

## Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном этапе у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в крупном промышленном центре Восточной Сибири

Гоголашвили Н. Г.<sup>1,2</sup>, Яскевич Р. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора Ф. В. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

**Цель.** Изучение частоты приема гиполипидемических препаратов и достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на амбулаторном этапе у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), проживающих в г. Красноярск.

**Материал и методы.** В исследование были включены все пациенты с диагнозом ИБС, госпитализированные в кардиологическое отделение клиники НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, в 2018–2019 гг. В анализ вошли данные 1671 пациента, 770 мужчин и 901 женщина. При госпитализации проводили углубленный опрос пациентов на предмет назначения и приема гиполипидемических препаратов. Всем пациентам при поступлении определялись показатели липидного спектра.

**Результаты.** Гиполипидемическую терапию на момент поступления получали только 51,4% пациентов. Большинство получали монотерапию статинами (99,2%). Только 0,8% пациентов получали комбинированную терапию (статины+эзетимиб). Наиболее часто назначаемым статином в исследовании был аторвастатин — 74,6% от всех назначений. Розувастатин получали 17,1% пациентов. В большинстве случаев дозы аторвастатина и розувастатина соответствовали режиму средней интенсивности терапии статинами. Часто назначаемой дозой аторвастатина была доза 20 мг/сут. — 54,4%, розувастатина — 10 мг/сут. — 68,7%. Целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигли 16,3%, целевого уровня <1,5 ммоль/л — 9,0%, целевого уровня <1,4 ммоль/л только 6,5% пациентов. Частота целевых уровней ХС ЛНП достигали пациенты, получавшие статины высокой интенсивности (СВИ). Целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигли

37,5%, целевого уровня <1,5 ммоль/л — 23,9%, целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л — 20,7% пациентов, получавших СВИ.

**Заключение.** У пациентов с ИБС, проживающих в Красноярске, наиболее часто назначаемыми статинами были аторвастатин и розувастатин, но только 32% пациентов получали СВИ. Крайне редко использовалась комбинированная гиполипидемическая терапия. Среди обследованных современный целевой уровень ХС ЛНП для больных ИБС (<1,4 ммоль/л) был достигнут только у 6,5% пациентов. В группе пациентов, получавших статины в режиме высокой интенсивности, частота достижения данного целевого уровня составила 20,7%, что указывает на необходимость строгого соблюдения действующих клинических рекомендаций.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, статины.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 12/11-2021

Рецензия получена 23/11-2021

Принята к публикации 26/11-2021



**Для цитирования:** Гоголашвили Н. Г., Яскевич Р. А. Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном этапе у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в крупном промышленном центре Восточной Сибири. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3135. doi:10.15829/1728-8800-2021-3135

### Effectiveness of lipid-lowering therapy in outpatients with coronary artery disease living in a large industrial center of Eastern Siberia

Gogolashvili N. G.<sup>1,2</sup>, Yaskovich R. A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Krasnoyarsk; <sup>2</sup>V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Krasnoyarsk, Russia

**Aim.** To study the prescription rate of lipid-lowering therapy and achieving the target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) values in outpatients with coronary artery disease (CAD) living in Krasnoyarsk.

**Material and methods.** The study included all patients with CAD hospitalized in the cardiology department of the clinic of the Research Institute of Medical Problems of the North (Krasnoyarsk) in 2018–2019.

The analysis included data from 1671 patients (men, 770; women, 901). During hospitalization, an in-depth survey of patients was carried out on the subject of prescribing and taking lipid-lowering drugs. On admission, lipid profile was assessed in all patients.

**Results.** At the time of admission, only 51,4% of patients received lipid-lowering therapy. The majority received statin monotherapy (99,2%).

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: gng1963@mail.ru

Тел.: +7 (902) 941-29-93

[Гоголашвили Н. Г.\* — д.м.н., г.н.с., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5328-0910, Яскевич Р. А. — к.м.н., доцент, в.н.с., доцент кафедры профилактики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, ORCID: 0000-0003-4033-3697].

Only 0,8% of patients received combination therapy (statin+ezetimibe). The most frequently prescribed statin in the study was atorvastatin — 74,6%. Rosuvastatin was received by 17,1% of patients. In most cases, the doses of atorvastatin and rosuvastatin corresponded to the moderate-intensity statin therapy regimen. The frequently prescribed dose of atorvastatin was 20 mg/day — 54,4%, rosuvastatin — 10 mg/day — 68,7%. The target level of LDL-C <1,8 mmol/L was reached by 16,3%, <1,5 mmol/L — by 9,0%, <1,4 mmol/L — only 6,5% of patients. Most often, the target LDL-C levels were achieved by patients receiving high-intensity statin (HIS) therapy. The target level of LDL-C <1,8 mmol/L was reached by 37,5%, <1,5 mmol/L — 23,9%, LDL cholesterol <1,4 mmol/L — 20,7% of patients, receiving HIS.

**Conclusion.** In patients with CAD living in Krasnoyarsk, the most commonly prescribed statins were atorvastatin and rosuvastatin, but only 32% of patients received HIS. Combination lipid-lowering therapy has been used extremely rarely. Among the surveyed patients, the current target level of LDL-C for patients with CAD (<1,4 mmol/L) was achieved only in 6,5% of patients. In the group of patients receiving high-intensity statin therapy, this target level was achieved in 20,7%

of patients, which indicates the need for strict adherence to current clinical guidelines.

**Keywords:** coronary artery disease, hyperlipidemia, statins.

**Relationships and Activities:** none.

Gogolashvili N. G.\* ORCID: 0000-0002-5328-0910, Yaskevich R. A. ORCID: 0000-0003-4033-3697.

