

Место блокаторов рецепторов ангиотензина в антигипертензивной терапии

А.И. Мартынов, И.В. Урлаева, Е.В. Акатова, О.П. Николин

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Резюме

Артериальная гипертензия занимает основное место среди сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся основной причиной смерти и нетрудоспособности. На сегодняшний день основной группой препаратов для лечения артериальной гипертензии остаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). По данным многочисленных исследований, блокаторы рецепторов ангиотензина II по своей эффективности равны ИАПФ, однако они имеют лучший профиль переносимости и обеспечивают более высокую приверженность терапии. Одним из высокоэффективных, хорошо изученных препаратов со значительной доказательной базой является ирбесартан.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренин-ангиотензиновая система, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ирбесартан.

Place of angiotensin receptor blockers in antihypertensive therapy

AI.Martynov, IV.Urlaeva, EV.Akatova, OP.Nikolin

Summary

The arterial hypertension takes the basic place among the cardiovascular diseases which are a principal cause of death and invalidity. For today the basic group for treatment of an arterial hypertension remain angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi). However, according to numerous researches, angiotensin II receptor inhibitors by the efficiency are equal with ACEi, but have the best profile of shipping and provide higher adherence to therapy. One of highly effective, well studied, with considerable demonstrative base of preparations irbesartan.

Key words: arterial hypertension, renin-angiotensin system, angiotensin II receptor inhibitors, irbesartan.

Сведения об авторах

Мартынов Анатолий Иванович – акад. РАМН, д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Урлаева Инна Владимировна – аспирант каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Акатова Евгения Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Николин Олеся Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Несмотря на усилия ученых, врачей и органов управления здравоохранением, артериальная гипертензия (АГ) в Российской Федерации остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения страны имеют повышенный уровень артериального давления – АД), а также тем, что АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта. Распространенность АГ среди населения в 2013 г. составила около 40%. При этом антигипертензивные препараты (АГП) принимают 70% больных АГ, из них эффективно лечатся 27%, а контролируют АД на целевом уровне 23% пациентов.

В настоящее время согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов для лечения АГ используют 5 основных классов АГП: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина 1-го типа (АТ₁-рецепторы) – БРА, антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (β-АБ), диуретики. В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться α-АБ, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина.

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются:

- наличие у больного факторов риска;
- поражение органов-мишеней (ПОМ);
- ассоциированные клинические состояния, поражение почек, метаболический синдром (МС), сахарный диабет (СД);
- сопутствующие заболевания, при которых необходимо назначение или ограничение применения АГП разных классов;
- предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты разных классов;
- вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам;
- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

При выборе АГП необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации. Стоимость препарата не должна быть основным решающим фактором. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований доказано, что ни один из основных классов АГП не имеет существенного преимущества как в плане снижения АД, так и с точки зрения эффективности снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Уменьшение риска сердечно-сосудистых заболеваний и ССО на фоне антигипертензивной терапии больше зависит от величины, на которую снижается АД, нежели от используемого класса АГП. В каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия разных классов АГП, обнаруженные при проведении рандомизированных исследований. Но очень часто даже представители одного класса имеют особые свойства, которые делают их назначение более обоснованным. Выбор того или иного АГП, особенно на старте лечения, должен основываться на результатах больших клинических исследований, в которых доказаны высокая эффективность и безопасность применения именно этого препарата у пациентов в подобной клинической ситуации.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является одной из ключевых систем организма, отвечающих за функционирование сердца и сосудов. Увеличение активности РАС играет ключевую роль в развитии и прогрессировании большинства сердечно-сосудистых заболеваний: атеросклероза, АГ, хронической сердечной недостаточности. В действии ангиотензина II (АТ II) на сосуды различают 2 механизма: прессорный и депрессорный. Первый опосредуется влиянием АТ II на АТ₁-рецепторы и приводит к вазоконстрикции, задержке натрия и жидкости, увеличению симпатической активности, снижению тонуса блуждающего нерва, клеточной пролиферации и положительному инотропному эффекту. Депрессорное действие АТ II реализуется через стимуляцию АТ₂-рецепторов, что приводит к вазодилатации, особенно выраженной в сосудах головного мозга и почек, натрийуретическому действию,

