

Гиполипидемическая терапия: современные возможности и реальная клиническая практика

Блохина А. В.¹, Ершова А. И.¹, Мешков А. Н.¹, Ахмеджанов Н. М.¹, Иванова А. А.¹, Гусейнова К. А.², Сметнев С. А.¹, Литинская О. А.¹, Бойцов С. А.³, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ФГАУ ВО “Первый МГМУ им. И. М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ³ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Провести мониторинг объема и эффективности гиполипидемической терапии (ГЛТ) на амбулаторном и госпитальном этапе среди лиц, госпитализированных в ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России.

Материал и методы. Ретроспективный анализ историй болезней, отобранных случайным образом, за апрель-май 2012, 2015 и 2022гг (n=658).

Результаты. С 2012 по 2022гг возросла доля лиц, принимающих статины на амбулаторном этапе: с 28,8 до 60,4% (с 22,2 до 73,3% при высоком сердечно-сосудистом риске (ССР) и с 34,8 до 91,7% при очень высоком ССР). Лицам с очень высоким ССР достоверно чаще стали назначать высокоинтенсивную терапию статинами (с 3,8 до 45,8%). Пациентам высокого ССР на госпитальном этапе статины назначали реже (74,3%), чем пациентам очень высокого ССР (93,6%). В 2022г по сравнению с 2015г увеличилась доля лиц, получивших комбинированную ГЛТ на госпитальном этапе — 8,9 vs 0,5% (p<0,001). Целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности <1,8 и <1,4 ммоль/л в 2022г на амбулаторном этапе был достигнут у 18,2 и 13,6% пациентов высокого и очень высокого ССР, соответственно.

Заключение. Несмотря на прогресс в частоте назначения и в увеличении интенсивности терапии статинами, к 2022г остается большая доля лиц высокого и очень высокого ССР, не получающих ГЛТ в необходимом объеме, позволяющем достичь целевого уровня

холестерина липопротеинов низкой плотности, притом, что современная ГЛТ предоставляет большие возможности для реализации клинических рекомендаций в медицинской практике.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, статины, аторвастатин, розувастатин, амбулаторная практика, холестерин липопротеинов низкой плотности, сердечно-сосудистый риск, гиперлипидемия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/07-2022

Рецензия получена 25/07-2022

Принята к публикации 28/07-2022



Для цитирования: Блохина А. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Ахмеджанов Н. М., Иванова А. А., Гусейнова К. А., Сметнев С. А., Литинская О. А., Бойцов С. А., Драпкина О. М. Гиполипидемическая терапия: современные возможности и реальная клиническая практика. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3369. doi:10.15829/1728-8800-2022-3369. EDN UKWVDV

Lipid-lowering therapy: modern possibilities and real clinical practice

Blokhina A. V.¹, Ershova A. I.¹, Meshkov A. N.¹, Akhmedzhanov N. M.¹, Ivanova A. A.¹, Guseinova K. A.², Smetnev S. A.¹, Litinskaya O. A.¹, Boytsov S. A.³, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ³E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To monitor the scope and effectiveness of lipid-lowering therapy (LLT) in the out- and inpatient settings among people hospitalized at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

Material and methods. Retrospective analysis of randomly selected case records for April-May 2012, 2015 and 2022 (n=658).

Results. From 2012 to 2022, the proportion of outpatients taking statins increased as follows: from 28,8 to 60,4% (from 22,2 to 73,3%

for high cardiovascular risk (CVR) and from 34,8 to 91,7% for very high CVR). Patients with very high CVR were significantly more likely to be prescribed high-intensity statin therapy (from 3,8 to 45,8%). Inpatients with high CVR were prescribed statins less often (74,3%) than patients with very high CVR (93,6%). In 2022, compared to 2015, the proportion of inpatients who received combined LLT increased as follows — 8,9 vs 0,5% (p<0,001). Target low-density lipoprotein cholesterol <1,8 and <1,4

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: blokhina0310@gmail.com

Тел.: +7 (916) 170-87-25

[Блохина А. В.* — аспирант, м.н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0002-3019-3961, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Ахмеджанов Н. М. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0003-3417-0895, Иванова А. А. — ординатор, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Гусейнова К. А. — студент, ORCID: 0000-0003-3872-3362, Сметнев С. А. — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8493-4761, Литинская О. А. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

mmol/l in 2022 was achieved in 18,2 and 13,6% of outpatients with high and very high CVR, respectively.

Conclusion. Despite increase in the frequency of prescribing and the intensity of statin therapy, by 2022 there remains a large proportion of patients with high and very high CVR who do not receive adequate LLT, which allows them to achieve the target low-density lipoprotein cholesterol. It is important to note that modern LLT provides great opportunities for the implementation of clinical guidelines in practice.

Keywords: lipid-lowering therapy, statins, atorvastatin, rosuvastatin, outpatient care, low-density lipoprotein cholesterol, cardiovascular risk, hyperlipidemia.

Relationships and Activities: none.

Blokhina A. V.* ORCID: 0000-0002-3019-3961, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Akhmedzhanov N. M. ORCID: 0000-0003-3417-0895, Ivanova A. A.

ORCID: 0000-0002-2812-959X, Guseinova K. A. ORCID: 0000-0003-3872-3362, Smetnev S. A. ORCID: 0000-0002-8493-4761, Litinskaya O. A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
blokhina0310@gmail.com

Received: 19/07-2022

Revision Received: 25/07-2022

Accepted: 28/07-2022

For citation: Blokhina A. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Akhmedzhanov N. M., Ivanova A. A., Guseinova K. A., Smetnev S. A., Litinskaya O. A., Boytsov S. A., Drapkina O. M. Lipid-lowering therapy: modern possibilities and real clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3369. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3369. EDN UKWVDV

ГЛП — гиперлипидемия, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, SANTORINI — Evaluation of contemporary treatment of high- and very high-risk patients for the prevention of cardiovascular events in Europe.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Распространенность гиперлипидемии сохраняется на высоком уровне.
- Доказана польза коррекции уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.
- В арсенале врачей имеется высокоэффективная и безопасная гиполипидемическая терапия.
- Одна из ключевых целей Всемирной организации здравоохранения — не <50% лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска получают эффективную терапию, включая статины.