\*Corresponding author: gng1963@mail.ru

**Received:** 12/11-2021

**Revision Received:** 23/11-2021

**Accepted:** 26/11-2021

**For citation:** Gogolashvili N. G., Yaskevich R. A. Effectiveness of lipid-lowering therapy in outpatients with coronary artery disease living in a large industrial center of Eastern Siberia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3135. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3135

АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, БСК — болезни системы кровообращения, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОШ — отношение шансов, РФ — Российская Федерация, СВИ — статины высокой интенсивности, СД — сахарный диабет, СУИ — статины умеренной интенсивности, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, АРГО — Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики, АЙСБЕРГ — диагностика пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза.

В последние годы в Российской Федерации (РФ) отмечалось последовательное снижение смертности от болезней системы кровообращения (БСК). Однако в сравнении с другими развитыми странами смертность от БСК сохраняется на высоком уровне, составив в 2018г по данным Росстата 583,1 случая на 100 тыс. населения [1]. В структуре смертности от БСК ведущее место занимает смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) — 308,7 случаев на 100 тыс. населения [1]. Одним из ключевых факторов риска (ФР) развития и прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) являются нарушения липидного обмена [2], эффективное лечение которых снижает риски неблагоприятных кардиоваскулярных событий [3-5]. Эффективная коррекция нарушений липидного обмена крайне актуальна для России. В целом ряде отечественных исследований была показана высокая распространенность этих нарушений у жителей различных регионов [6-8]. Так, по данным исследования АРГО (Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики) I, в ходе которого обследовались жители 7 федеральных округов РФ, гиперхолестеринемия (ГХС) была выявлена у 80,3% обследованных. Средний уровень общего холестерина (ХС) был существенно выше целевого (5,0 ммоль/л) и колебался в различных регионах от 5,82 до 6,10 ммоль/л [6]. По данным другого крупного исследования — АЙСБЕРГ (диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза), в которое включались пациенты из 8 федеральных округов РФ, ГХС (уровень обще-

го ХС >5,0 ммоль/л) была выявлена у 84%, а тяжелая ГХС (уровень общего ХС >8,0 ммоль/л) у 5,6% обследованных [7]. По данным Концевой А. В. и др. (2018) [8] совокупный экономический ущерб от ГХС в РФ составляет не менее 1,29 трлн руб. в год.

В лечении дислипидемий (ДЛП) наиболее часто используемым классом препаратов являются статины, показавшие свою эффективность в различных группах пациентов как в монотерапии [3-5], так и в комбинации с другими классами препаратов [5].

Однако частота приема статинов у пациентов с АССЗ и с высоким/очень высоким риском развития АССЗ оставляет желать лучшего. Проведенный анализ гиполипидемической терапии (ГЛТ) в отдельных европейских странах у таких пациентов показал большие различия в назначении статинов. В Германии статины получали 36,6% [9], во Франции — 47,5% [10], в Нидерландах — 67% пациентов высокого/очень высокого риска [11]. Достижение целевых значений ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у пациентов с АССЗ в данных исследованиях (<1,8 ммоль/л) также существенно различалось. В Германии целевых цифр достигли 8,6% [9], во Франции — 13,9% [10], в Нидерландах — 17% пациентов [11].

Данные о частоте назначения ГЛТ (в первую очередь статинов), а также о достижении целевых значений ХС ЛНП в РФ достаточно противоречивы, что обусловлено как различиями характеристик обследуемых групп пациентов, так и различиями целевых уровней ХС ЛНП на момент проведения конкретного исследования. В Московское исследование по статинам (выполнено в 2004-2005гг) было включено 1152 пациента с ИБС и ДЛП. Статины принимали только 30,1% пациентов, целевого уровня ХС

ЛНП (<2,5 ммоль/л) достигли только 13,4% [12]. В то же время, в российской части международной программы CERHEUS (Centralized Pan-Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolaemia) ГЛТ получали 99,3% пациентов. В группе пациентов с АССЗ достижение целевых значений ХС ЛНП (<2,5 ммоль/л) составило 38,2% [13]. В исследовании DYSIS-RUSSIA (Dyslipidemia International Study) все пациенты получали статины, при этом в подгруппе пациентов с АССЗ достижение целевых значений ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) составило 12,2% [14]. Необходимо отметить прогрессивные тенденции в отношении ГЛТ в РФ, заключающиеся в увеличении количества пациентов, принимающих гиполипидемические препараты. По данным Сметнева С.А. и др. (2016), в период 2011-2015гг доля пациентов, принимающих статины на амбулаторном этапе, существенно возросла, особенно у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском: с 28 до 68,5%. В то же время достижение целевых уровней ХС ЛНП у этих пациентов (<1,8 ммоль/л) осталось крайне невысоким — 7,1% [15].

Противоречивые данные представленных исследований и существенные различия в организации медицинской помощи в отдельных регионах РФ определяют актуальность дальнейшего изучения эффективности ГЛТ, в первую очередь, у пациентов с АССЗ.

Цель исследования — изучение частоты приема гиполипидемических препаратов и достижения целевых значений ХС ЛНП на амбулаторном этапе у пациентов с ИБС, проживающих в городе Красноярске — крупном промышленном центре Восточной Сибири.

## Материал и методы

В исследование были включены все пациенты с диагнозом ИБС, госпитализированные в кардиологическое отделение клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск в 2018-

2019гг. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

В анализ вошли данные 1671 пациента, 770 мужчин и 901 женщины. У всех пациентов имела место ИБС. Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

При госпитализации проводился углубленный опрос пациента на предмет назначения и приема гиполипидемических препаратов. Всем пациентам при поступлении определялись показатели липидного спектра, включавшего уровни общего ХС, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), ХС ЛНП. Определение осуществлялось на автоанализаторе Tokyo Boeki Medisys Sapphire 400 — 36 с использованием диагностических наборов фирмы-производителя. Стандартизацию и контроль качества анализа осуществляли в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований.

