

Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS)

Оганов Р. Г.¹, Кухарчук В. В.², Арутюнов Г. П.³, Галявич А. С.⁴, Гуревич В. С.⁵, Дупляков Д. В.⁶, Карпов Ю. А.², Кобалава Ж. Д.⁷, Константинов В. О.⁸, Марцевич С. Ю.¹, Панов А. В.⁹, Сергиенко И. В.², Скибицкий В. В.¹⁰, Смоленская О. Г.¹¹, Сусеков А. В.², Тюрин В. П.¹³, Шалаев С. В.¹², Манешина О. А.¹⁴, Бригида О. В.¹⁴ (от имени исследователей DYSIS*)

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России, Москва; ²Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, Москва; ³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, МУЗ Городская клиническая больница № 4, Москва; ⁴Казанский государственный медицинский университет, Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань; ⁵Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; ⁶Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ⁷Российский университет дружбы народов, Москва; ⁸Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; ⁹Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург; ¹⁰Кубанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, Краснодар; ¹¹Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург; ¹²Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра Российской академии медицинских наук, Тюмень; ¹³Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва; ¹⁴МСД Фармасьютикалс, Россия

Высокая частота остаточных нарушений липидного спектра у пациентов, принимающих статины в рамках первичной и специализированной медицинской помощи, делает необходимыми изучение причин и разработку рекомендаций по оптимизации дальнейшего лечения. В настоящее время количество исследований, посвященных достижению целевого уровня липидов, в Российской Федерации не достаточно, что обуславливает актуальность проблемы и необходимость ее дальнейшего изучения.

Дизайн исследования. Кросс-секционное, эпидемиологическое исследование, оценивающее распространенность стойкой дислипидемии у пациентов, получающих статины, и анализирующее прогностические факторы достижения целевых уровней липидного профиля.

Материал и методы. Проведен анализ липидного профиля у 1586 амбулаторных пациентов с различной степенью кардиоваскулярного риска, получающих статины с учетом характера назначенной гиполипидемической терапии и доз гиполипидемических препаратов. Для классификации риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а также расчета целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), и нормальных уровней триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) использовались рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC 2007), ESC и Европейского общества атеросклероза (EAS 2011).

Результаты. Анализ по критериям рекомендаций ESC 2007 показал, что целевой уровень ХС ЛНП (< 2,5 ммоль/л для пациентов высокого риска) не был достигнут у 53,5% пациентов. Этот показатель мог быть повышен изолированно или в сочетании со снижением уровня ХС ЛВП и/или повышением уровня ТГ. Низкий уровень ХС ЛВП наблюдался у 32,3% пациентов, а повышение уровня ТГ – в 55,6% случаев. Прогностическим фактором достижения целевого уровня ХС ЛНП служил прием более высоких доз статинов (Отношение шансов: 0,44). Одновременно анализ степени достижения целевого уровня ХС ЛНП по критериям рекомендаций ESC/EAS 2011 выявил, что степень достижения ХС ЛНП у пациентов очень высокого риска составила 12,2% (целевой уровень ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л), у пациентов высокого риска – 30,3% (целевой уровень ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л), у пациентов умеренного риска – 53,4% (целевой уровень ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л).

Заключение. У более половины пациентов, лечившихся статинами, не удается достичь целевого уровня ХС ЛНП. Наименьшая степень достижения целевого уровня характерна для пациентов очень высокого и высокого риска ССО. Степень достижения целевого уровня ХС ЛНП была выше у пациентов с умеренным риском и на фоне приема более высоких доз статинов. Результаты исследования позволяют предположить, что коррекция сохраняющихся

©Коллектив авторов, 2012

Оганов Р. Г., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России, 101990, Россия, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3. E-mail: oganov@gnicrsm.ru Кухарчук В. В., ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития России, 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а. E-mail: v_kukharch@mail.ru

* Национальные координаторы исследования – акад. РАМН Оганов Р. Г., чл.-корр. РАМН Кухарчук В. В. Общества: Европейское общество кардиологов, Европейская Ассоциация по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации, Всероссийское научное Общество кардиологов, Национальное Общество по изучению атеросклероза.

нарушений липидного профиля у пациентов, получающих статины, может проводиться как за счет повышения доз этих препаратов, так и за счет использования стратегии комбинированной гиполипидемической терапии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, кросс-секционное исследование, исследование DYSIS-Russia, дислипиде-

мия, холестерин липопротеинов высокой плотности, ингибиторы гидроксиметилглутарил-CoA-редуктазы, холестерин липопротеинов низкой плотности, риск, триглицериды.

Поступила 27/07–2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11 (4): 70–78

Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study)

Oganov R. G.¹, Kukharchuk V. V.², Arutyunov G. P.³, Galyavich A. S.⁴, Gurevich V. S.⁵, Duplyakov D. V.⁶, Karpov Yu. A.², Kobalava Zh. D.⁷, Konstantinov V. O.⁸, Martsevich S. Yu.¹, Panov A. V.⁹, Sergienko I. V.², Skibitskiy V. V.¹⁰, Smolenskaya O. G.¹¹, Susekov A. V.², Tyurin V. P.¹³, Shalaev S. V.¹², Maneshina O. A.¹⁴, Brigida O. V.¹⁴ (on behalf of the DYSIS Study Group)

¹ State Research Centre for Preventive Medicine, Moscow; ² Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Moscow; ³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, City Clinical Hospital No. 4, Moscow; ⁴ Kazan State Medical University, Inter-regional Clinical and Diagnostic Centre, Kazan; ⁵ Centre of Atherosclerosis and Dyslipidemia, I. I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy, St. Petersburg; ⁶ Samara Region Cardiology Dispanser, Samara; ⁷ Russian University of People's Friendship, Moscow; ⁸ I. I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy, St. Petersburg; ⁹ V. A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, St. Petersburg; ¹⁰ Kuban State Medical University, Hospital Therapy Department, Krasnodar; ¹¹ Ural State Medical Academy, Yekaterinburg; ¹² Tumen Branch, South Ural Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Tumen; ¹³ N. I. Pirogov National Centre of Medicine and Surgery, Moscow; ¹⁴ MSD Pharmaceuticals, Moscow

The high prevalence of persistent dyslipidemia in primary and specialised care patients treated with statins justifies the need to identify its reasons and develop the recommendations on the treatment optimization. At present, Russian studies focusing on the achievement of target lipid levels remain scarce, which emphasizes the importance of the problem and its further investigation.

Aim. Cross-sectional epidemiological study which assessed the prevalence of persistent dyslipidemia in statin-treated patients and analysed the predictors of the achievement of target lipid levels.

