис. 2). Обнаруженные различия оказались статистически достоверными ($\chi^2 = 0,002$).

Анализ показателей липидного обмена свидетельствует, что концентрация ОХ в группе первичной профилактики была достоверно выше по сравнению с группой вторичной профилактики и составляла $5,82 \pm 0,13$ и $4,73 \pm 0,13$ ммоль/л соответственно; $p < 0,001$ (рис. 3). Корреляционный анализ показал, что концентрация ОХ имела достоверную обратную корреляцию с группой профилактики ($r = -0,386$; $p < 0,001$).

Сравнение средних концентраций ХС-ЛПНП также продемонстрировало преобладание данного параметра у пациентов первичной профилактики по сравнению с группой вторичной профилактики и составило $3,64 \pm 0,11$ и $2,98 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно; $p < 0,001$ (рис. 3). Анализ взаимосвязей показал, так же, как и для ОХ, достоверную обратную корреляцию концентрации ХС-ЛПНП с группой профилактики ($r = -0,287$; $p < 0,001$).

Данные анализа средних концентраций и корреляционных взаимосвязей в исследуемых группах показали наименьшие значения ОХ и ХС-ЛПНП в группе вторичной профилактики, что, по-видимому, объясняется большим охватом липидснижающей терапии у этих пациентов. Данный тезис подтверждается выявленной умеренной прямой достоверной корреляцией факта приема статинов с группой профилактики ($r = 0,534$; $p < 0,001$).

Среди лекарственных препаратов, принимаемых пациентами с целью коррекции липидного обмена, согласно анамнестическим данным были использованы только статины. Так, среди всех мужчин принимали статины на догоспитальном этапе 58,4% (n = 104), при этом симvastатин принимали 5,1% (n = 9), аторvastатин — 39,3% (n = 70), розувastатин — 12,9%

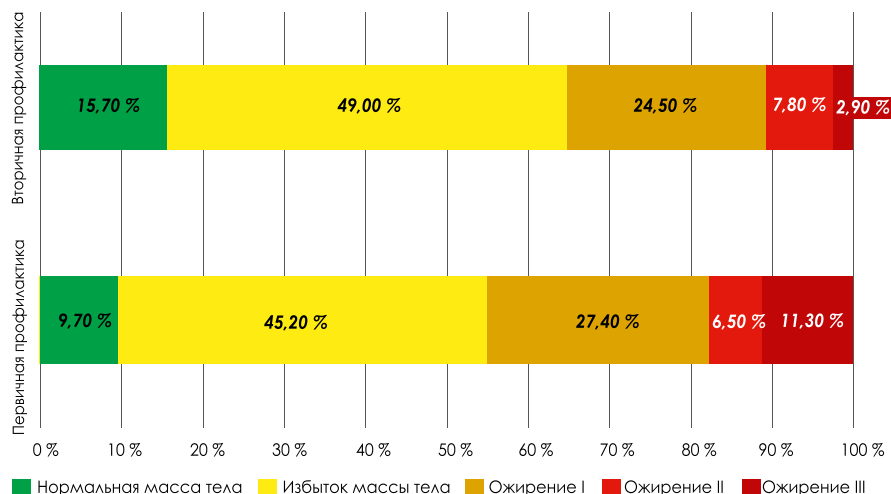


Рисунок 1. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в исследуемых группах первичной и вторичной профилактики среди мужчин очень высокого сердечно-сосудистого риска.

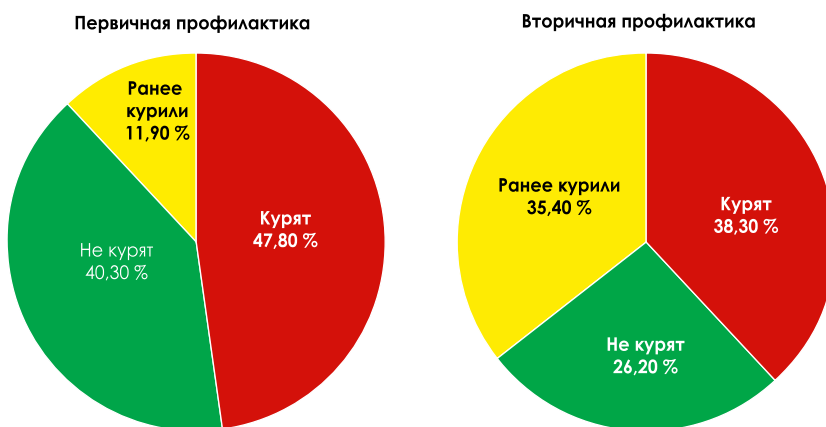


Рисунок 2. Распространенность курения в исследуемых группах первичной и вторичной профилактики среди мужчин очень высокого сердечно-сосудистого риска.

(n = 23), питаvastатин — 1,1% (n = 2). Средние дозы принимаемых статинов составили: симvastатин — $25,56 \pm 3,77$ мг, аторvastатин — $23,5 \pm 1,47$ мг, розувastатин — $16,74 \pm 1,07$ мг, питаvastатин — $2,0 \pm 0,0$ мг.

Так, например, 25,7% (n = 18) мужчин из группы первичной профилактики с очень высоким сердечно-сосудистым риском получали терапию статинами, 74,3% (n = 52) не получали никакой липидснижающей терапии до момента проведения обследования. Среди пациентов с вторичной профилактикой 79,6% (n = 86) принимали лекарственные препараты, а 20,4% (n = 22) медикаменты не принимали. Отмеченное отличие в частоте приема статинов у мужчин очень высокого сердечно-сосудистого риска, которым показана первичная и вторичная профилактика, статистически достоверно ($\chi^2 < 0,001$) (рис. 4).

При этом пациентов с первичной профилактикой, которые на терапии статинами достигли целевых значений ХС-ЛПНП в соответствии с рекомендациями ESC 2016 года, в нашем исследовании не зафиксировано (n = 0), соответственно 100% (n = 18) представителей данной группы не имели целевого уровня. Показательны результаты анализа, полученные в группе, для которой достижение целевого уровня имеет наибольшую актуальность среди мужчин с вторичной профилактикой. Концентрация ХС-ЛПНП у них находилась в пределах целевого уровня у 18,6% (n = 16), и в 81,4% (n = 70) случаев она находилась вне таких пределов (рис. 5). Полученные результаты были статистически значимы ($\chi^2 < 0,036$).