Поскольку в анализ включались пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение в 2018-2019гг, то исходно оценивалась частота достижения уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л согласно Рекомендациям Европейского кардиологического общества 2016г [16] и частота достижения уровня ХС ЛНП <1,5 ммоль/л согласно Российским рекомендациям 2017г [17]. Однако в 2019г была опубликована очередная версия рекомендаций Европейского Кардиологического общества, в которой были представлены новые целевые значения ХС ЛНП. В частности, для пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП составил <1,4 ммоль/л [18]. В связи с этим был проведен анализ частоты достижения данного уровня целевых значений ХС ЛНП.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладной программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Анализ вида распределения количественных признаков проводился с помощью критерия Шапиро-Уилка. При несоответствии характера распределения признака закону нормального распределения обработка данных проводилась с помощью непараметрических методов статистического анализа: критерия Манна-Уитни (для независимых групп). Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Оценка сравнения качественных показателей проводилась с использованием критерия  $\chi^2$  (chi-square) Пирсона. Отношение шансов (ОШ) — отношение шансов события в одной группе (в группе с ФР, т.е. А+В) к шансам этого же события в другой группе (без ФР, т.е. С+D): ОШ=(А/В)/(С/Д). Кроме того, рассчитывались значения доверительных интервалов (ДИ) для ОШ. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали при 95% уровне значимости ( $p \leq 0,05$ ).

## Результаты

Данные о параметрах липидного спектра в общей группе пациентов представлены в таблице 2.

В обследованной группе у мужчин в сравнении с женщинами, отмечались достоверно более низкие значения общего ХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП. Статистически значимых различий в уровне ТГ не отмечалось.

ГЛТ на момент поступления получали 860 (51,4%) из 1671 пациентов: 55,5% мужчин и 48,1%

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов (n=1671)

| Показатель                  | Значение          |
|-----------------------------|-------------------|
| Возраст, лет                | 67,0 [59,0; 74,0] |
| Женщины, %                  | 53,9              |
| АГ, %                       | 97,3              |
| ИМ в анамнезе, %            | 42,8              |
| КШ/ЧКВ в анамнезе, %        | 39,7              |
| ИМ в анамнезе + КШ/ЧКВ, %   | 28,5              |
| КШ/ЧКВ в анамнезе без ИМ, % | 11,3              |
| СД, %                       | 22,7              |
| Инсульт, %                  | 11,7              |

Примечание: данные представлены в виде Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>] если не указано иное. АГ — артериальная гипертензия, КШ — коронарное шунтирование; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.



ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ\*  
ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

# СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ



## ЮПЕРИО — ДОБАВЬТЕ СИЛУ НУП К БЛОКАДЕ РААС ЧЕМ РАНЬШЕ, ТЕМ ЛУЧШЕ ДЛЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ<sup>1-5</sup>

Перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ.** ЮПЕРИО, Валсартан-сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг, РУ № ЛП-003532. **Фармакотерапевтическая группа:** Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, антагонисты рецепторов ангиотензина II, другие комбинации.

**Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (HFr) класса по классификации NYHA у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). Эссенциальная артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** Сердечная недостаточность. Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперіо составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юперіо составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперіо следует увеличивать 2-3 раза каждые 3-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, не получавших ранее терапии ИАПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперіо следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). Применение препарата Юперіо возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ИАПФ, так как в случае одновременного применения возможно развитие ангионевротического отека. Так как в состав препарата Юперіо входит АРА II валсартан, его не следует применять одновременно с другим препаратом, в состав которого входит АРА II. При развитии признаков нарушения переносимости препарата Юперіо (клинически выраженное снижение АД, гиперкалиемия, нарушение функции почек), следует рассмотреть вопрос о временном снижении дозы или коррекции дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов. **Эссенциальная артериальная гипертензия.** Рекомендуемая начальная доза препарата Юперіо составляет 200 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем артериального давления при приеме дозы 200 мг один раз в сутки его можно повысить до 400 мг один раз в сутки. У пациентов с гипертензией средней и тяжелой степени и сердечной недостаточностью рекомендуется дозировка как при сердечной недостаточности. Препарат Юперіо можно использовать в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме ингибиторов АПФ и ВРА. **Пациенты с нарушением функции почек.** У пациентов с нарушением функции почек легкой (рСКФ 60-90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»). У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки. Безопасность и эффективность препарата Юперіо у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) не установлены (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Пациенты с нарушением функции печени.** У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Юперіо не требуется. Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с сердечной недостаточностью и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) составляет 50 мг два раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) составляет 100 мг один раз в сутки. Препарат Юперіо не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). **Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет.** Данных по безопасности и эффективности применения препарата Юперіо у детей и подростков нет. **Применение у пациентов старше 65 лет.** У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. Одновременное применение с ИАПФ, а также период 36 часов после отмены ИАПФ. Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ИАПФ или АРА II. Наследственный ангионевротический отек. Одновременное применение с препаратами, содержащими алискiren, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаза. Препарат Юперіо не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) препарат Юперіо не следует применять одновременно с ИАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперіо возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ИАПФ. Применение ИАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперіо. При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции доз диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемия). Если, несмотря на эти меры, состояние сохранится, дозу препарата Юперіо следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперіо следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперіо. При применении препарата Юперіо у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперіо следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипонатриемия или диета с высоким содержанием калия. Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юперіо следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение в наблюдении пациента до полного и стойкого разрешения всех симптомов. Повторно назначать препарат Юперіо не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии ИАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. Следует информировать пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие.** Сердечная недостаточность. Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилаксия). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипонатриемия, часто – гипокалиемия. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головноекружение, головная боль; нечасто – ортостатическое головокружение. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго. Нарушения со стороны сосудов: очень часто – артериальная гипотензия; часто – обморок, ортостатическая гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, тошнота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – ангионевротический отек. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – нарушение функции почек; часто – почечная недостаточность (в т.ч. острая почечная недостаточность). Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – повышенная утомляемость, астения. Эссенциальная артериальная гипертензия. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головноекружение. **Взаимодействие.** Одновременное применение препарата Юперіо с алискреном противопоказано. Противопоказано одновременное применение препарата Юперіо с алискреном-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и не рекомендовано у других пациентов. Препарат Юперіо не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Препарат Юперіо не следует применять ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперіо. Одновременное применение не рекомендовано. АРА. • Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперіо со статинами, силденафилом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами COX-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицин, циклоспорин) или MP22 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Юперіо, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг.

