

Пути оптимизации терапии больных в многопрофильном стационаре: фокус на состояние липидного обмена

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
Е. Е. Аверин, д.м.н., член-корр. РАЕ, зам. начальника¹
Д. Е. Рожков, врач-кардиолог¹

¹Научно-образовательный центр ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, г. Москва

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

Ways to optimize treatment of patients in multidisciplinary hospital: focus on state of lipid metabolism

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

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

Введение

Многопрофильная клиника — это сложный организм. Близость специалистов различных специальностей обеспечивает быстрый и квалифицированный консультативный процесс внутри клиники и должна не только уменьшать количество дней пребывания в стационаре пациента, но и увеличивать качество оказываемой медицинской помощи в такой клинике. Управление такой мощной разноплановой организацией требует от ее руководства знания всех аспектов оказания медицинской помощи. Большинство пациентов Центральной клинической больницы (ЦКБ) РАН имеют большое количество коморбидностей. В связи с этим актуальным является командное ведение таких пациентов с интеграцией знаний из различных областей медицинской науки. В данной статье мы начнем освещать наиболее интересные аспекты ведения кардиологических пациентов, за счет которых можно улучшить качество оказываемой медицинской помощи.

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 ситуации на примере развития этого вида помощи в Вооружен-

ных Силах РФ. На основании этих тенденций происходят реструктуризации в клинике. Так, было создано самостоятельное образовательное подразделение — научно-образовательный центр, которое призвано помогать практикующим врачам поддерживать знания и навыки на высоком современном уровне. Важные аспекты изменения идеологии управления многопрофильной клиникой и управления 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 развития 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 из-за 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 [4].

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 для 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 дополнительно давать 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 считается 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 перспективным проведение оценки перфузии миокарда с учетом течения ХСН у пациентов после ОКС [26].

Возвращение пациента к работе, 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].

По данным международных и российских исследований, врачебная инертность и несоблюдение пациентами назначений врача значимо снижают эффективность терапии. Последние изменения рекомендаций по различным кардиологическим и смежным (диабет) нозологиям подчеркивают важность интенсификации липидснижающей терапии и снижают целевые значения липопротеинов низкой плотности у кардиологических пациентов. В связи с этим мы решили проанализировать

состояния липидного профиля и назначения гиполипидемической терапии у пациентов нашей клиники.

Общий холестерин (ОХ) и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) — самые значимые показатели липидного обмена, которые являются общепризнанными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 3]. Оценка концентраций ОХ и (или) ХС-ЛПНП входит во все основные системы 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 значимой 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].

В настоящее время имеются большое количество наблюдений, свидетельствующих о преимуществах достижения и более низких значений ХС-ЛПНП с целью усиления положительного влияния на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [7, 8]. В 2017 году Российское национальное общество по изучению атеросклероза одним из первых предложило в качестве рекомендации

более строгие значения для пациентов с высоким и очень высоким рисками сердечно-сосудистых заболеваний. Так, целевой уровень ХС-ЛПНП для пациентов высокого риска был рекомендован на уровне ниже 2,5 ммоль/л, а для пациентов с очень высоким риском — ниже 1,5 ммоль/л [9].

Препаратами первой линии терапии для достижения целевых уровней ХС-ЛПНП ведущими профессиональными сообществами рекомендуется использовать широко применяемые ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы (статины) и ингибиторы всасывания холестерина в кишечнике (эзетимиб), а также новый класс веществ — моноклональные антитела, являющиеся ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинавого 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 I) 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 EURICA, 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 социально-экономическое значение сердечно-сосудистых заболеваний (в Российской Федерации, например, экономический ущерб от ССЗ оценивается на уровне около 3% ВВП [3]), проблема эффективной коррекции установленных факторов риска является одной из ключевых в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

С целью изучения встречаемых в реальной клинической практике значений липидов плазмы у пациентов с различным сердечно-сосудистым риском были ретроспективно проанализированы стационарные карты всех мужчин, поступавших в любое отделение 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, имеющих установленный на догоспитальном этапе или за время госпитализации диагноз дислипидемии и (или) те, кому назначалась терапия статинами. По заданным критериям было отобрано 298 пациентов.

У отобранных пациентов изучался анамнез, оценивался статус курения, в том числе у 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]. Анализу были подвергнуты пациенты всех групп риска сердечно-сосудистых заболеваний, кроме низкого.

Также определялись параметры обмена липидов. Уровень ХС-ЛПНП у части пациентов определялся прямым методом (в том числе и у пациентов с концентрацией ТГ выше 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]. Целевые концентрации ХС-ЛПНП, рекомендованные Национальным обществом по изучению атеросклероза в 2017 году, — ниже 3,0 ммоль/л у пациентов низкого и умеренного риска, ниже 2,5 ммоль/л у высокого риска, ниже 1,5 ммоль/л у пациентов очень высокого риска [9], также были проанализированы.

Критериями исключения являлись наличие указаний на заболевания пе-

чени, 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). Сравнение средних величин осуществлялось попарно в группах умеренного и высокого рисков, высокого и очень высокого риска.

