

Подходы к персонализированной терапии

Фарид Исмагильевич Белялов*

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
Россия, 664079, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

Обсуждаются подходы к персонализированному лечению пациентов, основанные на опыте практической работы врача. Обсуждены ограничения и недостатки клинических рекомендаций, которые должны стать основой принятия решений врачами и оценки качества медицинской помощи. Основу рекомендаций составляют рандомизированные контролируемые исследования, включающие селективные группы пациентов без выраженных коморбидных заболеваний. Соответственно, выводы научных исследований и положения клинических рекомендаций не могут быть применены в полном объеме для многих пациентов с сопутствующими болезнями. Рассмотрены важность учета интересов и позиции пациента, механизмов симптомов, коморбидных соматических и психических заболеваний, временных аспектов болезней, прогнозных оценок, роли окружающей среды и наследственности для выбора оптимальной лечебной программы. Обоснована необходимость совершенствования организации медицинской помощи и разработка компьютерных программ для реализации персонализированной медицины. Важную роль играют хорошая подготовка специалистов по диагностике и лечению коморбидных заболеваний, а также расширение службы врачей общей практики, достаточно обученных для принятия клинических решений и коррекции лечения у пациентов с несколькими соматическими и психическими заболеваниями. Необходимо развивать медицинские программы, подсказывающие врачу более безопасные и эффективные диагностические и лечебные решения в условиях сложного и неочевидного выбора.

Ключевые слова: персонализированная медицина, индивидуализированное лечение.

Для цитирования: Белялов Ф.И. Подходы к персонализированной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):418-424. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-418-424

Approaches to Personalized Therapy

Farid I. Belyalov*

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education
Yubileiniy mkrn 100, Irkutsk, 664079 Russia

Approaches to personalized therapy based on practical work of physicians are discussed. Personalized treatment considers patient's interests and position, mechanisms of symptoms, somatic and mental comorbidities, chrono medicine, environment, genetics, and prognosis. Personalized treatment may be more effective, safe and inexpensive in compare with of traditional standardized care based on randomized controlled trials and clinical practice guidelines. Limitations and weaknesses of medical guidelines of authoritative professional societies are also discussed. Recommendations of clinical guidelines are based on randomized controlled trials with strict selection of patients without severe comorbid diseases. Accordingly, trials and guidelines conclusions cannot be applied for patients with heavy comorbidity. This justifies the need for organizational solutions and computer programs for support personalized treatment of patients. It is important to develop institute of primary care physicians and to train specialists in field of comorbid somatic diseases and mental disorders.

Keywords: personalized treatment, person-centered care.

For citation: Belyalov F.I. Approaches to Personalized Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):418-424. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-418-424

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

Введение

После планируемого изменения федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» роль клинических рекомендаций в принятии врачебных решений и оценке качества медицинской помощи должна существенно возрасти. Соответственно, врачи будут обязаны выполнять указанные в рекомендациях диагностические и лечебные мероприятия.

Однако самые опытные и высококвалифицированные практические врачи для достижения максимального эффекта и безопасности при лечении пациентов

учитывают различные факторы и нередко отклоняются от клинических рекомендаций (рис. 1) [1].

В авторитетных медицинских рекомендациях также подчеркивается, что публикуемые положения не являются обязательными для всех пациентов, а требуют рассмотрения всех существенных факторов для принятия оптимального клинического решения с учетом интересов пациента.

Почему же медицинские рекомендации не всегда оптимальны для диагностики и лечения заболевания? Одна из причин кроется в доказательной базе рекомендованных положений. Обычно научные исследования включают пациентов, случайным образом разделенных на сопоставимые группы, которые получают разные препараты, реже препарат и плацебо.