1. Januzzi J.L. et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2019.12821; PROVE-HF: многоцентровое проспективное одностороннее открытое исследование у пациентов с СНиФВ, продолжительность наблюдения 52 недели; n = 794. 2. Williams B. et al. Hypertension. 2017;69(3):411-420; мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое с активным контролем исследование в параллельных группах, продолжительность 52 недели; n=454. 3. Schneider R.E. et al. Eur Heart J. 2017;38:3308-3317; мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое с активным контролем исследование в параллельных группах, продолжительность 52 недели; n=114. 4. Dzau V, Braunwald E. Am Heart J. 1991;121(4 Pt 1):1244-63. 5. Ambrosy A.P. et al. JACC. 2020; 76(9):1034-1048. Мультицентровое рандомизированное двойное слепое с двойной имитацией исследование в параллельных группах с активным контролем у пациентов с СНиФВ, госпитализированных по причине ОДН, продолжительность 8 недель с последующим 4-х недельным открытым периодом, n=881. \*Хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией. 267381/LPE/ALL/0721/0

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru

Таблица 2

Значения параметров липидного спектра в обследованной группе

| Параметр           | Всего          | Мужчины        | Женщины        | p (различия по полу) |
|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------------|
| Общий ХС (ммоль/л) | 4,8 [4,0; 5,7] | 4,7 [3,9; 5,5] | 5,0 [4,1; 6,0] | 0,001                |
| ХС ЛВП (ммоль/л)   | 1,2 [1,0; 1,5] | 1,2 [1,0; 1,4] | 1,3 [1,1; 1,6] | 0,001                |
| ХС ЛНП (ммоль/л)   | 2,6 [2,0; 3,3] | 2,5 [2,0; 3,2] | 2,7 [2,1; 3,4] | 0,003                |
| ТГ (ммоль/л)       | 1,5 [1,1; 2,0] | 1,4 [1,1; 2,0] | 1,5 [1,1; 2,0] | 0,771                |

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

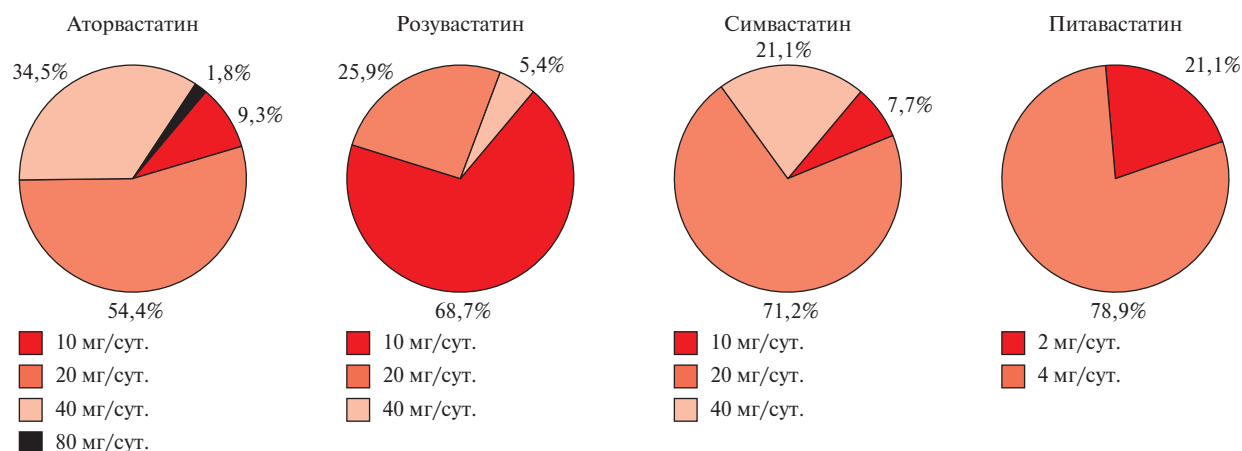


Рис. 1 Частота назначения различных доз отдельных статинов.

женщин ( $p < 0,001$ ). Подавляющее большинство обследованных получали монотерапию статинами: 853 (99,2%) пациента из 860. Только 7 (0,8%) из 860 пациентов получало комбинированную терапию (статин+эзетимиб).

На момент госпитализации ГЛТ не получало 811 (48,6%) пациентов. В ходе опроса 102 пациента (26,8% от общего числа пациентов, не получавших ГЛТ) сообщили, что гиполипидемические препараты им назначались, но они не выполняли назначений лечащего врача, 217 (26,8%) пациентов ответили, что гиполипидемические препараты им не назначались, 492 (60,6%) пациента не смогли ответить на данный вопрос.

Большинство пациентов получали аторвастатин (74,6% от всех пациентов, получавших ГЛТ). Розувастатин получали 17,1%, симвастатин 6,1%, питавастатин 2,2% пациентов. Частота назначения различных доз отдельных статинов представлена на рисунке 1.

Аторвастатин чаще всего (54,4%) назначался в дозе 20 мг/сут. В этой же дозе наиболее часто назначался симвастатин (71,2%). Розувастатин чаще всего (68,7%) назначался в дозе 10 мг/сут. Питавастатин назначался крайне редко, но, как правило, в максимальной дозе — 4 мг/сут. (78,9%).