Результаты

В анализ были включены 298 мужчин. Все пациенты были стратифицированы по риску сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с рекомендациями ведущих кардиологических сообществ [2, 3]. Восемь человек (2,7%) были отнесены к группе низкого риска. Среди них только один принимал статины (аторвастатин в дозе 20 мг) на догоспитальном этапе по поводу дислипидемии. Умеренный риск имели 75 мужчин (25,2%). Пациентами высокого и очень высокого риска являлись 38 (12,8%) и 177 (59,4%) изучаемых соответственно. Среди 298 подвергнутых анализу мужчин 36,2% ($n = 108$) нуждались в проведении вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В данной группе терапию статинами получали 79,6% ($n = 86$), а 20,4% мужчин ($n = 22$) не получали. Также стоит отметить, что только 15,7% ($n = 17$) мужчин этой группы имели оптимальный уровень ХС-ЛПНП, а 84,3% ($n = 91$) не имели. Из 190 обследованных, кто мог нуждаться в проведении первичной профилактики, 86,3% ($n = 164$) не имели целевых уровней ХС-ЛПНП, рекомендованных ESC. Терапия статинами у данной категории пациентов проводилась у 22,6% ($n = 43$), у 77,4% ($n = 147$) проведение липидснижающей терапии не отмечено.

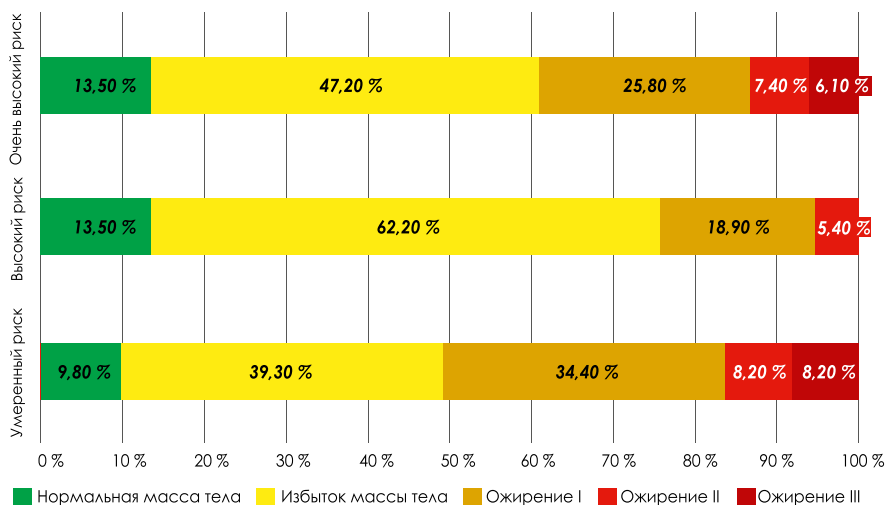


Рисунок 1. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в исследуемых группах умеренного, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Средний возраст пациентов составил $50,57 \pm 0,66$ года для мужчин с умеренным риском; $59,45 \pm 0,88$ года в группе высокого риска и $56,71 \pm 0,43$ года в группе очень высокого риска. Пациенты умеренного риска имели достоверно более низкий возраст по сравнению с группой высокого риска ($p < 0,001$). Описана тенденция к возрастанию группы риска с увеличением возраста, которая находит свое отражение практически по всех системах оценки сердечно-сосудистого риска, в том числе и SCORE [4], однако в нашем исследовании пациенты высокого риска оказались достоверно старше пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском ($p = 0,008$). Однако возраст тем не менее является одним из ключевых элементов оценки сердечно-сосудистого риска: так, в нашем исследовании обнаружена умеренная достоверная корреляция возраста с категорией сердечно-сосудистого риска ($r = 0,434$; $p = 0,01$).

Учитывая отсутствие четких параметров влияния ожирения на оценку сердечно-сосудистого риска по критериям ESC 2016, проводились расчет ИМТ и оценка распределения пациентов с избытком массы тела и различной степенью ожирения по исследуемым группам.

Индекс массы тела пациентов умеренного риска был достоверно выше по сравнению с мужчинами высокого риска и составлял $30,8 \pm 0,69$ и $28,4 \pm 0,55$ соответственно

($p = 0,016$). Группа высокого риска достоверно не отличалась по данному параметру от очень высокого риска: $28,4 \pm 0,55$ и $29,8 \pm 0,44$ ($p = 0,139$). Анализ частоты встречаемости избыточной массы тела и ожирения, определяемых на основании ИМТ, показал следующие результаты.

У пациентов с умеренным риском в 9,8% ($n = 6$) случаев регистрировалась нормальная масса тела, 39,3% ($n = 24$) имели избыток массы тела, 34,4% ($n = 21$) были с ожирением I степени, ожирением II и III степени страдали по 8,2% ($n = 5$) пациентов в каждой из указанных групп (рис. 1).

Доля мужчин с высоким риском, которые имеют нормальную массу тела, составляла 13,5% ($n = 5$). Распространенность избытка массы тела регистрировалась у 62,2% ($n = 23$). Частота выявления ожирения I степени являлась 18,9% ($n = 7$). 5,4% ($n = 2$) имели ожирение II степени. Случаи регистрации ожирения III степени в группе пациентов высокого риска не наблюдались ($n = 0$) (рис. 1).

Доля пациентов с нормальной массой тела в группе очень высокого риска составила 13,5% ($n = 22$). Избыток массы тела регистрировался у 47,2% ($n = 77$) человек. 25,8% ($n = 42$) мужчин имели ожирение I степени, 7,4% ($n = 12$) — ожирение II степени, а у 6,1% ($n = 10$) было выявлено ожирение III степени (рис. 1). Разница в частоте наблюдений избыточной массы тела и различных степеней ожирения

у пациентов между разными группами сердечно-сосудистого риска не была статистически значимой ($\chi^2 = 0,51$). 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 40,3% ($n = 120$) мужчин. 33,9% ($n = 101$) пациентов были курильщиками. 22,8% ($n = 68$) прекратили курение.