Что добавляют результаты исследования?

- К 2022г продемонстрирована положительная динамика по частоте назначения и увеличения интенсивности терапии статинами в амбулаторной практике.
- Доля лиц, достигающих целевые значения холестерина липопротеинов низкой плотности, остается невысокой.
- Наблюдается низкая частота назначения комбинированной гиполипидемической терапии.

Key messages

What is already known about the subject?

- The prevalence of hyperlipidemia remains high worldwide.
- The benefits of correcting low-density lipoprotein cholesterol levels have already been proven.
- Highly effective and safety lipid-lowering therapy are available.
- One of the WHO's key goals — at least 50% of people with high and very high cardiovascular risk receive effective therapy, including statins.

What might this study add?

- By 2022, a positive trend in the frequency of prescribing and increasing the intensity of statin therapy in outpatient practice has been demonstrated.
- The proportion of individuals who achieve low-density lipoprotein cholesterol target levels remains low.
- There is a low frequency of prescribing combined lipid-lowering therapy.

Введение

Распространенность одного из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, гиперлипидемии (ГЛП), сохраняется на высоком уровне [1, 2], а ССЗ, по-прежнему, занимают лидирующее положение в структуре причин смертности как в России, так и за рубежом¹.

В клинических исследованиях доказана польза коррекции уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) с целью снижения риска развития ССЗ атеросклеротического генеза, что отражено в актуальных российских и зарубежных клинических рекомендациях [3, 4]. Согласно этим рекомендациям, целевой уровень ХС ЛНП определяется в соответствии с категорией сердечно-сосудистого риска (ССР) пациента; для достижения целевого уровня необходимо назначение гиполипидемической терапии (ГЛТ). В настоящее

¹ Федеральная служба государственной статистики (Росстат). <https://rosinfostat.ru/smertnost/> (20 июля 2022).

время в арсенале врачей имеется высокоэффективная и безопасная ГЛТ. Помимо статинов и эзетимиба, стали доступны ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), которые чаще применяются у пациентов очень высокого ССР, а также у пациентов с выраженной ГЛП, в т.ч. семейной гиперхолестеринемией [3-5]. В дополнение к имеющимся гиполипидемическим препаратам активно разрабатывается инновационная ГЛТ на основе малой интерферирующей рибонуклеиновой кислоты. В апреле 2022г в России зарегистрирован для применения в клинической практике первый препарат из данной группы для лечения ГЛП — инклизаран [6, 7].

Тем не менее, несмотря на наличие эффективных методов снижения уровня ХС ЛНП, в реальной клинической практике частота назначения оптимальной ГЛТ, позволяющей достичь установленных в клинических рекомендациях целевых значений ХС ЛНП, остается невысокой. Ключевой целью Глобальной системы мониторинга борьбы с неинфекционными заболеваниями Всемирной организации здравоохранения является обеспечение того, чтобы к 2025г не <50% людей, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза или высокий риск их развития, получали эффективную медикаментозную терапию, включая статины [8].

Анализ эффективности ГЛТ у пациентов, госпитализированных в ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” (НМИЦ ТПМ) Минздрава России в 2011, 2012 и 2015гг, продемонстрировал, что доля пациентов, принимающих статины до поступления в стационар, возросла с 23,1 до 29,6% среди пациентов высокого ССР и с 28 до 68,5% — при очень высоком ССР, при этом в 2015г лишь 14,8 и 7,1% пациентов соответственно высокого и очень высокого ССР достигали целевого уровня ХС ЛНП на амбулаторном этапе [9]. В крупномасштабном исследовании DA VINCI (EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care), опубликованном в 2021г, при анализе эффективности назначения ГЛТ у 5888 пациентов из 18 стран Европы, как в учреждениях первичной медицинской помощи, так и на госпитальном этапе, было показано, что среди пациентов, получавших ГЛТ для первичной и вторичной профилактики ССЗ, лишь 55% достигли целевого уровня ХС ЛНП, установленного в рекомендациях Европейского кардиологического общества от 2016г, и 33% — уровня ХС ЛНП, установленного в рекомендациях 2019г. Высокоинтенсивную терапию статинами принимали только 20 и 38% пациентов очень высокого ССР для первичной и вторичной профилактики, соответственно [10].

Целью данного исследования было провести мониторинг объема и эффективности ГЛТ на амбулаторном и госпитальном этапе среди лиц, госпитализированных в ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России в апреле и мае 2022г, и сравнить с данными 2012 и 2015гг.

Материал и методы

В исследование ретроспективно включали всех лиц, госпитализированных в ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России в апреле и мае 2012, 2015 и 2022гг. Из них случайным методом отбирали по 20% человек в каждом периоде: 2012г — 205 чел., 2015г — 203 чел., 2022г — 250 чел. В 2022г в анализ включали пациентов из числа имеющих результаты липидного спектра на момент их госпитализации (n=202).

Анализировали возраст пациентов и наличие установленных заболеваний и их осложнений, согласно данным медицинских карт пациентов: наличие ГЛП в диагнозе, артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда. Наличие хронической болезни почек, острого нарушения мозгового кровообращения и значимого периферического атеросклероза регистрировали только за 2015 и 2022гг. При этом значимым считали атеросклероз при наличии атеросклеротической бляшки, сужающей просвет артерии на ≥50%, и/или с признаками нестабильности.

Из показателей липидного спектра крови оценивали уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности и триглицеридов. При уровне триглицеридов >4,5 ммоль/л и невозможности определения ХС ЛНП прямым методом уровень ХС ЛНП в анализ не включали.

Категории ССР указывали согласно представленным данным в медицинских картах пациентов. При этом в случае отсутствия указания ССР в медицинских картах за 2022г, ССР устанавливали в соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и коррекции дислипидемий 2020г [3].

Учитывали прием ГЛТ перед госпитализацией (ГЛТ амбулаторного этапа), на третий день госпитализации и на момент выписки пациента из стационара. ГЛТ госпитального этапа назначали врачи стационара ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России.