Обращает на себя внимание низкая частота назначения статинов в режиме высокой интенсивности — аторвастатин 40/80 мг/сут. или розувастатин 10/20 мг/сут. [16-18], рекомендованного для пациентов с АССЗ. Только 36,6% пациентов, принимавших аторвастатин, получали его в дозах 40-80 мг/сут.,

максимальная доза аторвастатина (80 мг/сут.), была назначена только 1,8% пациентов. Дозы розувастатина 20-40 мг/сут. получали 31,3% пациентов, максимальную дозу (40 мг/сут.) получали только 5,4% пациентов от общего числа, получавших этот препарат. В целом, статины высокой интенсивности (СВИ) были назначены 32,5% пациентов, получавших ГЛТ. Остальные пациенты (67,5%) получали статины умеренной интенсивности (СУИ).

Были проанализированы параметры липидного спектра в группах пациентов, принимавших и не принимавших гиполипидемические препараты. Результаты анализа представлены в таблице 3.

У пациентов, получавших ГЛТ, в сравнении с пациентами без ГЛТ отмечались более низкие значения общего ХС: 4,3 [3,6; 5,1] и 5,4 [4,7; 6,3] ( $p = 0,001$ ), а также ХС ЛНП: 2,2 [1,7; 2,8] и 3,1 [2,5; 3,8] ( $p = 0,001$ ). В группе пациентов с ГЛТ отмечалось и более низкое значение ХС ЛВП: 1,2 [1,0; 1,5] vs 1,3 [1,1; 1,5] ( $p = 0,018$ ). Значимых различий в уровне ТГ не обнаружено. Аналогичные различия были выявлены и у мужчин, и у женщин (таблица 2).

Был проведен анализ приема статинов в отдельных группах пациентов, результаты которого представлены на рисунке 2.

Пациенты с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе достоверно чаще получали статины в сравнении с пациентами без ИМ в анамнезе: 57,5 vs 46,9% (ОШ 1,5; 95% ДИ: 1,26-1,29;  $p = 0,001$ ). Пациенты с ИМ и операциями реваскуляризации в анамнезе достоверно чаще принимали статины, чем пациенты

Таблица 3

Значения показателей липидного спектра в зависимости от приема ГЛТ

| Группы  |                     | Общий ХС (ммоль/л) | ХС ЛВП (ммоль/л) | ХС ЛНП (ммоль/л) | ТГ (ммоль/л)   |
|---------|---------------------|--------------------|------------------|------------------|----------------|
| На ГЛТ  | Мужчины             | 4,2 [3,5; 4,9]     | 1,2 [1,0; 1,4]   | 2,2 [1,7; 2,8]   | 1,4 [1,1; 1,9] |
|         | Женщины             | 4,3 [3,8; 5,2]     | 1,3 [1,1; 1,6]   | 2,2 [1,7; 2,9]   | 1,5 [1,1; 2,0] |
|         | p                   | 0,010              | 0,001            | 0,469            | 0,406          |
|         | Всего               | 4,3 [3,6; 5,1]     | 1,2 [1,0; 1,5]   | 2,2 [1,7; 2,8]   | 1,4 [1,1; 2,0] |
| Без ГЛТ | Мужчины             | 5,2 [4,6; 5,9]     | 1,1 [1,0; 1,3]   | 3,0 [2,5; 3,6]   | 1,5 [1,1; 2,0] |
|         | Женщины             | 5,6 [4,8; 6,4]     | 1,4 [1,2; 1,6]   | 3,1 [2,5; 3,9]   | 1,5 [1,1; 1,9] |
|         | p                   | 0,001              | 0,001            | 0,041            | 0,551          |
|         | Всего               | 5,4 [4,7; 6,3]     | 1,3 [1,1; 1,5]   | 3,1 [2,5; 3,8]   | 1,5 [1,1; 2,0] |
|         | p (между мужчинами) | 0,001              | 0,232            | 0,001            | 0,153          |
|         | p (между женщинами) | 0,001              | 0,001            | 0,001            | 0,953          |
|         | p (между группами)  | 0,001              | 0,018            | 0,001            | 0,292          |

Примечание: ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

с ИМ без операций реваскуляризации в анамнезе: 63,9 vs 45%, соответственно (ОШ 2,2; 95% ДИ: 1,58-3,0;  $p=0,001$ ). У пациентов без ИМ и операциями реваскуляризации в анамнезе частота приема статинов составила 73%, у пациентов без ИМ и операций реваскуляризации в анамнезе только 41% (ОШ 4,0; 95% ДИ: 2,79-5,6;  $p=0,001$ ). В целом, пациенты с операциями реваскуляризации значимо чаще принимали статины, в сравнении с пациентами без операций реваскуляризации в анамнезе: 66,4 vs 41,6%, соответственно (ОШ 2,8; 95% ДИ: 2,26-3,4;  $p<0,001$ ). Значимо не увеличивал вероятность приема ГЛТ сахарный диабет (СД) 2 типа. Частота приема статинов у пациентов с СД 2 типа составила 52,2 vs 51,2% у пациентов без СД (ОШ 1,0; 95% ДИ: 0,83-1,3;  $p=0,73$ ).

Было проанализировано достижение целевых значений ХС ЛНП в обследованной когорте пациентов. Анализ проводился согласно Рекомендациям Европейского кардиологического общества 2016г (ХС ЛНП  $<1,8$  ммоль/л) [16], Российским рекомендациям 2017г (ХС ЛНП  $<1,5$  ммоль/л) [17] и Рекомендациям Европейского кардиологического общества 2019 (ХС ЛНП  $<1,4$  ммоль/л) [18].