антипролиферативному эффекту, активации кининогена, высвобождению оксида азота и простагландина I₂. В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов БРА лежат один прямой механизм и два косвенных. Первый связан с ослаблением эффектов АТ II в условиях селективной блокады АТ₁-рецепторов. Второй обусловлен реактивной гиперактивацией РАС в условиях блокады АТ₁-рецепторов и дополнительной стимуляцией АТ₂-рецепторов. На антигипертензивную эффективность БРА не оказывают влияние активность РАС, пол и возраст пациента. У БРА нет ускользания антигипертензивного эффекта, так как их действие не зависит от пути образования АТ II. Относительно этой группы препаратов доказано положительное влияние на состояние органов-мишеней и снижение риска развития всех ССО. Помимо того, для них характерна наиболее высокая приверженность пациентов лечению. За последние годы показания к применению БРА существенно расширились. К ранее имевшимся (диабетическая нефропатия, протеинурия/микроальбуминурия – МАУ, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка, мерцательная аритмия пароксизмальная, кашель при приеме ИАПФ и т.д.) добавились такие позиции, как ишемическая болезнь сердца, недиабетическая нефропатия, дисфункция левого желудочка, пожилой возраст пациента.

БРА относят к препаратам 1-й линии в лечении пациентов с АГ наряду с диуретиками, β-АБ, ИАПФ и АК. Это обусловлено тем, что были доказаны их эффективность в плане снижения АД, а также способность предотвращать или замедлять ПОМ и снижать риск неблагоприятных исходов, в том числе смертельных.

Согласно рекомендациям так же, как и ИАПФ, БРА являются препаратами выбора для лечения АГ у пациентов молодого возраста, у которых обычно активность РАС повышена [1, 2]. Особое значение в этом случае придают возможностям данной группы препаратов предупреждать или замедлять ПОМ. Блокаторы РАС являются препаратами выбора при лечении пациентов с СД. Они имеют выраженные органопротективные свойства: уменьшают степень МАУ при диабетической и недиабетической нефропатии, обладают выраженным эффектом по предотвращению гипертрофии левого желудочка и способности увеличивать вероятность удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии.

Во многих исследованиях было показано, что БРА столь же эффективно в соответствующих дозировках снижают АД, как и основные группы АГП. Так, например, были проведены рандомизированные сравнительные исследования для ирбесартана (Апровель®) в дозах 150 или 300 мг и эналаприла в дозах 20 и 40 мг, амлодипина в дозе 5 мг и ателолола в дозах 50–100 мг. Снижение АД при приеме Апровеля и других препаратов было сопоставимым (рис. 1) [3–5].

Известно, что степень снижения АД зависит от дозы препарата. Сравнительное изучение показывает, что использование, например, ирбесартана приводит к более выраженному снижению АД, чем применение лозартана или валсартана [6, 7]. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 567 пациентов с легкой и умеренной АГ, было показано, что эффект ирбесартана в дозе 150 мг аналогичен эффекту лозартана в дозе 100 мг, а в дозе 300 мг существенно превышает его эффект (рис. 2).

Также в рандомизированном исследовании, включившем 426 пациентов с легкой и умеренной АГ, через 8 нед терапии ирбесартан более выраженно снижал АД, чем валсартан. Причем это было подтверждено пациентами по данным самоконтроля АД, офисного измерения АД на приеме у врача и при суточном мониторингировании АД (СМАД); рис. 3. Так, наибольшие различия были получены в утренние часы, что может быть связано с большей продолжительностью действия ирбесартана. Это представляет огромный интерес, так как многие неблагоприятные

сердечно-сосудистые события (инсульты и ИМ) происходят именно в ранние утренние часы.

Приверженность пациентов терапии играет огромную роль в лечении АГ. Действие ирбесартана продолжается в течение 24 ч, что, несомненно, повышает комплаенс. В Италии было проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (215 пациентов), в котором показано, что назначение Апровеля в дозе 75 мг 2 раза в сутки или однократно в дозе 150 мг приводит к одинаково выраженному снижению АД [8] (рис. 4). При этом Апровель® ни при однократном, ни при двукратном приеме не нарушает нормальный суточный профиль АД и, имея достаточно большое соотношение остаточного эффекта к максимальному, обеспечивает равномерное снижение АД в течение суток.