Received / Поступила: 01.03.2018

Accepted / Принята в печать: 19.03.2018

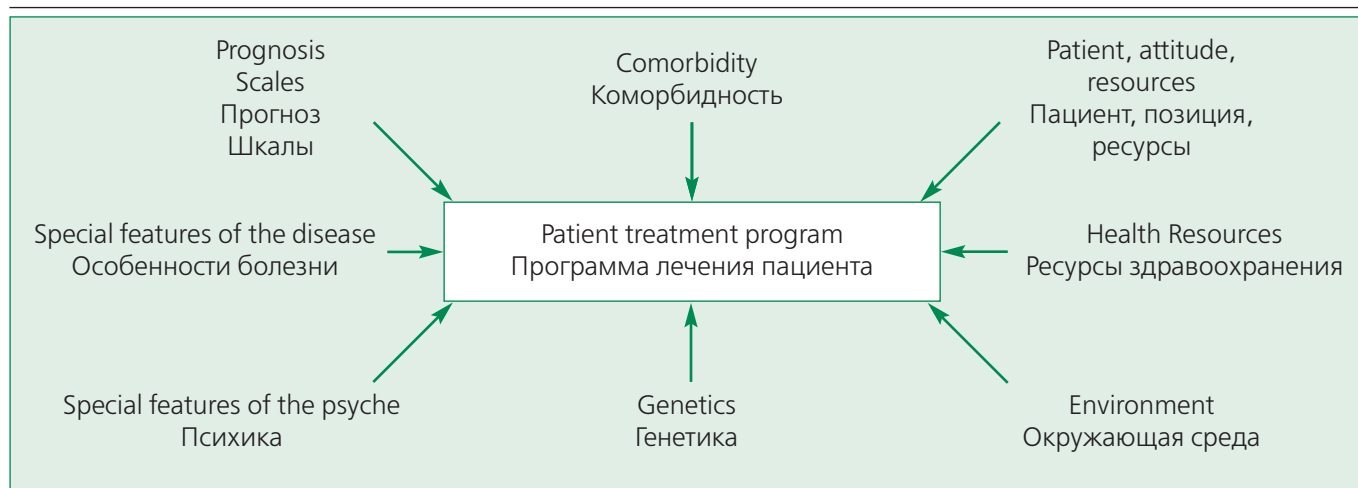


Figure 1. Factors influencing the choice of the patient's treatment program

Рисунок 1. Факторы, влияющие на выбор программы лечения пациента

Выборка пациентов ограничена не только количественно, но и строгими критериями, включая возрастные рамки, отсутствие выраженных сопутствующих болезней, согласие пациента на прием недостаточно проверенного химического вещества и т.д. Строго говоря, выводы рандомизированного исследования всегда относятся только к данной группе пациентов и требуют дополнительного подтверждения в крупных наблюдательных исследованиях и регистрах.

Насколько важны различия частоты неблагоприятных событий в несколько процентов между двумя группами для пациента? Особенно, если учесть высокую стоимость нового препарата, отсутствие длительных наблюдений, и риск неучтенных ранее побочных эффектов, непредусмотренное влияние на сопутствующие заболевания, недостаток данных по лекарственным взаимодействиям. Существенным может быть и влияние производителя лекарственного препарата или медицинского устройства, который крайне заинтересован в положительном результате дорогостоящего исследования [2, 3].

Рассмотрим сакубитрил-валсартан, рекомендованный недавно пациентам с систолической сердечной недостаточностью. По данным исследования PARADIGM-HF в группе пациентов, принимающих сакубитрил-валсартан в дозе 200 мг 2 р/д, смертность от сердечно-сосудистых причин в течение почти двух лет была на 3,2% ниже, чем в случаях приема эналаприла в дозе 10 мг 2 р/д [4]. Получается, что за два года из каждых 100 пациентов, принимающих эналаприл, может умереть от болезней сердечно-сосудистой системы 16 человек, а среди использующих сакубитрил-валсартан – 13 человек. То есть, выгоду могут получить 3 человека из каждых 100, похожих на тех, кто был включен в исследование, и при этом недорогой тест NTproBNP превышал 600 нг/л.

В то же время сакубитрил-валсартан сравнивался с половинной рекомендованной дозой эналаприла 20 мг, и не факт, что препарат сможет выиграть у эналаприла в дозе 30-40 мг. Возможно также, что преимущество сакубитрила-валсартана связано с достижением более низкого АД и другими факторами, а не уникальными свойствами сакубитрила. А если у пациента исходно снижено систолическое артериальное давление (АД), варьирующее в диапазоне 90-110 мм рт. ст., или имеется брадикардия? Сакубитрил-валсартан в большей степени снижает АД (в среднем на 3 мм рт. ст.), соответственно, повышается вероятность симптомной гипотензии при титровании дозы, и вряд ли удастся достичь рекомендованной дозы 200 мг 2 р/д.