По результатам проведенного анализа частота достижения целевых значений ХС ЛНП в общей группе пациентов оказалась крайне невысокой (рисунок 3). Целевого уровня ХС ЛНП  $<1,8$  ммоль/л достигли 16,3%, целевого уровня  $<1,5$  ммоль/л — 9,0%, целевого уровня  $<1,4$  ммоль/л — только 6,5% пациентов.

Совершенно очевидно, что небольшая частота достижения целевых уровней ХС ЛНП обусловлена невысокой частотой назначения ГЛТ, низкими дозами статинов, крайне редким использованием комбинированной ГЛТ. Одновременно проанализировали достижение целевых уровней ХС ЛНП в группе пациентов с ГЛТ. В этой группе, в сравнении с общей группой пациентов, достижение целевых значений ХС ЛНП отмечалось значимо чаще (рисунок 3). Целевого уровня ХС ЛНП  $<1,8$  ммоль/л достигли

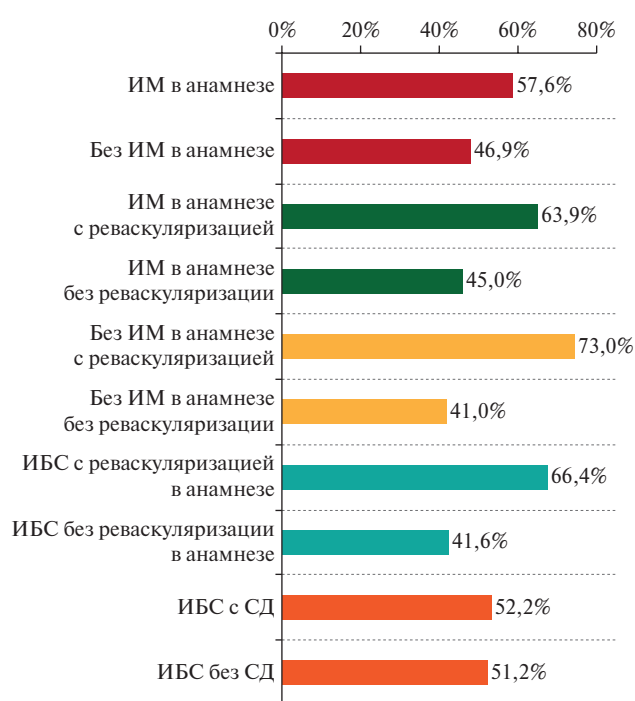


Рис. 2 Частота приема ГЛТ в отдельных группах пациентов.

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет.

28,5%, целевого уровня  $<1,5$  ммоль/л — 16,7%, целевого уровня  $<1,4$  ммоль/л — 12,4% пациентов.

Было проанализировано достижение целевых уровней ХС ЛНП в группах пациентов с различными режимами интенсивности терапии статинами (рисунок 4). В группе пациентов, получавших терапию СВИ, отмечалось достоверно более частое достижение целевых значений ХС ЛНП, в сравнении с пациентами, получавшими терапию СУИ. Целевого уровня ХС ЛНП  $<1,8$  ммоль/л достигли 37,5% пациентов, получавших СВИ, и 24,1% пациентов, получавших СУИ, — ОШ 1,9; 95% ДИ: 1,39-2,6 ( $p<0,001$ ). Целевого уровня  $<1,5$  ммоль/л достиг-

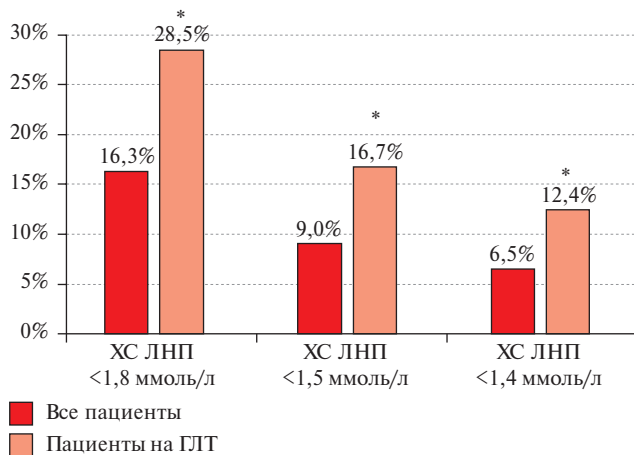


Рис. 3 Частота достижения целевых значений ХС ЛНП в общей группе и группе пациентов, принимавших ГЛТ.

Примечание: \* —  $p < 0,001$ ; ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

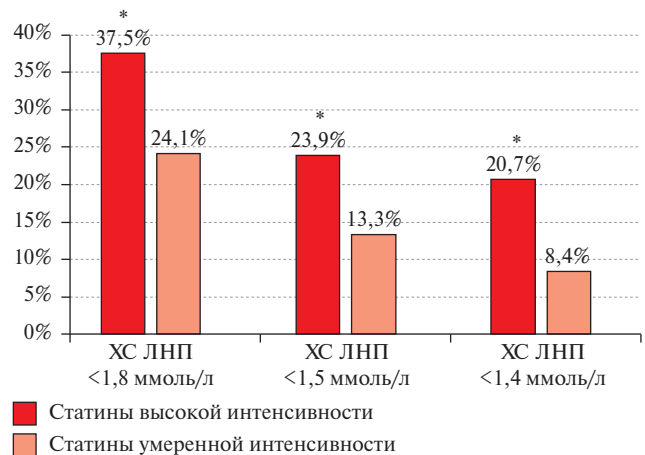


Рис. 4 Частота достижения целевых значений ХС ЛНП в группах пациентов, принимающих СВИ и СУИ.