БРА можно комбинировать практически с любыми другими АГП, при этом для двухкомпонентной схемы лечения рациональной считается комбинация с диуретиками или АК. На сегодняшний день существуют готовые лекарственные формы БРА с диуретиком гидрохлоротиазидом (ЛХТ). Комбинация такого типа является рациональной, поскольку эффективность лечения достигается за счет использования разных механизмов действия и воз-

Рис. 1. Рандомизированные двойные слепые исследования антигипертензивной эффективности ирбесартана в сравнении с амлодипином, эналаприлом и ателололом при легкой и умеренной АГ.

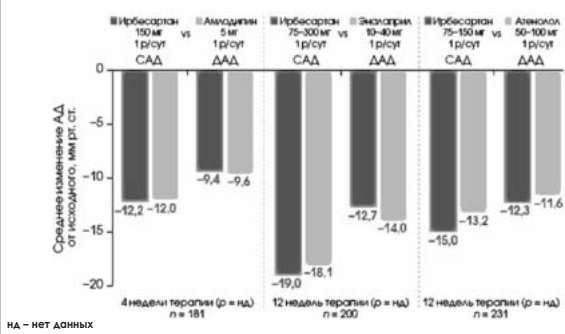


Рис. 2. Сравнение антигипертензивной эффективности ирбесартана и лозартана при легкой и умеренной АГ [7].

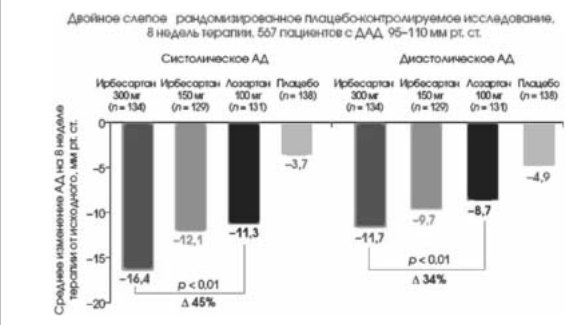


Рис. 3. Сравнение антигипертензивной эффективности ирбесартана и валсартана у пациентов с легкой и умеренной АГ по данным самоконтроля АД, офисного контроля и СМАД [6].

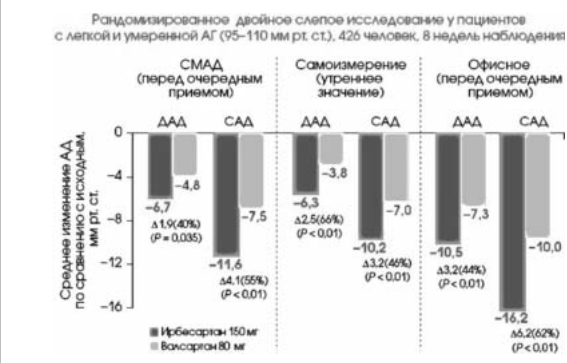


Рис. 4. Влияние ирбесартана на среднесуточное АД в зависимости от дозы и кратности приема.

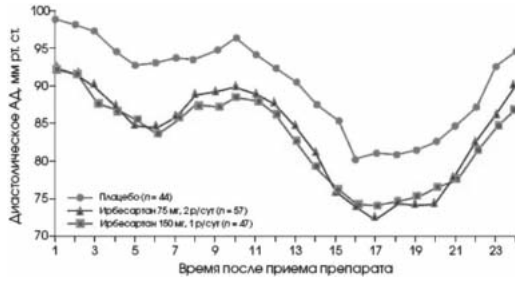


Рис. 5. RAPIHD: сопоставление влияния разных типов терапии на снижение АД при умеренной АГ.

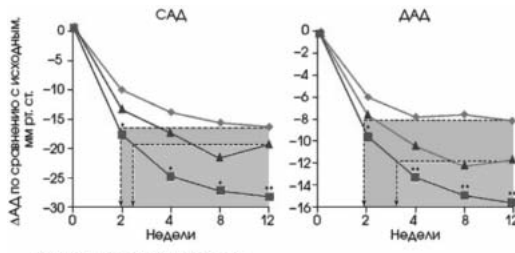


Рис. 6. RAPIHD: частота достижения целевых значений АД (менее 140/90 мм рт. ст.) при разных типах терапии у пациентов с умеренной АГ.