Позиция ингибитора рецепторов ангиотензина-неприлизина в схемах лечения пациентов в американских, европейских и других национальных рекомендациях отличается от приоритетной до препарата второго ряда. Аналогичные различия в рекомендациях существуют и по другим важным проблемам. Например, порог назначения статинов для первичной профилактики в рекомендациях разных обществ варьирует от 7,5 до 20% сердечно-сосудистых событий за 10 лет [5].

Возможна и другая ситуация – необходимость назначения нового жизнесберегающего лечения, еще не включенного в рекомендации, которые могут обновляться редко.

Серьезной проблемой является конфликт интереса, особенно значимый в рекомендациях. Состав основных разработчиков рекомендаций не всегда соответствует известным требованиям Института медицины (Institute of Medicine), включая обязательную публикацию всех связей со спонсорами, наличие большинства экспертов без конфликта интереса, от-

существование конфликта интересов у председателя и вице-председателя, недопустимость финансирования разработки рекомендаций коммерческими организациями [6, 7]. Несмотря на предпринятые меры по снижению влияния конфликта интересов нельзя исключить повторения ситуации, аналогичной дронедарону, росиглитазону или рофекоксибу, когда препараты были поспешно включены в рекомендации без надежных доказательств безопасности.

Понимание ограниченности стандартизированного подхода к лечению пациентов, основанного на применении единообразных правил ко всем пациентам, привело к разработке персонализированных медицинских подходов, основанных на индивидуальных клинических решениях. Персонализированная терапия может рассматриваться шире, нежели предсказание эффекта медикаментов, основанное на генетическом анализе.

В современных рекомендациях очевидна тенденция к усилению персонализированных решений, постоянно расширяются разделы, посвященные выбору лечения, основанному на прогнозе заболевания, возрастным и гендерным аспектам, соматической и психической коморбидности, появляются отдельные рекомендации, посвященные лечению пациентов с двумя и более заболеваниями [8-11].

Также создаются инициативные группы и организации (Personalized Medicine Coalition, The All of Us Research Program, AHA Precision Medicine Platform), цель которых заключается в развитии персонализированной медицины.

Рассмотрим некоторые подходы к выработке персонализированных клинических решений.

Позиция, ценности, интересы пациента

Взгляды пациентов на цели лечения часто отличны от представлений профессиональной медицинской науки. Пациенту важнее устранить головную боль, обычно вызываемую напряжением мышц скальпа или мигренью, а не повышением АД.

Информация из телепередач о здоровье и публикаций в популярных газетах, мнение близких и соседей, советы провизоров в аптеке, болезни и способы лечения знакомых, вера в целительную силу природы и многовековой опыт народной медицины существенно влияют на выбор методов лечения пациента. Например, значительное количество людей принимает аспирин, который не дает существенного профилактического эффекта, на основании агрессивной рекламы производителей, сознательно дезинформирующих население в угоду получения дополнительной прибыли [12].

Серьезной проблемой является катастрофический дефицит времени участковых и семейных врачей, не

позволяющий понять позицию пациента, обсудить его проблемы и обоснованно убедить принимать препараты, эффект которых порой может проявиться через многие годы, и не влияет на самочувствие. Если же врач не выслушал пациента и не обсудил с ним неочевидные решения, то как же последний может доверять решениям врача?

По-видимому, для реализации персонализированной медицины больше возможностей предоставляют коммерческие лечебные учреждения.

Ресурсы

Выбор лечебных программ не может игнорировать необходимость поиска более эффективных решений для снижения заболеваемости и смертности с наименьшими затратами. Это важно как на уровне затрат государства, так и кошелька пациента.

Показано, что для уточнения диагноза «обструктивная ишемическая болезнь сердца» сопоставимый эффект дают функциональные и анатомические методы исследования [13-14]. С учетом текущих цен на рынке медицинских услуг можно выбрать менее затратный диагностический подход.