Определение целевых показателей липидного спектра и оценку эффективности ГЛТ в 2012 и 2015гг проводили согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена от 2012г [11], в 2022г — согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции дислипидемий 2020г [3]. Для оценки эффективности ГЛТ дозы различных статинов переводили в эквивалентную дозу аторвастатина. Высокоинтенсивной терапией статинами считали дозу аторвастатина 40-80 мг [3]. Перерасчет уровня ХС ЛНП с учетом назначаемой ГЛТ проводили в соответствии со средним относительным снижением его концентрации на фоне приема соответствующей дозы аторвастатина [12], эзетимиба или ингибитора PCSK9 [4]. При этом считали, что каждое удвоение исходно принимаемой дозы статина снижало уровень ХС ЛНП на 7% [13].

Исследование проводили в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации (World Medical Association Declaration of Helsinki).

Таблица 1

Клиническая характеристика участников исследования

Параметр	2012 (n=205)	2015 (n=203)	2022 (n=202)	p ^а
Возраст, годы	64 [55; 73]	63 [54; 71]	67,7 [59,7; 73,3]* ^{††}	0,002
Мужской пол, n (%)	-	-	113 (55,9)	-
ГЛП в диагнозе, n (%)	85 (41,5)	122 (60,1)**	174 (86,1)**	<0,001
АГ, n (%)	165 (80,5)	160 (78,8)	179 (88,6)* [†]	0,018
СД, n (%)	25 (12,2)	38 (18,7)	49 (24,3)*	0,006
ХБП, n (%)	-	13 (6,4)	35 (17,3)	0,001
ХСН, n (%)	61 (29,8)	61 (30,0)	75 (37,1)	0,204
ОНМК, n (%)	-	34 (16,7)	15 (7,4)	0,006
ИБС, n (%)	123 (60,0)	98 (48,3)*	117 (57,9)	0,04
Инфаркт миокарда, n (%)	62 (30,2)	58 (28,6)	50 (24,8)	0,452
Значимый периферический атеросклероз, n (%)	-	43 (21,2)	30 (14,9)	0,121
Показатели липопротеинов				
Общий ХС, ммоль/л	5,30 [4,40; 5,90] n=162	4,80 [4,10; 5,80]* n=147	4,15 [3,60; 5,00]** ^{††} n=198	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,40 [2,73; 4,04] n=157	3,12 [2,36; 4,07] n=135	2,31 [1,70; 2,99]** ^{†††} n=198	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,09 [0,90; 1,30] n=162	0,91 [0,71; 1,09]** n=138	1,19 [1,03; 1,45]** ^{††} n=202	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,43 [1,06; 1,95] n=166	1,21 [0,93; 1,86]* n=149	1,28 [0,99; 1,74]* n=202	0,04
Категория ССР				
Низкий, n (%)	4 (2,0)	0	10 (5,0) [†]	0,007
Умеренный, n (%)	22 (10,7)	4 (2,0)**	10 (5,0)*	0,002
Высокий, n (%)	20 (9,8)	27 (13,3)	23 (11,4)	0,187
Очень высокий, n (%)	137 (66,8)	127 (62,5)	159 (78,7)	0,446

Примечание: ^а — значение p отражает достоверность различий между тремя группами исследования: * — p<0,05, ** — p<0,001 по сравнению с 2012г; [†] — p<0,05, ^{††} — p<0,001 по сравнению с 2015г. АГ — артериальная гипертензия, ГЛП — гиперлипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС — холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 8.0 и среды R 3.6.1 с открытым исходным кодом. Проверку отклонения распределения от нормального проводили с помощью критерия Лиллиефорса. Учитывая распределение непрерывных параметров, отличное от нормального, приводили медиану и интерквартильный размах (Me [Q25; Q75]). Качественные показатели описывали относительными частотами в процентах. Статистическую значимость различий в трех независимых группах между непрерывными величинами оценивали при помощи критерия Краскела-Уоллиса, между дискретными параметрами — точного критерия Фишера. Для определения статистической значимости различий в двух независимых группах между непрерывными величинами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, между дискретными параметрами — точный критерий Фишера. Применяли поправку на множественные сравнения методом Холма-Бонферрони. Для всех проведенных тестов различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости p<0,05.

В рамках текущей работы данные 2012 и 2015гг были заново проанализированы в соответствии с теми же под-

ходами (клиническими критериями), которые были применены при анализе данных 2022г.

Результаты

Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

Медиана возраста всех участников исследования составила 63,2 [56; 72,6] года. Большинство включенных в исследование пациентов имели ГЛП (62,5%) и артериальную гипертензию (82,6%), более половины (55,4%) — ИБС. Большинство пациентов (74,9%) были очень высокого ССР. Обращает на себя внимание, что в 2022г достоверно чаще в диагнозе при выписке отражали наличие у пациента ГЛП — 86,1% в 2022г vs 60,1% в 2015г (p<0,05).

Динамика назначения статинов на амбулаторном и госпитальном этапах представлена в таблице 2.

За период с 2012 по 2022гг доля лиц, принимающих статины на амбулаторном этапе, возрос-

Таблица 2

Динамика назначения статинов

Параметр	2012 (n=205)	2015 (n=203)	2022 (n=202)	p ^a
Прием статинов перед госпитализацией, n (%)	59 (28,8)	101 (49,8)**	122 (60,4)**††	<0,001
Прием статинов на 3-й день госпитализации, n (%)	141 (68,8)	145 (71,4)	161 (79,7)*	0,032
Прием статинов рекомендован в выписке, n (%)	165 (80,5)	153 (75,4)	170 (84,2)	0,058

Примечание: ^a — значение p отражает достоверность различий между тремя группами исследования: * — p<0,05, ** — p<0,001 по сравнению с 2012г и †† — p<0,001 по сравнению с 2015г.

Таблица 3

Динамика назначения статинов пациентам высокого и очень высокого ССР

Параметр	2012		2015		2022		p ^a	p ^b
	Высокий ССР n=20	Очень высокий ССР n=137	Высокий ССР n=27	Очень высокий ССР n=127	Высокий ССР n=23	Очень высокий ССР n=159		
Прием статинов перед госпитализацией, n (%)	4 (22,2) n=18	46 (34,8) n=132	8 (33,3) n=24	87 (71,9)** n=121	11 (73,3)*† n=15	110 (91,7)**†† n=120	0,009	<0,001
Прием статинов на 3-й день госпитализации, n (%)	8 (40,0)	110 (80,3)	19 (70,4)	116 (91,3)*	18 (78,3)*	141 (88,7)	0,027	0,024
Прием статинов рекомендован в выписке, n (%)	14 (70,0)	126 (92,0)	20 (74,1)	121 (95,3)	18 (78,3)	149 (93,7)	0,940	0,557

Примечание: ^a — значение p отражает достоверность различий между пациентами высокого ССР, ^b — значение p между пациентами очень высокого ССР в трех группах исследования. * — p<0,05, ** — p<0,001 по сравнению с 2012г и † — p<0,05, †† — p<0,001 по сравнению с 2015г. ССР — сердечно-сосудистый риск.