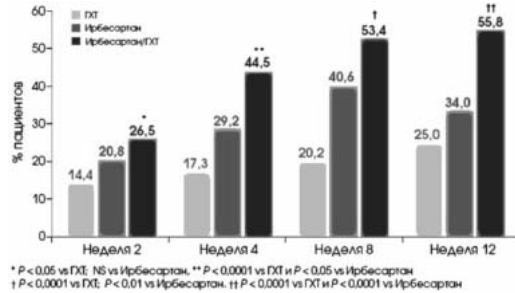


Рис. 7. Влияние ирбесартана, амлодипина и плацебо на неблагоприятные почечные исходы у пациентов с диабетической нефропатией (IDNT).

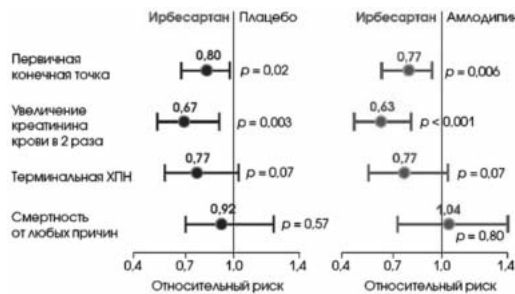
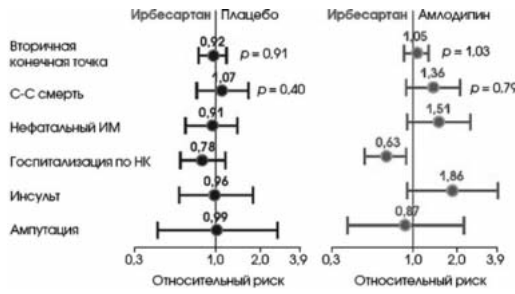


Рис. 8. Влияние ирбесартана, амлодипина и плацебо на неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с диабетической нефропатией (IDNT).



действия на разные звенья патогенеза заболевания, при этом уменьшается частота побочных эффектов за счет возможности снижения доз каждого из компонентов либо за счет компенсации нежелательных эффектов одного из компонентов другим. Усиление гипотензивного действия при воздействии блокаторов РАС и диуретиков может быть обусловлено тем, что создаются условия для проявления наиболее выраженного действия двух компонентов и устраняется эффект контррегуляторных механизмов: диуретики существенно снижают уровень натрия, стимулируют выработку ренина, что приводит к более выраженному антигипертензивному действию БРА, которое максимально проявляется при высоком уровне ренина. Снижение частоты побочных эффектов обусловлено тем, что БРА, уменьшая выработку альдостерона, уменьшают выведение калия из организма, препятствуя тем самым гипокалиемическому действию диуретиков.

В проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании RAPIHD [9] у пациентов с умеренной АГ комбинированная терапия ирбесартаном и ГХТ позволяла снижать АД более выраженно, чем монотерапия каждым из компонентов (рис. 5). Причем различия выявлялись достаточно рано – через 2–4 нед после начала терапии. При комбинированной терапии на 25–30% больше пациентов достигали целевых значений АД (рис. 6).

