

## **Белялов Ф.И. Индивидуализированная медицина в клинической практике.**

**Клиническая медицина. 2020;98(1):61–7.**

Для корреспонденции: Белялов Фарид Исмагильевич, профессор кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии, email: [fbelyalov@mail.ru](mailto:fbelyalov@mail.ru)

### **РЕЗЮМЕ**

В статье обсуждаются вопросы применения медицинских решений, основанных на учете индивидуальных особенностей пациента и направленных на преодоление недостатков популяционного подхода. Тестирование генетических вариаций не позволяет существенно повысить эффективность лечения большинства заболеваний. Рассмотрены важность учета интересов и позиции пациента, достижения оптимального уровня физиологических показателей, дифференцированного лечения симптомов в зависимости от механизма, коморбидных соматических и психических заболеваний, роли средовых факторов, временных аспектов болезней, прогнозных оценок для выбора оптимальной лечебной программы.

### **КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА**

Индивидуальная медицина, персонализированная медицина, точная медицина, личностно-ориентированная медицина.

**F. Belialov**

### **INDIVIDUALIZED MEDICINE IN CLINICAL PRACTICE**

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia.

664079, Yubileinii 100, Irkutsk, Russia.

For correspondence: Farid Belyalov, M.D., professor of the Gerontology, Geriatrics, & Clinical Pharmacology Department of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, E-mail: [fbelyalov@mail.ru](mailto:fbelyalov@mail.ru)

### **SUMMARY**

Individualized medicine is developing conception of modern medicine which aimed for overcoming of weakness of evidence-based medicine. Genetic tests weren't able to improve outcomes of overwhelming majority of diseases. The role of patient's interests and position, optimal physiological parameters, physiology of symptoms, comorbidity, psychosomatics, environment, chronomedicine, and prognosis in optimal treatment of patient are discussed in the article.

### **KEY WORDS**

Individualized medicine, personalized medicine, person-centered medicine, precision medicine.

Активное использование в последние десятилетия концепции медицины, основанной на доказательствах, привело к существенному повышению среднего уровня и качества медицинской помощи, снижению заболеваемости и смертности. Данная концепция основана на популяционном подходе, где методы диагностики и лечения апробируются в крупных рандомизированных и наблюдательных исследованиях с использованием сложных математических методов для выявления существенных отличий.

Методы, получившие более надежные доказательства эффекта в больших группах пациентов, включаются в клинические рекомендации, которые разрабатывают экспертные группы профессиональных медицинских обществ с привлечением широкого круга авторитетных медицинских организаций и специалистов.

Однако у ряда пациентов рекомендованные методы диагностики и лечения не являются оптимальными, что связано с большими индивидуальными различиями пациентов, акцентом на усредненные показатели смертности и заболеваемости, а не беспокоящие пациента симптомы и качество жизни [1, 2]. Последнее обстоятельство выгодно отличает альтернативную медицину и поддерживает ее популярность среди населения. Кроме того, результаты исследований на разных популяциях могут различаться, поэтому существуют большие вариации в рекомендациях различных медицинских обществ, например, диапазон доли пациентов, которым показана терапия статинами для первичной профилактики, составил от 15 до 44% [3]. Для лечения многих важных заболеваний разработано несколько вариантов лечения с сопоставимым эффектом, что создает ситуацию выбора терапии.

Понимание ограничений популяционного подхода привело к развитию направлений медицины, способствующих выбору более точной и эффективной терапии. Экспертные группы авторитетных медицинских организаций и обществ стали разрабатывать нормативные документы [1,4,5,6].

Концепция персонализированной медицины (personalized medicine) ориентирована на применение диагностических тестов с целью выявления специ-

фических биологических (генетических, молекулярных) маркеров, помогающих определить более эффективную терапию для данного пациента [1]. Чтобы исключить широкое применение термина «персонализированная медицина», как подхода для различных вариантов индивидуальной терапии, американский Национальный Исследовательский Совет (National Research Council) рекомендовал пользоваться термином точная медицина (precision medicine). Концепция «медицины 4П» включает четыре основополагающих принципа: персонализация, прогнозирование, профилактика и партисипативность (вовлеченность) [7, 8]. Активно развивается концепция личностно-центрированной медицины (person-centered medicine), учитывающей предпочтения и ценности пациента для выработки клинических решений.