Группа пациентов с низким сердечно-сосудистым риском характеризовалась низкой распространенностью курения. Так, к некурящим относились 75% ($n = 6$) обследованных. Ранее курившими были 25% ($n = 2$) мужчин. Курящих среди данной категории риска в нашем исследовании не зафиксировано. Среди пациентов, имеющих умеренный сердечно-сосудистый риск, 61,1% ($n = 44$) не курили. 23,6% ($n = 17$) были курильщиками. Перестали курить 15,3% ($n = 11$) мужчин. Доля некурящих среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском составила 41,7% ($n = 15$), курили — 30,6% ($n = 11$), к ранее курившим относились 27,8% ($n = 10$). Некурящие пациенты в группе очень высокого риска встречались с частотой 31,8% ($n = 55$). 42,2% ($n = 73$) мужчин в данной группе курили. Ранее курившими являлись 26,0% ($n = 45$) пациентов (рис. 2). Обнаруженные различия оказались статистически достоверными ($\chi^2 = 0,001$).

Оценка влияния курения на проведение липидснижающей терапии дала следующие результаты. Некурящие пациенты получали липидснижающую терапию в 33,3% ($n = 40$) случаев. Средние дозы статинов у некурящих пациентов составили: симва-статин — $25,0 \pm 5,0$ мг, аторва-статин — $18,67 \pm 1,33$ мг, розува-статин — $16,0 \pm 2,45$ мг, а также один пациент принимал питава-статин в дозе 2 мг. 50,5% ($n = 51$) курящих пациентов принимали статины. В среднем дозы являлись следующими: симва-статин — $16,0 \pm 2,45$ мг, аторва-статин — $22,97 \pm 2,39$ мг, розува-статин — $16,54 \pm 1,54$ мг, один пациент принимал пи-

тавастатин в дозе 2 мг. Терапия статинами проводилась у 54,4% (n = 37) ранее куривших пациентов. Средние дозы для данной группы составили: симвастатин — $33,33 \pm 6,67$ мг, аторвастатин — $24,4 \pm 2,39$ мг, розувастатин — $16,67 \pm 1,67$ мг.

Наибольшая частота охвата терапией статинами достоверно наблюдалась в группе мужчин, прекративших курение ($\chi^2 = 0,006$). Статистический анализ показал достоверно меньшие средние дозы симвастатина в группе курящих мужчин по сравнению с прекратившими курение ($p = 0,026$), а также достоверно большие значения средней дозы аторвастатина в группе ранее куривших мужчин по сравнению с некурящими ($p = 0,033$). Анализ средних доз других статинов у пациентов с различным статусом курения не показал достоверных различий $p > 0,05$.

Доля некурящих пациентов, у которых концентрация ХС-ЛПНП соответствовала целевому значению (по рекомендации ESC 2016), составила 15,8% (n = 19). Только 11,9% (n = 12) курильщиков имели оптимальный ХС-ЛПНП. При этом доля мужчин, прекративших курение и имеющих оптимальный уровень ХС-ЛПНП, составила 17,6% (n = 12).

Анализ показателей липидного обмена показал, что концентрация ОХ в группе умеренного риска была значительно ниже по сравнению с группой высокого риска и составляла $5,72 \pm 0,14$ и $6,32 \pm 0,18$ ммоль/л соответственно ($p = 0,014$). Сравнение среднего уровня ОХ в группе высокого риска показало достоверно более высокое его значение по сравнению с группой очень высокого риска: $6,32 \pm 0,18$ и $5,14 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно ($p < 0,001$) (рис. 3).

Сравнение концентраций ХС-ЛПНП в группах умеренного и высокого риска показало статистически более высокие концентрации в последней и составляло $3,67 \pm 0,13$ и $4,37 \pm 0,15$ ммоль/л соответственно ($p = 0,002$). У пациентов высокого риска значения были достоверно более высокими по сравнению с мужчинами с очень высоким сердечно-сосудистым риском: $4,37 \pm 0,15$ и $3,22 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,001$) (рис. 3).

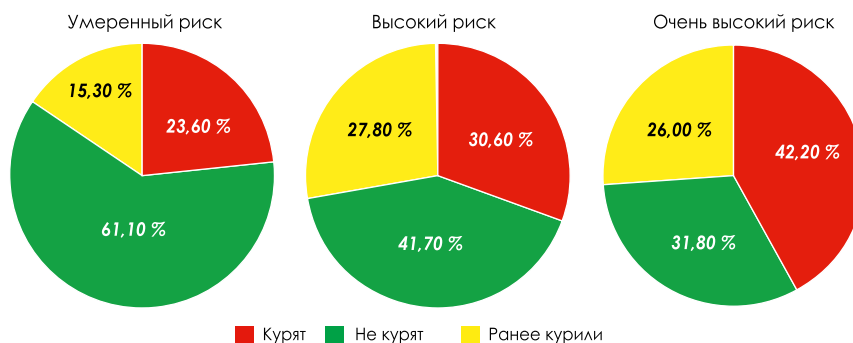


Рисунок 2. Распространенность курения в исследуемых группах умеренного, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Данные анализа концентраций ОХ и ХС-ЛПНП в исследуемых группах показали наименьшие значения исследуемых параметров в группе очень высокого риска, что объясняется большим охватом липидснижающей терапии у этих пациентов. 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 43,3% (n = 129), при этом симвастатин принимали 9,3% (n = 12), аторвастатин — 68,2% (n = 88), розувастатин — 20,9% (n = 27), питавастатин — 1,6% (n = 2). Средние дозы принимаемых статинов составили: симвастатин — $23,33 \pm 3,1$ мг, аторвастатин — $22,1 \pm 1,22$ мг, розувастатин — $16,48 \pm 0,99$ мг, питавастатин — $2,0 \pm 0,0$ мг.