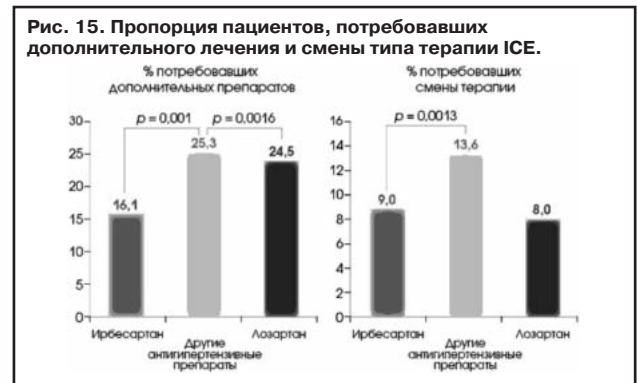
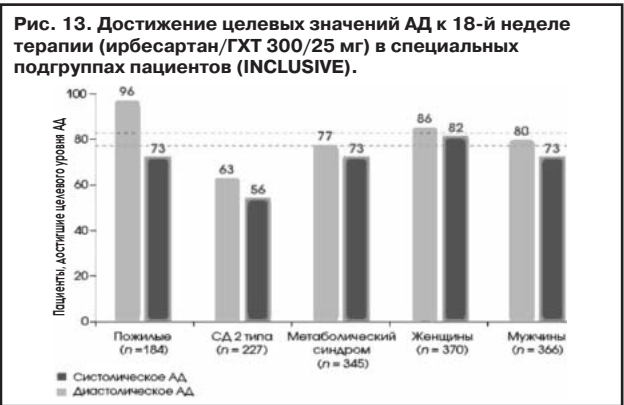
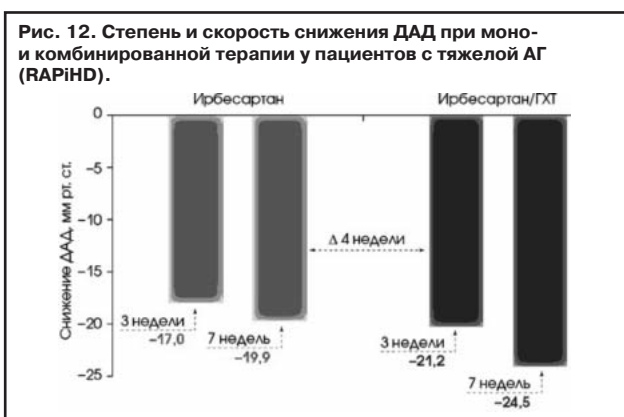
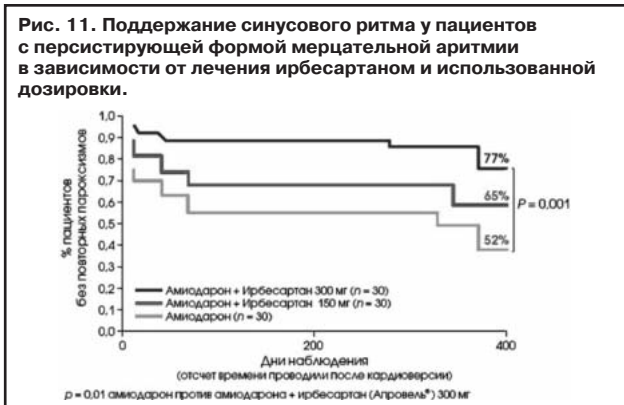
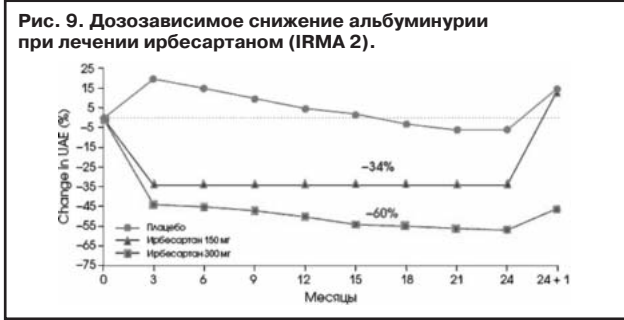
Ирбесартан также положительно зарекомендовал себя при назначении пациентам с АГ и далеко зашедшими стадиями поражения почек. В программу PRIME входили 2 исследования – Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA 2) [10] и Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) [11]. Второе исследование было посвящено как раз пациентам с далеко зашедшей диабетической нефропатией. В этом исследовании было показано, что по сравнению с плацебо и с лечением амлодипином применение Апровеля приводило к достоверному замедлению наступления неблагоприятных исходов, таких как увеличение креатинина сыворотки, терминальная стадия почечной недостаточности, смерть (рис. 7).

Следует отметить, что лечение Апровелем у этих пациентов не снижало риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако по сравнению с применением амлодипина достоверно снижало частоту госпитализации по поводу сердечной недостаточности (рис. 8).

Также в исследовании IRMA 2 [10] показано, что при применении Апровеля степень снижения МАУ выражена больше при суточной дозе 300 мг (достоверное снижение риска развития протеинурии), чем при дозе 150 мг (рис. 9), так же как и число пациентов, у которых нормализуется выделение белка с мочой (рис. 10). В то же время при суточной дозе Апровеля 300 мг существенно меньше число пациентов, у которых происходит прогрессирование заболевания и появление МАУ (см. рис. 10).