Чисто генетический подход не принес ощутимых клинических результатов. Попытки индивидуализировать лечение болезней сердца на основе фармакогенетического тестирования не улучшили исходы при выборе варфарина, ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов, статинов, клопидогрела. Как известно, реализация генетического кода может существенно зависеть от многих факторов и условий.

Поэтому поиски повышения эффективности лечения включают индивидуализацию терапевтической программы на основе учета комплекса факторов, включая генетику, прогнозирование, коморбидные соматические и психические заболевания, этнические особенности, факторы внешней среды и образа жизни. Поскольку такой подход шире, чем определение персонализированной медицины, то в статье использован термин «индивидуальная медицина».

Индивидуальный подход хотя не имеет такой надежной доказательной базы, может обеспечить более комфортную и качественную жизнь пациентам используя меньшие ресурсы [9, 10]. Не случайно, чем выше профессиональный уровень врача, тем больше принимается индивидуальных клинических решений.

Вместе с тем, реализация индивидуальных клинических решений встречает большие трудности в отечественной практике, поскольку контроль каче-

ства медицинской помощи со стороны коммерческих страховых организаций, подкрепленный штрафами и административными наказаниями, основан на жестком соблюдении рекомендаций и стандартов.

### Позиция, ценности, интересы пациента

Личностно-ориентированная медицина направлена на учет позиции, системы ценностей и интересов пациента (рисунок). Для человека может быть важнее увеличение энергичности, физических возможностей, улучшение сна, устранение симптомов, нежели приведение уровня артериального давления к определенным величинам или снижение на несколько процентов виртуального риска за десять лет.