Примечание: \* —  $p < 0,001$ ; ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СВИ — статины высокой интенсивности, СУИ — статины умеренной интенсивности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

ли 23,9 и 13,3% пациентов, соответственно — ОШ 2,1; 95% ДИ: 1,43-3,0 ( $p < 0,001$ ). Целевого уровня ХС ЛНП  $<1,4$  ммоль/л достигли 20,7% пациентов, получавших СВИ, и только 8,4% пациентов, получавших СУИ, — ОШ 2,8; 95% ДИ: 1,88-4,3 ( $p < 0,001$ ).

В обследованной группе пациентов крайне редко использовалась комбинированная ГЛТ. Только 7 (0,8%) пациентов принимали эзетимиб в комбинации со статинами. Комбинацию эзетимиба с СВИ получали 4 пациента (в 2 случаях с розувастатином 20 мг/сут., в 1 случае с аторвастатином 40 мг/сут. и в 1 случае с аторвастатином 80 мг/сут.). Комбинацию эзетимиба с СУИ получали 3 пациента (в 1 случае с симвастатином 20 мг/сут., в 2 случаях с аторвастатином 20 мг/сут.). В группе комбинированной терапии все 4 пациента, получавшие эзетимиб с СВИ, достигли целевого уровня ХС ЛНП  $<1,4$  ммоль/л. В то же время, все 3 пациента, получавшие эзетимиб с СУИ, не достигли уровня ХС ЛНП  $<1,8$  ммоль/л. Однако малое число пациентов, получавших комбинированную терапию, не позволяет делать каких-либо выводов об эффективности данного вмешательства.

## Обсуждение

Частота приема ГЛТ в настоящем исследовании составила 51,4%, что нельзя считать удовлетворительным результатом, поскольку анализ проводился в когорте пациентов с ИБС.

В то же время, в настоящем исследовании частота приема статинов была несколько выше, чем в отдельных западноевропейских и отечественных исследованиях [6, 7, 9, 10]. В исследовании АЙСБЕРГ статины получали 32% [7], а в исследовании АРГО I [6] только 42,9% пациентов высокого/очень высокого риска. Однако в отдельном анализе исследования АЙСБЕРГ, частота назначения статинов в подгруппе

пациентов с ИБС составила 58,4%, а в исследовании Сметнева С.А. и др. (2016) [15] у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском частота назначения ГЛТ составила 68,5%, что значительно выше, чем в настоящем исследовании.

Наиболее часто назначаемым статином в настоящем исследовании был аторвастатин (74,6% от всех назначений), что соответствует данным других отечественных исследований [6, 14, 15]. Розувастатин получали 17,1% пациентов. Таким образом, большинству пациентов (91,7%) были назначены высокоэффективные статины. Однако в большинстве случаев дозы аторвастатина и розувастатина соответствовали режиму средней интенсивности терапии статинами. Наиболее часто назначаемой дозой аторвастатина была доза 20 мг/сут. (54,4%), розувастатина — 10 мг/сут. (68,7%), что полностью соответствует данным исследований АРГО I и АРГО II [6, 19]. В то же время необходимо отметить увеличение частоты назначений СВИ. Если в настоящем исследовании 36,6% пациентов, принимавших аторвастатин, получали его в дозах 40-80 мг/сут., то в исследовании АРГО I данные дозы аторвастатина были назначены только 9,1% пациентов [6]. Розувастатин в дозах 20-40 мг/сут. в исследовании АРГО I получало 27,2%, в исследовании АРГО II — 27,9% пациентов [6, 19]. В настоящем исследовании розувастатин в данных дозах получали уже 31,3% пациентов, а в целом, СВИ были назначены 32,5% пациентов. Данный факт представляется крайне важным, поскольку правильный выбор режима терапии статинами позволяет более эффективно достигать цели ГЛТ [20, 21].

Как было сказано ранее, анализ достижения целевых значений ХС ЛНП проводили согласно Рекомендациям Европейского кардиологического общества 2016г (ХС ЛНП  $<1,8$  ммоль/л) [16], Российским

рекомендациям 2017г (ХС ЛНП <1,5 ммоль/л) [17], Рекомендаций Европейского кардиологического общества 2019г (ХС ЛНП <1,4 ммоль/л) [18].

В результате проведенного анализа частота достижения целевых значений ХС ЛНП в общей группе пациентов оказалась крайне невысокой. Целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигли 16,3%, целевого уровня <1,5 ммоль/л — 9,0%, целевого уровня <1,4 ммоль/л — только 6,5% пациентов. Однако частота достижения целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, в настоящем исследовании была выше, чем в исследовании Сметнева С.А. и др. (2016) — 7% [15], исследовании DYSIS-RUSSIA (12,2%) [14], и сопоставима с частотой достижения данного целевого уровня в исследовании Kuiper JG, et al. (2017) (17% в подгруппе пациентов с ИБС) [11]. В то же время, в исследовании Bruckert E, et al. (2020) достижение данного целевого уровня наблюдалось значительно чаще, чем в настоящем исследовании, и составило 22% [22].

Гораздо чаще целевых уровней ХС ЛНП достигали в представленном исследовании пациенты, получавшие СВИ. Целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигли 37,5%, целевого уровня <1,5 ммоль/л — 23,9%, целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л — 20,7% пациентов, получавших СВИ.

К сожалению, крайне редкое использование комбинированной ГЛТ не позволило выполнить анализ эффективности данного вмешательства.

В целом, необходимо отметить явную проблему в коррекции нарушений липидного обмена у обследованных пациентов с ИБС, заключающуюся в редком назначении статинов, комбинированной ГЛТ и, как следствие, в редком достижении целевых уровней ХС ЛНП. Пути решения данной проблемы достаточно очевидны: необходимо направить усилия на работу с практикующими врачами с целью строгого соблюдения последними действующих клинических рекомендаций, усилить контроль за обязательным назначением статинов

и своевременным переходом к комбинированной ГЛТ у пациентов с АССЗ.