Многие пациенты получают несколько препаратов, например, антикоагулянты, статины, антигипертензивные, антигипергликемические и противовоспалительные. Для большинства наших соотечественников ежемесячные затраты в несколько тысяч рублей являются весьма существенными, что приводит к нерегулярному приему лекарств, отказу от диеты и других важных для здоровья мероприятий, хроническому дистрессу.

Если для сохранения приемлемых затрат на лечение пациенту придется отказаться от прямых антикоагулянтов в пользу варфарина, то мы получим сложности, связанные с посещением поликлиники, получением анализов международного нормализованного отношения, ожиданием встречи с кардиологом, которая возможно только после посещения терапевта, а также возрастет риск мозговых кровоизлияний.

При выборе медикаментов врачи не всегда учитывают данные исследований, свидетельствующих, что более дешевые дженерики, созданные в соответствии с международными требованиями к качеству препаратов, не только не уступают оригинальным препаратам, но и дают лучшие результаты вследствие большей приверженности [15].

Оптимальные физиологические показатели

В рекомендациях при многих заболеваниях (диабет, дисфункции щитовидной железы, дислипидемии) используются индивидуализированные цели

лечения. С другой стороны, в рекомендациях установлен единый для всего взрослого населения целевой уровень АД. Недавнее предложение американских кардиологических обществ снизить верхнюю границу целевого АД до 130/80 мм рт. ст. приведет к установлению диагноза гипертензии почти у половины населения. Такое решение не получило поддержку национальных профессиональных обществ, объединяющих семейных врачей и врачей общей практики.

Вместе с тем использование различных целевых уровней АД для разных ситуаций (например, при диабете, ишемической болезни сердца, дисфункции почек, инсульта у стариков и т.д.) заметно усложняет работу врача. К тому же, как определить целевой уровень АД у пожилого пациента с дисфункцией почек, сердечной недостаточностью и стенозом сонной артерии?

Механизм симптомов

Знание механизма симптома может существенно повысить эффективность лечения. Часто пациенты считают, что головные боли обусловлены повышением АД. В то же время исследования в подавляющем большинстве случаев среди причин головной боли отмечают мигрень и головную боль напряжения [16, 17].

Если в происхождении стенокардии покоя или напряжения преобладает тонус коронарных артерий, то бета-адреноблокаторы, некоторые нитраты и даже аспирин могут ухудшить состояние [18-20].

Коморбидность

Коморбидность создает большую проблему для лечения пациента [21]. Пациенты с выраженной дисфункцией органов исключаются из исследований, оценивающих эффективность препаратов, и рекомендации использовать в этих случаях нельзя.

Врачу непросто принять оптимальное клиническое решение в условиях коморбидности. Опасная желудочковая аритмия требует назначения амиодарона у пациента с очевидным гипо- или гипертиреозом. У пациентов с фибрилляцией предсердий и дисфункцией почек прием антикоагулянтов может значительно увеличить риск инсультов и кровотечений [22], а имплантация кардиовертера-дефибриллятора не дает эффекта у пациентов с сердечной недостаточностью и дисфункцией почек [23].

Если врачи назначат все рекомендуемые препараты для каждого из шести имеющихся заболеваний, то будет ли пациент их принимать? Встает вопрос – кто должен заниматься оптимизацией лечения и сокращением числа менее значимых лекарств? Согласование оптимального лечения между двумя специалистами, даже работающими в одном учреждении, вызывает порой непреодолимые сложности. А возьмет ли на

себя смелость и ответственность отменить назначение кардиолога, невролога или эндокринолога участковый терапевт или семейный врач? В этих случаях нельзя опереться на законодательно закрепленный порядок принятия решений.

Чаще всего сам пациент самостоятельно отказывается от приема «лишних» препаратов, которые, по его мнению, неэффективны, например, статина или антикоагулянта, сохранив глицин и омакор.

Психическое состояние

Психические расстройства увеличивают риск и тяжесть болезни, ухудшают прогноз соматических заболеваний, в большей степени снижают трудоспособность и качество жизни, чем болезни внутренних органов [24, 25].