Учитывая частоту применения пациентами различного риска липидснижающей терапии, был проведен анализ группы пациентов, использующих статины. Среди пациентов (n = 129), получающих данные лекарственные препараты, 10,9% (n = 14) относились к умеренному риску, 8,5% (n = 11) — к высокому и 79,8% (n = 103) имели очень высокий сердечно-сосудистый риск ($\chi^2 < 0,001$).

Так, например, 18,7% (n = 14) мужчин умеренного риска получали терапию статинами и 81,3% (n = 61) не получали никакой лекарственной терапии до момента проведения обследования. Среди пациентов высокого риска 28,9% (n = 11) принимали лекарственные препараты, а 71,1% (n = 27) медикаменты не принимали. Липидснижающая терапия в группе мужчин очень высокого риска прово-

дилась у 58,2% (n = 103) обследуемых, и 41,8% (n = 74) обследуемых лечения не получали ($\chi^2 < 0,001$) (рис. 4).

При этом доля пациентов умеренного риска, которые на терапии статинами достигли целевых значений ХС-ЛПНП в соответствии с рекомендациями ESC 2016 года, составила 71,4% (n = 10), а 28,6% (n = 4) — не достигли. Среди мужчин высокого риска концентрация ХС-ЛПНП находилась в пределах целевого уровня в 9,1% (n = 1) и в 0,9% (n = 10) случаев она находилась вне таких пределов. Наиболее показательные результаты анализа получены в группе, для которой достижение целевого уровня имеет наибольшую актуальность — в группе очень высокого риска: доля пациентов, достигших целевого уровня, ХС-ЛПНП составила 15,5% (n = 16); не достигших — 84,5% (n = 87) (рис. 5). Полученные результаты были статистически значимы ($\chi^2 < 0,001$).

Сравнение средних доз статинов в группах различного риска показало следующие результаты. Средняя доза аторвастатина в группе умеренного риска составила $17,0 \pm 1,53$ мг, в группе высокого риска — $16,26 \pm 1,83$ мг, разница оказалась недостоверна ($p > 0,05$). Сравнение средних доз этого препарата в группах высокого и очень высокого риска показало достоверно большие дозы в группе очень высокого риска: $16,26 \pm 1,83$ и $23,55 \pm 1,49$ мг соответственно ($p = 0,006$).

Средняя доза симвастатина в группе высокого риска составила $16,67 \pm 3,33$ мг, а в группе очень высокого риска — $25,56 \pm 3,77$ мг, при этом отличия оказались статистически незначимыми, $p > 0,05$.

Случаев приема симвастатина в группе умеренного риска, а также

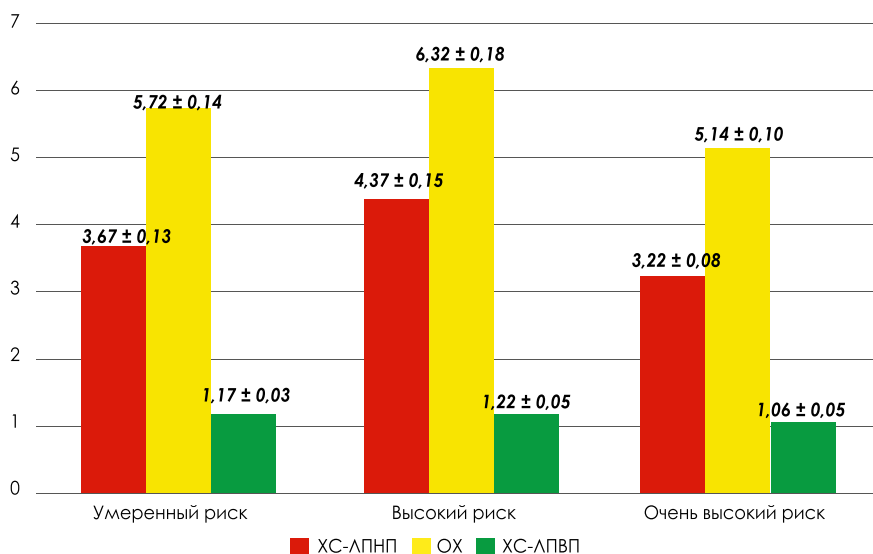


Рисунок 3. Сравнение концентраций ОХ, XС-ЛПНП, XС-ЛПВП у пациентов с различным сердечно-сосудистым риском.

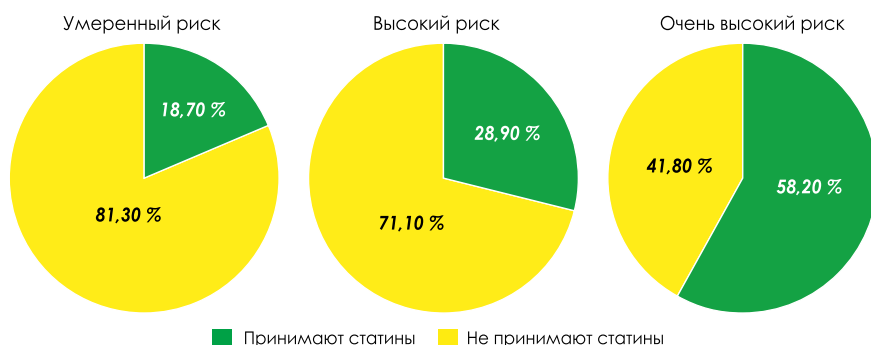


Рисунок 4. Количество пациентов, принимающих и не принимающих статины, из различных категорий сердечно-сосудистого риска.