ла в целом с 28,8 до 60,4% (p<0,001) по сравнению с 2012 и 2015гг. При этом наблюдалось увеличение доли лиц, принимающих статины в группе как высокого ССР — 73,3% в 2022г vs 22,2% в 2012г (p=0,015) и 33,3% в 2015г (p=0,046), так и очень высокого ССР — 91,7% в 2022г vs 34,8% в 2012 и 71,9% в 2015гг (p<0,001) (таблица 3). Обращает внимание увеличение доли лиц очень высокого ССР, принимающих именно высокоинтенсивную терапию статинами на амбулаторном этапе — 45,8% в 2022г vs 3,8% в 2012 и 24,0% в 2015гг (p<0,001). В то же время доля лиц высокого ССР, принимающих высокоинтенсивную терапию статинами на амбулаторном этапе, с 2012 по 2022гг значимо не изменилась (таблица 4).

В целом за время госпитализации в стационаре увеличилась доля лиц, принимающих статины (p<0,001 в 2012, 2015 и 2022гг по сравнению с приемом статинов до госпитализации) (таблица 2). В 2022г по сравнению с 2012г большая доля лиц начала прием статинов уже к третьему дню госпитализации (p=0,039), однако без значимых различий по назначению статинов при выписке. Доля лиц очень высокого ССР, которым на момент выписки была рекомендована терапия статинами, сохраняется сопоставимо высокой, однако и на 2022г не составляет 100%, при том что непереносимость терапии статинами была зарегистрирована только у одного пациента (миалгия, не сопровождающаяся повышением уровня креатинфосфокиназы)

(таблица 3). В 2012 и 2015гг — три пациента с непереносимостью статинов (два с миалгией без повышения уровня креатинфосфокиназы и один с повышением уровня аланинаминотрансферазы >3 верхних границ референсного интервала). Частота назначения высокоинтенсивной терапии статинами лицам очень высокого ССР достоверно не меняется и сохраняется на уровне 60,6–71,7% (таблица 4). В целом, за 2012–2022гг пациентам высокого ССР на госпитальном этапе статины назначали реже (74,3%), чем пациентам очень высокого ССР (93,6%) (p<0,001), в т.ч. высокоинтенсивную терапию статинами — 24,3 vs 67,1%, соответственно, (p<0,001). Однако доля лиц высокого риска, получающих высокоинтенсивную терапию статинами, достоверно выросла за последние 10 лет — 5 vs 39,1% (p<0,05).

Значимых различий в динамике за 2012–2022гг по приему комбинированной ГЛТ на амбулаторном этапе не получено. В 2022г по сравнению с 2012 и 2015гг увеличилась доля лиц, получивших комбинированную ГЛТ на госпитальном этапе (p<0,001) (рисунок 1). При этом в 2022г на госпитальном этапе 7,4% пациентов принимали статин в сочетании с эзетимибом, а 1,5% пациентам были назначены ингибиторы PCSK9.

Чаще, как на амбулаторном (84,6, 92,8 и 99,2% в 2012, 2015 и 2022гг, соответственно), так и на госпитальном этапах (99,4 в 2012 и 2015гг, 100% в 2022г) назначали аторвастатин и розувастатин.

Таблица 4

Доля лиц высокого и очень высокого ССР, принимающих высокоинтенсивную терапию статинами

Параметр	2012		2015		2022		p ^a	p ^b
	Высокий ССР n=20	Очень высокий ССР n=137	Высокий ССР n=27	Очень высокий ССР n=127	Высокий ССР n=23	Очень высокий ССР n=159		
Прием статинов перед госпитализацией, n (%)	1 (5,6) n=18	5 (3,8) n=132	1 (4,2) n=24	29 (24,0)** n=121	2 (13,3) n=15	55 (45,8)*** n=120	0,672	<0,001
Прием статинов на 3 сут. госпитализации, n (%)	2 (10,0)	65 (47,4)	6 (22,2)	78 (61,4)	8 (34,8)	98 (61,6)	0,163	0,026 [§]
Прием статинов рекомендован в выписке, n (%)	1 (5,0)	83 (60,6)	7 (25,9)	87 (68,5)	9 (39,1)*	114 (71,7)	0,025	0,121

Примечание: ^a — значение p отражает достоверность различий между пациентами высокого ССР, ^b — значение p между пациентами очень высокого ССР в трех группах исследования. * — p<0,05, ** — p<0,001 по сравнению с 2012г и ^{††} — p<0,001 по сравнению с 2015г. [§] — при попарном сравнении пациентов очень высокого ССР достоверных различий по приему высокоинтенсивной терапии статинами на 3 сут. госпитализации не получено (p=0,057 между 2012 и 2015, 2022гг и p=1,0 между 2015 и 2022гг). ССР — сердечно-сосудистый риск.