Многие симптомы, с которыми пациент пришел к врачу-интернисту, связаны не с соматическим, а психическим заболеванием. Часто пациенты обращаются к кардиологу с жалобами на сердцебиение и перебои, вызванные экстрасистолией. Анализ данных холтеровского мониторирования ЭКГ обычно показывает, что пациенты ощущают лишь малую часть аритмических событий. Более того, экстрасистолия регистрировалась задолго до появления симптомов. В этих случаях проблема заключается в снижении порога ощущений, обычно связанная с тревожным расстройством, которое проявляется также и другими симптомами (беспокойство, тремор, нарушение сна, потливость, кардиалгии).

Лечение тревожного расстройства является наиболее эффективной стратегией, однако установление диагноза психического расстройства и назначение психотропного препарата в отечественной общесоматической практике весьма затруднительны, в том числе, в связи с отсутствием рекомендаций и стандартов, ориентированных на врачей не психиатрических специальностей.

А пойти к психиатру, обычно занимающегося лечением выраженных психических расстройств и не всегда способного оценить соматические последствия терапии, включая повышение риска внезапной сердечной смерти, для пациентов часто не представляется возможным.

Возраст, пол, раса

Медицинские решения направлены на увеличение продолжительности жизни, снижение частоты неблагоприятных событий, уменьшение симптомов. В то же время эффективность постоянного приема препаратов у молодых пациентов с низким риском часто не изучена. Например, нужно ли назначить статины пациенту 28 лет с холестерином липопротеинов низкой плотности 5,0 ммоль/л? Врачи не могут рассчитать

сердечно-сосудистый риск, требуемый для выбора лечения, так как шкала SCORE используется у людей в возрасте 45-64 года. А молодой пациент, как правило, совсем не заинтересован в пожизненном приеме лекарств, которые никак не влияют на его самочувствие.

Шкалы сердечно-сосудистого риска у стариков почти всегда указывают на высокий риск, что связано с линейностью регрессионных формул, хотя часто связи между факторами риска и неблагоприятными событиями являются нелинейными. Целесообразно ли небольшое снижение сердечно-сосудистого риска на относительно непродолжительном временном интервале с помощью статинов при необходимости лечения нескольких соматических заболеваний, повышенного риска побочных эффектов и небольшой пенсии? Целесообразно ли назначение антикоагулянтов для профилактики инсульта пожилому пациенту с фибрилляцией предсердий и частыми падениями [26]?

Окружающая среда

Установленные связи уровня загрязнения воздуха с сердечно-сосудистыми и респираторными событиями позволяют рассмотреть возможность уменьшения воздействия поллютантов в городской среде для улучшения прогноза [27-29].

Представление о крепком сибирском здоровье не подтверждается научными данными, показывающими повышение заболеваемости и смертности при снижении температуры и в регионах с холодным климатом [30-33].

Воздействие неблагоприятных средовых факторов можно уменьшить как на уровне контроля состояния городской среды, так и на уровне пациента при выборе оптимального места жительства. Однако необходимо получить надежные доказательства позитивного влияния на снижение рисков смены места жительства в связи с проблемами адаптации.

Наследственность

Наличие генетических аномалий может существенно повлиять на заболеваемость и смертность. Ряд генетических дефектов с развитием каналопатий (синдромы удлиненного или короткого интервалов QT, синдром Бругада) и кардиомиопатий приводят к заметному повышению риска сердечной смерти.

Концепция точной медицины включает индивидуальный выбор медикаментов в зависимости от вида генетической аномалии. Индивидуализированное лечение синдрома удлиненного интервала QT с использованием бета-блокаторов, проведением левосторонней симпатической денервации сердца, имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов позволяет радикально уменьшить смертность пациентов [34].

В 2016 г. среди одобренных FDA медикаментов 27% были отнесены к персонализированному лечению, которое учитывает генетические вариации метаболизирующих ферментов, специфические биомаркеры клеток и направлено на коррекцию генетических аномалий [35].

Хрономедицина

Вариативность интенсивности болезни и симптомов в разное время суток и время года позволяет более рационально использовать медикаментозные ресурсы.