Material and methods. The lipid profile parameters were analysed in 1586 statin-treated out-patients with varied levels of cardiovascular risk, taking into account the type of lipid-lowering therapy and its doses. The assessment of the cardiovascular event (CVE) risk and the definition of target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL–CH), as well as normal levels of triglycerides (TG) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL–CH), was based on the clinical recommendations by the European Society of Cardiology (ESC 2007) and by the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society (ESC/EAS 2011).

Results. The analysis based on the ESC 2007 recommendations has demonstrated that the target levels of LDL–CH (<2,5 mmol/l for high-risk patients) were not achieved in 53,5% of the participants. The elevation of LDL–CH levels could be isolated or combined with the HDL–CH decrease

and/or the TG increase. Low levels of HDL–CH were observed in 32,3% of the patients, while high TG levels were registered in 55,6% of the participants. The achievement of target LDL–CH levels was predicted by the higher-dose statin therapy (odds ratio 0,44). The analysis based on the ESC/EAS 2011 recommendations has shown that the prevalence of target LDL–CH levels was 12,2% in very high-risk patients (<1,8 mmol/l), 30,3% in high-risk patients (<2,5 mmol/l), and 53,4% in moderate-risk patients (<3,0 mmol/l).

Conclusion. Over a half of the statin-treated patients failed to achieve target levels of LDL–CH. The lowest prevalence of target LDL–CH levels was observed in very high-risk and high-risk patients. The predictors of target LDL–CH level achievement included moderate cardiovascular risk and higher-dose statin therapy. The obtained results suggest that the correction of persistent dyslipidemia in statin-treated patients could be achieved via increasing the statin dose and combining lipid-lowering medications.

Key words: cardiovascular disease, cross-sectional study, DYSIS-Russia study, dyslipidemia, high-density lipoprotein cholesterol, hydroxyl-methylglutaryl CoA reductase inhibitors, low-density lipoprotein cholesterol, risk, triglycerides.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 70–78

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина смерти населения Европы [1] и России. С ними связаны высокая степень инвалидизации и огромные материальные затраты [2]. Учитывая рост распространенности ожирения и высокий уровень заболеваемости сахарным диабетом (СД), актуальность проблемы в будущем будет лишь возрастать [3, 4].

Применение статинов стало серьезным прорывом в области лечения дислипидемии (ДЛП); снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на 1 ммоль/л позволяет снизить риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) на 19%, общую смертность (ОС) – на 12% [5, 6]. У пациентов с риском развития сердечно-сосудистых событий (ССС) статины относятся к препаратам первого ряда, при этом считается, что наибольшую пользу от их приема получают пациенты с высоким и очень высоким риском [7, 8]. Несмотря на снижение риска,

статины не предотвращают развитие значительного числа клинических катастроф [9–11]. Это может быть связано как с тем, что, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию, у многих пациентов сохраняется повышение уровня общего ХС (ОХС) и ХС ЛНП, так и с другими факторами риска (ФР): низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и высокий уровень триглицеридов (ТГ), неконтролируемые артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), курение [11, 12]. Все больше исследований указывают на недостаточную частоту назначений и низкую приверженность гиполипидемической терапии [7, 8]. В исследовании EUROASPIRE III (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events II) с участием 2273 больных ИБС, у 42,7% пациентов, получающих лечение, уровень ОХС составлял $\geq 4,5$ ммоль/л [13]. Другие данные указывают на то, что не менее чем у 2/3 пациентов, принимающих гиполипидемические средства,

сохраняется нарушение хотя бы одного показателя липидного обмена [14–16].

Все эти данные свидетельствуют о наличии серьезной терапевтической проблемы, связанной с недостаточной эффективностью лечения нарушений липидного обмена и требуют ее дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования – оценить распространенность и типы сохраняющихся нарушений липидного спектра у пациентов, принимающих статины, при различной степени риска в рамках первичной и специализированной медицинской помощи.

Материал и методы

Исследование DYSIS-RUSSIA (Dyslipidemia International Study) – часть крупного, эпидемиологического, многоцентрового, кросс-секционного исследования, в котором приняли участие страны Европы, Канада, страны Ближнего Востока и Африки. В российской части исследования был изучен липидный профиль 1586 амбулаторных пациентов, получавших статины.

В DYSIS-RUSSIA принял участие 161 доктор из 8 городов Российской Федерации (РФ): Москва, Санкт-Петербург, Казань, Краснодар, Тюмень, Екатеринбург, Самара, Сургут (рисунок 1). Исследование проводилось под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Национального общества по изучению проблем атеросклероза (НОА). Национальными координаторами исследования выступили акад. РАМН Р.Г. Оганов и член-корр. РАМН В.В. Кухарчук.

Критерии включения в исследование:

- продолжительность терапии статинами к моменту визита ≥ 3 мес.;
- возраст > 45 лет;
- наличие, по крайней мере, одного показателя липидограммы крови натощак (полученной на фоне терапии статинами, при условии, что длительность приема статинов к моменту проведения анализа крови составляла не менее 3 мес.).

Критериями исключения считали участие в каком-либо ином клиническом исследовании.

Сбор материала. Все данные были получены как во время клинического осмотра на визите, так и из медицинских карт пациентов, которые приходили на прием к врачу-исследователю за период с июля 2011 г по октябрь 2011 г.

Результаты заносили в индивидуальные регистрационные карты (ИРК) и в единую электронную базу данных. Статистическая обработка исследования и анализ результатов проводили специалисты Хайдельбергского Университета, Германия.

В ИРК были зафиксированы показатели липидного обмена согласно последнему анализу крови за период предшествующих 6 мес. Анализировались показатели ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ. Также врач-исследователь отмечал в ИРК целевые показатели ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ, которых следует достигать у конкретного пациента, независимо от того, были они достигнуты или нет. Для классификации риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), определения нормальных значений ТГ, ХС ЛВП и целевого уровня ХС ЛНП использовались рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) [8]. К пациентам с высоким риском были отнесены больные ССЗ, СД и, при отсутствии этих заболеваний, с уровнем риска по шкале SCORE (Systematic coronary risk evaluation) ESC $\geq 5\%$. К пациентам с низким

риском – без указанных выше заболеваний и уровнем риска по шкале SCORE $< 5\%$.

Учитывая тот факт, что в России исследование проводилось в 2011 г, в связи с выходом новых европейских рекомендаций по лечению ДЛП (ESC/EAS, 2011) [17], было принято решение о проведении дополнительного анализа, который позволил бы оценить степень достижения целевого уровня ХС ЛНП у пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска (ССР) по новым критериям: градация пациентов на очень высокий, высокий и умеренный риск, и целевые уровни достижения ХС ЛНП в зависимости от риска $< 1,8$ ммоль/л, $< 2,5$ ммоль/л и $< 3,0$ ммоль/л, соответственно. Пациенты были разделены на три группы: умеренного, высокого и очень высокого риска.