Рисунок 5. Количество пациентов, достигших целевых значений XС-ЛПНП (рекомендованных ESC) на фоне приема липид-снижающей терапии.

розувастатина в группе высокого риска не зафиксировано, в связи с чем анализ в указанных группах не проводился.

Анализ корреляционных взаимосвязей выявил слабую достоверную корреляцию между категорией риска и дозой аторвастатина ($r = 0,214$; $p = 0,046$). Обращает на себя внимание, что достоверной корреляции между

дозой этого препарата и соответствием концентрации XС-ЛПНП целевым значениям не получено. При этом изучение взаимосвязей доз других статинов со степенью риска и соответствием уровня XС-ЛПНП целевым не показало достоверных результатов.

Дальнейшая оценка состояния липидного обмена показывает, что среднее значение превышения XС-

ЛПНП целевого уровня в группе умеренного риска составляет $1,2 \pm 0,1$ ммоль/л, в группе высокого риска — $1,89 \pm 0,13$ ммоль/л, при этом разница является статистически значимой ($p < 0,001$). Сравнение превышения в группах высокого — $1,89 \pm 0,13$ ммоль/л и очень высокого риска $1,62 \pm 0,08$ ммоль/л не выявило статистически значимых различий ($p = 0,08$) (рис. 6). Относительные значения превышения в группе умеренного риска также были достоверно ниже по сравнению с группой высокого риска: $42,6 \pm 3,9$ и $72,6 \pm 4,9$ % соответственно ($p < 0,001$). Отмечено достоверно большее превышение целевого уровня XС-ЛПНП по сравнению с группой высокого риска в группе очень высокого риска: $72,6 \pm 4,9$ и $89,2 \pm 4,4$ % соответственно ($p < 0,001$).

Анализ пациентов, принимавших статины, показывает, что превышение в группе умеренного риска составляет $1,07 \pm 0,36$ ммоль/л, для пациентов высокого риска — $1,77 \pm 0,31$ ммоль/л, при этом разница не является статистически достоверной ($p = 0,18$). Сравнение мужчин, принимавших терапию, из групп высокого и очень высокого риска также показывает превышение на $1,77 \pm 0,31$ и $1,29 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно, статистически недостоверное ($p = 0,17$). У пациентов из группы умеренного риска, принимающих статины, в среднем концентрация XС-ЛПНП превышала целевой уровень на $35,8 \pm 11,8$ % по сравнению с пациентами высокого риска, у которых превышение составило $68,2 \pm 11,8$ % ($p = 0,09$). Сравнение превышения целевого уровня в группах высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска показало следующие результаты: $68,2 \pm 11,8$ и $71,7 \pm 6,0$ % соответственно ($p = 0,79$). Проанализированные данные, характеризующие фактические значения XС-ЛПНП, указывают на явно недостаточную степень коррекции данного фактора у большинства пациентов. При этом продемонстрировано, что относительное превышение, выраженное в процентах от должного целевого уровня, растет с ростом категории сердечно-сосудистого риска.

Для дополнительной демонстрации отличий, встречаемых в реальной клинической практике средних значений от целевых, проведена оценка с учетом целевых уровней, рекомендованных Национальным обществом по изучению атеросклероза в 2017 году. Получены данные, также показывающие достоверное преобладание среднего значения превышения ХС-ЛПНП целевого уровня (по рекомендации НОА) в группах умеренного и высокого рисков: $1,2 \pm 0,1$ и $1,99 \pm 0,13$ ммоль/л соответственно ($p < 0,001$). Сравнение среднего превышения между группами с высоким и очень высоким риском не выявило достоверных различий: $1,99 \pm 0,13$ и $1,81 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$) (рис. 6). Среднее относительное превышение в группе пациентов умеренного риска являлось достоверно меньшим по сравнению с высоким риском: $42,6 \pm 3,9$ и $79,5 \pm 5,1\%$ соответственно ($p < 0,001$). Достоверное увеличение относительного превышения концентрации ХС-ЛПНП над целевыми значение сохраняется с нарастанием сердечно-сосудистого риска и составило $79,5 \pm 5,1$ и $119,3 \pm 5,5\%$ в группах высокого и очень высокого риска соответственно ($p < 0,001$). При сравнении пациентов умеренного и высокого рисков, принимавших статины, также не обнаружено статистически достоверных отличий: $1,07 \pm 0,36$ и $1,87 \pm 0,31$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$). Средние значения превышения целевого уровня ХС-ЛПНП в группах высокого и очень высокого рисков достоверно не отличались: $1,87 \pm 0,31$ и $1,46 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$). По сравнению с группой умеренного риска в группе высокого риска, также среди принимавших статины, отмечалось достоверно большее относительное превышение целевого уровня ХС-ЛПНП, рекомендованного НОА: на $35,8 \pm 11,8$ и $74,9 \pm 12,3\%$ соответственно ($p = 0,047$). Сравнение пациентов с высоким и очень высоким риском так же, как при оценке целевого уровня по рекомендации ESC, продемонстрировало тенденцию к большему относительному превышению в группе с большим сердечно-сосудистым риском: $74,9 \pm 12,3$ и $97,0 \pm 7,2\%$ соответственно ($p = 0,139$). Полученные данные также свидетельствуют, что