Например, более выраженные симптомы в ночное время или после пробуждения позволяют назначить препарат один раз перед сном, хотя в инструкции указан 2-3-х кратный прием. С другой стороны, рекомендованный однократный прием препарата не всегда обеспечивает эффект в течение суток, и врачи или сами пациенты переходят на более частый прием.

Не всегда рекомендованный режим приема препарата имеет достаточную доказательную базу, например, эффективность вечернего и утреннего приема статинов не отличается [36].

Ежегодное обострение болезни весной позволяет заблаговременно начать профилактическое лечение и сгладить симптомы, или даже избежать ухудшения состояния.

Прогнозирование

Важным направлением совершенствования лечения является разработка более совершенных прогностических инструментов.

Современные методы прогнозирования позволяют выделить сходные группы пациентов с низким и высоким риском неблагоприятных событий. Наряду со сложными математическими моделями, реализованными в компьютерных программах, широкое распространение в алгоритмах клинических решений получили упрощенные шкалы, например, HeartScore, PCE, SYNTAX, RCRI, EuroSCORE, CHA₂DS₂-VASc и многие другие [37]. Все большую роль в современных системах прогнозирования играют биомаркеры, включая тропонины, натриуретические пептиды, индикаторы воспаления.

Пациентам низкого риска бывает достаточно амбулаторного наблюдения, а в случаях высокого риска требуется активная медикаментозная и даже инвазивная терапия.

В то же время, для многих включенных в рекомендации шкал (GRACE при остром коронарном синдроме, ABCD GOLD при хронической обструктивной болезни легких, европейская шкала риска при артериальной гипертензии) нет доказательств улучшения исходов при их использовании.

Если усиление хронической болезни легких часто развивается после вирусной респираторной инфекции, можно просто усилить терапию при первых признаках простуды и предупредить тяжелое обострение.

Часто нет исследований и рекомендаций по ведению пациентов с повторными обострениями, когда очевидно, что предыдущее лечение не предупредило событие. Если у пациента случается второй или третий инфаркт миокарда, почему назначается стандартное лечение, хотя очевидно, что требуется более активная терапия?

Эффективность персонализированного лечения

Пока еще недостаточно исследований, сравнивающих персонализированный и стандартизированный подходы. Небольшое число имеющихся исследований показывает преимущества персонализированного подхода и подтверждает представления, подсказываемые здравым смыслом.

Индивидуализированный контроль гликемии у пациентов с диабетом 2 типа позволил существенно снизить частоту гипогликемии, повысить качество жизни и снизить затраты по сравнению со снижением уровня гликированного гемоглобина до <7% всем пациентам [38].

После инфаркта миокарда пациент-центрированный подход увеличил число пациентов, вернувшихся к работе и прежнему уровню активности [39]. Индивидуализированная антигипертензивная терапия позволила снизить систолическое АД почти на 4 мм рт.ст. [40].

References / Литература

1. Belialov F. Has personalized medicine the future? *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;73-4. (In Russ.) [Белялов Ф.И. Есть ли будущее у персонализированной медицины? *Клиническая Медицина*. 2014;6:73-4].
2. Lundh A., Lexchin J., Mintzes B., et al. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:MR000033. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.
3. Belyalov F.I. Drugs efficiency and safety: the role of pharmaceutical industry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(4):420-5. (In Russ.) [Белялов Ф.И. Эффективность и безопасность лекарств: роль фармацевтической индустрии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(4):420-5]. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-4-420-425.
4. McMurray J.J.V., Packer M., Desai A.S., et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371:993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
5. Tibrewala A., Jivan A., Oetgen W.J., Stone N.J. A Comparative Analysis of Current Lipid Treatment Guidelines. *J Am Coll Card*. 2018;71(7):794. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.025.
6. Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academies Press; 2011. [cited 2018 Jan 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/>.
7. Sox H.C. Conflict of Interest in Practice Guidelines Panels. *JAMA*. 2017;317(17):1739-40. doi:10.1001/jama.2017.2701.
8. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87. doi:10.1093/eurheartj/ehf108.

Закключение

Как показано в настоящей работе, существующие достижения медицинской науки позволяют врачам принимать более эффективные индивидуализированные медицинские решения, а не только использовать имеющиеся унифицированные подходы, изложенные в клинических рекомендациях.