В ИРК собиралась информация по следующим параметрам: данные о наличии СД и/или ССЗ у пациента и членов его семьи; уровень глюкозы натощак; рост; вес; окружность талии (ОТ); артериальное давление (АД); анамнез курения; малоподвижный образ жизни и потребление алкоголя.

Информация, касающаяся гиполипидемической терапии, включала название и суточную дозу статинов, принимаемых в настоящее время и на момент последнего анализа липидов крови. Доза разных статинов была нормализована с помощью таблиц эквивалентности доз статинов (по данным из различных источников) [18, 19] в пересчете на шесть доз симвастатина: 5, 10, 20, 40, 80 и 160 мг/сут. В зависимости от потенциальной эффективности статина, каждой дозе статинов был присвоен балл от 1 (эквивалентно 5 мг/сут. симвастатина) до 6 (эквивалентно 160 мг/сут. симвастатина). Также в исследовании учитывалось применение других липидомодифицирующих средств.

Статистический анализ. Качественные переменные были представлены в виде абсолютных значений и процентов их частоты распространения. Для непрерывных переменных указывались средние значения со среднеквадратичными отклонениями или же медианы с 25-м и 75-м перцентилями. Для точной оценки распределения уровней ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ была использована непараметрическая оценка плотности распределения показателей липидограммы. Для определения независимых предикторов отличного от нормы уровня ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ был проведен множественный регрессионный анализ зависимости этих показателей от данных анамнеза, использованных статинов и специальности лечащего врача. Для определения показателей, связанных с зависимыми переменными, было использовано ступенчатое пошаговое исключение (альфа = 0,05). Все статистические сравнения были двухсторонними, статистически значимыми считались зависимости с $p < 0,05$, при проведении всех анализов использовалась система Statistical Analyzing System версии 9.1 (SAS Institute Inc, Кари, Северная Каролина). Пациенты, для которых данные по отдельным показателям отсутствовали, исключались из анализа.

Результаты

Пациенты и проводимое лечение. Из 1586 пациентов, включенных в исследование, 875 – мужчин, 711 – женщин. Средний возраст пациентов – $63,2 \pm 9,2$ года. $> 90\%$ пациентов принадлежали к группе высокого риска по развитию ССО, из них у 83,7% были сопутствующие ССЗ, у 62,8% – метаболический синдром (МС), у 24% – СД (таблица 1).

Наиболее часто используемыми статинами были симвастатин (32,6%), аторвастатин (51,2%) и розувастатин (15,5%);

Таблица 1

Характеристики пациентов, степени риска и параметры липидного обмена

Показатель	Все пациенты (n = 1586)	Мужчины (n = 875)	Женщины (n = 711)
Возраст (годы) [Среднее ± СО]*	63,2 ± 9,2	61,2 ± 8,9	65,6 ± 9,1
Европеоидная раса (%)	99,7 (1582/1586)	99,8 (873/875)	99,7 (709/711)
Наследственный анамнез раннего развития коронарной патологии (%)	35,8 (568/1586)	36,5 (319/875)	35,0 (249/711)
Курят в настоящее время (%)	17,9 (284/1586)	27,7 (242/875)	5,9 (42/711)
АГ (%)	91,6 (1453/1586)	89,9 (787/875)	93,7 (666/711)
САД (мм рт.ст.) [Среднее ± СО]†	134,4 ± 16,8	133,3 ± 16,6	135,8 ± 17,0
ДАД (мм рт.ст.) [Среднее ± СО]‡	82,1 ± 9,9	82,0 ± 9,9	82,3 ± 10,0
ОТ (см) [Среднее ± СО]§	97,5 ± 13,0	99,6 ± 12,0	95,0 ± 13,7
ИМТ (кг/м ²) [Среднее ± СО]	29,4 ± 4,6	28,8 ± 3,9	30,1 ± 5,1
ИМТ ≥ 30 кг/м ² (%)	39,5 (627/1586)	35,3 (309/875)	44,7 (318/711)
МС (критерии IDF)	62,8 (851/1355)	56,0 (431/769)	71,7 (420/586)
Риск ССО согласно ESC 2007			
Высокий риск (ССЗ, СД или риск по шкале SCORE ≥ 5%) (%)	90,9 (1441/1586)	96,9 (848/875)	83,4 (593/711)
ССЗ (%)	83,7 (1327/1586)	90,5 (792/875)	75,2 (535/711)
СД (%)	24,0 (381/1586)	22,2 (194/875)	26,3 (187/711)
Риск по шкале SCORE ≥ 5% (%) без ССЗ и СД	3,9 (62/1586)	4,3 (38/875)	3,4 (24/711)
Риск по шкале SCORE < 5% (%) без ССЗ и СД	9,1 (145/1586)	3,1 (27/875)	16,6 (118/711)
ХС ЛНП (ммоль/л) [Среднее ± СО]	2,9 ± 1,0	2,7 ± 0,9	3,1 ± 1,2
ХС ЛВП (ммоль/л) [Среднее ± СО]#	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,4
ОХС (ммоль/л) [Среднее ± СО]**	5,0 ± 1,3	4,8 ± 1,3	5,2 ± 1,3
ТГ (ммоль/л) [Медиана (Межквартильный диапазон)]††	1,5 (1,0–2,0)	1,5 (1,1–2,0)	1,4 (1,0–2,0)

Примечание: * Доступны данные 1586 пациентов; † Доступны данные 1586 пациентов; ‡ Доступны данные 1586 пациентов; § Доступны данные 1586 пациентов; || Доступны данные 1115 пациентов; # Доступны данные 1053 пациентов; ** Доступны данные 1580 пациентов; †† Доступны данные 1360 пациентов. СО – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

Показатели липидного спектра (критерии рекомендаций ESC 2007) при различной степени риска ССО

	Все пациенты n = 1586	Высокий риск* n = 1441	ССЗ n = 1327	Диабет без ССЗ n = 52	Риск по шкале SCORE ≥ 5% n = 62	Риск по шкале SCORE < 5% n = 145
Недостижение целевого уровня ОХС [%]†	55,6	56,2	55,0	65,4	74,2	49,7
Недостижение целевого уровня ХС ЛНП [%]‡	53,5	54,4	53,1	54,5	78,7	46,2
Низкий уровень ХС ЛВП (< 1,0 [мужчины]/1,2 [женщины]) ммоль/л [%]§	32,3	34,0	34,4	32,5	28,2	17,7
Повышенный уровень ТГ (> 1,7 ммоль/л) [%]**	39,6	40,0	39,7	56,9	30,9	35,2

Примечание: *Высокий риск = ССЗ, СД и/или риск по шкале SCORE ≥ 5%. † ОХС ≥ 5 ммоль/л у пациентов с риском по шкале SCORE < 5%, и ОХС ≥ 4,5 ммоль/л у пациентов с риском по шкале SCORE ≥ 5%, СД и/или ССЗ; доступны сведения о 1580 пациентах. ‡ ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л у пациентов с риском по шкале SCORE < 5%, и ХС ЛНП ≥ 2,5 ммоль/л у пациентов с риском по шкале SCORE ≥ 5%, СД и/или ССЗ; доступны сведения 1115 пациентов. § Доступны данные 1053 пациентов. ** Доступны данные 1360 пациентов.