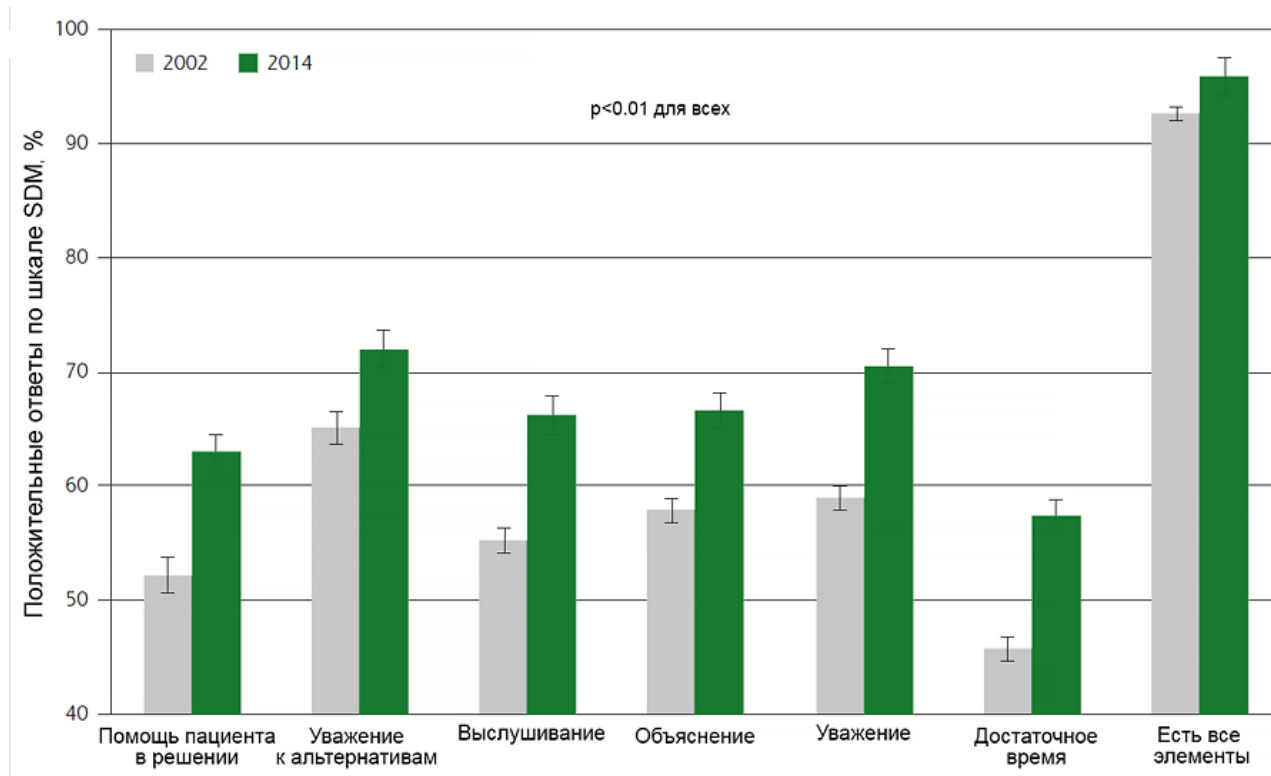


Рис. Тенденции участия пациентов в принятии решений в США [11].

Далеко не всегда пациент предпочитает увеличение вероятности прожить немного дольше, если ценой будет заметное снижение качества ежедневной жизни, связанное с приемом нескольких таблеток с побочными эффектами и существенными затратами на лечение.

Другой пример — имплантированные устройства, вызывающие крайне неприятные электрические разряды, далеко не всегда связанные с остановкой сердечной деятельности, и хронический эмоциональный стресс. Нередко существует преувеличенное впечатление об эффективности имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов. Вместе с тем по данным исследования SCD-HeFT почти 64% пациентов могут дожить до 5 лет на медикаментозном лечении, а в группе с имплантированными устройствами 71% [12]. Насколько важна такая небольшая разница для данного пациента? В этом исследовании лишь у 21% пациентов с ИКД в течение 2 лет были зарегистрированы разряды в связи с желудочковой тахикардией, а частота неадекватных разрядов лишь незначительно уступала частоте адекватных разрядов.

Медицинские решения, особенно связанные с инвазивными вмешательствами, должны приниматься пациентами на основе оценки пользы и возможного риска. Последний должен быть доступен лечащему врачу и пациенту. Речь идет не только о средних значениях в зарубежных странах, но и истинной частоте периоперационных осложнений в данном лечебном учреждении, что как правило недоступно. Оценка приемлемого уровня риска существенно зависит от особенностей пациента: вероятность периоперационной смерти в 1% может быть незначительной для одного и очень высокой для другого.

Пациент должен осознать свою ответственность за состояние здоровья и быть самым активным помощником/участником. Важнейшее значение имеет мониторинг физиологических показателей (масса тела, артериальное давление, частота пульса, пиковая скорость выдоха), понимание работы медикаментов и необходимости индивидуальной подстройки дозового режима.

### **Оптимальные физиологические показатели**

Стремление добиться у всех пациентов снижения уровня артериального давления, частоты сокращений сердца, гликемии, уровня холестерина и других физиологических показателей до рекомендованных цифр далеко не всегда оп-

тимально с точки зрения субъективного состояния, качества жизни, рисков лечения, затрат на выполнение диагностических и лечебных мероприятий.

Сложности нахождения единого оптимального уровня физиологического показателя хорошо иллюстрируют многочисленные противоречивые исследования и научные баталии по оптимальному уровню артериального давления у пациентов с гипертензией [13–15]. Например, в известном исследовании SPRINT при интенсивной антигипертензивной терапии большее снижение артериального давления ускоряет прогрессирование хронической болезни почек, что может перевесить потенциальную пользу у пациентов с имеющейся почечной дисфункцией и высоким риском ее прогрессирования [16].

У ряда пациентов сердечный выброс более эффективен и симптомы меньше при более высокой частоте сокращений сердца, нежели ее снижения, как того требуют рекомендации. Более жесткий контроль гликемии может не снизить отдаленный риск жизнеопасных событий, но увеличить частоту симптомной и малосимптомной гипогликемии и соответственно ускорить снижение когнитивных функций и привести к другим неблагоприятным последствиям [17].

Высокая лабильность физиологических показателей свидетельствует о дисрегуляции систем управления организма и представляет повышенный риск неблагоприятных событий. Однако медицинская наука не занимается разработкой оптимальных методов лечения лабильного течения болезни и пациенты вынуждены самостоятельно и весьма произвольно регулировать дозы препаратов.