Представляется, что персонализированная медицина должна дополнять и нивелировать недостатки доминирующего стандартизированного подхода к лечению пациентов. Вместе с тем персонализированный подход требует больше времени для принятия решения, и порой весьма трудно учесть все факторы, существенно влияющие на заболевание.

Очевидно, что для развития персонализированной медицины необходимы организационные решения, которые позволят оптимизировать лечение пациентов. Значение имеют как подготовка специалистов по коморбидным заболеваниям, так и расширение службы врачей общей практики, достаточно обученных для принятия клинических решений и коррекции лечения у пациентов с несколькими заболеваниями.

Кроме того, могут и должны помочь специальные компьютерные программы, способные оперировать многочисленными электронными данными, учитывать сложные взаимосвязи между различными факторами и подсказывать врачу оптимальные индивидуальные решения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. Author have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

9. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenko V.I., et al. Comorbidities in practice. *Clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5-56. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и соавт. Коморбидная патология в клинической практике. *Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2017;16(6):5-56]. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
10. Washam J.B., Herzog C.A., Beitelshes A.L., et al. Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(12):1123-49. doi:10.1161/CIR.000000000000183.
11. Schmidt M., Lamberts M., Olsen A.M., et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(13):1015-23. doi:10.1093/eurheartj/ehv505.
12. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
13. Jorgensen M.E., Andersson C., Norgaard B.L., et al. Functional Testing or Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Card*. 2017;69(14):1761. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.046.
14. Foy A.J., Dhruva S.S., Peterson B., et al. Coronary Computed Tomography Angiography vs Functional Stress Testing for Patients With Suspected Coronary Artery Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(11):1623-31. doi:10.1001/jamainternmed.2017.4772.