примечательно, что только 6,4% пациентов получали наряду со статинами другие липид-модифицирующие препараты. Низкие дозы статинов (1–3 балла потенциальной активности дозы статина) принимали (48,5%), средние и высокие (баллы 4–6 потенциальной активности статина) – 51,5%; наиболее часто использовались дозы, эквивалентные 40 мг симвастатина (рисунок 2).

Показатели липидного обмена и риск ССЗ. Целевые уровни ХС ЛНП и ОХС не были достигнуты более чем у половины всех пациентов – 53,5% и 55,6%, соответственно (таблица 2). Пониженный уровень ХС ЛВП < 1,0 (мужчины)/1,2 (женщины) ммоль/л и повышенный уровень ТГ > 1,7 ммоль/л были отмечены у 32,3% и 39,6% пациентов, соответственно. В группе низкого риска (баллы по шкале SCORE < 5, ESC 2007) процент пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛНП, был ниже (46,2%), чем в группе высокого риска (54,4%), при этом анализы проводили отдельно у пациентов с СД

и ССЗ. Большая частота понижения ХС ЛВП отмечалась у пациентов из группы высокого риска в сравнении с группой низкого риска – 34% и 17,7%, соответственно.

Повышение содержания ХС ЛНП, как критерия включения пациентов в исследование, было наиболее часто встречающимся нарушением липидного профиля у пациентов как низкого, так и высокого риска с полным анализом липидного профиля; оно наблюдалось как изолированно – 23,9% и 24,2% случаев, соответственно, или в сочетании с повышением уровня ТГ – 11,9% и 12,5%, соответственно, или понижением уровня ХС ЛВП – 3,7% и 5,7%, соответственно. У части пациентов отмечалась комбинированное нарушение всех показателей: ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ, как в группе низкого, так и в группе высокого риска ССО – 6,4% и 10,2%, соответственно (рисунок 3).

Повышение уровня ТГ с большей частотой сочеталось с нарушением показателя ХС ЛНП, а понижение уровня ХС

ЛВП сочеталось с повышением уровня ТГ, ХС ЛНП или обоих показателей. Распределение изолированных и комбинированных отклонений липидного профиля в группах пациентов низкого и высокого риска ССЗ имело сходную тенденцию.

По результатам дополнительного анализа с определением степени достижения ХС ЛНП по критериям рекомендаций ESC/EAS 2011 г [17] пациенты были разделены на три категории: очень высокого, высокого и умеренного риска развития ССС. Было выявлено, что 88% пациентов относились к категории очень высокого риска (n=1396); среднее значение ХС ЛНП в этой группе больных составило 2,7 ммоль/л, а степень достижения целевого уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л – всего 12,2%. К категории высокого риска были отнесены 2,9% пациентов; среднее значение ХС ЛНП в этой группе составило 2,9 ммоль/л, а достижение целевого уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л – 30,3%. 6,7% пациентов относились к категории умеренного ССР, среднее значение ХС ЛНП на фоне терапии статинами в этой группе было 2,9 ммоль/л, а степень достижения целевого уровня ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л – 53,4% (рисунки 4, 5).

Оценка распределения плотности показателей липидов плазмы крови показала, что по сравнению с пациентами из группы низкого риска, у пациентов из группы высокого риска наблюдалось смещение показателей плотности распределения ХС ЛНП и ОХС в направлении более низких значений. Также, хоть и в меньшей степени, это касалось и показателя ХС ЛВП у женщин. Распределение по содержанию ТГ имело тенденцию к смещению в сторону более высокого уровня у пациентов невысокого риска (рисунок 6).

Прогностические факторы ДЛП. Такие показатели как увеличение ОТ >102 (мужчины)/>88 (женщины) см, СД достоверно ассоциировались с более низким уровнем ХС ЛВП и повышением уровня ТГ как изолированно, так и в комбинации (таблица 3), в то же время для ХС ЛНП подобной закономерности выявлено не было. Курение, наличие в анамнезе ИБС положительно, а величина АД отрицательно, ассоциировались с меньшим нарушением ХС ЛВП, в то время как употребление алкоголя, а также наличие в анамнезе сердечной недостаточности (СН) явилось положительным независимым предиктором повышения ТГ. Использование более высоких доз статинов (эквивалентных 80 мг/сут. симвастатина) в сравнении с низкими дозами статинов (эквивалентных 10 мг/сут. симвастатина) было единственным наиболее сильным прогностическим фактором достижения целевого уровня ХС ЛНП; отношение шансов (ОШ): 0,44. Лечение у специалиста узкого профиля не ассоциировалось в этом исследовании с более высокой эффективностью терапии пациентов по степени достижения целевого уровня ХС ЛНП. Женский пол, наличие в анамнезе заболевания периферических артерий, повышение АД позитивно ассоциировались с недостижением целевого уровня ХС ЛНП, а наличие наследственного анамнеза раннего развития коронарной патологии явилось предиктором достижения целевого уровня на фоне терапии статинами.

Вероятность сохранения комбинированных нарушений всех трех показателей липидного спектра: недостижение целевого уровня ХС ЛНП, повышение ТГ и низкий ХС ЛВП, на фоне терапии статинами было достоверно выше у пациентов с СД (ОШ: 1,6, p=0,04), с увеличением ОТ (ОШ: 1,6, p=0,04), больных с хронической СН (ОШ: 1,6, p=0,04) и недостижением целевых уровней АД у больных АГ (ОШ: 0,6, p=0,02) (таблица 3).



Рис. 1 География центров РФ, принимавших участие в исследовании.

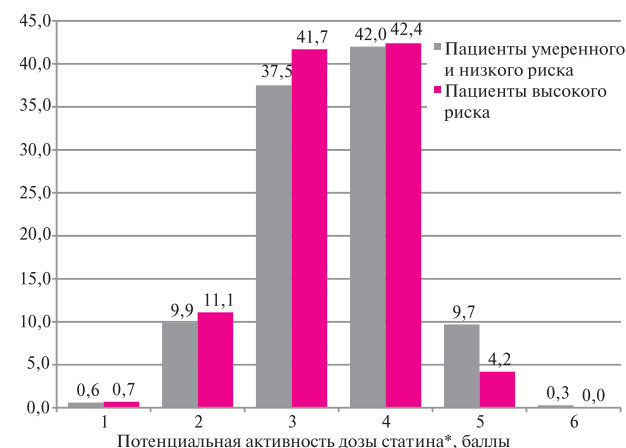


Рис. 2 Частота назначения высоких и низких доз статинов при различной степени ССР.

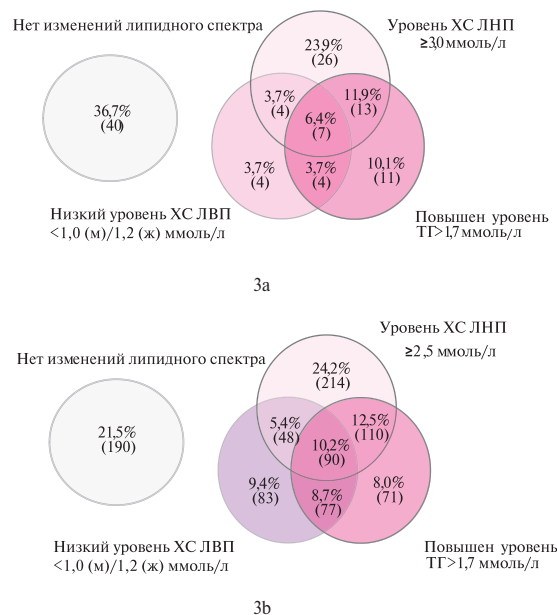


Рис. 3. Изолированное или комбинированное нарушение показателей липидного спектра у пациентов на фоне терапии статинами у пациентов группы низкого риска (SCORE < 5%) (3а) и у пациентов высокого риска (ССЗ, СД или оценка по шкале SCORE ≥ 5%) (3б).

Обсуждение

В наблюдательном, кросс-секционном исследовании DYSIS-RUSSIA были проанализированы результаты изучения показателей липидограммы у 1586 пациентов в РФ, которые получали лечение статинами. В исследовании принимали участие врачи-исследователи из первичного звена

Таблица 3

Независимые прогностические факторы отклонения от нормы уровня ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ в модели многопараметрической логистической регрессии

	Уровень ХС ЛНП не соответствует целевым значениям ($\geq 2,5/3$ ммоль/л)		Низкий уровень ХС ЛВП (< 1,0 (м)/1,2 (ж) ммоль/л)		Повышенный уровень ТГ (> 1,7 ммоль/л)		Уровень ХС ЛНП не соответствует целевым значениям, низкий уровень ХС ЛВП и повышенный уровень ТГ	
	ОШ (95% ДИ)	Значение р	ОШ (95% ДИ)	Значение р	ОШ (95% ДИ)	Значение р	ОШ (95% ДИ)	Значение р
Возраст ≥ 70 лет	Нд	Нд	0,62 (0,44–0,86)	0,0040	0,59 (0,45–0,78)	0,0001	Нд	Нд
Женский пол	1,45 (1,14–1,86)	0,0028	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Наследственный анамнез раннего развития коронарной патологии (%)	0,73 (0,57–0,94)	0,0163	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Курение в настоящее время	Нд	Нд	1,44 (1,03–2,01)	0,0339	Нд	Нд	Нд	Нд
Малоподвижный образ жизни	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Потребление алкоголя > 2 единиц в неделю	Нд	Нд	Нд	Нд	1,82 (1,35–2,46)	<0,0001	Нд	Нд
ИМТ ≥ 30 кг/м ² (ожирение)	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
ОТ > 102 см (м)/> 88 см (ж)	Нд	Нд	1,66 (1,26–2,18)	0,0003	1,81 (1,43–2,28)	<0,0001	1,61 (1,03–2,51)	0,0363
АГ	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
СД	Нд	Нд	1,66 (1,23–2,25)	0,0009	2,08 (1,61–2,69)	<0,0001	1,60 (1,01–2,53)	0,0442
ИБС	Нд	Нд	1,81 (1,31–2,50)	0,0004	Нд	Нд	Нд	Нд
Цереброваскулярная патология	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
СН	Нд	Нд	Нд	Нд	1,28 (1,01–1,61)	0,0382	1,57 (1,02–2,41)	0,0388
Заболевание периферических артерий	1,63 (1,02–2,61)	0,0405	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. (САД/ДАД)	1,79 (1,39–2,30)	<0,0001	0,73 (0,56–0,97)	0,0290	Нд	Нд	0,59 (0,37–0,93)	0,0239
Прием статинов в дозе эквивалентной 20–40 по сравнению с 10 мг/сут. симвастатина	0,56 (0,38–0,84)	0,0043	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Прием статинов в дозе эквивалентной ≥ 80 по сравнению с 10 мг/сут. симвастатина	0,44 (0,24–0,81)	0,0081	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Прием Эзетимиба	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Специалист (Кард/Эндо/Диаб/Тер/Др)	1,66 (1,04–2,65)	0,0332	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд

Примечание: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, Нд – недостоверно.

здравоохранения и из специализированных стационаров. Это исследование было запланировано и первоначально проведено в странах Европы и в Канаде после выхода в 2007г Руководства ESC [8] и в 2006г – Канадского Руководства по профилактике ССЗ [20]. В связи с чем, протокол исследования был составлен на основании критериев этих рекомендаций. Учитывая тот факт, что в России исследование проводилось в 2011г, а в июне 2011г анонсированы рекомендации по лечению пациентов с ДЛП ESC/EAS, был проведен дополнительный анализ, выходящий за рамки первичного протокола. Дополнительный анализ позволил оценить степень достижения целевого уровня ХС ЛНП в зависимости от ССР по новым, более жестким критериям ХС ЛНП.

Распространенность нарушений липидного обмена и частота назначения статинов изучались в целом ряде других кросс-секционных, эпидемиологических исследований [13, 21–28].

Как правило, исследования охватывали популяцию одной страны и использовали различные методы и системы сбора данных, а также ограничивались специфическими когортами пациентов, фокусировались на отдельных

параметрах липидного обмена или же включали разных пациентов, принимающих различные гиполипидемические препараты.

Результаты исследования DYSIS-RUSSIA подтвердили ранее опубликованные данные о том, что $\sim 3/4$ пациентов, получающих статины, имеют резидуальный (остаточный) риск, несмотря на проводимое лечение. Было показано, что и сегодня существует большой разрыв между рекомендациями профессиональных обществ по диагностике и лечению ДЛП у больных ИБС и повседневной клинической практикой.

ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ. Неблагоприятным фактом являются результаты исследования, показавшие, что даже при использовании критериев целевых уровней ХС ЛНП 2007 г (< 2,5 ммоль/л для пациентов высокого риска) ХС ЛНП оставался повышенным более чем у половины пациентов, получавших статины. Вызывает обеспокоенность, что у части пациентов увеличение уровня ХС ЛНП сопровождалось снижением ХС ЛВП и/или повышением содержания ТГ [28–31].

Несмотря на то, что низкий уровень ХС ЛВП был выявлен у 32,3% в виде изолированного нарушения

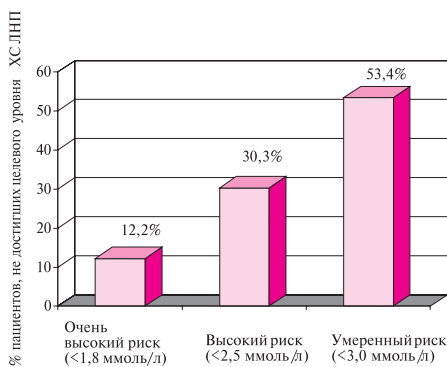


Рис. 4. Пациенты, достигшие целевого уровня ХС ЛНП на фоне терапии статинами.

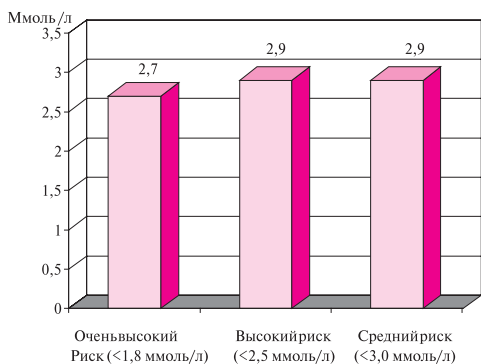


Рис. 5. Средний уровень ХС ЛНП в зависимости от степени ССР.

и в сочетании с повышением ТГ, специфическую терапию, направленную на повышение ХС ЛВП, получали только 2 больных (продолженный препарат никотиновой кислоты).

Таким образом, пациенты с очень высокой степенью ССР составили наибольшую часть обследованных, в то же время в этой группе отмечалась очень низкая частота достижения целевых уровней ХС ЛНП – лишь у каждого десятого.

Гиполипидемические средства. Настоящее исследование позволило получить ценную информацию о применяемых дозах статинов. За период 2000–2003 гг дозы статинов, которые назначали в клинической практике, варьировали незначительно – по описанной ранее шкале балльной оценки потенциальной эффективности статинов они описываются 2–3 баллами, что соответствует 10–20 мг/сут. симвастатина [29, 30].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о формирующейся тенденции к назначению более высоких доз статинов, прежде всего, в целях вторичной профилактики. В исследовании DYSIS-RUSSIA большинство пациентов получали дозы статинов, потенциальная эффективность которых соответствовала 3–4 баллам (20–40 мг/сут. симвастатина). Подавляющее большинство пациентов, включенных в исследование, относились к категории больных с высоким ССР (90,9%), 76,2% пациентов имели ИБС, 24% – СД.

Мультивариантный анализ свидетельствует о том, что использование более высоких доз статинов (как в составе монотерапии, так и в комбинации с другими гиполипидемическими средствами) является достоверным предиктором достижения целевого уровня ХС ЛНП. Низкая частота (5,2%) назначения комбинированной гиполипидемической терапии не позволила оценить вклад этого показателя в возможность достижения целевого уровня ХС ЛНП. Эти результаты наводят на мысль

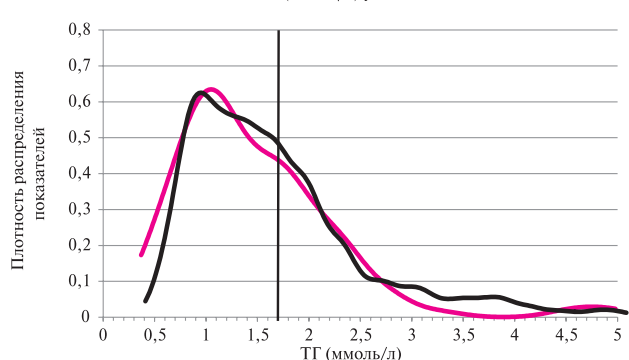
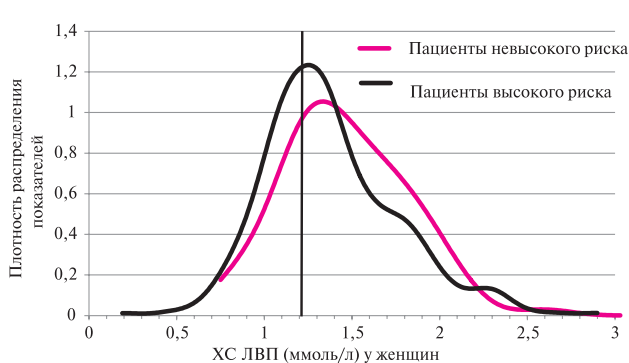
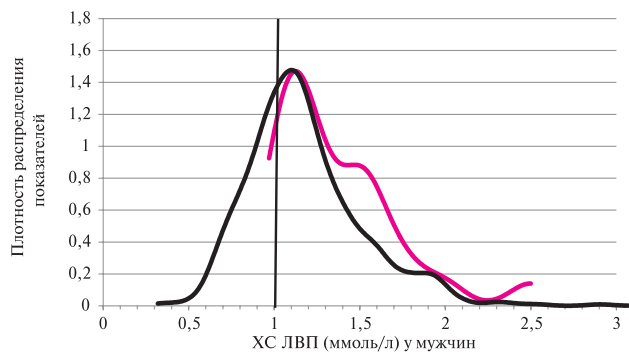
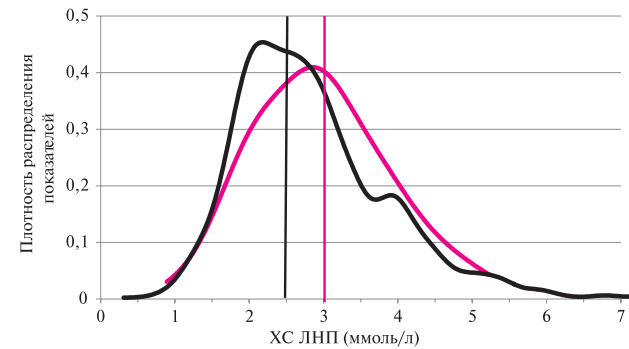
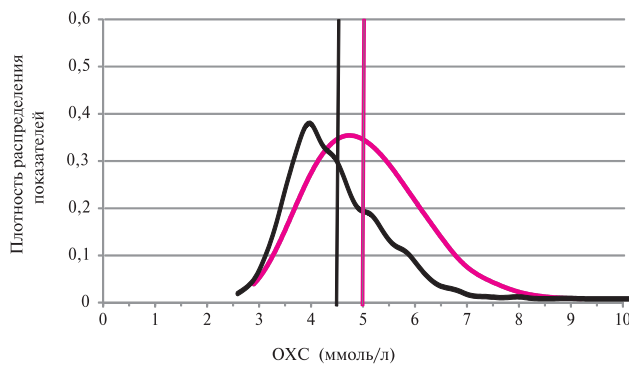


Рис. 6. Кривые плотности распределения показателей липидного профиля.

о необходимости применения в клинической практике как более высоких доз статинов, прежде всего у пациентов с очень высоким ССР, так и реализацию многоцелевых стратегий влияния на показатели липидного обмена с использованием возможностей комбинированной гиполлипидемической терапии (статины + эзетимиб), обеспечивая дополнительное снижение ХС ЛНП на 20–25% [32].

Уровни липидов и ССР. Несмотря на лечение статинами, у ~ ¼ пациентов, включенных в исследование, сохранялись нарушения показателей липидограммы, которые могли быть как изолированными (изменения одного показателя липидов при нормализации остальных), так и комбинированными. Приблизительно у половины пациентов был повышен уровень ХС ЛНП, либо как единственное отклонение в липидном профиле, либо в комбинации с понижением уровня ХС ЛВП и/или повышением ТГ.

Увеличение ОТ, а также наличие СД являлись факторами, ассоциирующимися с более низким уровнем ХС ЛВП и повышением ТГ. Эта тенденция очевидна, учитывая патогенез МС и высокую частоту коморбидных заболеваний у пациентов, включенных в исследование: 91,6% пациентов страдали АГ, 24% – СД, 76,2% пациентов имели в анамнезе ИБС, 46,3% – ХСН. МС был диагностирован у 63% пациентов (по критерию IDF – Международной Федерации Диабета).

Ограничения

DYSIS-RUSSIA было кросс-секционным (одномоментным), наблюдательным исследованием, следовательно, оценка ССР проводилась на основе текущих или ретроспективных данных. Кроме того, показатели липидов были взяты из медицинских карт пациентов (результаты документированного анализа крови). Важным является тот факт, что, согласно протоколу исследования, не проводилось централизованного сбора образцов крови и анализа уровня липидов в единой лаборатории. Также в исследовании не учитывались такие аспекты образа жизни, как особенности питания и генетическая предрасположенность к ССЗ (хотя семейный анамнез анализировали). И последнее: включение пациентов осуществлялось врачами, желающими участвовать в исследовании, поэтому, возможно, они проявляли к ДЛП больший интерес. Из этого следует, что полученное в исследовании число пациентов, достигших целевых значений липидного профиля, могло несколько превышать их процент в популяции в целом.

Заключение

Различные нарушения уровней липидов крови оставались у большинства пациентов, принимавших статины. 91% всех участников исследования относился к группе высокого ССР, 76,2% пациентов имели в анамнезе ИБС. Вместе с тем, проведенный дополнительный анализ по критериям рекомендаций по лечению ДЛП ESC/EAS 2011 выявил серьезное расхождение между клиническими рекомендациями и реальной клинической практикой. Пациенты, относящиеся к категории очень высокого риска, т.е. уже имеющие ССЗ или его эквиваленты, достигают целевого уровня ХС ЛНП в крайней низкой проценте случаев.

Большой процент пациентов высокого и очень высокого риска (> 90%), включенных в исследование, позволяет судить, прежде всего, о недостаточной эффективности лечения именно этих больных, получающих статины с целью профилактики ССО.

Это способствует актуализации вопроса о необходимости использования более высоких доз статинов и более

широкого применения комбинированной стратегии лечения ДЛП в реальной клинической практике в РФ.

Благодарности

Научный комитет хотел бы поблагодарить спонсора исследования компанию Merck & Co, а также всех врачей, принявших участие в исследовании:

Москва: Алексеева И.А., Алихашкина Т.В., Артамошина Н.Е., Ашуркова Е.А., Байрамукова М.Х., Байчоров И.Х., Балахонова В.Н., Баринов В.В., Батаева Н.В., Безлюдова Е.В., Белокопытова И.С., Буза В.В., Булкина О.С., Бутяева О.В., Былова Н.А., Васильченко И.И., Воронина В.П., Галанинский П.В., Горнякова Н.Б., Дзидзария М.И., Дикарева Т.В., Дмитрова Т.Б., Доценко Ю.В., Дроздова Л.Ю., Ерофеева С.Б., Жучкова К.А., Загребельный А.В., Залем И.А., Зубарева М.Ю., Иванова О.В., Иткин Д.А., Калинин Г.В., Каминная В.И., Колмакова Т.Е., Комаров А.Л., Кропова О.Е., Кузнецова Н.А., Лагута П.С., Лерман О.В., Либов И.А., Лобанкова Л.А., Лобжанидзе Т.В., Лопата Н.С., Лопухова В.В., Лузгин Н.Ю., Магкоева З.Г., Мальшева А.М., Маркова М.А., Мефодьева В.Ф., Моисеева Ю.Н., Мяло И.В., Нозадзе Д.Н., Нуралиев Э.Ю., Олейникова Н.В., Павлова Н.Б., Павлова Ю.Ю., Пигарева Ю.А., Пиддэ О.В., Пятова О.Б., Рожкова Т.А., Руда М.М., Русс И.С., Савенков М.П., Санкова А.В., Семёнова А.Е., Сивкова Е.Б., Силантьева Л.Б., Скорик Е.Е., Смирнова М.К., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В., Талицкий К.А., Тигай Ж.Г., Толпыгина С.Н., Уварова Т.М., Федоткина Ю.А., Фомичева О.А., Хелия Т.Г., Шавгулидзе К.Б., Шишкова В.Н., Шубина А.Т.

Санкт-Петербург: Алугишвили М.З., Барабанова Н.Г., Белехов Г.А., Беликов А.В., Бисерова И.Н., Гелиг Е.А., Гурина И.П., Жукова Е.В., Захарова Ю.В., Калишевич Н.Б., Карпушина И.А., Кон В.Е., Корженевская К.В., Леонов О.С., Литвинова Е.В., Лоховинина Н.Л., Маленковская Д.Г., Маслова Ю.В., Морозова Н.Н., Нерус А.Ю., Нильк Р.Я., Павлова Я.Р., Платонова И.А., Серебренническая М.П., Строкина Т.Ю., Темиров А.А., Тян Н.А., Щербанова Д.В., Уразгильдеева С.А., Усова Е.А.

Краснодар: Александрова В.Н., Богус С.К., Иванчура Г.С., Климант Е.В., Лебедь О.А., Степанова М.И., Фендрикова А.В., Чашина О.И., Щербак М.Ф., Юрина Н.В.

Самара: Вожаева З.И., Глухова В.Л., Головина Г.А., Горбачева О.В., Кузьмин В.П., Новикова О.Ю., Поляева Л.В., Портнова Е.В., Соснова Ю.Г., Федорова Г.А.

Казань: Гимадеева Р.И., Грачева Е.В., Иванова А.П., Латыпова Л.Ф., Музалевский И.И., Саегтараева В.Е., Севодина Р.К., Сергеева А.С., Сингатуллина Ф.З., Терентьева А.Е.

Екатеринбург: Антонова И.А., Беляцкая И.А., Каргина О.В., Киселева Е.П., Клейнер С.Л., Мартемьянова Е.Г., Силакова В.Н., Силкина Н.Н., Соколовская Г.И., Токмакова И.В.

Тюмень: Белкин И.Л., Гончаревич М.Ф., Горюшина О.В., Досочкина В.М., Кулакова Л.Ю., Левченко Н.А., Рассказова Л.И., Усаченко Н.Н.

Сургут: Вашкинская Т.П., Глинских Е.В., Гунзынов У.Д., Клочкова Г.В., Павлова Е.А., Рудницкая И.П., Сандуева Ц., Ставер Н.Л., Старовойтова Е.А.

Научный комитет также благодарит д-ра Штефана Шнайдепа из Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Гейдельберг, Германия, выполнившего статистический анализ полученных данных.

Финансирование

Финансирование исследования осуществлялось за счет гранта компании Merck & Co, Inc, Уайтхаус, Нью-Джерси, США.

Конфликт интересов

Ольга Манешина и Ольга Бригида являются сотрудниками компании Merck & Co, Inc. Все остальные авторы занимают должности, не имеющие отношения к спонсору.

Литература

1. World Health Report 2004. The changing history. Geneva: World Health Organization, 2004.
2. Ivanter VV, Ioseliani DG, Ksenofontov DG, Wasserman LV. The issues and perspectives of the development of high-technology service in cardiology in Russia. *Problemi prognozirovaniya*. Moscow 2009; 6: 70–86.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R and King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–53.
4. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898–918.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–25.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39. Erratum in: *Circulation* 2004; 110: 763.
8. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–414.
9. Shah PK, Kaul S, Nilsson J and Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation* 2001; 104: 2376–83.
10. Gotto Jr AM. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144 (Suppl): S33–42.
11. Barter PJ, Puranik R, Rye KA. New insights into the role of HDL as an anti-inflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2007; 9: 493–8.
12. McBride P. Triglycerides and risk for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10: 386–90.
13. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. (EUROASPIRE Study Group). Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929–40.
14. Van Ganse E, Laforest L, Burke T, et al. Mixed dyslipidemia among patients using lipid-lowering therapy in French general practice: an observational study. *Clin Ther* 2007; 29: 1671–81.
15. Phatak H, Wentworth C, Sazonov V, Burke T. Prevalence and predictors of lipid abnormalities in patients treated with statins in the UK general practice. *Atherosclerosis* 2009; 202: 225–33.
16. Suar rez C, Maiques A, Ambegaonkar BM, et al. Attainment of multiple recommended lipid levels following lipid modifying treatment in high-risk patients. PRIMULA Study, Spain. In: ISPOR 11th Ann Eur Congress, Athens, Greece, 8–11 Nov, 2008 (Abstr).
17. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force of the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Atherosclerosis (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
18. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipidlowering by statin drugs. *Am J Cardio* 1997; 80: 106–7.
19. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207–13.
20. McPherson R, Frolich J, Fodor G, Genest J Canadian Cardiovascular Society, Canadian Cardiovascular Society position statement—recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006; 22: 913–27. Erratum in: *Can J Cardiol* 2006; 22: 1077.
21. Luc G, Bard JM, Ferrière J, et al. Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease: The PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1155–61.
22. Bourgault C, Davignon J, Fodor G, et al. Statin therapy in Canadian patients with hypercholesterolemia: The Canadian Lipid Study – Observational (CALIPSO). *Can J Cardiol* 2005; 21: 1187–93.
23. Bruckert E, Baccara-Dinet M, Eschwege E. Low LDL-cholesterol is common in European Type 2 diabetic patients receiving treatment for dyslipidemia: data from a pan-European survey. *Diabet Med* 2007; 24: 388–91.
24. Assmann G, Benecke H, Neiss A, et al. Gap between guidelines and practice: attainment of treatment targets in patients with primary hypercholesterolemia starting statin therapy. Results of the 4E-Registry (Efficacy Calculation and Measurement of Cardiovascular and Cerebrovascular Events Including Physicians' Experience and Evaluation). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 776–83.
25. Goff Jr DC, Bertoni AG, Kramer H, et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation* 2006; 113: 647–56.
26. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Vascular Protection (VP) and Guidelines Oriented Approach to Lipid Lowering (GOALL) Registries Investigators. Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met. *Am J Med* 2006; 119: 676–83.
27. Grant RW, Meigs JB. Prevalence and treatment of low HDL cholesterol among primary care patients with type 2 diabetes: an unmet challenge for cardiovascular risk reduction. *Diabetes Care* 2007; 30: 479–84.
28. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, et al. Lipid Treatment Assessment Project 2 Investigators. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation* 2009; 120: 28–34.
29. Walley T, Folino-Gallo P, Stephens P, Van Ganse E. Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997–2003. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 543–51.
30. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation* 1992; 85: 37–45.
31. BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21–7.
32. Consensus Statement by the Expert Advisory Committee. Cardiovascular therapy and prevention 2012; 1: 85–8 Russian (Консенсус Совета Экспертов. Роль комбинированной гиполипидемической терапии (статин+эзетимиб) в лечении пациентов с дислипидемиями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 1: 85–8).