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия, которая приводит к госпитализации и инвалидности, является независимым фактором риска сердечной недостаточности, системных тромбоэмболий, ишемического инсульта. Было показано, что ирбесартан способен предотвращать первый и последующие эпизоды ФП, в том числе у пациентов, принимающих амиодарон [12] (рис. 11).

Антиаритмический эффект отмечен также у пациентов с сердечной недостаточностью и пароксизмами ФП. Результаты крупного исследования ирбесартана были оглашены на Европейском конгрессе кардиологов 2009 г. в Барселоне. ACTIVE-I – часть большой исследовательской программы по изучению ФП, в которой принимали участие более 9 тыс. пациентов. Исследование плацебо-контролируемое, комбинированная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых событий, развитие инсульта, ИМ. При анализе не было различий в группах ирбесартана и плацебо (5,4% в каждой группе). Однако были найдены достоверные преимущества ирбесартана по сни-



жению частоты госпитализаций вследствие сердечной недостаточности. Также отмечено значительное достоверное снижение продолжительности госпитализации из-за кардиоваскулярных причин в группе ирбесартана. Таким образом, был сделан вывод, что применение ирбесартана при ФП снижает риск развития сердечной недостаточности, а также позитивно влияет на ее течение. Существует несколько предположений, по каким механизмам может осуществляться положительное действие сартанов при пароксизмальной форме мерцательной аритмии:

- эффекты, связанные с положительным влиянием на гемодинамику (снижение растяжения предсердий и последующей их дилатации, снижение конечно-диастолического давления в желудочках);
- предотвращение структурного ремоделирования с уменьшением процессов апоптоза и фиброза предсердий;
- предотвращение электрического ремоделирования (прямое действие на ионные потоки в предсердиях, изменение симпатического тонуса).

Известно, что при так называемой тяжелой АГ ирбесартан (Апровель®) снижает АД в той же степени, что и ИАПФ эналаприл [13]. Однако пациентам с систолическим АД (САД) > 160 мм рт. ст. чаще всего целесообразно с самого начала терапии или вскоре после ее начала использовать комбинацию АГП.

В уже упомянутом исследовании RAPiHD у пациентов с тяжелой АГ (диастолическое АД – ДАД > 110 мм рт. ст.) комбинированная терапия (Ирбесартан/ГХТ) позволила достигнуть целевых значений АД почти у вдвое большего числа пациентов [9]. Причем у этих пациентов комбинированная терапия приводила к выраженному снижению АД в более короткие сроки (рис. 12). Это может быть важным с точки зрения прогноза, так как известно, что в исследовании VALUE у лиц, достигавших снижения АД в более ранние сроки, исходы были лучше [14].

Следует сказать, что комбинированная терапия КоАпровелем (комбинация ирбесартан/ГХТ) позволяет у значительного числа пациентов достигать целевых значений АД. Исследование INCLUSIVE – многоцентровое проспективное открытое, показало, что использование готовой комбинированной формы 1005 пациентов с ранее не контролируемой АГ позволяет значительно снизить АД и достичь его целевых значений у 77 и 83% па-

циентов по САД и ДАД [15]. Следует обратить внимание на то, что обычно лишь 40% достигают целевых значений САД из тех, кто достиг целевых значений ДАД (исследования PAMELA) [16].

Анализ данных исследований INCLUSIVE позволяет сделать заключение, что использование готовой лекарственной формы КоАпровель® способствует достижению целевого значения АД у больных разных групп, терапия пожилых возраста, лица с МС и СД (рис. 13).

Следует подчеркнуть, что частота нежелательных явлений при приеме БРА невелика [16], что и обеспечивает отчасти более высокую приверженность пациентов лечению. Известно, что больший процент пациентов остается на лечении, если его начинают с назначения именно этой группы препаратов. В многоцентровом ретроспективном исследовании Irbesartan Compliance Evaluation (ICE), которое проводилось в разных странах Европы (Германия, Франция и Великобритания), проанализировали частоту удержания пациентов с впервые диагностированной АГ на начальной монотерапии в течение 1 года [17]. Были проанализированы данные 2416 пациентов. С учетом демографических показателей и тяжести заболевания было выявлено, что самый большой процент пациентов остается на первоначально назначенной терапии сартанами и на Апровеле достоверно ($p < 0,001$) чаще, чем на других сартанах (кандесартан, эпросартан, лозартан и валсартан), – практически 2/3 пациентов (рис. 14).