### **Механизм симптомов**

Предположительное знание механизма симптома может иметь решающее значение в эффекте лечения. Например, выраженная вариативность порога физической нагрузки для стенокардии, провокация курением, холодом или гипервентиляцией могут свидетельствовать о вазоспастической природе стенокардии и необходимости лечения антагонистами кальция. В этих случаях может

быть нежелательным прием бета-блокаторов и аспирина, способных усилить вазоспазм [18].

Часто, причиной сердцебиения и перебоев в работе сердца является снижение порога ощущений (соматосенсорная амплификация), а не собственно экстрасистолия. Этот феномен очевиден при сопоставлении дневника симптомов и данных холтеровского мониторирования. В этих случаях можно ожидать большего эффекта противотревожной, нежели антиаритмической терапии. Близкой проблемой является приписывание даже небольшому повышению артериальному давлению важной роли в появлении головной боли.

Причиной инфаркта миокарда нередко является не разрыв коронарной бляшки с тромбозом, а другие причины несоответствия потребности миокарда в кислороде и кровоснабжения (тахикардия, брадикардия, гипертония, анемия, респираторная недостаточность). Оценки доли ИМ 2 типа среди всех случаев ИМ варьируют в диапазоне 5–75% [19].

Очевидно, что в этих случаях традиционная активная противотромботическая терапия не будет оптимальным выбором, а лишь повысит риск кровотечений.

## **Коморбидность**

Эффективное лечение коморбидного заболевания может существенно повлиять на течение и прогноз болезни [20]. Например, устранение фибрилляции предсердий с помощью медикаментов или абляции включает предсердные сокращения и, таким образом, снижается тяжесть сердечной недостаточности, улучшается качество жизни пациента. Коррекция анемии и улучшение респираторной оксигенации позволяет гораздо лучше контролировать симптомные и бессимптомные эпизоды ишемии миокарда.

С другой стороны, стремление поддерживать уровень гормональной активности щитовидной железы в рамках референтных значений с помощью левотироксина может увеличить частоту фибрилляции предсердий и стенокардии. А попытка снизить артериальное давление до «оптимального» уровня вызывает

у пациента с атеросклеротическим поражением церебральных сосудов головокружение и дискомфорт.

Если пациенту с несколькими заболеваниями специалисты назначать все, что требуют рекомендации, то пациент должен будет получать ежедневно более десятка препаратов. Последние не только уменьшают, обычно ограниченные, ресурсы необходимые людям для жизни (питание, отдых, воспитание детей, улучшение условий проживания), но и приводят к трудно предсказуемым и далеко не всегда исследованным взаимодействиям химических веществ, возрастанию риска побочных эффектов. Запомнить даже основные потенциально опасные взаимодействия очень трудно, поэтому очень востребованы программы, позволяющие проанализировать назначенное лечение на предмет несовместимости.

Решение проблемы полипрагмазии весьма затруднительно, поскольку участковый/семейный врач должен взять на себя ответственность и рекомендовать отмену препарата, назначенные специалистом, объяснив последнему негативные последствия. Например, коррекция симптомов менопаузы или кровотечения при эндометриозе с помощью гормональных препаратов может быть очень опасна у пациенток с тромбозом глубоких вен или атеросклеротическими болезнями.

В существующей отечественной системе охраны здоровья весьма затруднительно создавать мультидисциплинарные команды, которые должны действовать на постоянной основе в государственных поликлиниках и стационарах.

### **Психическое состояние**

Исследования показывают, что психические расстройства увеличивают частоту и тяжесть, ухудшают прогноз соматических заболеваний, снижают трудоспособность и качество жизни часто в большей степени, чем болезни внутренних органов [21]. Хорошо известно, что тревога часто сопровождается



сердцебиением, дискомфортом и болями в груди, которые в свою очередь усиливают тревогу, вызывают страх смерти, остановки сердца.

Почти у каждого пятого пациента при консультировании в иркутском Кардиоаритмологическом центре выявили признаки психического расстройства, соответствующие критериям Международной классификации болезней (чаще тревожного). В этих случаях назначалась психотропная терапия, включая антидепрессанты и транквилизаторы, реже нейролептики и стабилизаторы настроения. Даже если нет убедительных данных о позитивном влиянии психотропной терапии на течение соматического заболевания, для пациента важное значение имеет улучшение качества жизни, которого не всегда удается достичь при лечении повреждений внутренних органов.