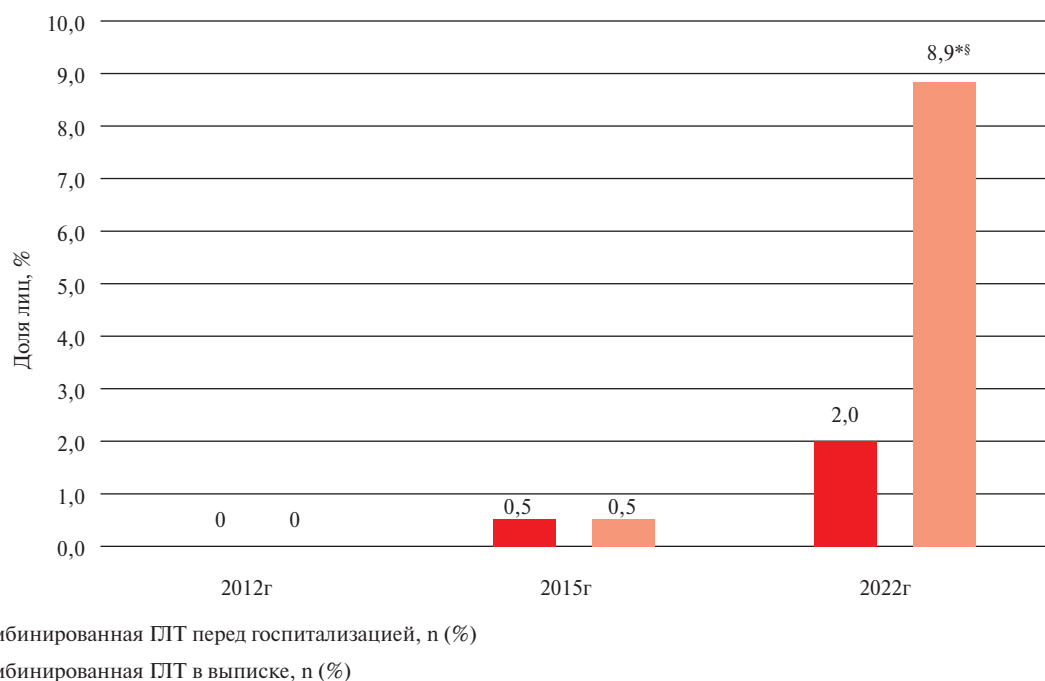


Рис. 1 Динамика приема комбинированной ГЛТ.

Примечание: * — p<0,001 по сравнению с 2012г и [§] — p<0,001 по сравнению с 2015г. ГЛТ — гиполипидемическая терапия.

В 2022г уменьшилась доля лиц, принимающих сим-вастатин (0,8%) на амбулаторном этапе (p=0,001) по сравнению с 2012г (15,4%) и p=0,046 по сравнению с 2015г (7,2%). В 2022г ни одному пациенту симвастатин не был назначен в стационаре.

Уровень ХС ЛНП на фоне амбулаторной ГЛТ (при поступлении в стационар) у всех пациентов высокого и очень высокого ССР в зависимости от года обследования представлен на рисунке 2. В 2012 и 2015гг у пациентов высокого ССР медиана уровня ХС ЛНП превышала рекомендуемый целевой

уровень, как минимум, на 45,0 и 41,0%, а у пациентов очень высокого ССР, как минимум, на 82,0 и 66,5%, соответственно. В 2022г у пациентов очень высокого ССР отмечено значимое снижение уровня ХС ЛНП (2,2 [1,66; 2,85] ммоль/л) по сравнению с 2012г (3,25 [2,26; 3,85] ммоль/л) и 2015г (2,98 [2,36; 3,78] ммоль/л) (p<0,001). У пациентов высокого ССР различий в динамике уровня ХС ЛНП между 2012–2022гг получено не было.

Среди лиц, принимающих статины, целевой уровень ХС ЛНП <1,8 и <1,4 ммоль/л в 2022г на

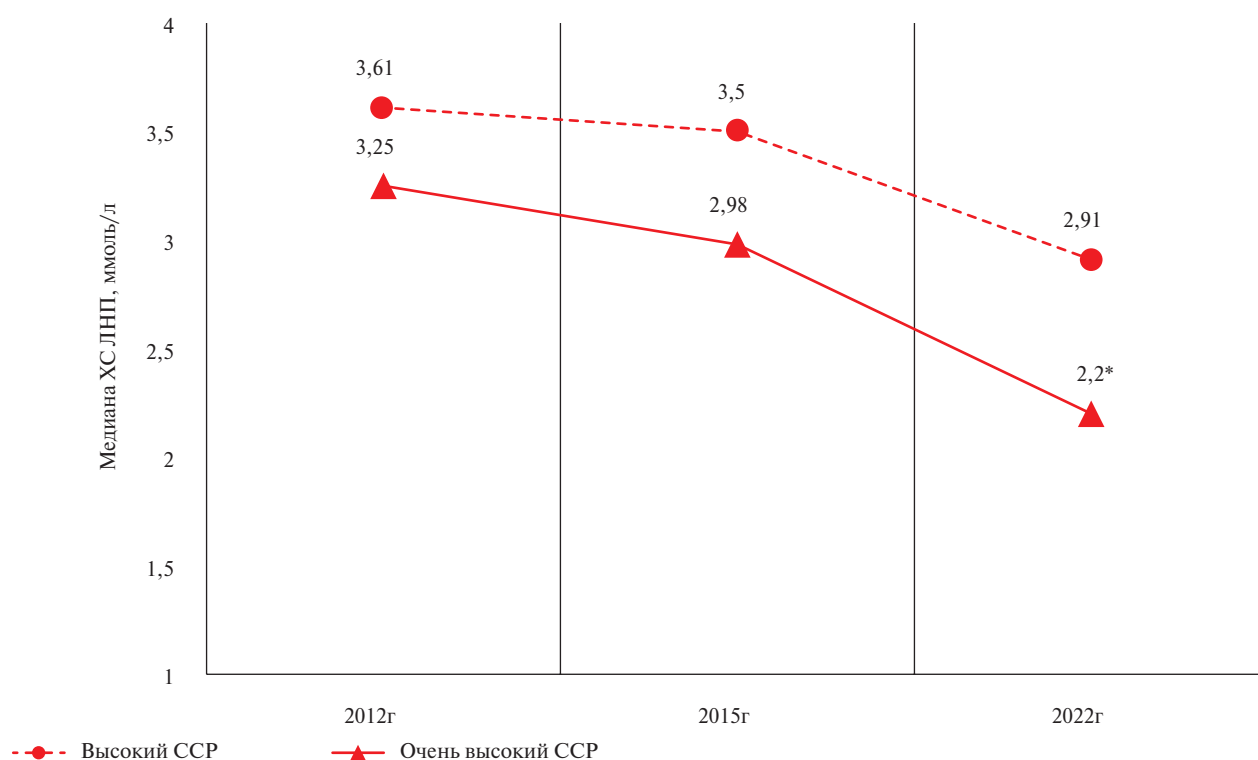


Рис. 2 Уровень ХС ЛНП у всех пациентов высокого и очень высокого ССР в зависимости от года обследования на амбулаторном этапе. Примечание: * — $p < 0,001$ по сравнению с 2012 и 2015 гг. ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 5