15. Manzoli L., Flacco M.E., Boccia S., et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(4):351-68. doi:10.1007/s10654-015-0104-8.
16. Cha M.J., Moon H.S., Sohn J.H., et al. Chronic Daily Headache and Medication Overuse Headache in First-Visit Headache Patients in Korea: A Multicenter Clinic-Based Study. *J Clin Neurol.* 2016;12(3):316-22. doi:10.3988/jcn.2016.12.3.316.
17. Merikangas K.R., Cui L., Richardson A.K., et al. Magnitude, impact, and stability of primary headache subtypes: 30 year prospective Swiss cohort study. *BMJ* 2011;343. doi:10.1136/bmj.d5076.
18. Lim A.Y., Park T.K., Cho S.W., et al. Clinical implications of low-dose aspirin on vasospastic angina patients without significant coronary artery steno-sis; a propensity score-matched analysis. *International Journal of Cardiology.* 2016;221:161-6. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.195.
19. Ishii M., Kaikita K., Sato K., et al. Impact of aspirin on the prognosis in patients with coronary spasm without significant atherosclerotic stenosis. *International Journal of Cardiology.* 2016;220:328-32. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.157.
20. Kim C.H., Park T.K., Cho S.W., et al. Impact of different nitrate therapies on longterm clinical outcomes of patients with vasospastic angina: A propensity score-matched analysis. *Int J Card.* 2018;252:1-5. doi:10.1016/j.ijcard.2017.07.031.
21. Belyalov F. Treatment of diseases in comorbidity. 10th ed. Moscow: GEOTAR-media; 2016. (In Russ.) [Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. 10-е изд. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2016].
22. Kumar S., de Lusignan S., McGovern A., et al. Ischaemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: a population based study from UK primary care. *BMJ.* 2018;360:k342. doi:10.1136/bmj.k342.
23. Bansal N., Szpiro A., Reynolds K., et al. Long-term outcomes associated with implantable cardioverter defibrillator in adults with chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2018;178(3):390-8. doi:10.1001/jamainternmed.2017.8462.
24. Belyalov F. Psychosomatics. 7th ed. Moscow: GEOTAR-media; 2018. (In Russ.) [Белялов Ф.И. Психосоматика. 7-е изд. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2018].
25. Becker A.E., Kleinman A. Mental Health and the Global Agenda. *New Engl J Med.* 2013;369(1):66-73. doi:10.1056/NEJMr1110827.
26. Rao M.P., Vinereanu D., Wojdyla D.M., et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med.* 2018;131(3):269-75.e262. doi:10.1016/j.amjmed.2017.10.036.
27. Zhao R., Chen S., Wang W., et al. The impact of short-term exposure to air pollutants on the onset of out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;226:110-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.053.
28. Huang C., Moran A.E., Coxson P.G., et al. Potential Cardiovascular and Total Mortality Benefits of Air Pollution Control in Urban China. *Circulation.* 2017;136(17):1575. doi:10.1161/CIRCULATION-AHA.116.026487.
29. Bañeras J., Ferreira-González I., Marsal J.R., et al. Short-term exposure to air pollutants increases the risk of ST elevation myocardial infarction and of infarct-related ventricular arrhythmias and mortality. *Int J Card.* 2018;250:35-42. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.004.
30. Onozuka D., Hagihara A. Extreme temperature and out-of-hospital cardiac arrest in Japan: A nationwide, retrospective, observational study. *Sci Total Environ.* 2017;575:258-64. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.01.081.
31. Kontsevaya A.V., Balanova J.A., Loukianov M.M., Khudyakov M.B., Belova O.A., Romanchuk S.V. Excess winter cardiovascular morbidity in Ivanovo Region in 2009-2013 years. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(5):450-8. (In Russ.) [Концевая А.В., Баланова Ю.А., Лукьянов М.М. и др. Избыточная заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями в зимний период в Ивановской области в 2009-2013 гг. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(5):450-8]. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-5-450-458.
32. Hensel M., Stuh M., Geppert D., et al. Relationship between ambient temperature and frequency and severity of cardiovascular emergencies: A prospective observational study based on out-of-hospital care data. *Int J Card.* 2017;228:55. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.155.
33. Belyalov F.I., Samorodskaya I.V., Pogodaeva S.V. Comparative Analysis of All-cause and Cardiovascular Mortality in Moscow and Irkutsk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):366-75. (In Russ.) [Белялов Ф.И., Самородская И.В., Погодаева С.В. Сравнительный анализ общей и сердечно-сосудистой смертности населения в Москве и Иркутске. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):366-75]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-366-375.
34. Rohatgi R.K., Sugrue A., Bos J.M., et al. Contemporary Outcomes in Patients with Long QT Syndrome. *J Am Coll Card.* 2017;70(4):453. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.046.
35. Personalized Medicine Coalition. The Personalized Medicine Report. 2017. Washington, DC: PMC; 2017. [cited 2018 Jan 25]. Available from: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/User-Files/PMC-Corporate/file/The-Personalized-Medicine-Report1.pdf>.
36. Yoon H.S., Kim S.H., Kim J.K., et al. Comparison of effects of morning versus evening administration of ezetimibe/simvastatin on serum cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother.* 2011;45(7-8):841-9. doi:10.1345/aph.1P511.
37. Belyalov F. Prognosis and scores in cardiology. Irkutsk: RIO IGMAPO; 2017. (In Russ.) [Белялов Ф.И. Прогнозирование и шкалы в кардиологии. Иркутск: РИО ИГМАПО; 2017].
38. Laiteerapong N., Cooper J.M., Skandari M.R., et al. Individualized Glycemic Control for U.S. Adults with Type 2 Diabetes: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168:170-8. doi:10.7326/M17-0537.
39. Fors A., Swedberg K., Ulin K., et al. Effects of person-centred care after an event of acute coronary syndrome: Two-year follow-up of a randomised controlled trial. *Int J Card.* 2017;249(Suppl C):42-7. doi:10.1016/j.ijcard.2017.08.069.
40. Mills K.T., Obst K.M., Shen W., et al. Comparative effectiveness of implementation strategies for blood pressure control in hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168(2):110-20. doi:10.7326/M17-1805.

About the Author:

Farid I. Belyalov – MD, PhD, Professor, Chair of Gerontology and Geriatrics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

Сведения об авторе:

Белялов Фарид Исмагильевич – д.м.н., профессор, кафедра геронтологии и гериатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования