

Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (CEPHEUS)

Бойцов С. А.¹, Хомицкая Ю. В.² от имени группы исследователей CEPHEUS

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины; ²Медицинский отдел, компания АстраЗенека. Москва, Россия

Цель. Оценить долю больных, получающих гиполипидемическую медикаментозную терапию, у которых достигнуты целевые значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), определенные согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) /Четвертой объединенной европейской рабочей группы (4JETF).

Материал и методы. Исследование CEPHEUS – многоцентровое, одномоментное, наблюдательное исследование с участием пациентов из России, получающих гиполипидемическую терапию в течение не менее 3 мес. (без изменения дозы ≥ 6 нед.). Исследование началось 22.10.2010г. и завершилось 22.03.2011г. Сбор данных осуществлялся во время однократного визита.

Результаты. В исследование были включены 1 тыс. пациентов. В целом целевые уровни ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями ВНОК и 4JETF в рутинной клинической практике были достигнуты у 34,5% и 48,2% пациентов, соответственно. Пациенты, получавшие липидснижающую терапию в рамках

вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО), по сравнению с лицами, лечившимися с целью первичной профилактики, чаще достигали целевых уровней ХС ЛНП в соответствии с рекомендациям ВНОК – 27,0% и 38,2% ($p=0,001$; отношение рисков (ОР) 1,67; 95% доверительный интервал (ДИ) [1,22–2,28]) и 4JETF – 35,4% и 54,5% ($p<0,001$; ОР 2,19; 95% ДИ [1,63–2,95]).

Заключение. Целевых значений ХС ЛНП в России достигают <50% пациентов, получающих гиполипидемическую терапию. У пациентов, при лечении в рамках первичной профилактики, частота достижения целевых значений ниже.

Ключевые слова: холестерин, липопротеины низкой плотности, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика и контроль, дислипидемия, наблюдательные исследования.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 67-74
Поступила 31/07–2013

Принята к публикации 05/08–2013

Centralised Survey on the Undertreatment of the Hypercholesterolemia in Russia (CEPHEUS)

Boytsov S. A.¹, Khomitskaya Yu. V.² on behalf of the CEPHEUS study group

¹State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow; ²Medical Division, AstraZeneca. Moscow, Russia

Aim. To assess the percentage of the patients who receive lipid-lowering drug therapy and achieve target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH), in accordance with the recommendations by the Russian Cardiology Society (RCS) and the 4th Joint European Task Force (4JETF).

Material and methods. The CEPHEUS study is a multi-centre, cross-sectional observational study with the participation of Russian patients. The study participants received lipid-lowering therapy for at least 3 months (no dose modification for ≥ 6 weeks). The start-date and end-date of the study were Oct 22nd 2010 and Mar 22nd 2011, respectively. The cross-sectional data were collected during a single visit to the clinic.

Results. The study included 1000 Russian patients. Overall, target LDL-CH levels were achieved in 34,5% (RCS criteria) and 48,2% (4JETF criteria) of the patients who received lipid-lowering therapy in the routine

clinical practice. The patients who were treated for secondary prevention of cardiovascular events (CVE) achieved target levels of LDL-CH more often than the patients treated for primary prevention: 38,2% vs. 27,0%, respectively, by the RCS criteria (odds ratio (OR) 1,67; 95% confidence interval (CI) 1,22–2,28; $p=0,001$) and 54,5% vs. 35,4%, respectively, by the 4JETF criteria (OR 2,19; 95% CI 1,63–2,95; $p<0,001$).

Conclusion. Target levels of LDL-CH are achieved by <50% of the Russian patients who receive lipid-lowering treatment. This percentage is even lower in patients receiving lipid-lowering treatment for primary CVE prevention.

Key words: cholesterol, low-density lipoproteins, cardiovascular disease, prevention and control, dyslipidemia, observational studies.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 67-74

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (495) 623-86-36; факс: +7 (495) 621-01-22

e-mail: prof.boytsov@gmail.com

[Бойцов С.А.* – д. м.н., профессор, директор, Хомицкая Ю. В. – руководитель группы медицинских советников, кардиология, АстраЗенека].

Ежегодно в Европе от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает 4,3 млн человек, что составляет 48% в структуре общей смертности (ОС) [1]. В странах Восточной Европы, включая Россию, сохраняются высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых причин. В Российской Федерации (РФ) проживает 31,3 млн больных ССЗ, из них 7,16 млн страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), которая является причиной 25% летальных исходов [2, 3]. Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) является широко признанным ключевым фактором снижения риска осложнений ССЗ [4]. В европейских, американских [5, 6] и российских клинических рекомендациях [7] ХС ЛНП — одна из основных точек приложения гипوليлипемической терапии (ГЛТ).

В ходе одномоментных, популяционных, наблюдательных исследований, проведенных в Европе [8–10] и США [11–13], было установлено, что лечение гиперхолестеринемии (ГХС) до сих пор осуществляется недостаточно адекватно. Лишь у 21% пациентов с ИБС, получавших лекарственную ГЛТ, в исследовании EUROASPIRE I (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events I), и 49% пациентов в исследовании EUROASPIRE II были достигнуты целевые уровни общего холестерина (ОХС) [14]. Согласно данным исследования EURIKA (European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice), только 49,8% пациентов без ССЗ в России получают лекарственную ГЛТ, что значительно ниже среднего показателя 74,4% в европейской популяции исследования. Уровень ОХС <5 ммоль/л у пациентов из России достигался реже, чем в общей популяции пациентов в Европе — 27,6% и 43,7%, соответственно. Одновременное достижение уровня ОХС <5 ммоль/л и ХС ЛНП <3 ммоль/л у пациентов из РФ наблюдалось реже (24,3%), чем в общей популяции пациентов в Европе (41,2%) [15]. Следует отметить, что оценка достижения целевых уровней ХС ЛНП в исследовании EURIKA не базировалась на стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР), и причины недостаточной эффективности терапии проанализированы не были. В связи с отсутствием данных о достижении целевых значений ХС ЛНП для каждой категории риска на фоне липидснижающей терапии в российской популяции было проведено наблюдательное исследование CERNEUS (идентификационный номер на сайте clinicaltrials.gov: NCT01221584), результаты которого представлены в данной статье.

Материал и методы

CERNEUS (Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России) — неинтервенционное, одномоментное, наблюдательное исследо-

вание было проведено на базе 48 лечебно-профилактических учреждений в 8 городах России (Москва, Санкт-Петербург, Краснодар, Нижний Новгород, Новосибирск, Самара, Воронеж и Ярославль). Аналогичное исследование ранее проводилось в европейских странах [16]. В исследование включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет, получавших ГЛТ в течение не менее 3 мес., при этом доза лекарственных препаратов должна была оставаться одной и той же в течение не менее 6 нед. Окончательная версия протокола исследования была одобрена независимым этическим комитетом, после чего исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и с требованиями Международной Конференции по Гармонизации (ICH) и стандарта Надлежащей клинической практики.

Сбор данных проводился во время однократного визита, в ходе которого осуществлялось также взятие образцов крови натощак. Допускался сбор крови в течение 1–2 дней после визита в случае, если пациент приходил на прием после приема пищи. Во время визита пациенты заполняли анкеты с вопросами об их осведомленности о проблеме ГХС, их текущей ГЛТ, восприятии ситуации и приверженности проводимому лечению.

Регистрировались демографические данные пациентов, информация о применяемой у них ГЛТ и показаниях к ее проведению. Осуществлялось взятие крови натощак для проведения в центральной лаборатории исследования уровней ОХС, ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеина (Апо)-А1, Апо-В, глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

Основной целью исследования являлась оценка доли пациентов, достигнувших целевых уровней ХС ЛНП согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007 и Четвертой объединенной европейской рабочей группы (4JETF) в рутинной клинической практике (таблица 1) [7, 17]. Дополнительные цели исследования включали анализ достижения целевых значений ХС ЛНП в подгруппах первичной и вторичной профилактики, у пациентов с и без метаболического синдрома (МС), а также оценку доли пациентов, достигнувших целевых уровней ХС не-ЛВП <130 мг/дл (3,36 ммоль/л) согласно рекомендациям Национальной образовательной программы по холестерину NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) [6, 18] в подгруппе пациентов с уровнем ТГ натощак >200 мг/дл (2,26 ммоль/л). К другим дополнительным целям относилось определение характеристик больных и врачей, обуславливающих недостаточно эффективное лечение ГХС.

Для оценки взаимосвязи между достижением целевых показателей ХС ЛНП и характеристиками пациентов была разработана мультивариантная модель логистической регрессии. В качестве зависимой переменной в данной модели служит категориальный бинарный признак — достижение/недостижение целевого уровня ХС ЛНП, согласно различным рекомендациям. К независимым переменным, включенным в регрессионную модель, относились такие показатели как возраст, пол, повышенный индекс массы тела (ИМТ), увеличенная окружность талии (ОТ), факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО): курение, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), семейный анамнез раннего развития ССЗ; характеристики пациентов, установленные на основании ответов на вопросы анкет, а именно: удовлетворенность проводимым лечением, привержен-

Таблица 1

Целевые уровни ХС ЛНП согласно рекомендациям ВНОК и 4JETF [7, 19]

	Категория риска	Целевые уровни ХС ЛНП
Целевые уровни ХС ЛНП по рекомендациям ВНОК		
Характеристики пациента		
Острый коронарный синдром; больные, перенесшие реконструктивные операции на коронарных артериях, артериях головного мозга и периферических артериях, брюшном отделе аорты; 10-летний риск смерти от ССЗ, согласно SCORE $\geq 10\%$	Очень высокий	$< 2,0$ ммоль/л (78 мг/дл)
ИБС или эквиваленты ИБС (атеросклероз либо СД типа 2 либо СД типа 1 при наличии микроальбуминурии); 10-летний риск смерти от ССЗ согласно SCORE 5–9%	Высокий	$< 2,5$ ммоль/л (97,5 мг/дл)
Несколько ФР, 10-летний риск смерти от ССЗ согласно SCORE 1–4%; наличие в семье родственников первой линии с преждевременным развитием ИБС (< 55 лет для мужчин, < 65 лет для женщин)	Умеренный	$< 3,0$ ммоль/л (117 мг/дл)
1 ФР, 10-летний риск смерти от ССЗ $< 1\%$	Низкий	$< 3,5$ ммоль/л (136,5 мг/дл)
Целевые показатели ХС ЛНП согласно рекомендациям 4JETF		
Характеристики пациента		
Атеросклероз или СД 2 типа, или показатели ОХС ≥ 8 ммоль/л (320 мг/дл), или ХС ЛНП ≥ 6 ммоль/л (240 мг/дл), или систолическое АД ≥ 180 мм рт.ст, или диастолическое АД ≥ 110 мм рт.ст.	Высокий (1)	$< 2,5$ ммоль/л (100 мг/дл)
Риск смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 10 лет $\geq 5\%$, а также уровни ОХС ≥ 5 ммоль/л (190 мг/дл), или ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л (115 мг/дл)	Высокий (2)	$< 2,5$ ммоль/л (100 мг/дл)
Риск смерти в результате ССЗ в течение 10 лет $< 5\%$	Другой	$< 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл)

Примечание: АД – артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ность терапии. Пациентов включали в модель только после подписания информированного согласия, при наличии результатов лабораторных исследований и полностью заполненных регистрационных форм и опросников, т. е. наличии данных для проведения полного анализа. Фактор считался статистически значимым предиктором достижения целевого уровня ХС ЛНП при $p < 0,05$. Для каждого влияющего фактора были рассчитаны отношения рисков (ОР) и 95% доверительные интервалы (ДИ).

Все статистические анализы были выполнены с использованием стандартного пакета программного обеспечения для проведения статистических расчетов IBM® SPSS® Statistics (версия 18.0).

Результаты

Исходные характеристики

Всего в исследовании приняли участие 1 тыс. пациентов (546 мужчин и 454 женщины); данные для проведения полного анализа были получены у 724 пациентов. У 276 пациентов отсутствовали пригодные для анализа результаты лабораторных исследований или данные заполненных опросников; такие пациенты были из анализа исключены. Демографические и клинические характеристики пациентов всей когорты исследования приведены в таблице 2.

МС, определяемый в соответствии с рекомендациями ВНОК [7], был выявлен у 61,7% пациентов, и согласно рекомендациям Согласованной эпидемиологической рабочей группы Международной федерации диабета [19] – у 62,4% пациентов, соответственно. Показания для назначения ГЛТ были указаны у 981 пациента и включали вторичную профилактику у больных любыми ССЗ (64,8%),

первичную профилактику (28,2%), СД (6,1%) и семейную ГХС (0,8%). Медиана продолжительности ГЛТ до включения в исследование составила 2 года (в диапазоне от 1 до 20 лет). Терапию статинами ранее получали 974 (99,3%) пациента, при этом абсолютное большинство из них принимали статины в виде монотерапии (98,0%), и только небольшая группа – в комбинации с эзетимибом (0,6%), фибратами (0,6%) или фибратами и эзетимибом (0,1%). Монотерапию фибратами получали 0,4% пациентов, а монотерапию эзетимибом – 0,3%. Из статинов наиболее часто применяли симвастатин ($n=405$; 41,3%), аторвастатин ($n=379$; 38,6%) и розувастатин ($n=167$; 16,7%). Правастатин использовали реже ($n=3$; 0,3%). Данные по ежедневным дозам препаратов при трех наиболее часто применявшихся вариантах ГЛТ на момент включения в исследование представлены в таблице 3. У более чем половины пациентов (57,1%), во время их участия в исследовании, получаемая ими ГЛТ никогда не менялась с момента ее начала.

Достижение целевых уровней ХС ЛНП

Целевые уровни ХС ЛНП (таблица 1), согласно рекомендациям ВНОК 2007, были достигнуты только у 34,5% пациентов в рутинной клинической практике (334 из 969) (рисунок 1). Целевые уровни ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями ВНОК 2007 достигали чаще пациенты, получающие терапию в рамках вторичной профилактики ССО, по сравнению с пациентами из группы первичной профилактики – 38,2% и 27,0%, соответственно ($p=0,001$; ОР 1,67; 95% ДИ 1,22–2,28). Реже достижение целевых

Таблица 2

Демографические данные и исходные клинические характеристики пациентов, принимавших участие в исследовании (n=1000, 546 мужчин и 454 женщин)

Демографические данные	Количество пациентов, включенных в анализ	Среднее (СО)	Минимум	Максимум
Возраст (лет)	997	62 (10)	19	87
Масса тела (кг)	981	84,5 (15,6)	46,4	162,2
Рост (м)	981	1,69 (0,09)	1,44	1,96
ИМТ (кг/м ²)	981	29,66 (4,97)	17,26	66,57
ОТ у пациентов обоих полов (см)	980	98 (12)	64	158
ОТ у мужчин (см)		100 (12)	65	145
ОТ у женщин (см)		95 (12)	64	158
Систолическое АД (мм рт.ст.)	981	133 (16)	90	190
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	981	81 (9)	58	140
Показатели углеводного обмена				
HbA1c (%)	969	6,33 (1,00)	4,40	12,30
Глюкоза (ммоль/л)	987	6,31 (1,76)	2,60	19,40
Липидные параметры				
ОХС (ммоль/л)	987	4,93 (1,18)	2,58	9,95
ХС ЛВП (ммоль/л)	987	1,18 (0,31)	0,51	2,66
ХС ЛНП (ммоль/л) ^a	969	3,02 (1,00)	0,95	7,57
ТГ (ммоль/л)	987	1,60 (0,95)	0,41	9,42
Аро-А1	987	1,35 (0,23)	0,77	2,13
Аро-В	987	0,86 (0,25)	0,25	1,79
соотношение Аро-В/Аро-А1	987	0,66 (0,23)	0,20	1,60

Примечание: ^a – n=969; СО – стандартное отклонение.

значений ХС ЛНП, согласно российским рекомендациям, наблюдалось у лиц с МС по сравнению с пациентами без МС – 26,8% и 46,9%, соответственно (p<0,001; ОР 0,42, 95% ДИ 0,32–0,55), у женщин по сравнению с мужчинами – 29,0% и 39,0%, соответственно (p=0,001; ОР 0,64; 95% ДИ 0,49–0,84).

Почти у половины пациентов (48,2%, 455 из 944) были достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, установленные рекомендациями 4JETF (таблица 1, рисунок 1). У пациентов из группы вторичной профилактики чаще достигались целевые значения ХС ЛНП по сравнению с пациентами, получавшими терапию в рамках первичной профилактики – 54,5% и 35,4% соответственно (p<0,001; ОР 2,19; 95% ДИ 1,63–2,95).

При этом значимых различий в достижении целевых значений ХС ЛНП между пациентами с и без МС – 51,0% и 46,6%, соответственно (p=0,200) и между лицами мужского и женского пола – 50,7% и 45,2%, соответственно (p=0,102) не отмечалось.

Результаты анализа опроса пациентов

Большинство пациентов знали или слышали о ХС ЛНП – 86,3% (832 ответа из 967) и о ХС ЛВП – 77,2% (746 ответов из 967). Также большинство пациентов (83,8%) отметили, что лечащий врач информировал их об уровне ОХС. У большинства пациентов (57,1%; 549 из 962) ГЛТ проводилась без

изменений, т. е. без увеличения доз препаратов, добавления новых препаратов или замены ранее получаемых препаратов на другие.

Мультивариантный анализ логистической регрессии

При мультивариантном анализе логистической регрессии (n=724 с набором данных для проведения полного анализа) было отмечено, что на достижение целевых показателей ХС ЛНП, соответствующих рекомендациям ВНОК 2007, оказывали влияние такие факторы, как курение и регулярность приема лекарственных препаратов. Курение на момент лечения являлось негативным прогностическим фактором (p=0,034, ОР 0,60; 95% ДИ 0,37–0,96), а ежедневный прием лекарственных препаратов – позитивным прогностическим фактором (p=0,001, ОР 2,74; 95% ДИ 1,53–4,92) достижения целевых значений ХС ЛНП (рисунок 2). На третьем этапе было установлено наличие конвергенции; R² в модели Кокса и Шнелла достиг показателя 0,039, а R² в модели Нагелькерка – показателя 0,054.

Ежедневный прием лекарственных препаратов также был позитивным предиктором достижения целевых значений ХС ЛНП согласно рекомендациям 4JETF (p=0,001, ОР 2,51; 95% ДИ 1,44–4,38). К негативным предикторам относились нерегулярный прием препарата (p=0,020, ОР 0,67; 95% ДИ 0,48–0,94) и дезориентированность пациента в отношении назначенного лечения (p=0,048, ОР

Таблица 3

Данные по ежедневным дозам трех наиболее часто применявшихся препаратов для ГЛТ на момент включения в исследование

Препарат	Суточная доза (мг)	Количество пациентов (n)	Доля от общего количества пациентов, получающих данный препарат (%)
Аторвастатин	5	6	1,6
	10	165	43,3
	20	192	50,4
	40	16	4,2
	80	2	0,5
Розувастатин	5	20	12,0
	10	119	71,2
	20	28	16,8
Симвастатин	5	4	1,0
	10	94	22,9
	20	247	60,1
	30	1	0,2
	40	65	15,8

0,41; 95% ДИ 0,17–0,99) (рисунок 3). На четвертом этапе также было установлено наличие конвергенции, R^2 в модели Кокса и Шнелла достиг 0,050, а R^2 в модели Нагелькерка – 0,066.

Специальность “эндокринолог” ($p=0,045$, ОР 2,03; 95% ДИ 1,02–4,06) и применение шкалы SCORE (Systematic coronary risk evaluation) для стратификации риска ($p=0,005$, ОР 2,08; 95% ДИ 1,25–3,47) были позитивными прогностическими факторами достижения целевых значений ХС ЛНП согласно рекомендациям ВНОК 2007. Использование шкалы SCORE также было позитивным предиктором достижения целевых уровней ХС ЛНП согласно рекомендациям 4JETF ($p=0,004$, ОР 1,93; 95% ДИ 1,23–3,03), в то время как применение Фремингемской шкалы являлось негативным предиктором ($p=0,032$, ОР 0,72, 95% ДИ 0,54–0,97).

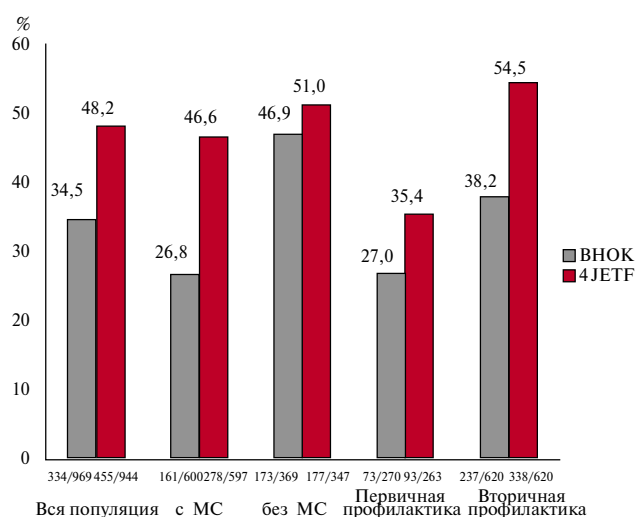


Рис. 1 Доля пациентов, у которых были достигнуты целевые уровни ХС ЛНП согласно рекомендациям ВНОК 2007 и 4JETF, показанная в популяции в целом и в группах первичной и вторичной профилактики у пациентов с и без МС.

Обсуждение

Многоцентровое, наблюдательное исследование российской популяции лиц, получавших ГЛТ в течение ≥ 3 мес., подтвердило, что целевые показатели ХС ЛНП в рутинной клинической практике достигают $<50\%$ пациентов: 34,5% – согласно рекомендациям ВНОК 2007 и 48,2% – согласно рекомендациям 4JETF. Эти данные согласуются с результатами, полученными ранее в ходе европейских исследований [8–10].

Следует отметить, что у пациентов, получавших терапию в рамках вторичной профилактики ССЗ, наблюдалась значительно более высокая частота достижения целевых уровней ХС ЛНП, чем у пациентов, лечившихся в рамках первичной профилактики.

В действующих рекомендациях Европейского кардиологического общества/ Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS, 2011) и рекомендациях ВНОК 2007 совпадают целевые уровни ХС ЛНП у пациентов с высоким и умеренным ССР – 2,5 и 3,0 ммоль/л, соответственно [7,20]. Однако в рекомендациях ВНОК 2007 пациенты с ИБС относятся к группе высокого риска, а в рекомендациях ESC/EAS – к группе очень высокого ССР, что задает более строгие целевые значения ХС ЛНП у этой категории. Следовательно, при применении рекомендаций ESC/EAS 2011 частота достижения целевых уровней ХС ЛНП, наблюдаемая в ходе этого исследования, может быть еще ниже, чем при использовании рекомендаций ВНОК 2007.

В качестве одной из возможных причин низкой частоты достижения целевых уровней ХС ЛНП, наблюдавшейся в настоящем исследовании, можно рассматривать тот факт, что лишь небольшое число пациентов получали оптимальные средние и высокие дозы статинов. Например, среди пациентов, лечившихся симвастатином, только 15,8% прини-

мали препарат в дозе 40 мг/сут., среди пациентов, принимавших розувастатин, лишь 16,8% получали его в дозе 20 мг/сут., среди пациентов, получали аторвастатин, 44,9% получали его в низких или очень низких дозах (не более 10 мг/сут.). Другая причина — отсутствие коррекции терапии (повышение дозы, добавление нового препарата или смена препарата) у более чем половины (57,1%) пациентов, участвующих в исследовании. Более низкий процент достижения целевых значений ХС ЛНП согласно рекомендациям ВНОК 2007, по сравнению с аналогичным параметром, определенным рекомендациями 4JETF, может быть связан с различиями в подходах к стратификации рисков и целевых уровней в этих рекомендациях: в рекомендациях ВНОК 2007 заданы более строгие критерии ХС ЛНП, чем в рекомендациях 4JETF.

Среди пациентов, получавших ГЛТ, преобладали пациенты, принимавшие препараты с целью вторичной профилактики (64,8%). В группе вторичной профилактики частота достижения целевых показателей ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями ВНОК и 4JETF была значительно выше, чем в группе первичной профилактики. Эти результаты отличаются от ранее представленных данных европейской части исследования SERPHEUS, согласно которым рекомендованные целевые уровни ХС ЛНП у пациентов при первичной и вторичной профилактике достигались с одинаковой частотой [16]. В то же время, установленная в настоящем исследовании при первичной профилактике частота достижения целевых уровней ХС ЛНП согласно рекомендациям ВНОК 2007 (27%), соответствует данным, полученным в ходе российской части исследования EURIKA с аналогичной популяцией, в котором уровни ХС ЛНП <3 ммоль/л были достигнуты у 24,3% пациентов [15].

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости мер по улучшению подходов к липидснижающей терапии. Для этого необходимо понять детерминанты достижения целевого уровня ХС ЛНП. Согласно результатам настоящего исследования, курение во время лечения являлось негативным предиктором достижения целевых уровней ХС ЛНП согласно рекомендациям ВНОК 2007, что согласуется с результатами европейской части исследования SERPHEUS, в котором отказ от курения во время лечения являлся позитивным предиктором (ОР 1,38, 95% ДИ 1,26–1,52) [16]. Таким образом, отказ от курения должен стать одним из условий при лечении дислипидемии (ДЛП).

Достижение целевых уровней ХС ЛНП напрямую связано с тем, как пациент принимает лекарственные препараты [21]. Отказ от приема препарата или пропуск в приеме из-за забывчивости являлись негативными предикторами достижения целевых уровней ХС ЛНП в представленном исследовании. Более половины пациентов, принявших участие

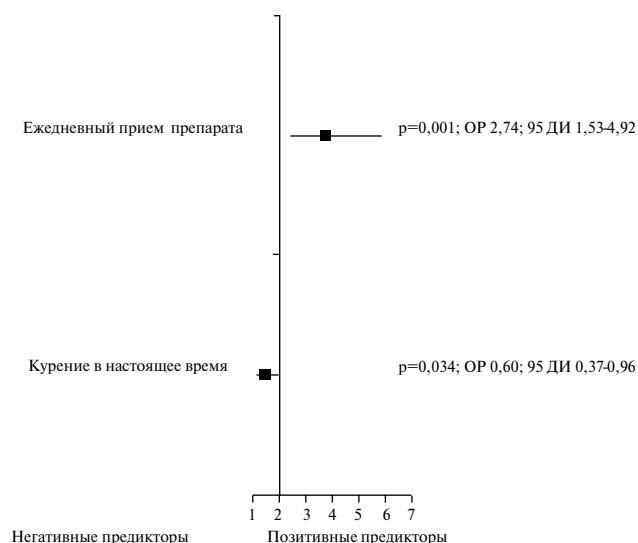


Рис. 2 Предикторы достижения целевых уровней ХС ЛНП согласно рекомендациям ВНОК 2007.

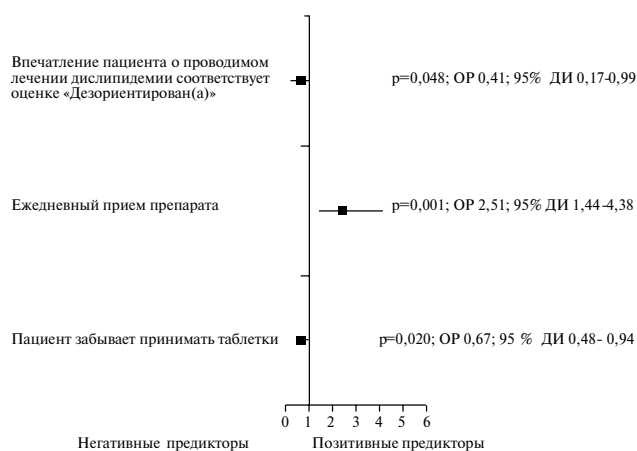


Рис. 3 Предикторы достижения целевых уровней ХС ЛНП согласно рекомендациям 4JETF.

в работе (53,2%), заявили, что они пропускали прием препаратов 1 раз в мес. или реже, а от 11% до 21,6% пациентов пропускали прием препаратов чаще. Более 2/3 пациентов полагали, что пропуск приема препарата 1 раз в мес. или реже приемлем. Более серьезное беспокойство вызывает тот факт, что ~ 20% пациентов считали допустимой возможность пропуска приема препарата 1 раз в нед. Таким образом, для того чтобы улучшить показатели достижения установленных целевых уровней ХС ЛНП, следует активно обсуждать с пациентом вопрос о необходимости ежедневного приема рекомендованных липидснижающих средств.

83,8% пациентов отметили, что лечащий врач информировал их об уровне ОХС. Частота достижения целевых уровней ХС ЛНП не коррелировала с уровнем осведомленности пациентов относительно ГХС. Доля пациентов, полагавших, что у них

... мгновения, проведенные с близкими —
это счастье неповторимых эмоций...



ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН **КРЕСТОР** ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

Крестор® — единственный* статин, доказавший
снижение общей смертности в первичной профилактике
сердечно-сосудистых заболеваний¹

AstraZeneca 

*По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (JUPITER, WOSCOPS, ASCOT-LLA)
¹Ridker P et al. N Eng J Med 2008; 359: 2195-2207. Имеются противопоказания. Ознакомьтесь с инструкцией.
Информация предназначена для медицинских работников. ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru CRE_46 816 011_22/07/13

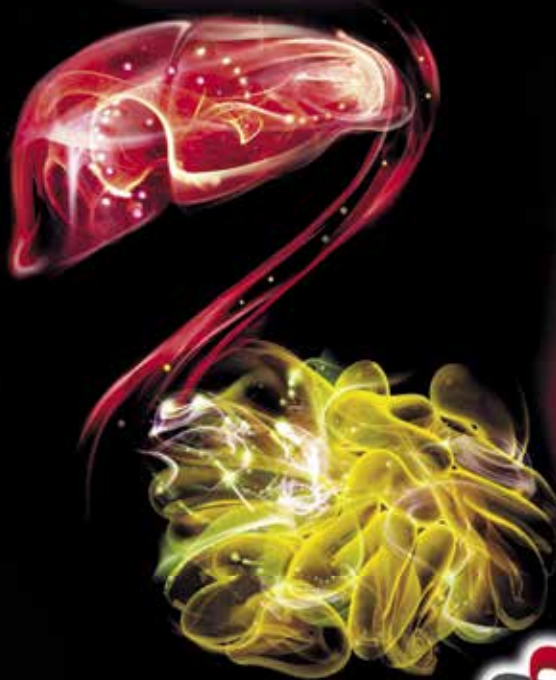
ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения Регистрационный номер: П N015644/01 Состав Каждая таблетка содержит активного вещества: розувастатина 10, 20 или 40 мг в виде розувастатина кальция. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА редуктазы ингибитор. **Терапевтический эффект** развивается в течение одной недели после начала терапии препаратом Крестор®, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** * Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. * Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. * Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. * Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. * Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: * повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин)* миопатия * одновременный прием циклоsporина * у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции * пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений * непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу) Для таблеток 40 мг: * повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата * одновременный прием циклоsporина * у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции * заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: * почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин) * гипотиреоз * личный или семейный анамнез мышечных заболеваний * миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе * чрезмерное употребление алкоголя * состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина * одновременный прием фибратов * пациентам азиатской расы * непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу) **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Внутрь, не разжевывая и не измельчая таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат может назначаться в любое время суток независимо от приема пищи. Рекомендуются начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Крестор® 1 раз в сутки. Пожилые пациенты: Не требуется коррекции дозы. Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монгольской расы составляет 5 мг. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает АУС розувастатина на 28% (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохромом P450. СРОК ГОДНОСТИ 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. КРЕСТОР — товарный знак, собственности группы компаний АстраЗенека. ©ASTRAZENECA 2010


КРЕСТОР
розувастатин
объединяет поколения

для ПАЦИЕНТОВ
с ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

МОЩНОЕ ЛЕЧЕНИЕ,
НАПРАВЛЕННОЕ НА СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП,
УСИЛЕННОЕ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

КОМБИНИРОВАННАЯ терапия



ИНЕДЖИ®
(ezetimibe/симвастатин)

Краткая информация о безопасности препарата

Показания

ИНЕДЖИ показан пациентам с первичной гиперхолестеринемией или смешанной гиперлипидемией и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- заболевание печени в активной фазе или стойкое повышение трансаминаз ПЕЧЕНИ неясной этиологии;
- умеренная и тяжелая степень печеночной недостаточности (7 и более баллов по шкале Чайлд-Пью);
- беременность или период лактации;
- возраст до 18 лет

С осторожностью

Миопатия/Рабдомиолиз. Симвастатин как и другие ингибиторы ГМКоА-редуктазы может приводить к развитию симптомов миопатии (боли в мышцах, болезненность или слабость в мышцах с повышением креатинфосфокиназы (КФК) более, чем в 10 раз от верхней границы нормы (ВГН)).

Миопатия иногда приобретает формы рабдомиолиза с или без острой почечной недостаточности вследствие миоглобинурии, известны крайне редкие случаи смертей.

Как и при терапии другими статинами, риск миопатии/рабдомиолиза на фоне терапии симвастатином дозозависим. Если у пациента на фоне терапии ИНЕДЖИ пациентам наблюдаются боли в мышцах, слабость или спазм мышц, пациенту следует проводить мониторинг КФК. Если у пациента выявляется повышение КФК (> 5 x ВГН) при отсутствии выраженных физических нагрузок в анамнезе или, если у пациента заподозрена мио-

патия, лечение должно быть прекращено

Все пациенты, начинающие терапию с ИНЕДЖИ, или те, кому доза ИНЕДЖИ повышается, должны быть осведомлены о риске миопатии и проинформированы о необходимости своевременного сообщения о любых бессимптомных мышечных болях, спазмах, или слабости.

Необходимо соблюдать осторожность пациентам с предрасположенностью к рабдомиолизу.

Печеночные ферменты: В контролируемых клинических исследованиях у пациентов, принимавших эзетимиб в комбинации с симвастатином, отмечалось повышение уровня трансаминаз крови (≥ 3 и более). Рекомендуется оценивать функцию печени до начала лечения ИНЕДЖИ и при наличии клинических показаний во время терапии.

Следует обращать внимание при назначении препарата пациентам с повышенным уровнем печеночных трансаминаз. В случае стойкого повышения уровня трансаминаз (в 3 раза и более) и его прогрессирования, ИНЕДЖИ следует отменить.

В исследованиях при назначении ИНЕДЖИ, частота клинически значимого повышения сывороточных трансаминаз (АСАТ и/или АЛАТ 3 x ВГН, соответственно) составила 1,7%. Следует дополнительно оценить функцию печени при титровании дозы ИНЕДЖИ до 10/80 мг в сутки: до повышения дозы, через 3 месяца после начала приема ИНЕДЖИ в дозе 10/80 мг и периодически в течение первого года лечения.

Печеночная недостаточность:

ИНЕДЖИ не рекомендуется пациентам с умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или выраженной (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью.

Фибраты: совместное назначение ИНЕДЖИ и фибратов не рекомендуется

Взаимодействие: Следует избегать приема грейпфрутового сока при приеме ИНЕДЖИ.

Следует тщательно мониторировать состояние пациентов при совместном назначении ИНЕДЖИ и фузидиевой кислоты, следует рассмотреть возможность временной отмены ИНЕДЖИ на время лечения фузидиевой кислотой.

Нежелательные явления: В клинических исследованиях у пациентов, принимавших ИНЕДЖИ, были отмечены следующие побочные эффекты, связанные с приемом препарата (с частотой $\geq 1/100$ и < 1/10): повышение АЛАТ и/или АСАТ, миалгия и повышение креатинфосфокиназы в крови.

Способ применения

ИНЕДЖИ принимают 1 раз в день, вечером, независимо от приема пищи с сохранением гиполипидемической диеты на протяжении всего курса лечения.

ИНЕДЖИ следует назначать за 2 часа или через 4 часа после назначения секвестрантов желчных кислот.

У пациентов, принимающих амиодарон, верапамил или гиполипидемические дозы (≥ 1 г/день) никотиновой кислоты, доза ИНЕДЖИ не должна превышать 10/20 мг/сутки, за исключением ситуаций, когда клиническая эффективность лечения превышает риск развития миопатии и рабдомиолиза.

Не требуется коррекции дозы ИНЕДЖИ у пациентов с печеночной недостаточностью (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью). Если необходимо назначение терапии ИНЕДЖИ пациентам с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин), дозы выше 10/10 мг/сутки следует назначать с осторожностью.

ИНЕДЖИ не рекомендован для применения у детей.



ООО «МСД Фармасьютикалс»: 115093, Москва, Россия, ул. Павловская, дом 7, стр. 1, Бизнес центр «Павловский»,
Тел.: +7 495 916 7100. Факс: +7 495 916 7094

www.msd.com

ИНЕДЖИ – зарегистрированная торговая марка MSP Singapore Company, LLC. CARD-1013973-0037

Перед назначением ИНЕДЖИ следует руководствоваться инструкцией по применению, предоставленной компанией-производителем данного препарата.

ООО «МСД Фармасьютикалс» не рекомендует применение лекарственных препаратов компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Источники: 1. Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. Eur Heart J Suppl. 2001;3(suppl E): E2-E5. 2. Bays H. Ezetimibe. Expert Opin Investig Drugs. 2002; 11(11): 1587-1604.

Пожалуйста, посетите сайт: www.msd.com

достигнуты целевые уровни ХС ЛНП (35,8%) была близка к реальным показателям, установленным на основании лабораторных анализов (34,5%).

Применение шкалы SCORE для статификации риска являлось позитивным прогностическим фактором достижения целевых показателей ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями 4JETE, а использование Фремингемской шкалы послужило негативным прогностическим фактором. Этот результат можно объяснить тем, что российская популяция участвовала в проекте SCORE, в то время как Фремингемская шкала не валидизирована для России [22].

Ограничения

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Оно является одномоментным исследованием, т. е. изучение эффектов ГЛТ осуществлялось в ходе одного визита у пациентов, уже получающих терапию, в связи с чем исходные данные, полученные до начала лечения и позволяющие провести сравнительный анализ, отсутствовали. Поскольку пациенты из выборки исследования уже получали ГЛТ в течение не менее 3 мес., результаты нельзя сразу же экстраполировать на всю популяцию. Несмотря на то, что больные женского пола обычно составляют большинство пациентов, принимающих участие в исследованиях в России, в настоящее исследование были включены больше мужчин, чем женщин. Получение согласия пациентов перед включением их в исследование могло привести к отбору более мотивированной популяции по сравнению с теми больными, которые отказались участвовать в исследовании, в результате чего мог быть получен положительный сдвиг. Данное замечание применимо и к участвовавшим в исследовании врачам. Следует отметить сравнительно небольшую выборку исследуемой популяции ($n=1000$).

Другое ограничение заключалось в том, что опросники, применявшиеся в настоящем исследовании, не были предварительно валидизированы. Некоторые неожиданные результаты настоящей работы (например, медиана продолжительности лечения, составлявшая 2 года, высокая частота применения клинических рекомендаций) могут быть объяснены любым из этих ограничений по отдельности или всеми вместе. С учетом статистических анализов, проведенных в ходе настоящего исследования, интерпретировать выявленные корреляции следует с осторожностью. В данном исследовании способность модели логистической регрессии определять вероятность достижения целевых уровней

ХС ЛНП в зависимости от изучаемых параметров, целесообразно считать слабой из-за низкого коэффициента определения R^2 Нагелькерка.

Выводы

Исследование российской популяции показало, что целевых уровней ХС ЛНП в рутинной клинической практике достигают менее половины пациентов, получающих ГЛТ. С учетом ужесточения современных рекомендаций по лечению ДЛП, частота достижения целевых уровней ХС ЛНП будет еще ниже. Таким образом, подходы к ГЛТ требуют дальнейшего изменения, особенно в рамках первичной профилактики. Возможными вариантами улучшения лечения могут быть оптимизация дозы статинов и коррекция терапии, включающая увеличение дозы применяемого препарата, добавление иного липидснижающего средства или смена уже применяемого препарата на другой. Кроме того, необходимо предпринимать меры, направленные на отказ от курения и повышение у пациентов приверженности проводимой терапии.

Коллектив исследователей CEPHEUS

Москва: Ф. Т. Агеев, Е. М. Андреевская, А. Г. Евдокимова, В. Л. Захарова, Ж. Д. Кобалава, С. Ю. Марцевич, О. И. Нестеренко, Т. К. Чернявская, И. И. Чукаева; Санкт-Петербург: А. В. Барсуков, М. А. Батурова, С. А. Болдуева, И. А. Зобенко, О. О. Касова, А. О. Конради, В. О. Константинов, Е. И. Красильникова, О. Ю. Кузнецова, В. И. Мазуров, Т. Н. Новикова; Краснодар: В. Н. Александрова, Л. Г. Бугаец, М. И. Ивочкина, Н. В. Клименко, О. В. Кульчицкая, И. С. Повойко, В. Н. Черныш, О. И. Чашина, М. Ф. Щербак; Нижний Новгород: В. И. Агапова, Е. П. Зацарина, К. В. Мазалов, Т. М. Пантюшкова, Е. Ю. Рыжковская, И. В. Фомин; Новосибирск: С. К. Малютина, Н. Г. Мезенцева, Ю. П. Никитин, Н. Н. Ярохно; Самара: Д. В. Дупляков, М. А. Качковский, П. А. Лебедев, М. А. Скуратова; Воронеж: М. Л. Гиоргадзе, Р. А. Хохлов; Ярославль: С. Я. Ерегин.

Конфликт интересов

Это исследование, включая дизайн, сбор данных и их анализ было спонсировано компанией АстраЗенека. Авторы внесли значительный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, а также в интерпретацию данных. Авторы обладают полным доступом ко всем данным и полностью отвечают за содержание рукописи, включая проверку интеллектуального содержимого и окончательное одобрение версии, поданной в печать.

Литература

1. British Heart Foundation Health Promotion Research Group. European Cardiovascular Disease Statistics 2008 Edition [updated 2008 January 8]. Available from: <http://www.bhf.org.uk/publications/view-publication.aspx?ps=1001443>. Accessed October 24, 2012.
2. Statistical Yearbook of Russia. MoscowRosstat 2009; 795 p. Russian (Российский статистический ежегодник. 2009. Стат. сб. Росстат. Москва 2009; 795 с).
3. Bokeriya LA, Gudkova RG. Disease and congenital anomalies of circulatory system. Moscow: AN Bakulev RAMS; 2009, 162 p. Russian (Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия-2008. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН 2009; 162 с).
4. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423.
5. Perk J, de Backer G, Gohlke G, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–701.
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and, treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and, treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–421.
7. Draft recommendations of experts nationwide Society of Cardiology for the diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism for the prevention and treatment of atherosclerosis. Cardiovascular therapy and prevention 2007; 6 (6), Suppl 3. Russian (Проект рекомендаций экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (6), Приложение 3).
8. EUROASPIRE: A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569–82.
9. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554–72.
10. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 121–37.
11. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Mensah GA. Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000. *Circulation* 2003; 107: 2185–9.
12. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459–67.
13. Frolkis JP, Pearce GL, Nambi V, et al. Statins do not meet expectations for lowering low-density lipoprotein cholesterol levels when used in clinical practice. *Am J Med* 2002; 113: 625–9.
14. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 2001; 357 (9261): 995–1001.
15. Boytsov SA on behalf of Russian EURIKA investigators. Prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular prevention quality in primary healthcare in Russian and European countries: EURIKA study results. Cardiovascular therapy and prevention 2012; 11 (1): 11–6. Russian (Бойцов С. А. от коллектива исследователей в Российской Федерации. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских странах (по результатам исследования EURIKA). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11 (1): 11–6).
16. Hermans MP, Castro Cabezas M, et al. Centralized Pan-European survey on the under-treatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS): overall findings from eight countries. *Curr Med Res Opin* 2010; 26 (2): 445–54.
17. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–414.
18. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39.
19. Alberti GMM, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–62.
20. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
21. Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, Long LB. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 595–9.
22. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al, on behalf of the SCORE Project. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.