Практикующие врачи нередко используют плацебо-эффект, который по данным рандомизированных контролируемых исследований наблюдается почти у трети пациентов и описан при инвазивных вмешательствах [22].

При обсуждении проблем со здоровьем у врача имеется хорошая возможность психотерапевтического воздействия на пациента, включая разъяснительную и поддерживающую терапию, направленную на устранение необоснованных опасений и мифов, связанных с неверной оценкой рисков и прогноза заболевания, создания условий для сотрудничества и соучастия пациента в решении его медицинских проблем. Однако для такой беседы требуется достаточное время, обычно недоступное в реальной практике участкового и семейного врача.

## **Возраст, пол, раса**

Особенностями диагностики и лечения пациентов старшего возраста занимается гериатрическая наука, рекомендующая в лечении уменьшить число лекарственных средств, которые назначаются в режиме осторожного титрования, учитывать снижение периода дожития и, соответственно, пользы терапии с долгосрочными эффектами, учет когнитивных возможностей пациентов и старческой астении. В то же время, высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний

заметно увеличивает пользу профилактического лечения.

Хотя исследование гендерных различий не внесло существенных коррективов в существующие клинические рекомендации, в ряде случаев полезно учитывать влияние пола. Например, хорошо известно, что пороговый уровень высокочувствительного тропонина, используемого для диагностики острых коронарных синдромов без подъема ST, выше у мужчин (в 1.2–2.4 раза) и увеличивается с возрастом. В частности, 99 перцентиль для высокочувствительного тропонина T (Elecsys-2010) у мужчин и женщин составил 28 и 16 нг/л в исследовании ARIC, а для высокочувствительного тропонина I (ARCHITECT STAT TnI) 35 и 13 нг/л соответственно в многоцентровом европейском исследовании [23, 24].

Существуют значимые физиологические особенности у лиц разных этнических групп. Например, выявлены отличия рисков сердечно-сосудистых болезней, тромбозов и кровотечений у азиатов по сравнению с европейцами.

Так смертность от болезней кровообращения в 2016 году в Иркутской области составила 658 на 100000 населения, в то время как в Республике Саха (Якутия) с более холодным климатом и пищевыми привычками, далекими от оптимальных, аналогичный показатель был равен всего 369 на 100000 населения. Аналогичные данные приведены в популяционном американском исследовании: смертность от болезней сердца за 8-летний период у белых составила 210 на 100000 человек, а в разных подгруппах азиатов от 97 (вьетнамцы) до 147 (индийцы) на 100000 человек [25].

Разве эти особенности следует игнорировать при определении необходимости пожизненного приема статинов для первичной профилактики? Как и привычный уклад жизни и диету эвенов, которые большую часть года мигрируют со стадами оленей.

Известна большая склонность азиатов к кровотечениям при назначении противотромботических средств [26]. Поэтому в ряде случаев может быть разумным использование меньших доз противотромботических препаратов [27, 28].

## **Окружающая среда**

Хорошо известна связь течения соматических болезней с метеорологическими факторами, загрязнением воздуха (поллютанты), городским шумом. Например, повышение концентрации твердых и жидких частиц диаметром до 2.5 мкм на каждые 5 мкг/м<sup>3</sup> приводит к увеличению частоты острых коронарных событий на 15% [29].

Показана устойчивая связь снижения окружающей температуры с возрастанием риска сердечно-сосудистых событий [30, 31].

Данная информация для пациента может быть важной и способствовать выбору более оптимального места жительства. В то же время, нужны доказательства, что изменение окружающей среды на более благоприятную может снизить риски неблагоприятных событий.

## **Наследственность**

Ранние сердечно-сосудистые болезни у ближайших родственников пациента рассматриваются как важный фактор, повышающий риск ишемической болезни сердца и требующий более ранней и активной профилактики. Кроме того, часто пациенты помнят эти события и весьма озабочены возможностью повторить судьбу близкого человека.

В последние годы активно разрабатывается концепция точной медицины, включающая индивидуальный выбор химиотерапии у пациентов со злокачественными новообразованиями на основе определения вида генетической аномалии.

Опубликованы результаты исследований, показавшие возможность существенного уменьшения QTc интервала после лечения мексилетином и ранолазином (который сам увеличивает интервал QT) у пациентов с 3 генетическим вариантом синдрома удлиненного интервала QT [32, 33].

Несмотря на определенные успехи, широкое внедрение генотипирования в медицине дело непростое, поскольку особенности генотипа реализуются

в фенотипе совсем неоднозначно.

Ширится использование персонализированного подхода при разработке медикаментов. По данным американского комитета по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами 27% одобренных в 2016 году лекарственных средств являются персонализированными, учитывающими в частности генетические вариации метаболизирующих ферментов, наличие специфических биомаркеров клеток, направленных на коррекцию генетических аномалий при гемофилии, иммунодефицитах, недостатке определенных ферментов в организме человека [1].

## **Хрономедицина**

Суточная вариативность интенсивности болезни и выраженности симптомов позволяет более рационально использовать лечебные ресурсы. Так если у пациента имеются ночные симптомные эпизоды фибрилляции предсердий, часто достаточно назначить перед сном таблетку лаптаконитина и контролировать аритмию до появления более развернутой стадии заболевания. Если симптомы провоцируются нагрузкой, то можно предварительно принять таблетку бета-блокатора.

У некоторых пациентов эффект препарата (например, эналаприла) не сохраняет в течение всех суток и требуется двукратный прием. Даже препараты для однократного приема имеют пик действия и интервалы с заметно сниженной концентрацией, поэтому порой оптимальный клинический эффект достигается двукратным приемом амлодипина.

Для более эффективного контроля состояния порой приходится варьировать величину утренней и вечерней доз препаратов.

Ежегодные сезонные эпизоды депрессии позволяют заблаговременно начать антидепрессанты и подавить проявления депрессии в течение 6–9-месячного курса лечения.

## **Прогнозирование**

Развитие медицинского прогнозирования позволяет выделить сходные группы пациентов с низким и высоким риском неблагоприятных событий [34]. В первом случае часто бывает достаточно амбулаторного наблюдения, а в последнем — нужна активная медикаментозная и даже инвазивная терапия.

Широкое распространение в алгоритмах клинических решений получили шкалы — прогностические инструменты значительно упрощенные и адаптированные для медицинской практики. В практике кардиолога широко используются шкалы HeartScore, PCE, GRACE, SYNTAX, RCRI, EuroSCORE, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и другие. Эти инструменты работают независимо от опыта, квалификации и интуитивных способностей врача.

Многочисленные шкалы, построенные по разным лекалам, постоянно обновляющиеся и конкурирующие друг с другом, в будущем должны быть заменены компьютерными системами, которые на основании данных тестов позволят автоматически строить оптимальные динамические модели прогноза для имеющих и будущих заболеваний данного человека.

## **Заключение**

Индивидуальный подход в лечении пациентов обладает существенными преимуществами перед традиционным популяционным, однако сложен для реализации в существующей системе здравоохранения с оценкой качества медицинской помощи, ориентированной на соответствие назначенного обследования и лечения с указанным в нормативных документах, а не эффект терапии.

В коммерческой медицине есть больше времени для принятия решений, возможность создания мультидисциплинарных команд, однако основная направленность на получение прибыли часто нивелирует имеющиеся преимущества.

Одним из перспективных путей реализации индивидуализированного лечения может быть развитие цифровой медицины с формированием электрон-

ной базы данных о состоянии здоровья пациента и программным подбором диагностических и лечебных решений, которые помогают врачу в наиболее эффективном и безопасном лечении данного пациента. Решение такой задачи облегчается наличием облачных технологий, возможностью централизованной обработки данных в высокопроизводительном вычислительном центре, широким использованием мобильных электронных устройств врачами и пациентами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Personalized Medicine Coalition. The Personalized Medicine Report. 2017. 62 p.
2. Belialov F. Has personalized medicine the future?. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;73–74. (Беялов Ф.И. Есть ли будущее у персонифицированной медицины? *Клиническая медицина*. 2014;6:73–4.)
3. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Comparison of Five Major Guidelines for Statin Use in Primary Prevention in a Contemporary General Population. *Ann Intern Med*. 2018;168:85–92.
4. ACCF 2012 health policy statement on patient-centered care in cardiovascular medicine: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Quality Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2125-43.
5. Kirchhof P, Sipido KR, Cowie MR et al. The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2014;35:3250-3257.
6. Person-Centered Care: A Definition and Essential Elements. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(1):15-8.
7. Hood L, Heath JR, Phelps ME, et al. Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. *Science*. 2004;306(5696):640-3.
8. Flores M, Glusman G, Brogaard K, Price ND, Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Personalized medicine*. 2013;10(6):565-576.
9. Mills KT, Obst KM, Shen W, et al. Comparative effectiveness of implementation strategies for blood pressure control in hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med*. 2018.
10. Fors A, Swedberg K, Ulin K, Wolf A, Ekman I. 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(Supplement C):42–7.

11. Levine D, Landon BE, Linder J. Trends in patient-perceived shared decision making among adults in the United States, 2002-2014. *Ann Fam Med*. 2017;15(6):552–556.
12. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352: 225–37.
13. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103–6.
14. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine* 2010;362(17):1575–85.
15. Kalkman DN, Brouwer TF, Vehmeijer JT, et al. J Curve in Patients Randomly Assigned to Different Systolic Blood Pressure Targets. *Circulation*. 2017;136(23):2220.
16. Magriço R, Bigotte Vieira M, Viegas Dias C, Leitão L, Neves JS. BP Reduction, Kidney Function Decline, and Cardiovascular Events in Patients without CKD. *CJASN*. 2018;13(1):73–80.
17. Rhee SY. Hypoglycemia and Dementia. *Endocrinology and Metabolism*. 2017;32(2):195–9.
18. Lim AY, Park TK, Cho SW, et al. Clinical implications of low-dose aspirin on vasospastic angina patients without significant coronary artery stenosis; a propensity score-matched analysis. *International Journal of Cardiology*. 2016;221:161–6.
19. Sandoval Y, Jaffe A. Type 2 Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;14:1846-1860.
20. Belialov F. Treatment of diseases in comorbidity. 11<sup>th</sup> ed. M: GEOTAR-media, 2019. 512 p. (Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. 10-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 512 с.)
21. Belialov F. Psychosomatics. 8<sup>th</sup> ed. M: GEOTAR-media, 2019. 360 p. (Белялов Ф.И. Психосоматика. 8-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 360 с.)



22. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10115):31–40.
23. Krintus M, Kozinski M, Boudry P, et al. Defining normality in a European multinational cohort: Critical factors influencing the 99th percentile upper reference limit for high sensitivity cardiac troponin I. *Int J Card*. 2015;187:256–63.
24. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1441–8.
25. Jose PO, Frank AH, Kapphahn KI, et al. Cardiovascular Disease Mortality in Asian Americans. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(23):2486–94.
26. Goto S, Zhu J, Liu L et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation from East Asia. *American heart journal* 2014;168:303-309.
27. Liu T, Hui J, Hou Y, et al. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Low-Intensity Warfarin Therapy for East Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Card*. 2017;120(9):1562–7.
28. Choi K-N, Jin H-Y, Shin H-C, et al. Comparison of the Antiplatelet Effects of Once and Twice Daily Low-Dose Ticagrelor and Clopidogrel After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Card*. 2017;120(2):201–6.
29. Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ* 2014;348:f7412.
30. Schwartz BG, Qualls C, Kloner RA, Laskey WK. Relation of Total and Cardiovascular Death Rates to Climate System, Temperature, Barometric Pressure, and Respiratory Infection. *American Journal of Cardiology*. 2015;116:1290–7.
31. Hensel M, Stuhr 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.

32. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, et al. Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1053–8.
33. Chorin E, Hu D, Antzelevitch C, et al. Ranolazine for congenital long-QT syndrome type III: experimental and long-term clinical data. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e004370.
34. Belialov F. Prognosis and scores in medicine. 3<sup>rd</sup> edition. M: MEDpress-inform, 2020. 248 p. (Белялов Ф.И. Прогнозирование и шкалы в медицине. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2020. 248 с.).