Доля лиц высокого и очень высокого ССР, принимающих статины и достигших целевого уровня ХС ЛНП

ССР	2012г		2015г		2022г		p^a	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л		p^b
	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевой уровень ХС ЛНП достигнут, n (%)	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевой уровень ХС ЛНП достигнут, n (%)	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевой уровень ХС ЛНП достигнут, n (%)		Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевой уровень ХС ЛНП достигнут, n (%)	
Высокий	<2,5	2 (50,0)	<2,5	2 (40,0)	<2,5	7 (63,6)	0,835	<1,8	2 (18,2)	0,532
Очень высокий	<1,8	5 (15,2)	<1,8	10 (16,4)	<1,8	42 (38,2)*†	0,002	<1,4	15 (13,6)	0,860

Примечание: ^a — значение p отражает достоверность различий между пациентами высокого или очень высокого ССР (целевые значения ХС ЛНП согласно рекомендациям 2012г), ^b — значение p отражает достоверность различий между пациентами высокого или очень высокого ССР (целевые значения ХС ЛНП согласно рекомендациям 2020г). * — $p < 0,05$ по сравнению с 2012г и † — $p < 0,05$ по сравнению с 2015г. ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

амбулаторном этапе был достигнут только у 18,2 и 13,6% пациентов высокого и очень высокого ССР, соответственно. Различий по достижению рекомендуемого целевого уровня ХС ЛНП между 2012, 2015 и 2022гг, как среди пациентов высокого, так и очень высокого ССР, получено не было (таблица 5). В 2022г отмечается увеличение доли лиц очень высокого ССР, достигших уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л ($p = 0,038$ и $p = 0,009$ по сравнению с 2012 и 2015гг, соответственно).

С учетом рекомендуемой в 2022г на госпитальном этапе ГЛТ было рассчитано, что в дальней-

шем целевого уровня ХС ЛНП <1,8 и <1,4 ммоль/л смогут достичь 28,6 и 22,8% пациентов высокого и очень высокого ССР, соответственно. При этом ожидаемая доля лиц, которая достигнет целевого уровня ХС ЛНП <2,5 и <1,8 ммоль/л в 2022г, составила 71,4 и 51,8% для пациентов высокого и очень высокого ССР, соответственно. Различий между 2012, 2015 и 2022гг по ожидаемой доле лиц, которые достигнут рекомендуемого целевого уровня ХС ЛНП с учетом назначенной в стационаре ГЛТ, как среди пациентов высокого, так и очень высокого ССР, получено не было. В 2022г отмечается

Таблица 6

Ожидаемая доля лиц, которые достигнут целевого уровня ХС ЛНП
с учетом рекомендуемой в стационаре ГЛТ

ССР	2012		2015		2022		p ^a	2012		p ^b
	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевого уровня ХС ЛНП достигнут, n (%)	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевого уровня ХС ЛНП достигнут, n (%)	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевого уровня ХС ЛНП достигнут, n (%)		Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Целевого уровня ХС ЛНП достигнут, n (%)	
Высокий	<2,5	1 (25,0)	<2,5	2 (50,0)	<2,5	10 (71,4)	0,326	<1,8	4 (28,6)	0,812
Очень высокий	<1,8	6 (22,2)	<1,8	7 (15,2)	<1,8	59 (51,8)*††	<0,001	<1,4	26 (22,8)	0,594

Примечание: ^a — значение p отражает достоверность различий между пациентами высокого или очень высокого ССР (целевые значения ХС ЛНП согласно рекомендациям 2012г), ^b — значение p отражает достоверность различий между пациентами высокого или очень высокого ССР (целевые значения ХС ЛНП согласно рекомендациям 2020г). * — p<0,05 по сравнению с 2012г и †† — p<0,001 по сравнению с 2015г. ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

увеличение ожидаемой доли лиц очень высокого ССР, способных достичь целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (p=0,018 и p<0,001 по сравнению с 2012 и 2015гг, соответственно) (таблица 6).

Обсуждение

В настоящем исследовании представлена динамика принимаемой на амбулаторном этапе и назначаемой на госпитальном этапе ГЛТ с 2012 по 2022гг у лиц, госпитализированных в ФГБУ “НМИЦ ТПМ”. Следует отметить, что большинство госпитализированных являются жителями г. Москвы. Получено значимое увеличение доли лиц, имеющих в диагнозе ГЛП, что отражает повышение внимания врачей к проблеме нарушений липидного обмена, а, следовательно, должно способствовать более эффективному их лечению. Обращает внимание пожилой возраст большинства участников исследования (63,2 [56; 72,6] года), что, в совокупности с другими факторами риска развития и прогрессирования ССЗ атеросклеротического генеза и наличием у более чем половины пациентов ИБС, представляет для врачей “типичный профиль” пациентов, как минимум, высокого ССР, особенно нуждающихся в приеме высокоинтенсивной ГЛТ.

Получена значимая положительная динамика по частоте приема статинов на амбулаторном этапе: в 2012г — 28,8%, а в 2022г данный показатель достиг 60,4%. Ежегодное увеличение доли лиц, принимающих статины на амбулаторном этапе, обусловлено, в основном, более частым их назначением пациентам очень высокого ССР: с 34,8% в 2012г до 91,7% в 2022г. Схожие результаты были получены в исследовании 2020г, в котором анализировали частоту назначения ГЛТ пациентам с ИБС в московском амбулаторном учреждении. В 2018г ГЛТ принимали 86,4% пациентов с выраженной положительной динамикой при сравнении с 2011г, когда ГЛТ получали только 48,5% пациентов с ИБС [14]. В других

городах Российской Федерации значительно меньшая доля лиц очень высокого ССР получала ГЛТ. В Красноярске в 2018-2019гг ГЛТ на амбулаторном этапе получали 51,4% пациентов с ИБС [15]. По данным российского амбулаторного регистра пациентов с ССЗ и их факторами риска — “ПРОФИЛЬ” (2014-2020гг), ГЛТ была рекомендована 52,7% пациентов высокого и очень высокого ССР [16], что достоверно ниже, чем в настоящем исследовании. Таким образом, результаты исследования и анализ ранее опубликованных данных российских исследований указывают на достижение в России цели Глобальной системы мониторинга борьбы с неинфекционными заболеваниями Всемирной организации здравоохранения по 50-процентному охвату пациентов высокого и очень высокого ССР терапией статинами [8]. Несмотря на очевидный прогресс в назначении терапии статинами в России, остается большая доля лиц очень высокого ССР и еще больше лиц высокого ССР, не получающих статины.