Важно, что среди тех, кто принимал Апровель, достоверно меньшее число пациентов (почти на 40%) потребовали дополнительного назначения других АПТ, меньшая часть пациентов нуждалась в смене терапии (рис. 15) и прекращали лечение (14,2% vs 22,9% из тех, кому назначили лозартан; $p = 0,01$) [17]. Это может соответствующим образом отражаться и на стоимости, и на эффективности лечения.

В завершение хотелось бы отметить: в настоящее время можно говорить о том, что БРА равны по своей эффективности ИАПФ, однако они имеют лучший профиль переносимости и обеспечивают более высокую приверженность терапии среди пациентов с АГ. Таким образом, именно эта группа препаратов будет иметь преимущества у пациентов с непереносимостью ИАПФ и при низкой приверженности лечению. По данным многочисленных исследований, частота назначения ИАПФ для лечения пациентов с АГ колеблется в пределах 60–80%. Понимая важность снижения активности РАС в лечении пациентов с АГ, по сути, остальные пациенты должны получать БРА. В действительности частота назначения данной группы препаратов в европейских странах достигает 20–25%, в России – всего 1–3%. Это свидетельствует о том, что многие пациенты с АГ не получают важной патогенетически обоснованной

терапии, которая позволяет затормозить как прогрессивное ПОМ, так и появление осложнений.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (6). Прил. 2.
2. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007; 25: 1105–87.
3. Neutel J et al. Comparison of Monotherapy with Irbesartan 150 mg or Amlodipine 5 mg for Treatment of Mild-to-Moderate Hypertension. *J RAAS* 2005; 6: 84–9.
4. Mimran A et al. A randomised, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 203–8.
5. Stumpe KO et al. Comparison of the Angiotensin II Receptor Antagonist Irbesartan With Atenolol for Treatment of Hypertension. *Blood Press* 1998; 7: 31–7.
6. Mancina G et al. An ambulatory blood pressure monitoring study of the comparative antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. *Blood Press Monit* 2002; 7: 135–42.
7. Kassler-Taub K et al. Comparative Efficacy of Two Angiotensin II Receptor Antagonist, Irbesartan and Losartan, in Mild-to-Moderate Hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 445–53.
8. Fogari R et al. 24-Hour blood pressure control by once-daily administration of irbesartan assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1997; 15: 1511–8.
9. Neutel JM et al. Irbesartan/HCTZ combination therapy as initial treatment for severe hypertension to achieve rapid BP control. *J Hypertens* 2006; 24: S284.
10. Parving HH, Lebnert H, Brochner-Mortensen J et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–8.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
12. Madrid AH, Marin LM, Cervantes CE et al. Prevention of recurrences in patients with lone atrial fibrillation. The dose-dependent effect of angiotensin II receptor blockers. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5 (3): 114–20.
13. Larochelle P et al. for the Irbesartan Multicenter Investigators. Effects and tolerability of irbesartan vs enalapril in patients with severe hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1613–5.
14. Julius S et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
15. Neutel JM, Saunders E, Bakris GL et al. INCLUSIVE Investigators. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7 (10): 578–86.
16. Kobar M et al. Matrix study of irbesartan with hydrochlorothiazide in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 797–805.
17. Hasford J et al. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 569–75.

— * —

Уважаемые читатели!

В статье «Первые результаты международного клинического исследования ГЕМЕРА: два терапевтических режима для эффективного лечения пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени» (авторы: И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк), опубликованной в журнале «Системные гипертензии» №3, 2012 г., была допущена ошибка.

В предложении: «Исследование проводилось в 8 городах РФ, в 11 клинических центрах, которые возглавляли проф. М.В. Архипов (Екатеринбург), проф. Ю.И. Гринштейн (Красноярск), проф. С.Я. Ерегин (Ярославль), проф. Ю.А. Карпов (Москва), проф. О.Д. Остроумова (Москва), проф. С.В. Недогода (Волгоград), проф. А.В. Панов (Санкт-Петербург), проф. Т.В. Тюрина (Санкт-Петербург), проф. С.В. Шлык (Ростов-на-Дону), проф. С.С. Якушин (Рязань)», – вместо проф. А.В. Панова (Санкт-Петербург) должен быть указан д-р мед. наук Ю.В. Свиричев (Санкт-Петербург).