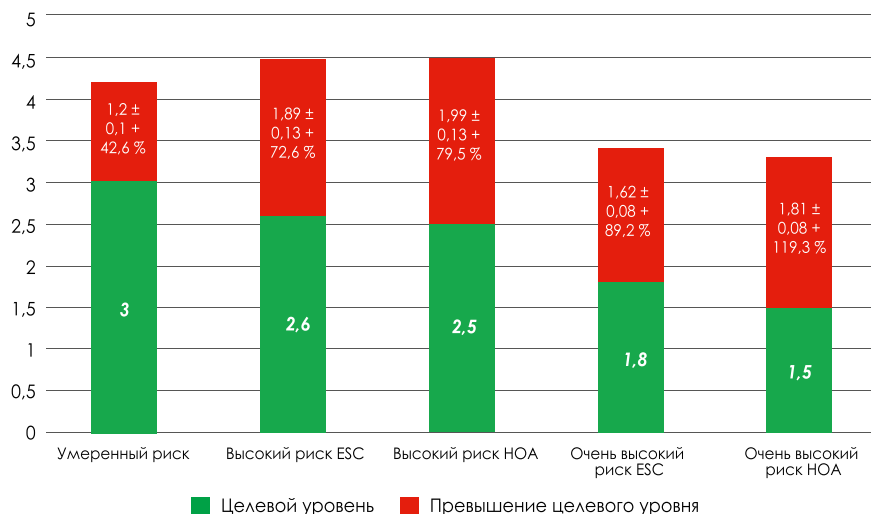


Рисунок 6. Средние абсолютные и относительные значения превышения ХС-ЛПНП целевых концентраций, рекомендованных ESC и НОА.

при применении более строгих целевых уровней сохраняется тенденция к увеличению разрыва между встречаемыми в реальной клинической практике концентрациями ХС-ЛПНП и рекомендованными по мере увеличения категории риска.

Сравнение средних значений концентрации ХС-ЛПВП в группах умеренного и высокого рисков не выявило статистически значимых различий и составляло $1,17 \pm 0,03$ и $1,22 \pm 0,05$ ммоль/л соответственно. Изучение средних уровней в группах высокого и очень высокого рисков показало достоверно более высокие значения у пациентов высокого риска: $1,22 \pm 0,05$ и $1,06 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно ($p = 0,001$) (рис. 3). Среди пациентов умеренного риска 68% ($n = 51$) имели оптимальную концентрацию ХС-ЛПВП, у 32% ($n = 24$) уровень был ниже 1,0 ммоль/л [6]. У 78,9% ($n = 30$) мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском уровень ХС-ЛПВП был оптимальным, а у 21,1% ($n = 8$) не превышал описанного порогового значения. Пациенты с очень высоким риском в 57,1% ($n = 101$) имели оптимальную концентрацию ХС-ЛПВП, а в 42,9% ($n = 76$) — нет.

Оценка средних значений ТГ в группах умеренного и высокого риска не показала достоверных различий: $2,1 \pm 0,16$ и $1,97 \pm 0,17$ ммоль/л соответственно ($p = 0,59$). Средние концентрации между группами высокого и очень высокого рисков также достоверно не отличались и составляли

$1,97 \pm 0,17$ и $2,22 \pm 0,10$ ммоль/л ($p = 0,25$), 45,3% ($n = 34$) пациентов с умеренным риском имели нормальную концентрацию ТГ, у 54,7% ($n = 41$) она превышала 1,7 ммоль/л [6]. Среди мужчин с высоким риском 42,1% ($n = 16$) имели оптимальную концентрацию, а 57,9% ($n = 22$) имели повышенное значение. Уровень ТГ в группе очень высокого сердечно-сосудистого риска находился в нормальных пределах в 45,8% ($n = 81$) случаях и был повышен у 54,2% ($n = 96$) обследованных.

В связи с отсутствием рекомендаций по коррекции концентрации ХС-ЛПВП и ТГ в качестве первичных целей воздействия на липидный обмен в рамках профилактики сердечно-сосудистых заболеваний более детальный анализ данных липидов не осуществлялся.

Обсуждение результатов (заключение)

Изучаемые группы с различными сердечно-сосудистыми рисками были близки по возрасту, но были отмечены достоверно более высокие средние значения возраста в группе высокого риска как по сравнению с мужчинами с умеренным, так и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Стоит отметить выявленную достоверную корреляцию возраста с категорией риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Средние показатели ИМТ не были выше в группах мужчин с высоким и очень высоким риском, а анализ частоты встречаемости ожи-

рения не выявил достоверных различий по изучаемым группам, поэтому изучаемые группы можно считать достаточно однородными по данному параметру. Стоит отметить, что *отсутствие достоверных отличий в распространенности ожирения могло возникнуть по причине раз-
мера выборки в группах умеренного и высокого сердечно-сосудистого рисков.*

Более высокая частота приема статинов в группе вторичной профилактики была связана с большим распространением в ней состояний, требующих эпизодических обращений за квалифицированной медицинской помощью. В исследованиях показано, что прием статинов оказывает приблизительно равнозначное снижение относительного риска в группах как первичной, так и вторичной профилактики [6].

Значимую роль с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний имеет курение. Необходимо учитывать данный аспект при разработке комплексных программ профилактики, который, по мировым данным, является одним из наиболее эффективных с точки зрения анализа затрат и эффективности. Хорошо изучено, что наибольшее влияние курение оказывает на концентрацию ХС-ЛПВП [2]. В нашем исследовании показано, что та часть пациентов, которая прекратила курение, характеризовалась более эффективной липидснижающей терапией: такие пациенты чаще принимали статины, принимали достоверно более высокие дозы некоторых из них и в большем проценте случаев имели оптимальную концентрацию ХС-ЛПВП. Выявленная тенденция, вероятно, связана с эффективностью профилактических мероприятий и восприимчивостью конкретных пациентов к ним. По-видимому, часть пациентов, которая осознанно отказывается от курения, проявляет больше усилий, направленных на сохранение собственного здоровья: выбирает здоровый образ жизни, чаще посещает врача, имеет хорошую приверженность к лечению.

Однако, кроме групп пациентов, для которых прослеживается достижение отдельных целей профилакти-

ки, можно условно выделить группы пациентов, которые меньше других охвачены эффективным профилактическим приемом липидснижающей терапии: например, пациенты высокого риска по сравнению с группой очень высокого сердечно-сосудистого риска. Для них характерны меньшая частота приема липидснижающей терапии, меньшая частота соответствия ХС-ЛПВП целевым значениям, меньшие дозы назначенных статинов. Так, например, среди пациентов высокого риска более 90% не имели целевых уровней ХС-ЛПВП, менее 30% получали липидснижающие лекарственные препараты, при этом среднее превышение целевых уровней было высоким у этой категории мужчин: $1,89 \pm 0,13$ ммоль или $72,6 \pm 4,9\%$. Превышение, выраженное в абсолютных значениях, было максимальным как по сравнению с группами умеренного, так и очень высокого риска.

Для пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском были продемонстрированы чуть более эффективные профилактические мероприятия. Так, для них показаны более высокие средние дозы некоторых статинов (аторвастатина), средняя величина превышения ХС-ЛПВП целевых значений была чуть ниже, чем для мужчин с высоким риском, также была обнаружена достоверная корреляция между категорией риска и дозой аторвастатина. Среди всех пациентов, получавших статины, доля пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском была максимальной — 79,8% (при этом нельзя исключить влияния объема выборки в группах на данный параметр). Однако среднее превышение целевого уровня ХС-ЛПВП составляло значительные $1,62 \pm 0,08$ ммоль/л или $89,2 \pm 4,4\%$, при этом относительное превышение оказалось максимальным по сравнению с мужчинами умеренного и высокого рисков. Доля пациентов с очень высоким риском, которые не достигали рекомендованных значений, составила 84,5%. По-видимому, это связано с тем, что данная группа пациентов, которая нуждается в наиболее активных подходах к профилактике, получала лечение статинами всего лишь в 58,2% случаев. В нашем ис-

следовании обнаружена достоверная умеренная корреляция степени сердечно-сосудистого риска с частотой назначения статинов, а также выявлена достоверная обратная корреляция между категорией сердечно-сосудистого риска и достижением целевых значений ХС-ЛПВП ($r = -0,219$; $p < 0,001$), что также свидетельствует о недостаточном применении липидснижающей терапии у пациентов высокого риска. Уровень ХС-ЛПВП, который независимо ассоциирован с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [15], был в соответствии с мировыми данными достоверно более низким у данной категории мужчин.

К возможным причинам недостаточной эффективности мероприятий, направленных на достижение рекомендованных значений ХС-ЛПВП, которые проявляются в значительном количестве пациентов, не имеющих целевых уровней, и в значительном превышении средних концентраций ХС-ЛПВП над ними, по-видимому, относятся неполный охват липидснижающей терапией и прием недостаточных доз лекарственных препаратов. Усугубление разрыва между фактическими значениями ХС-ЛПВП и рекомендованными становится более угрожающим при применении более строгих целевых уровней (рекомендованных НОА).

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 уровнях. При этом стоит отметить, что в нашем анализе не зафиксированы случаи наличия указаний в первичной медицинской

документации о непереносимости или плохой переносимости 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 неявка на прием для получения рекомендации или несоблюдение ранее полученных рекомендаций. Вероятно, пациенты не придерживаются врачебных назначений в связи с отсутствием возможности приобретения лекарственных препаратов, из-за личных убеждений в отношении приема данных медикаментов или по другим причинам.

На основании полученных данных можно с уверенностью констатировать, 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



Рисунок 7. Возможные причины недостаточной эффективности липидснижающей терапии.

в ряде крупных исследований, в том числе EUROASPIRE III, EURICA, однако результаты проведенного анализа свидетельствуют о крайне низкой достигаемости главной цели — нахождения ХС-ЛПНП в рекомендованных рамках, особенно у популяций пациентов, крайне в этом нуждающихся — нуждающиеся во вторичной профилактике, группы высокого и очень высокого относительного рисков сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы

Очевидно, что существующая стратегия воздействия на липидный обмен в рутинной клинической практике требует корректив с целью более эффективного снижения ХС-ЛПНП в общей популяции. Без проведения весьма агрессивной кампании среди пациентов и врачебного сообщества для формирования ментальной доминанты о необходимости достижения целевого уровня ХС-ЛПНП надежды на серьезное улучшение ситуации с профилактикой ССЗ и достижение массового активного долголетия представляются утопическими и нереализуемыми. По большому счету в настоящее время необходимо вести речь о комплексе мероприятий (социальных, образовательных, медицинских) для изменения липидного профиля наших граждан.