Зарубежные исследования также указывают на недостаточную назначаемость гиполипидемических препаратов. По данным крупномасштабного американского исследования с участием >600 тыс. пациентов с установленными ССЗ атеросклеротического генеза, ГЛТ получают лишь 50,1% пациентов [17]. В странах с низким и средним уровнем доходов, по данным анализа 116449 чел., опубликованного также в 2022г, только 8% лиц, нуждающихся в первичной профилактике, и 21,9% лиц, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза, получают терапию статинами [8]. Представленные данные свидетельствуют о неполном охвате ГЛТ пациентов на амбулаторном этапе и указывают на несоблюдение клинических рекомендаций по назначению ГЛТ как в России, так и в большинстве других стран. Предварительные результаты исследования SANTORINI (Evaluation of contemporary treatment of high- and very high-risk patients for the prevention of

cardiovascular events in Europe), в которое уже включено 4308 чел. из запланированных 9606 чел. из 14 европейских стран, свидетельствуют о возможности достижения более высоких показателей назначения терапии статинами в амбулаторной клинической практике среди лиц высокого и очень высокого ССР — 81,4% [18].

Согласно результатам настоящего исследования, в апреле-мае 2022г высокоинтенсивную терапию статинами на амбулаторном этапе пациентам очень высокого ССР стали назначать ~ в 2 раза чаще, чем в 2015г. В европейском исследовании DA VINCI в 2017-2018гг высокоинтенсивную терапию статинами в группе очень высокого ССР получали 20% пациентов для первичной профилактики ССЗ и 38% пациентов с целью вторичной профилактики, что суммарно несколько больше полученных нами результатов (45,8%) [10]. В соответствии с текущими данными исследования SANTORINI 75,1 и 84,3% лиц, соответственно, высокого и очень высокого ССР получают статины [18].

Согласно полученным нами результатам, в целом, в каждом из анализируемых годов, на госпитальном этапе статины назначали чаще, чем на амбулаторном. Несмотря на это, ежегодная динамика частоты назначения статинов в стационаре ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в 2012, 2015 и 2022гг не претерпела выраженных изменений.

Следует отметить не только более редкое назначение статинов лицам высокого ССР по сравнению с пациентами очень высокого ССР, но и достоверно более редкое назначение высокоинтенсивной статинотерапии. Имеющиеся различия по частоте назначения и интенсивности дозы статинов между пациентами высокого и очень высокого ССР, как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах, с одной стороны, могут быть обусловлены более пристальным наблюдением за пациентами с установленными ССЗ атеросклеротического генеза, с другой стороны, свидетельствуют о недостаточном внимании врачей к первичной профилактике.

Несмотря на широкую доступность статинов, а также наличие гиполипидемических препаратов других классов, многочисленные работы свидетельствуют о недостаточном назначении комбинированной ГЛТ в реальной клинической практике. В европейском исследовании DA VINCI только 9% пациентов принимали комбинированную ГЛТ [11], а в продолжающемся исследовании SANTORINI, также проводимом в Европе, комбинированную ГЛТ получают уже 27,3% пациентов [18]. По данным шведского регистра пациентов (n=279 221) с различными формами ГЛП комбинация статинов и эзетимиба была назначена 16,2% пациентов, а комбинация статинов и ингибиторов PCSK9 — лишь 0,01% [19]. В одном из исследований г. Москвы комбинированную ГЛТ получали 2,4% па-

циентов с ИБС [14], а по данным регионального исследования комбинированную ГЛТ назначали только 0,8% пациентов с ИБС [15]. Полученные нами результаты (2,0% на амбулаторном и 8,9% на госпитальном этапах) согласуются с данными европейских и российских исследований и свидетельствуют о крайне низком назначении комбинированной ГЛТ на амбулаторном этапе. Увеличение в 4 раза доли лиц, которым назначена комбинированная ГЛТ в условиях стационара, указывает на потенциальное повышение эффективности ГЛТ, назначаемой не только в стационарном, но и амбулаторном звене, в ближайшее время. Однако существующая практика все еще не соответствует клиническим рекомендациям в полной мере, т.к. значительная доля пациентов высокого и очень высокого ССР не достигает целевого уровня ХС ЛНП.

Целевых уровней ХС ЛНП, актуальных на текущий момент, <1,8 ммоль/л и <1,4 ммоль/л (клинические рекомендации 2020г), на фоне амбулаторно принимаемой терапии достигали только 18,2 и 13,6%, соответственно, высокого и очень высокого ССР. Однако ранее применяемых в клинической практике целевых уровней ХС ЛНП <2,5 ммоль/л для пациентов высокого ССР и <1,8 ммоль/л для пациентов очень высокого ССР (клинические рекомендации 2012г) достигали значительно большее число пациентов: 63,6 и 38,2%, соответственно. Также в настоящем исследовании была оценена ожидаемая доля лиц, которая достигнет целевого уровня ХС ЛНП с учетом назначенной ГЛТ на госпитальном этапе. Данный показатель составил 28,6 и 22,8% для пациентов высокого и очень высокого ССР при определении целевого уровня ХС ЛНП по рекомендациям 2020г, со значительно большей долей (71,4 и 51,8%) при его определении по рекомендациям 2012г.