Сравнение средних доз статинов в группах различной профилактики показало следующие результаты.

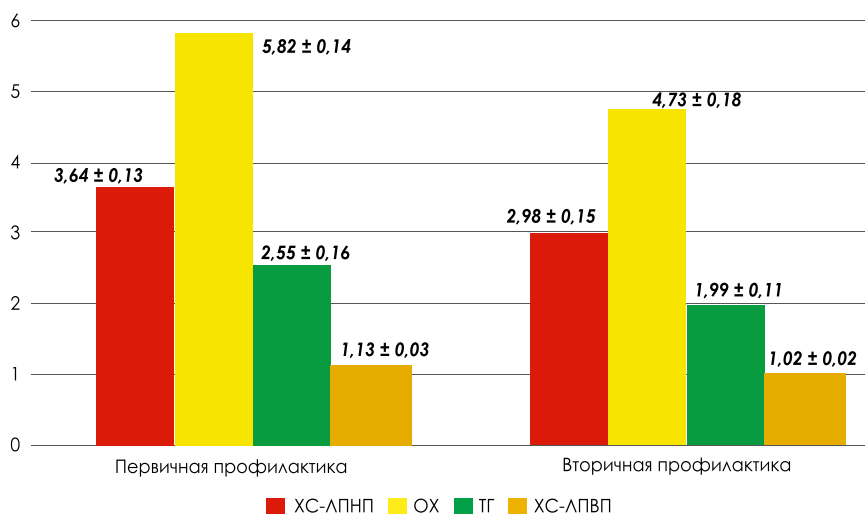


Рисунок 3. Сравнение концентраций ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, которым проводится первичная и вторичная профилактика.

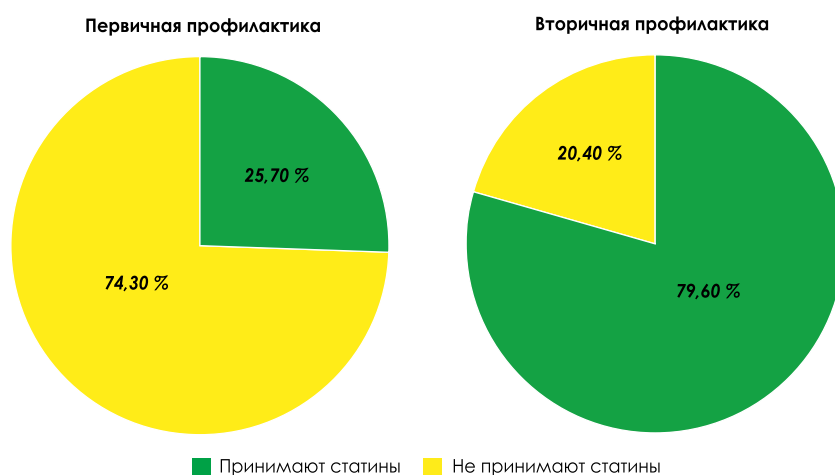


Рисунок 4. Количество пациентов, принимающих и не принимающих статины из групп первичной и вторичной профилактики, выделенных среди мужчин очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Средняя доза atorvastatina в группе первичной профилактики — $20,0 \pm 2,87$ мг, в группе вторичной профилактики — $24,02 \pm 1,62$ мг; $p = 0,246$.

Сравнение средних доз розувастатина в указанных группах показало следующие результаты: $15,00 \pm 3,16$ мг для первичной и $17,22 \pm 1,09$ мг для мужчин с вторичной профилактикой; $p = 0,536$.

Средняя доза simvastatina в группе пациентов первичной профилактики составила $16,67 \pm 3,33$ мг, а в группе вторичной — $30,00 \pm 4,47$ мг, при этом отличия оказались статистически значимыми; $p = 0,049$.

В исследовании зарегистрировано по одному случаю приема питавастатина в дозе 2 мг в каждой из исследуемых групп.

Дальнейшая оценка состояния липидного обмена показывает, что среднее значение превышения ХС-ЛПНП целевого уровня в группе первичной профилактики составляет $1,87 \pm 0,11$ ммоль/л, в группе вторичной профилактики — $1,45 \pm 0,11$ ммоль/л, при этом разница является статистически значимой; $p = 0,007$. Относительные значения превышения в группе первичной профилактики также были достоверно выше по сравнению с группой вторичной — $104,05 \pm 6,04$ и $79,7 \pm 6,06$ % соответственно; $p = 0,005$. Анализ корреляционной взаимосвязи выявил прямую корреляцию соответствия целевому уровню концентрации ХС-ЛПНП с группой профилактики ($r = 0,232$; $p = 0,002$).

Анализ пациентов, принимавших статины, показывает, что средняя концентрация ХС-ЛПНП в группе первичной профилактики составляет $3,37 \pm 0,27$ ммоль/л, а в группе вторичной достоверно меньше — $2,77 \pm 0,12$ ммоль/л; $p = 0,040$. Среднее превышение в группе первичной профилактики составляет $1,57 \pm 0,27$ ммоль/л, для пациентов вторичной профилактики — $1,25 \pm 0,12$ ммоль/л, при этом разница не является статистически достоверной; $p = 0,282$. У пациентов из группы первичной профилактики, принимающих статины, в среднем концентрация ХС-ЛПНП превышала целевой уровень на $87,18 \pm 14,80$ % по сравнению с пациентами вторичной профилактики, у которых превышение в среднем составило $68,5 \pm 5,5$ %; $p = 0,261$. Проанализированные данные, характеризующие фактические значения ХС-ЛПНП, указывают на явно недостаточную степень коррекции данного фактора у большинства пациентов. При этом продемонстрировано, что наихудший контроль ХС-ЛПНП наблюдается в группе пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, которым показана первичная профилактика.

Стоит отметить, что для ряда наиболее частых состояний в анамнезе, определяющих факт вторичной профилактики, имеется достоверная корреляция: ОИМ — с фактом лечения статинами ($r = 0,167$; $p = 0,026$); операций коронарного шунтирования — обратная с концентрацией ОХ ($r = -0,211$; $p = 0,005$), средним превышением ХС-ЛПНП ($r = -0,163$; $p = 0,039$) и концентрацией ХС-ЛПНП ($r = -0,177$; $p = 0,018$) и слабая прямая корреляция с фактом лечения статинами ($r = 0,246$; $p = 0,001$); наличие в анамнезе операций стентирования достоверно обратно коррелировало с концентрацией ОХ ($r = -0,191$, $p = 0,011$), концентрацией ХС-ЛПНП ($r = -0,170$, $p = 0,023$), прямая достоверная корреляция была отмечена с соответствием уровней ХС-ЛПНП целевым ($r = 0,234$; $p = 0,002$), а также с фактом лечения статинами ($r = 0,336$; $p < 0,001$).

Детальный анамнестический анализ заболеваний сердечно-сосудистой системы выявил следующие особенности. Так, для пациентов, перенесших ОИМ, 80,95 % (n = 17) получали терапию статинами, а 19,05 % (n = 4) такой терапии не получали. Пациенты, перенесшие операцию стентирования, получали необходимое лечение в 81,67 % (n = 49), а 18,33 % (n = 11) случаев такого лечения не получали. Пациенты с ранее проведенным оперативным лечением атеросклероза брахиоцефальных артерий принимали статины в 100 % (n = 5) случаев. Пациенты после операций коронарного шунтирования принимали липидснижающую терапию в 100 % (n = 14) случаев. Мужчины после ОНМК принимали терапию в 68,18 % (n = 15), а в 31,82 % (n = 7) случаев лечения не получали. После ТИА 80 % (n = 4) получали лечения статинами, а 20 % (n = 1) не получали. При этом на фоне лечения статинами пациенты в достаточно небольшом проценте случаев достигали целевых уровней ХС-ЛПНП. Так, пациенты с анамнезом ОИМ в 11,76 % (n = 2) случаев имели рекомендованную концентрацию ХС-ЛПНП, а в 88,24 % (n = 15) не имели. После операций стентирования 24,49 % (n = 12) имели рекомендованные значения ХС-ЛПНП, а 75,51 % (n = 37) — не имели. Мужчины с перенесенным оперативным лечением атеросклероза брахиоцефальных артерий в 40 % (n = 2) случаев достигали целевых параметров липидов, а в 60 % (n = 3) нет. Обследуемые, кому ранее выполнялись операции коронарного шунтирования, рекомендованные значения имели в 21,43 % (n = 3) случаев, а в 78,57 % (n = 11) не имели. После перенесенного ОНМК мужчины имели рекомендованные параметра ХС-ЛПНП только в 26,67 % (n = 4) случаев, а в 73,33 % (n = 11) не имели. После ТИА обследованные пациенты на фоне лечения имели целевые уровни 25 % (n = 1), а в 75 % (n = 3) не имели.

Сравнение средних значений концентрации ХС-ЛПВП в группах первичной и вторичной профилактики выявило статистически значимое



Рисунок 5. Количество пациентов, достигших целевых значений ХС-ЛПНП (рекомендованных ESC) на фоне приема липидснижающей терапии.

снижение в последней: $1,13 \pm 0,03$ и $1,02 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно; $p = 0,005$ (рис. 3). Среди пациентов первичной профилактики 67,1 % (n = 47) имели оптимальную концентрацию ХС-ЛПВП, а среди мужчин с вторичной профилактикой — только у 50,9 % (n = 55) уровень был ниже 1,0 ммоль/л [6]. Более низкая частота встречаемости оптимальных значений в группе пациентов с ранее перенесенными сердечно-сосудистыми событиями оказалась достоверной, $\chi^2 = 0,043$.

Оценка средних значений ТГ в изучаемых группах также продемонстрировала статистически значимые различия: концентрация в группе первичной профилактики составила $2,55 \pm 0,16$ и $1,99 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно; $p = 0,006$ (рис. 3). Стоит отметить, что 28,6 % (n = 20) пациентов первичной профилактики имели нормальную концентрацию ТГ, а у 56,5 % (n = 61) мужчин вторичной профилактики она не превышала рекомендованный целевой уровень 1,7 ммоль/л [6]. Отмеченная тенденция большей доли пациентов, достигших рекомендованных концентраций ТГ, в группе вторичной профилактики по сравнению с первичной профилактикой была статистически значимой, $\chi^2 < 0,001$.

В связи с отсутствием рекомендаций по коррекции концентрации ХС-ЛПВП и ТГ в качестве первичных целей воздействия на липидный обмен в рамках первичной и вторичной профилактики сердеч-

но-сосудистых заболеваний более детальный анализ данных липидов не осуществлялся.

Обсуждение результатов (заключение)

Исзуемые группы мужчин с очень высоким сердечно-сосудистым риском были близки по возрасту, но были отмечены немного более высокие средние значения возраста в группе вторичной профилактики.

Средние показатели ИМТ были сопоставимы, а анализ частоты встречаемости ожирения не выявил достоверных различий по изучаемым группам, поэтому изучаемые группы можно считать достаточно однородными по данному параметру.

Более высокая частота приема статинов в группе вторичной профилактики была связана с большим распространением в ней состояний, требующих эпизодических обращений за квалифицированной медицинской помощью, что, возможно, сыграло важную роль в назначении и подборе адекватных доз препаратов, несмотря на то, что в исследованиях показано, что прием статинов оказывает приблизительно равнозначное снижение относительного риска в группах как первичной, так и вторичной профилактики [6].

Однако, кроме группы пациентов вторичной профилактики, для которой прослеживается тенденция достижения отдельных целей профилактики, можно констатировать, что пациенты первичной профилактики

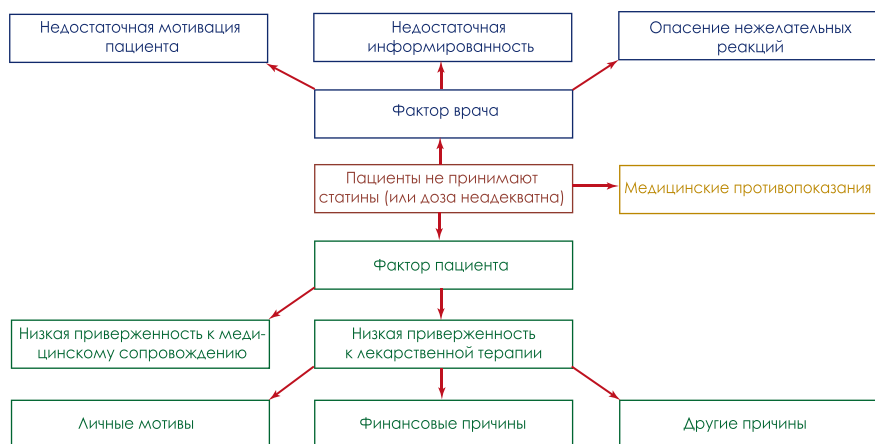


Рисунок 7. Возможные причины недостаточной эффективности липидснижающей терапии.

меньше охвачены эффективными профилактическими мероприятиями — для них характерны меньшая частота приема липидснижающей терапии; меньшая частота соответствия ХС-ЛПНП целевым значениям; меньшие дозы назначенных статинов. Так, например, среди пациентов первичной профилактики подавляющее большинство не имели целевых уровней ХС-ЛПНП, около одной четверти получали липидснижающие лекарственные препараты, при этом среднее превышение целевых уровней на фоне лечения было самым высоким у этой категории: $1,57 \pm 0,27$ ммоль/л или $87,18 \pm 14,8\%$.

Для пациентов, которым показана вторичная профилактика, были продемонстрированы чуть более эффективные профилактические мероприятия: так, для них показано большее количество прекративших курение, более высокие средние дозы статинов, средняя величина превышения ХС-ЛПНП целевых значений была чуть ниже, чем для мужчин с первичной профилактикой. Тем не менее среднее превышение целевого уровня ХС-ЛПНП составляло значительные $1,25 \pm 0,12$ ммоль/л или на $68,5 \pm 5,5\%$, а анализ использования терапии статинами и достижения рекомендованных параметров по отдельным нозологиям у тех, кто их принимает, является крайне неудовлетворительным. Необходимо иметь в виду, что текущие рекомендации Европейского общества кардиологов формулируют одинаковые цели достижения ХС-ЛПНП для пациентов

с очень высоким сердечно-сосудистым риском независимо от ранее перенесенных сердечно-сосудистых событий, поэтому подходы к профилактике должны быть одинаково интенсивными.

Очевидно, что группы пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском как первичной, так и вторичной профилактики нуждаются в более активных подходах к профилактике.

К возможным причинам недостаточной эффективности мероприятий, направленных на достижение рекомендованных значений ХС-ЛПНП, которые проявляются в значительном количестве пациентов, не имеющих целевых уровней и в значительном превышении средних концентрации ХС-ЛПНП над ними, по-видимому, относятся неполный охват липидснижающей терапией и прием недостаточных доз лекарственных препаратов.

К возможным элементам, влияющим на проведение эффективной липидснижающей терапии, могут относиться различные факторы (рис. 7). На наш взгляд, вероятными препятствиями могут быть медицинские противопоказания, а также факторы, связанные как с врачебной деятельностью, так и поведением пациентов. Влияние медицинского компонента, возможно, заключается в недостаточной мотивации пациента врачом на длительный прием липидснижающей терапии, в опасении медицинским работником развития нежелательных реакций или в недостаточной информированности о показаниях к назначению такой

терапии и (или) рекомендованных целевых уровней. При этом стоит отметить, что в нашем анализе не зафиксированы случаи наличия указаний в первичной медицинской документации на непереносимость или плохую переносимость статинов. Согласно литературным данным, статины обычно хорошо переносятся [6]. К наиболее частым и клинически значимым нежелательным реакциям относятся симптомы, связанные с мышцами [16], частота возникновения которых составляет приблизительно 5% [17]. Повреждение печени характеризуется повышением аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), умеренное повышение которой регистрируется у 0,5–2,0% пациентов, при этом клинически значимым считается повышение, более чем в три раза превышающее верхнюю границу нормы. В связи с крайне редким развитием на этом фоне печеночной недостаточности обычное мониторирование АЛТ в процессе лечения более не рекомендуется [6, 18]. Существуют данные об увеличении риска развития сахарного диабета у пациентов, принимающих статины, однако абсолютный риск увеличивается всего лишь на 0,2% [6]. Негативные эффекты статинов на функцию почек к настоящему времени не нашли подтверждения [19]. Выявлена взаимосвязь между приемом статинов и увеличением частоты выявления протеинурии, которая связана с канальцевой реабсорбцией и не затрагивает клубочковую фильтрацию [20].

Со стороны пациентов возможны причинами являются низкая приверженность к медицинскому сопровождению — то есть неявка на прием для получения рекомендаций или несоблюдение ранее полученных рекомендаций как проявление низкой приверженности к лекарственной терапии. Вероятно, пациенты могут не придерживаются врачебных назначений в связи с отсутствием возможности приобретения лекарственных препаратов, из-за личных убеждений в отношении приема конкретных медикаментов или по другим причинам.

На основании полученных данных можно с уверенностью конста-

тировать, что и в настоящее время, в условиях более высокой доступности медицинской помощи и лекарственного обеспечения, продолжает отмечаться тенденция неполного охвата лечением и недостаточной эффективности проводимой профилактической липидснижающей терапии. Выявленный в нашей работе тренд имеет глобальный характер, который продемонстрирован в ряде крупных исследований, в том числе EUROASPIRE III, EURIKA, однако результаты проведенного анализа свидетельствуют о крайне низкой достигаемости главной цели — нахождении ХС-ЛПНП в рекомендованных рамках, в том числе у популяции пациентов, крайне в этом нуждающихся — нуждающихся во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Начать стоит с того, что важно предусмотреть тренды развития специализированной медицинской помощи как важного этапа развития медицины. Над этим вопросом почти 10 лет назад рассуждали Белевитин А. Б. с соавт. [24], моделируя ситуацию на примере развития этого вида помощи в Вооруженных Силах РФ. На основании этих тенденций происходят реструктуризации в клинике. Так, было создано самостоятельное образовательное подразделение — научно-образовательный центр, который призван помогать практикующим врачам поддерживать свои знания и навыки на высоком современном уровне. Важные аспекты изменения идеологии управления многопрофильной клиникой и медицинскими услугами рассмотрены в работе Никитина И. Г. с соавт. [50, 51]. Эти аспекты последовательно реализуются в московских ЛПУ.

Не следует забывать, что зачастую, несмотря на проводимую консервативную терапию, случаются коронарные катастрофы. Для общества в целом и для пациентов, особенно в трудоспособном возрасте, это является значительной медико-социальной проблемой. Повторные коронарные события при наличии консервативной терапии могут свидетельствовать о недостаточности такой терапии. Важным этапом раз-

вития кардиологической науки было исследование особенностей нарушений липидно-холестеринового обмена у мужчин молодого и среднего возраста с первичным и повторным инфарктом миокарда [21]. Для снижения риска повторных событий важно использовать все возможности по вторичной профилактике. Часто резидуальный риск остается высоким не только из-за несоблюдения пациентами рекомендаций врача, но и боязни врачей интенсифицировать терапию или неполного соблюдения клинических рекомендаций по ведению пациентов с различными нозологиями. Для улучшения данной ситуации необходимо постоянно развивать и совершенствовать знания и навыки практикующих врачей. В работе Никитина А. Э. с соавт. [22] указывается на стратегическую необходимость развития образовательных технологий и методик обучения в системе послевузовского и дополнительного образования. Эта животрепещущая тема поднимается и в других современных работах [49].

При обучении и в практической деятельности особое внимание должно уделяться подбору терапии пациентов с учетом коморбидных состояний, на что обращается внимание в работе Долгушева Д. А. с соавт. [23]. Частой и значимой коморбидностью являются различные нарушения ритма [57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64], особенно при коронарной недостаточности [28], сердечная недостаточность [52, 53, 54]. Дислипидемии часто сочетаются дисметаболическими расстройствами [65, 81]. Эти сочетания ухудшают прогноз пациента.

Важно ответить на вопрос: «Почему больные поздно обращаются за медицинской помощью к врачам и зачастую после того, как случилась сердечно-сосудистая катастрофа?» Факторов множество, но безболевые варианты течения ИБС хотелось бы отметить отдельно. Если нет болей, то и пациент не идет на прием к врачу. В связи с этим большую актуальность приобретает использование неинвазивных методик исследования, таких как суточное мониторирование ЭКГ и нагрузочные пробы [27, 80]. Эти методики относительно просты

и могут быть активно использованы на скрининга и оценки эффективности проводимой терапии.

Консервативная медикаментозная терапия может значимо влиять на снижение рисков. В рамках терапии, соответствующей современным клиническим рекомендациям, мы можем выбирать оптимальные схемы или отдельные средства. Так, препараты, влияющие на ремоделирование миокарда, могут потенциально давать дополнительный положительный эффект. Как пример, в работе Аверина Е. Е. [30, 34] показано, что использование торасемида у больных, требующих проведения диуретической терапии с ГЛЖ, может иметь преимущества по сравнению с другими диуретиками. На современном этапе развития медицины все чаще стали обращать внимание на дополнительные свойства уже давно применяемых препаратов. Так, стали пристальнее приглядываться к антиальдостероновому эффекту торасемида при лечении больных с АГ [43, 44] или ХСН [47, 48].

Психологическая реабилитация может быть не менее важна для пациентов, чем проведенные вмешательства. Учет депрессивных состояний и эмоциональных нарушений [32, 33, 35, 39, 41] позволяет не только ускорить возвращение пациента к трудовой деятельности, но и более полному восстановлению социальных функций человека. В работе Черновой С. И. с соавт. была показана взаимосвязь воспалительных медиаторов и тяжести депрессии с атеросклеротическими поражениями при артериальной гипертензии [36].

Особой категорией очень высокого риска являются пациенты, перенесшие эндоваскулярные вмешательства на сердце со стентированием и без, а также операции мамаро- и аортокоронарного шунтирования. Значительные успехи медицинской науки в кардиохирургии вдохновляют на новые поиски перспективных методик инвазивной терапии [68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79]. Нарушение ритма после кардиохирургических вмешательств может значимо затягивать восстановительный процесс. В связи с этим считает-

ся перспективным проводить оценку аритмической активности до и после выполненного вмешательства (29), гемореологических показателей крови [66, 67]. Возможность снижения послеоперационных осложнений и ведение маломобильных пациентов подробно рассмотрены в работах Никитина И. Г. с соавт. [55, 56].

Не стоит забывать, что проведение тромболизиса может быть методом выбора для значительного количества пациентов с коронарными событиями. Необходимо оценивать функциональное состояние миокарда после данной процедуры, на что обращается пристальное внимание в работе Арутюнян Е. Г. с соавт. [25]. Также считается перспективной оценка перфузии миокарда с учетом течения ХСН у пациентов после ОКС [26].

Возвращение пациента к работе, к своим социальным ролям в обществе и семье после кардиохирургических вмешательств зависит не только от успешности выполненной операции, но и в большой степени от последующей реабилитации. Важно учитывать, что реабилитация должна затрагивать все аспекты жизни пациента: медицинские, социальные, психологические и правовые [31, 40, 42, 45, 46]. Проводится постоянный поиск фармакологических средств для улучшения результатов реабилитации. Среди таких средств выделяются препараты на основе таурина, которые показали хорошие результаты в реабилитации пациентов после кардиохирургических вмешательств и сердечной недостаточности [37, 38].

Выводы

Результаты анализа параметров исследуемой популяции свидетельствуют о недостаточно эффективных мероприятиях по реабилитации пациентов после перенесенных сердечно-сосудистых событий в части, касающейся достижения целевых параметров липидов в рамках вторичной профилактики.

Очевидно, что существующая стратегия воздействия на липидный обмен требует корректив с целью более эффективного снижения ХС-ЛПНП, в том числе и в популяции

пациентов после перенесенных сердечно-сосудистых событий. Рациональными способами оптимизации сердечно-сосудистого риска могли бы стать мероприятия, влияющие на возможные причины недостаточно полного охвата и недостаточной эффективности липидснижающей терапии как на фактор врача, так и на фактор пациента. По сравнению с низким охватом лечения, низкой эффективностью проводимой терапии подвержено большее количество пациентов вторичной профилактики, и она имеет значительно меньше причин. Наиболее явной из них является недостаточная информированность врачей о целевых концентрациях ХС-ЛПНП. Учитывая большой абсолютный и относительный разрыв между рекомендованным целевым уровнем ХС-ЛПНП и его фактическими значениями в группах пациентов, принимающих статины, можно констатировать, что назначаемые дозы препаратов оказываются недостаточно эффективными. Также, принимая во внимание хорошую переносимость и низкую вероятность нежелательных реакций при приеме статинов, можно сделать вывод о необходимости инициирования терапии в группах высокого и очень высокого рисков сердечно-сосудистых заболеваний сразу с максимальных или субмаксимальных доз (кроме пациентов, которым необходима титрация дозы в случае ранее зафиксированной непереносимости, миопатии, сниженной функции почек, печени или другого известного ограничения к применению). Возможно, что будущие перспективы применения в качестве монотерапии новых, более удобных форм лекарственных препаратов с частотой применения один раз в 2 или 4 недели (ингибиторы PCSK9) могут способствовать повышению приверженности к лекарственной терапии, поскольку известно, что удобство применения лекарства улучшает комплаенс.

Дополнительно также целесообразно обсудить изменения правил формулировки клинического диагноза с целью указания в нем целевого уровня ХС-ЛПНП. Данное изменение, вероятно, значительно улучшит при-

верженность к лечению со стороны пациентов, а также будет дополнительно обращать внимание врачей на необходимость достижения оптимальных концентраций.

Список литературы

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PWF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–934.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016 Aug 1; 37 (29): 2315–2381.
3. С. А. Бойцов, Н. В. Порогова, М. Г. Бубнова, О. М. Драпкина, Н. Е. Гаврилова, Р. А. Егнян, А. М. Калинина, Н. С. Карамнова, Ж. Д. Кобалава, А. В. Концевая, В. В. Кухарчук, М. М. Лукьянов, Г. Я. Масленикова, С. Ю. Марцевич, В. А. Метельская, А. Н. Мешков, Р. Г. Оганов, М. В. Попович, О. Ю. Соколова, О. Ю. Сухарева, О. Н. Ткачева, С. А. Шальнова, М. В. Шестакова, Ю. М. Юферева, И. С. Явелов. Кардиоваскулярная профилактика. 2017.
4. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1209–1227.
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun; 24 (11): 987–1003.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT. 2016 ESC /EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14; 37 (39): 2999–3058.
7. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, et al. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg /dl with rosuvastatin the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57 (16): 1666–75.
8. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (5): 485–94.
9. Д. М. Аронов, Г. Г. Арабидзе, Н. М. Ахмеджанов, Т. В. Балахонова, О. А. Барбараш, С. А. Бойцов, М. Г. Бубнова, М. И. Воевода,

- А. С. Галявич, В. С. Гуревич, А. Д. Денисенко, О. М. Драпкина, Д. В. Дупляков, М. В. Ежов, С. Я. Ерегин, Р. С. Карпов, Ю. А. Карпов, Н. А. Козилова, Г. А. Коновалов, В. О. Константинов, Е. Д. Каосмачева, В. В. Кухарчук, А. И. Мартынов, Д. В. Небиеридзе, С. Н. Покровский, Ю. И. Рагино, И. В. Сергиенко, В. В. Скибицкий, О. Г. Смоленская, И. Е. Чазова, С. В. Шалаев, С. А. Шальнова, И. И. Шапошник. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения Атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. 2017.
10. Thomas F. Whyne Jr. Defining the Role of PCSK9 Inhibitors in the Treatment of Hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016 Apr; 16 (2): 83–92.
11. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Backer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Apr; 16 (2): 121–37.
12. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Massó-González EL, Jiménez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodríguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J*. 2011 Sep; 32 (17): 2143–52.
13. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010 Feb 16; 121 (6): 750–8.
14. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: i–xii, 1–253.
15. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345–1361.
16. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 2446–2453.
17. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, Chipkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013; 127: 96–103.
18. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10: 264–271.
19. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD005019.
20. Vidi DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 351–357.
21. Гордиенко А. В., Никитин А. Э., Яковлев В. В. особенности нарушений липидно-холестеринового обмена у мужчин молодого и среднего возраста с первичным и вторичным инфарктом миокарда. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009. № 3 (27). С. 7–10.
22. Никитин А. Э., Тыренко В. В., Мазур А. Ф., Самцов А. В., Гриневич В. Б., Гордиенко А. В., Блохин М. П., Кунаков Ю. И., Беляев Н. В., Щербина Н. Н., Божченко А. А. Совершенствование образовательных технологий и методик обучения в системе послевузовского и дополнительного образования в военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2010. № 4 (32). С. 222–230.
23. Долгушев Д. А., Свистов А. С., Никитин А. Э., Рыжман Н. Н., Сухов В. Ю., Воронин С. В., Алферов П. К., Алферов С. П. Выбор антиишемической терапии с учетом взаимосвязи между показателями перфузии миокарда, динамикой течения хсн и стенокардии напряжения у больных со стабильными формами ИБС. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. Т. 3. № 2. С. 25–28.
24. Белевитин А. Б., Шелепов А. М., Савченко И. Ф., Никитин А. Э. Основные направления в развитии специализированной медицинской помощи в вооруженных силах Российской Федерации. *Военно-медицинский журнал*. 2009. Т. 330. № 12. С. 15–23.
25. Арутюнян Е. Г., Макиев Р. Г., Никитин А. Э., Рыжман А. С. Оценка функционального состояния миокарда у больных с острым крупноочаговым инфарктом миокарда после проведенного тромболизиса. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009. № 3 (27). С. 110–113.
26. Алферов С. П., Свистов А. С., Никитин А. Э., Рыжман Н. Н., Резван В. В., Воронин С. В., Долгушев Д. А. Взаимосвязь между показателями перфузии миокарда, течением хсн и функциональным классом стенокардии у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009. № 1 (25). С. 14–18.
27. Филиппов В. Ю., Никитин А. Э., Тыренко В. В., Филиппов А. Е., Свистов А. С. Суточное мониторирование ЭКГ и нагрузочные пробы в диагностике безболевой ишемии миокарда и больных ИБС. *Вестник аритмологии*. 2002. № 27. С. 83.
28. Яловец А. А., Никифоров В. С., Филиппов В. Ю., Никитин А. Э., Свистов А. С. Нарушения ритма сердца при коронарной недостаточности и их связь с ишемией миокарда. *Вестник аритмологии*. 2004. № 35. § 1. С. 105.
29. Филиппов В. Ю., Никитин А. Э., Свистов А. С., Белевитин А. Б., Тыренко В. В., Коханский М. Е., Морозов С. Л. Сравнительная характеристика аритмической активности у больных ИБС до и после реваскуляризации миокарда. *Вестник аритмологии*. 2002. № 28. С. 29–32.
30. Аверин Е. Е. Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка. *Журнал сердечной недостаточности*. 2012. Т. 13. № 3. С. 158–161.
31. Аверин Е. Е., Лопатин Ю. М., Деларю В. В. Реабилитация кардиохирургических больных в России: медицинские, социальные, психологические и правовые аспекты. *Журнал сердечной недостаточности*. 2012. Т. 13. № 1. С. 40–45.
32. Чернова С. И., Аверин Е. Е. Прогностическая значимость повышения уровней цитокинов и эмоциональных нарушений у больных ишемической болезнью сердца. *Фарматека*. 2010. № 13. С. 109–111.
33. Аверин Е. Е., Чернова С. И., Зборовская И. А. Сердечно-сосудистое ремоделирование, повышение уровней провоспалительных цитокинов и иммунные реакции на коллаген у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессией. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. Т. 17. № 2. С. 96–98.
34. Компаниец О. Г., Аверин Е. Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. *Системные гипертензии*. 2013. Т. 10. № 1. С. 62–65.
35. Чернова С. И., Аверин Е. Е. Депрессия и цитокиновая активация у больных ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением коронарного русла. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2010. № 6. С. 4–8.
36. Чернова С., Аверин Е., Зборовская И. А. Взаимосвязь воспалительных медиаторов и тяжести депрессии с атеросклеротическими поражениями при артериальной гипертензии. *Врач*. 2010. № 5. С. 75–76.
37. Аверин Е. Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств. *Журнал сердечной недостаточности*. 2014. Т. 15. № 4 (85). С. 224–231.
38. Aверин Е. Use of taurine during rehabilitation after cardiac surgery. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015. Т. 803. С. 637–649.
39. Плохов В. Н., Чернова С. И., Аверин Е. Е., Зборовская И. А. Активация цитокиновой системы и изменение показателей самочувствия — активность — настроение, как факторы, влияющие на развитие сердечно-сосудистых осложнений у работников железнодорожного транспорта. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. Т. 17. № 2. С. 136–138.
40. Аверин Е. Е. Социально-правовые аспекты реабилитации кардиологических пациентов. *Врач*. 2010. № 7. С. 19–22.
41. Чернова С. И., Аверин Е. Е. Изменения морфофункциональных параметров сердца, иммунологические и эмоциональные нарушения у больных сердечной недостаточностью. *Журнал сердечной недостаточности*. 2010. Т. 11. № 4. С. 216–217.
42. Аверин Е. Е., Апухтин А. Ф., Деларю В. В. Реабилитация пациентов кардиохирургического профиля: критическая оценка социально-правовой базы. *Юристы — Правоведь*. 2010. № 4. С. 42–44.
43. Барышникова Г. А., Аверин Е. Е. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2013. Т. 15. № 10. С. 18–23.
44. Барышникова Г. А., Аверин Е. Е. Применение диуретиков при артериальной гипертензии: преимущества торасемида. *Эффективная фармакотерапия*. 2013. № 33. С. 24–32.
45. Аверин Е. Е. Социальные возможности реабилитации. В мире научных открытий. 2010. № 3–4. С. 130.
46. Аверин Е. Е. Социально значимые различия реабилитации кардиохирургических центров. В мире научных открытий. 2010. № 3–4. С. 131.
47. Аверин Е. Е. Безопасность торасемида в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты

- рандомизированного перекрестного исследования. Медицинский совет. 2016. № 13. С. 81–84.
48. Аверин Е. Е. Безопасность комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного, перекрестного исследования бастион. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2016. Т. 4. № 11. С. 40–46.
 49. Никитин И. Г. Преподаватель и медицинское образование. Медицинское образование и профессиональное развитие. 2012. № 4, стр. 27–51.
 50. Никитин И. Г. Система организации здравоохранения в Российской Федерации: необходима реализация новой идеологии. Здравоохранение. 2015. № 7, стр. 7–16.
 51. Никитин И. Г., Вялков А. И., Каракулина Е. В., Гурова А. А., Воробьев П. А., Тюрина И. В., Комлева Г. Л., Нерсисян М. Ю., Максимова Л. В. Аудит номенклатуры медицинских услуг. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2015. № 3, стр. 16–24.
 52. Никитин И. Г., Алиева А. М., Стародубова А. В., Гогова Л. М., Громова О. И., Байкова И. Е., Ахмедова М. Ф., Кисляков В. А., Лукьянчук А. Е., Ковтюх И. Е. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. Лечебное дело. 2016. № 3, стр. 78–84.
 53. Никитин И. Г., Резник Е. В., Лазарев В. А., Перснова Е. Д., Комиссарова М. С., Саликов А. В. Кардиоренальный синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. VI Евразийский конгресс кардиологов, Тезисы докладов. 2018. С. 106–107.
 54. Никитин И. Г., Резник Е. В., Гаврилов Ю. В. Алгоритм ведения пациентов с острой сердечной недостаточностью. Архив внутренней медицины. 2018. № 4, том 8, стр. 247–260.
 55. Никитин И. Г., Джиева О. Н., Орлов Д. О., Резник Е. В., Родоман Г. В. Современные принципы снижения периоперационных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. РМЖ (Кардиология). 2018. № 6 (1), стр. 33–42.
 56. Никитин И. Г., Резник Е. В. Профилактика венозных тромбозмембранозных осложнений у маломобильных пациентов. Справочник поликлинического врача. 2018. № 3, стр. 6–16.
 57. Никитин И. Г., Баймуканов А. М., Хамнагадаев И. А., Гендлин Г. Е. Нарушение диастолической функции сердца при фибрилляции предсердий. Российский медицинский журнал. 2017. 23 (2), стр. 101–106.
 58. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Алексеева Е. М., Дадашова Э. Ф., Захарова И. И., Варенцов С. И. Практика ведения больных с фибрилляцией предсердий: реальная ситуация на примере Московского регистра в период 2009–2015 гг. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017. 16 (1), стр. 73–80.
 59. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Дадашова Э. Ф., Алексеева Е. М., Заиграев И. А. Профилактика тромбозмембранозных событий у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторных и стационарных условиях: изменения в реальной практике г. Москвы в 2009–2015 гг. Всероссийская научно-практическая конференция «Боткинские чтения» Сборник научных статей конференции. 2017. 23: 178–179.
 60. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Дадашова Э. Ф., Алексеева Е. М., Заиграев И. А. Динамика применения антитромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров. Российский медицинский журнал. 2017. Том XXIII, № 3, стр. 116–126.
 61. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Алексеева Е. М., Дадашова Э. Ф., Анисимова А. В. Частота перенесенных нарушений мозгового кровообращения у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2017. Том 117, Выпуск 2. Инсульт, № 3: стр. 3–10.
 62. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Дадашова Э. Ф., Алексеева Е. М., Заиграев И. А. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: коррекция лечения. Терапия. 2017. № 2 (12), том 3, стр. 3–14.
 63. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Дадашова Э. Ф., Мацокин И. С. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий: желаемое и действительное. Уральский медицинский журнал. 2017. № 9, том 153, стр. 30–36.
 64. Никитин И. Г., Баймуканов А. М., Гендлин Г. Е., Хамнагадаев И. А., Термосев С. А., Ильич И. А. Диастолическая дисфункция левого желудочка при эндоваскулярном лечении фибрилляции предсердий у больных с сохраненной фракцией изгнания. Кардиология. 2017. № 57 (52), стр. 331–336.
 65. Ойоткинова О. Ш., Дедов Е. И. Дислипидемия и ассоциированные метаболические заболевания. Архив внутренней медицины. 2011. № 1. С. 67–73.