Невысокая частота достижения современных целевых значений ХС ЛНП (<1,4 ммоль/л) даже в группе пациентов, получавших СВИ (20,7%), свидетельствует о необходимости более частого и более раннего назначения комбинированной ГЛТ у пациентов с АССЗ, с использованием в т.ч. инновационных классов гиполипидемических препаратов. Это тем более важно, поскольку в последнее время активно обсуждается возможность использования комбинированной терапии двумя или даже тремя классами гиполипидемических препаратов в качестве стартовой терапии у пациентов очень высоко-го/экстремального сердечно-сосудистого риска [23].

## Заключение

Проведенный авторами анализ показал недостаточную частоту приема статинов в частности, и ГЛТ в целом, у пациентов с ИБС, проживающих в г. Красноярске, крупном промышленном центре Восточной Сибири. Наиболее часто назначаемыми статинами были аторвастатин и розувастатин, но только 32% пациентов получали данные препараты в режиме высокой интенсивности. Крайне редко использовалась комбинированная ГЛТ. В результате, в обследованной группе пациентов наблюдалось крайне редкое достижение целевых значений ХС ЛНП. Современный целевой уровень ХС ЛНП для больных ИБС (<1,4 ммоль/л) был достигнут только у 6,5% пациентов. В то же время, в группе пациентов, получавших статины в режиме высокой интенсивности, частота достижения данного целевого уровня составила 20,7%, что указывает на необходимость строгого соблюдения действующих клинических рекомендаций.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Healthcare in Russia 2019. Statistical Book. Moscow: Rosstat, 2019. p. 170. (In Russ.) Здравоохранение в России 2019. Статистический сборник. М.: Росстат, 2019. с. 200. ISBN: 978-5-89476-470-2.
2. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018;72:1141-56. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.046.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet. 2015;385(9976):1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
5. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2020;396(10263):1637-43. doi:10.1016/S0140-6736(20)32332-1.
6. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): PART I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(3):253-60. (In Russ.) Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): ЧАСТЬ I. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):253-60.

7. Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study). *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;29(4):5-18. (In Russ.) Ежов М. В., Близнюк С. А., Алексеева И. А., Выгодин В. А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ — диагностика пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;29(4):5-18.
8. Kontsevaya AV, Balanova YA, Imaeva AE, et al. Economic Burden of Hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):393-401. (In Russ.) Концевая А. В., Баланова Ю. А., Имаева А. Э. и др. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(3):393-401. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
9. März W, Dippel FW, Theobald K, et al. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis*. 2018;268:99-107. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.020.
10. Ferrières J, Gorcyca K, Iorga ŞR, et al. Lipid-lowering Therapy and Goal Achievement in High-risk Patients From French General Practice. *Clin Ther*. 2018;40(9):1484-95. doi:10.1016/j.clinthera.2018.07.008.
11. Kuiper JG, Sanchez RJ, Houben E, et al. Use of Lipid-modifying Therapy and LDL-C Goal Attainment in a High-Cardiovascular-Risk Population in the Netherlands. *Clin Ther*. 2017;39(4):819-27. doi:10.1016/j.clinthera.2017.03.001.
12. Susekov AV, Zubareva MYu, Deev AD, et al. Main results Moscow research on statins (Moscow Statin Survey, MSS). *Serdts*. 2006;56(30):324-8. (In Russ.) Сусеков А. В., Зубарева М. Ю., Деев А. Д. и др. Основные результаты Московского исследования по статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце*. 2006;56(30):324-8.
13. Boytsov SA, Khomitskaya YuV. Centralised Survey on the Undertreatment of the Hypercholesterolemia in Russia (CEPHEUS). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(4):67-74. (In Russ.) Бойцов С. А., Хомицкая Ю. В. Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (CEPHEUS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(4):67-74. doi:10.15829/1728-8800-2013-4-67-74.
14. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;12(4):70-8. (In Russ.) Оганов Р. Г., Кухарчук В. В., Арутюнов Г. П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;12(4):70-8. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.
15. Smetnev SA, Ershova AI, Bogdanova RS, et al. The Effectiveness of Outpatient and Hospital Lipid-lowering Therapy in Patients with High and Very High Cardiovascular Risk during 2011-2015. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):622-30. (In Russ.) Сметнев С. А., Ершова А. И., Богданова Р. С. и др. Эффективность гипوليлипидемической терапии на амбулаторном и госпитальном этапах у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за период 2011-2015 гг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(6):622-30. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-622-630.
16. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
17. Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations (VI revision). *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2017;(3):5-22. (In Russ.) Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;(3):5-22.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
19. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):147-53. (In Russ.) Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. и др. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(2):147-53. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153.
20. Nebieridze DV, Akhmedzhanov NM, Davitashvili SA, et al. Studying the Possibility of Optimizing the Statin Therapy Algorithm in Outpatient Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):528-35. (In Russ.) Небиеридзе Д. В., Ахмеджанов Н. М., Давиташвили С. А. и др. Изучение возможности оптимизации алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(4):528-35. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-04.
21. Davitashvili SA, Nebieridze DV, Akhmedzhanov NM, et al. Optimization of the Statin Therapy Algorithm in Outpatient Practice: Adherence and Economic Benefits. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):49-55. (In Russ.) Давиташвили С. А., Небиеридзе Д. В., Ахмеджанов Н. М. и др. Оптимизация алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике: приверженность и экономические преимущества. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(1):49-55. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-10.
22. Bruckert E, Parhofer KG, Gonzalez-Juanatey JR, et al. Proportion of High-Risk/Very High-Risk Patients in Europe with Low-Density Lipoprotein Cholesterol at Target According to European Guidelines: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2020;37(5):1724-36. doi:10.1007/s12325-020-01285-2.
23. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2021;ehab718. doi:10.1093/eurheartj/ehab718. Online ahead of print.