Для сравнения, в австралийском исследовании целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигли <55% пациентов очень высокого ССР [20]. По данным 2021г, из 10 071 пациентов очень высокого ССР 48% достигли целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и 23% — <1,4 ммоль/л, при этом 56,4% получали статины в высоких дозах и 3% принимали эзетимиб [21]. В ранее упомянутом исследовании DA VINCI целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и <1,4 ммоль/л достигли 45 и 22% пациентов очень высокого ССР [10]. Среди пациентов, включенных в российский регистр «ПРО-ФИЛЬ», целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигли 26,0% пациентов высокого и 11,3% пациентов очень высокого ССР [16]. В зарубежных исследованиях пациенты в среднем чаще достигают целевых уровней ХС ЛНП, однако доля достигших целевых значений все еще слишком мала, чтобы говорить о выполнении актуальных клинических рекомендаций. Большинство описанных работ,

в т.ч. и настоящее исследование, проведены на базе крупных клинических центров, что может несколько исказить представление о реальных показателях ХС ЛНП и частоте назначения ГЛТ в общей врачебной практике.

Продemonстрированное в работе назначение ГЛТ недостаточной интенсивности, в т.ч. крайне низкое назначение комбинированной ГЛТ, может быть обусловлено сохраняющейся настороженностью врачей в отношении развития побочных эффектов ГЛТ. Следует повышать информированность специалистов об эффективности и безопасности назначения высокоинтенсивной ГЛТ для достижения рекомендованных целевых уровней ХС ЛНП [22], а также о доступности комбинированной ГЛТ на территории Российской Федерации. Кроме того, специалисты должны быть осведомлены о существовании в России специализированных липидных центров, в которых осуществляется долгосрочное и эффективное наблюдение за пациентами с нарушениями липидного обмена по сравнению с медицинскими учреждениями первичного звена. В липидной клинике ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России за период 2011–2019гг среди лиц очень высокого ССР комбинированная ГЛТ была назначена в 38,5% случаев [23].

Ограничения исследования: исследование проведено в рамках одного медицинского центра; в ра-

боте описана практика федерального медицинского центра, которая может отличаться от характера работы региональных стационаров; исследуемая в 2022г выборка имеет смещение за счет исключения из анализа пациентов, которым не было проведено исследование липидного спектра, в то же время ни одному из указанных лиц не был назначен ингибитор PCSK9.

Заключение

Результаты настоящего исследования предоставляют актуальную информацию о назначении ГЛТ в реальной клинической практике. Продemonстрирована значимая положительная динамика к апрелю-маю 2022г в частоте назначения и увеличении интенсивности терапии статинами на амбулаторном этапе по сравнению с предшествующими годами (2012, 2015). В то же время, несмотря на широкую доступность статинов и возможности сочетать их с высокоэффективными гиполипидемическими препаратами, доля лиц, достигающих целевых значений ХС ЛНП, остается невысокой вследствие низкой частоты назначения комбинированной ГЛТ.

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

Литература/References

1. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
2. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012–2014. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):62–7. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62–7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
3. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;1(38):7–40. (In Russ.) Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7–40. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
4. 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.
5. Blokhina AV, Ershova AI, Limonova AS, et al. PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice: Experience of a Specialized Lipid Center. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(6):808–15. (In Russ.) Блохина А.В., Ершова А.И., Лимонова А.С. и др. Ингибиторы PCSK9 в клинической практике: опыт работы специализированного липидного центра. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):808–15. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-01.
6. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. The New England journal of medicine. 2020;382(16):1507–19. doi:10.1056/NEJMoa1912387.
7. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1182–93. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.058.
8. Marcus ME, Manne-Goebler J, Theilmann M, et al. Use of statins for the prevention of cardiovascular disease in 41 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative, individual-level data. The Lancet. Global Health. 2022;10(3):e369–79. doi:10.1016/S2214-109X(21)00551-9.
9. 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 гиполипидемической 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.
10. Ray KK, Molemans B, Schoonen, et al. DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. Eur J Preventive Cardiology. 2021;28(11):1279-89. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
 11. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations V revision. Russian Journal of Cardiology. 2012;4(s1):4-32. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2012;4(s1):4-32.
 12. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet (London, England). 2016;388(10059):2532-61. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
 13. Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, et al. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. Atherosclerosis. 2014;237(2):829-37. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.105.
 14. Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, et al. Lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease in primary care practices: what has changed over 7 years? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2609. (In Russ.) Зырянов С. К., Фитилев С. Б., Возжаев А. В. и др. Гиполипидемическая фармакотерапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в практике первичного амбулаторного звена: что изменилось за 7 лет? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2609. doi:10.15829/1728-8800-2020-2609.
 15. Gogolashvili NG, Yaskevich RA. 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.) 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.
 16. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Challenges of Statin Therapy in Clinical Practice (According to Outpatient Register "PROFILE" Data). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(1):73-8. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Проблемные вопросы терапии статинами в клинической практике (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(1):73-8. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-02.
 17. Nelson AJ, Haynes K, Shambhu S, et al. High-Intensity Statin Use Among Patients With Atherosclerosis in the U.S. J Am Coll Cardiol. 2022;79(18):1802-13. doi:10.1016/j.jacc.2022.02.048.
 18. Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Treatment of high- and very high-risk patients for the prevention of cardiovascular events in Europe: baseline demographics from the multinational observational SANTORINI study. Eur Heart J. 2021;42(1):ehab724.2580. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.2580.
 19. Bilitou A, Were J, Farrer A, et al. Prevalence and Patient Outcomes of Adult Primary Hypercholesterolemia and Dyslipidemia in the UK: Longitudinal Retrospective Study Using a Primary Care Dataset from 2009 to 2019. ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR. 2022;14:189-203. doi:10.2147/CEOR.S347085.
 20. Alsadat N, Hyun K, Boroumand F, et al. Achieving lipid targets within 12 months of an acute coronary syndrome: an observational analysis. The Medical Journal of Australia. 2022;216(9):463-8. doi:10.5694/mja2.51442.
 21. Harris DE, Lacey A, Akbari A, et al. Achievement of European guideline-recommended lipid levels post-percutaneous coronary intervention: A population-level observational cohort study. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(8):854-61. doi:10.1177/2047487320914115.
 22. Cai T, Abel L, Langford O, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. BMJ. 2021;374:n1537. doi:10.1136/bmj.n1537.
 23. Blokhina AV, Ershova AI, Meshkov AN, et al. Lipid Clinic is an Efficacious Model of Preventive Medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(1):4-10. (In Russ.) Блохина А. В., Ершова А. И., Мешков А. Н. и др. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(1):4-10. doi:10.20996/1819-6446-2021-01-02.