 66. Ойоткинова О. Ш., Баранов А. П., Дедов Е. И., Корниенко Е. А., Кушнарева Ю. Б. Гемореологические показатели крови у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Специальный выпуск». 2015. С. 27б.
 67. Ойоткинова О. Ш., Дедов Е. И., Никулин А. И., Шкловский Б. Л., Ворсин О. Э., Серебренников В. Н. Роль гемореологических нарушений в развитии острого коронарного синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8. № 4 S2. С. 9а-9.
 68. Руда М. Я., Кузьмин А. И., Меркулова И. Н., Самко А. Н., Меркулов Е. В., Созыкин А. В., Акашева Д. У. Спонтанная реперфузия артерии, ответственной за развитие инфаркта, у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Терапевтический архив. 2009. Т. 81. № 5. С. 20–29.
 69. Самко А. Н., Беленков Ю. Н., Батыралиев Т. А., Першуков И. В., Ниязова-Карбен З. А., Серчелик А., Каленич О., Караус А., Гюлер Н., Эрэнучу Б., Кадайфчи С., Темамогулари А., Озгуль С., Акгуль Ф., Левицкий И. В., Беснили Ф., Созыкин А. В., Арфуль Ф., Жамгырчиев Ш. Т., Тиряки Б. Эффективность и безопасность использования коронарного стента таис: результаты 9-месячного многоцентрового исследования. Терапевтический архив. 2003. Т. 75. № 8. С. 12–17.
 70. Самко А. Н., Першуков И. В., Батыралиев Т. А., Ниязова-Карбен З. А., Каленич О., Караус А., Гюлер Н., Эрэнучу Б., Кадайфчи С., Темамогулари А., Озгуль С., Акгуль Ф., Левицкий И. В., Созыкин А. В., Беснили Ф., Арфуль Ф., Жамгырчиев Ш. Т., Серчелик А., Шенгул Х., Данияров Б. С. Ближайшие и отдаленные исходы после имплантации коронарного стента EPHEOS у больных стабильной или нестабильной стенокардией. Терапевтический архив. 2003. Т. 75. № 4. С. 47–51.
 71. Кичин В. В., Созыкин А. В., Юрищев А. Ю., Бадиков Э. Ф., Лобода А. А. Отдаленные результаты стентирования пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и сопутствующим сахарным диабетом II типа стентами с лекарственным покрытием «ЗОТАРОЛИМУС». Диагностическая и интервенционная радиология. 2015. Т. 9. № 1. С. 46–52.
 72. Созыкин А. В., Широков Р. О., Меркулов Е. В., Жамгырчиев Ш. Т., Самко А. Н. Проспективный регистр первичных чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда. Вестник рентгенологии и радиологии. 2007. № 3. С. 5.
 73. Меркулов Е. В., Самко А. Н., Ширяев А. А., Левицкий И. В., Созыкин А. В. Многососудистая ангиопластика и коронарное шунтирование: сравнение непосредственных и отдаленных результатов. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2005. № 7. С. 69–70.
 74. Буза В. В., Карпов Ю. А., Самко А. Н., Левицкий И. В., Созыкин А. В., Лопухова В. В., Булкина О. С. Отдаленные клинические результаты стентирования: сравнение голометаллических стентов и стента сайфер. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2008. № 14. С. 21–21а.
 75. Созыкин А. В., Кичин В. В., Юрищев А. Ю., Лобода А. А. Применение метода эндоваскулярной эмболизации сосудистым окклюдером артерии, питающей ювенальную ангиофиброму, и его влияние на уровень операционной кровопотери при проведении эндоскопической резекции опухоли. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2014. № 39. С. 20–24.
 76. Созыкин А. В., Рябыкина Г. В., Смирнова Я. С., Самко А. Н. Динамика электрокардиографии у больных с острым коронарным синдромом после первичной ангиопластики в зависимости от времени ее проведения. Кардиологический вестник. 2008. Т. 3. № 1 (15). С. 28–34.
 77. Созыкин А. В., Самко А. Н., Широков Р. О., Меркулов Е. В., Жамгырчиев Ш. Т., Руда М. Я. Возможности чрескожных коронарных вмешательств, облегченных фармакологической реперфузией у больных острым инфарктом миокарда. Диагностическая и интервенционная радиология. 2007. Т. 1. № 4. С. 39–50.
 78. Свистов А. С., Филиппов А. Е., Никифоров В. С., Никитин А. Э. Ишемическая болезнь сердца: диагностика и лечение жизнеспособного миокарда. Санкт-Петербург, 2004.
 79. Никитин А. Э., Гришаев С. Л., Свистов А. С., Никифоров В. С. Электрическая нестабильность миокарда: причины, диагностика, лечение. Санкт-Петербург, 2010.
 80. Бовтюшко П. В., Шморгун Т. С., Филиппов А. Е., Никитин А. Э., Зубенко А. И. Влияние профилактических мероприятий на функцию эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2009. № 4 (28). С. 148–151.