Рациональными способами оптимизации сердечно-сосудистого риска могли бы стать мероприятия, влияющие на возможные причины недостаточного полного охвата и недостаточной эффективности липидснижающей терапии как на ятрогенный фактор,

так и на фактор пациента. По сравнению с низким охватом лечения, низкой эффективности проводимой терапии подвержены большее количество требующих ее пациентов, 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).

Дополнительно также целесообразно обсудить изменения правил формулировки клинического диагноза с целью указания в нем целевого уровня ХС-ЛПНП. Данное изменение, вероятно, значительно улучшит комплаенс со стороны пациентов, а также будет дополнительно обращать внимание врачей на необходимость достижения оптимальных концентраций.

Список литературы

- 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.
- 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.
- С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, М. Г. Бубнова, О. М. Драпкина, Н. Е. Гаврилова, Р. А. Еганян, А. М. Калинина, Н. С. Карамнова, Ж. Д. Кобалава, А. В. Концевая, В. В. Кухарчук, М. М. Лукьянов, Г. Я. Масленикова, С. Ю. Морцевич, В. А. Метельская, А. Н. Мешков, Р. Г. Орханов, 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.
- 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.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njøstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmssen 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.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul 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.
- 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 in 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.
- 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.
- Д. М. Аронов, Г. Г. Арабидзе, Н. М. Ахмеджанов, Т. В. Балахонова, О. Л. 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. Козиолова, 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.
- Thomas F, Wayne Jr. Defining the Role of PCSK9 Inhibitors in the Treatment of Hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016 Apr; 16 (2): 83–92.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovane PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Stripoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD005019.
- Vit DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 351–357.
- Гордиенко А. В., Никитин А. Э., Яковлев В. В. особенности нарушений липидно-холестеринового обмена у мужчин молодого и среднего возраста с первичным и повторным инфарктом миокарда. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009. № 3 (27). С. 7–10.
- 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., Шербина 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.
- 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 антигиперлипидемической 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.
- 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.
- Артунян Е. Г., Макеев П. 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Аверин Е. Е. Влияние торасемиды на гипертрофию миокарда левого желудочка. *Журнал сердечная недостаточность*. 2012. Т. 13. № 3. С. 158–161.
- Аверин Е. Е., Лопатин Ю. М., Деларю В. В. Реабилитация кардиохирургических больных в России: медицинские, социальные, психологические и правовые аспекты. *Журнал сердечная недостаточность*. 2012. Т. 13. № 1. С. 40–45.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Аверин Е. Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств. *Журнал сердечная недостаточность*. 2014. Т. 15. № 4 (85). С. 224–231.
- Averin E. Use of taurine during rehabilitation after cardiac surgery. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015. Т. 803. С. 637–649.
- Плохов В. Н., Чернова С. И., Аверин Е. Е., Зборовская И. А. Активация цитокиновой системы и изменение показателей самочувствия-активности-настроения, 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 сердечная недостаточность. 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. Юристъ — Правовед. 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: необходимость реализации новой идеологии. Здравоохранение. 2015. № 7, стр. 7–16.
 51. Никитин И. Г., Вялков А. И., Каракулина Е. В., Гурова А. А., Воробьев П. А., Тюрин 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, с. 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., Джигоева 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), с. 33–42.
 56. Никитин И. Г., Резник Е. В. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у маломобильных пациентов. Справочник поликлинического врача. 2018. № 3, с. 6–16.
 57. Никитин И. Г., Баймуханов А. М., Хамнагадаев И. А., Гендлин Г. Е. Нарушение диастолической функции сердца при фибрилляции предсердий. Российский медицинский журнал. 2017. 23 (2), с. 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), с. 73–80.
 59. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Дадашова Э. Ф., Алексеева Е. М., Заиграев И. А. Профилактика тромбозов и тромбоэмболий 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 антиромботических 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; с. 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, с. 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, с. 30–36.
 64. Никитин И. Г., Баймуханов А. М., Гендлин Г. Е., Хамнагадаев И. А., Термосов С. А., Ильин И. А. Диастолическая дисфункция левого желудочка при эндоваскулярном лечении фибрилляции предсердий у больных с сохраненной фракцией изгнания. Кардиология. 2017. № 57 (52), с. 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. А., Ворсин О. Э., Серебренников В. Н. Роль гемореологических нарушений в развитии острого коронарного синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8. № 4 § 2. 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., Темомгулари А., Озгуль С., Акуль Ф., Левицкий И. В., Беснили Ф., Созыкин А. В., Арфуль Ф., Жамгырчиев Ш. Т., Тиряжи 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., Темомгулари А., Озгуль С., Акуль 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 кардиологии. 2005. № 7. С. 69–70.
 74. Буза В. В., Карпов Ю. А., Самко А. Н., Левицкий И. В., Созыкин А. В., Лопухова В. В., Букина О. С. Отдаленные клинические результаты стентирования: сравнение голометаллических стентов и стента «сайфер». Международный журнал интервенционной кардиологии. 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 эндоваскулярной резекции опухоли. Международный журнал интервенционной кардиологии. 2014. № 39. С. 20–24.
 76. Созыкин А. В., Рыбкина 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. Возможность 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., Шморган Т. С., Филиппов А. Е., Никитин А. Э., Зубенко А. И. Влияние профилактических мероприятий на функцию эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией. Вестник Российской военной-медицинской академии. 2009. № 4 (28). С. 148–151.

