

## Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ

Шальнова С. А.<sup>1</sup>, Деев А. Д.<sup>1</sup>, Метельская В. А.<sup>1</sup>, Евстифеева С. Е.<sup>1</sup>, Ротарь О. П.<sup>2</sup>, Жернакова Ю. В.<sup>3</sup>, Бойцов С. А.<sup>1</sup> от имени участников исследования ЭССЕ-РФ<sup>#</sup>  
<sup>1</sup>ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФБГУ “Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова” Минздрава России. Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФБГУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Изучить информированность и особенности лечения статинами среди населения трудоспособного возраста с различным сердечно-сосудистым риском по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации).

**Материал и методы.** В работе использованы результаты многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ представительной выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет из 13 регионов обследованных 2012-2014гг. Отклик составил ~80%. Обследование включало опрос по стандартной анкете, содержащей данные о заболеваниях в анамнезе и др. Показатели липидного спектра, включая уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности определяли в ГНИЦПМ и РКНПК.

**Результаты.** Анализ всей обследованной выборки показал, что 20% мужчин и 32% женщин знали свой уровень ОХС, а 13,6% и 18,2%, соответственно, были осведомлены, что у них повышен уровень ОХС. Доля лиц высокого и очень высокого риска составила 31,3%, в т.ч. у мужчин — 42,2%, у женщин — 30,9%. Принимали статины ~7,0% пациентов в этой категории риска. Эффективность

лечения (достижение целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности) в этих группах у мужчин и женщин составила 14,4% и 4,8%, соответственно.

**Заключение.** Полученные на популяционном уровне результаты о недостаточной информированности и невысокой частоте лечения статинами больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском в РФ еще раз подтвердили тревожные данные регистров и других исследований. Полученные результаты диктуют необходимость разработки и внедрения специальных образовательных программ для населения, повышения профессиональной грамотности врачей и недорогих, но эффективных липид-снижающих препаратов.

**Ключевые слова:** исследование ЭССЕ-РФ, информированность, риск по SCORE, уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, статины, эффективность лечения.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(4): 29–37  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>

Поступила 26/04-2016

Принята к публикации 27/05-2016

### Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF

Shalnova S. A.<sup>1</sup>, Deev A. D.<sup>1</sup>, Metelskaya V. A.<sup>1</sup>, Evstifeeva S. E.<sup>1</sup>, Rotar O. P.<sup>2</sup>, Zhernakova Yu. V.<sup>3</sup>, Boytsov S. A.<sup>1</sup> on behalf of ESSE-RF trial workgroup<sup>#</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health. Saint-Petersburg; <sup>3</sup>Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health. Moscow, Russia

**Aim.** To assess rate of familiarity and specifics of treatment with statins among the citizens of economically active age with various cardiovascular risk by the data from epidemiological study ESSE-RF (Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Different Russian Federation Regions).

**Material and methods.** In the work the data from ESSE-RF study was used, of representative selection of non-organized male and female inhabitants aged 25-64 y.o. from 13 regions, investigated during 2012-2014. Responded ~80%. The study included questioning by standard scale that included data on the anamnesis, etc. Lipid profile, including total cholesterol (TC), cholesterol of lipoproteids low and high density were measured at SSRCPM and RSPCC.

**Results.** Analysis of the whole selection showed that 20% of men and 32% of women knew their TC, and 13,6% and 18,2% were even familiar having increased level of TC. Part of those with high and very high risk was 31,3%, incl. men — 42,2%, women — 30,9%. Statins took ~7,0% of patients from this risk category. Effectiveness of treatment (target levels reached of low density cholesterol) in these groups of men and women was 14,4% and 4,8%, respectively.

**Conclusion.** The data obtained in populational study points on insufficient knowledge and low rate of statin treatment of the persons with high and very high cardiovascular risk in RF, which confirms the anxiety provoking data of registries and other studies. The data dictates

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

Тел.: 8 (499) 553-69-65

e-mail: sshalnova@gnicpm.ru; svetlanashalnova@yandex.ru

[Шальнова С. А.\* — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Деев А. Д. — к.ф.м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Евстифеева С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Ротарь О. П. — к.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии, Жернакова Ю. В. — д.м.н., с.н.с. отдела координации и мониторинга научных программ, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики].

necessity of development and implementation of specific educational programs for citizens, of physician improvement and availability of cheap but effective lipid-lowering medications.

**Key words:** ESSE-RF study, rate of awareness, SCORE risk, total cholesterol and low density lipoproteins cholesterol, statins, treatment efficacy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(4): 29–37  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОХС — общий холестерин, ПХ — перемежающаяся хромота, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФР — фактор риска, ХС — холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации.

Несмотря на разные теории развития атеросклероза, липидная теория остается ведущей до настоящего времени. Со времен Н. Н. Аничкова и С. С. Халатова множество популяционных и клинических исследований были посвящены изучению роли холестерина (ХС) и липопротеинов в развитии и прогрессировании атеросклероза. Большинство исследователей единодушны: повышение уровня ХС и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) приводит к возникновению и прогрессированию атеросклероза.

Долгое время существовало мнение, что атеросклероз — естественный процесс старения организма, и он необратим, но открытие 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоэнзимА (ГМГ-КоА) редуктазы или статинов стало подлинной революцией в терапии нарушений липидного обмена и их последствий. С появлением этого мощного холестерин-снижающего класса препаратов стало возможным замедлить прогрессирование атеросклероза, по крайней мере, на 25-50% (max. до 65%) [1].

Вопросы применения статинов при различных заболеваниях, остаются весьма актуальными, особенно для РФ, т.к. частота их назначения всегда была недостаточной.

В 2001г исследование АТР (Angina Treatment Pattern) в 17 регионах РФ показало, что в качестве вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) гиполипидемические препараты применяли у 1% больных со стабильной стенокардией [2]. Через 5 лет, в исследовании ОСКАР-2006 (Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2006г) было показано, что среди >7 тыс пациентов высокого риска статины принимали только 5,3%, а достигли целевых значений общего ХС (ОХС) — 4,5% [3]. В последующие годы частота назначений статинов варьировала от 2,0% в регистре ЛИС-1 — Люберецкое Исследование Смертности (острый коронарный синдром) до 0,7% в ЛИС-2 — (инсульт и/или транзиторная ишемическая атака) [4, 5] или 7,6% в регистре ПРОГНОЗ ИБС (Факторы, определяющие ПРОГНОЗ жизни больных стабильно протекающей Ишемической Болезнью Сердца) [6] до 90% в регистре CLARIFY (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease) [7] и 17,8% с гиперхолестеринемией по данным регистра

РЕКВАЗА (РЕгистр КардиоВАСкулярных ЗАболеваний) [8].

Второй, не менее важный вопрос любой терапии — эффективна ли она? При назначении статинов — это достижение целевых уровней ХС ЛНП: 2,5 ммоль/л у пациентов высокого риска и 1,8 ммоль/л у пациентов очень высокого риска. Несмотря на имеющиеся доказательства преимуществ назначения статинов в качестве первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), приверженность липид-снижающей терапии остается весьма скромной [9-11].

Известно, что информированность населения о факторах риска (ФР) — первый шаг к успеху профилактики, и немаловажно, чтобы как можно больше людей знали о своем уровне ОХС, возможно, это заставило бы задуматься о риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и повысить мотивацию к профилактическому поведению.

Цель исследования — изучить информированность и особенности лечения статинами среди населения трудоспособного возраста с различным сердечно-сосудистым риском по результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации).

## Материал и методы

В многоцентровом исследовании ЭССЕ-РФ были представительные выборки из неорганизованного населения возраста 25-64 лет из 13 регионов РФ. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России, ФГБУ “РКНПК” Минздрава России и ФГБУ “СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава России и центров-соисполнителей. Все участники обследования подписали добровольное информированное согласие. Отклик составил ~80%.

Обследуемые опрашивались по стандартному вопросу, разработанному на основе адаптированных международных методов. Вопросник, построенный по модульному типу, содержит информацию о социально-демографических характеристиках, поведенческих привычках, анамнестических данных, условиях и качестве жизни.

Во всех забор крови из локтевой вены производили натощак, после 12 ч голодания. Сыворотку крови получали путем низкоскоростного центрифугирования при 900g в течение 20 мин при температуре +4° С. Образцы биологического материала замораживались и хранились при температуре не выше -20° С до момента отправки

# МОЩНЫЙ ОТВЕТ ХОЛЕСТЕРИНОВЫМ БАРЬЕРАМ<sup>1,2</sup>

УПАКОВКА  
№ 60 УЖЕ  
В ПРОДАЖЕ

**Розукард® 20 мг**

розувастатин

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

гиполипидемическое средство ГМГ-КоА редуктазы ингибитор

**60** таблеток

ZENTIVA  
A SANOFI COMPANY

ЛП-001704

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РОЗУКАРД®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-001704. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: розувастатин. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гиполипидемическое средство ГМГ-КоА редуктазы ингибитор. КОД АТХ: С10АА07. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIIa, включая семейную гипертриглицеридемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными; семейная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой гиполипидемизирующей терапии (например, ДПП-4-ингибитор) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП, первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (С-РБ) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: для таблеток 10 и 20 мг: Повышенная чувствительность к розувастатину или другим компонентам препарата; заболевания печени в активной фазе или устойчивое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз неясного генеза; печеночная недостаточность (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью); повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в крови более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы; гиперчувствительность к лактозе, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; выраженное нарушение функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; пациенты, предположительно вовлеченные в развитие миотоксических осложнений; одновременный прием циклоспорина; совместное применение с ингибиторами ВМЧ-протазы; женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции; беременность и период лактации; возраст до 18 лет. Для таблеток 40 мг (дополнительно): Наличие серьезных факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза; миопатия; одновременное применение с препаратами ГМГ-КоА-редуктазы или фибратами в анамнезе; гипертиреоз; повышенная недостаточность средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин); чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут привести к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибрата; пациенты монголоидной расы; семейный анамнез мышечных заболеваний. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: для дозировок 10 и 20 мг: при заболеваниях печени в анамнезе, описано; артериальной гипертензии; общих хирургических вмешательствах; травмах, тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях, неконтролируемых судорогах; при легкой и средней степени почечной недостаточности; гипотиреозе; анамнезе мышечной токсичности; при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; наследственных мышечных заболеваниях в анамнезе; возрасте старше 65 лет; состоянии, при которых отмечено повышение концентрации розувастатина в плазме крови; моногенная раса; при одновременном назначении с фибратами, при чрезмерном употреблении алкоголя. Для дозировки 40 мг: при печеночной недостаточности средней степени тяжести (КК более 30 мл/мин); возрасте старше 65 лет; заболеваниях печени в анамнезе, описано; артериальной гипотензии; общих хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях, неконтролируемых судорогах. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь, проглатывать целиком, запивая водой, независимо от приема пищи. Дозу подбирают индивидуально. При необходимости приема препарата в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг на две части по риску. Рекомендуются начальные дозы – 5 или 10 мг 1 раз в сутки в зависимости от подержания ХС у пациента, риска развития сердечно-сосудистых осложнений и потенциального риска развития побочных эффектов. Через 4 недели доза препарата может быть увеличена. Титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском ССО, у которых при приеме дозы в 20 мг не был достигнут целевой уровень ХС, и который будет находиться под врачебным наблюдением. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (см. полную инструкцию по применению, приведенная частично, очень часто и способным причинить серьезные ущербы здоровью следующие эффекты): головная боль, головокружение, тошнота, запор, боль в животе, мышечная рабдомиолиз, протрузия, астенический синдром, ангионевротический отек, повышение концентрации глюкозы, гиперурикемия, активность щелочной фосфатазы плазмы, глутаминтрансуферазы. ПЕРЕДЗИРВКА: специфического лечения нет, проводится симптоматическая терапия. Необходим контроль показателей функции печени и активности КФК. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: ингибиторы транспортеров белков, циклоспорин, ингибиторы протазы ВМЧ, глицерилфосфат и другие гиполипидемические средства, фузидовая кислота, эритромицин, эритромицин, антагонисты витамина К, антациды, содержащие алюминий и магния гидроксид, пероральные контрацептивы, фибраты (см. полную инструкцию). ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ (СМ. ПОЛНУЮ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ): следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 недели после начала терапии. ФОРМА ВЫПУСКА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Хранить в недоступном для детей месте! Препарат нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: из аптек. По рецепту. Перед назначением обязательно ознакомиться с полной инструкцией по применению.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Розукард®, Z. Jussel P. et al, Am J Cardiol 2005, 92: 152-160.

**ZENTIVA**  
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

Представительство АО «Санofi-вантиc групп» (Франция)  
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00. факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru  
SARU.GRSVZ.16.07.1064. Реклама.

Таблица 1

Частота ответов, характеризующих информированность населения об уровнях ОХС среди мужчин и женщин разного возраста, % (SER)

Возрастные группы	Мужчины		Женщины		p
	Знают свой уровень ОХС				
25-34	10,5	0,67	19,0	0,80	<0,001
35-44	18,2	0,91	27,7	0,88	<0,001
45-54	24,6	0,99	37,5	0,79	<0,001
55-64	30,9	0,92	47,4	0,75	<0,001
Все	20,5	0,44	32,1	0,44	<0,001
Врач сказал, что уровень ОХС повышен					
25-34	4,7	0,46	4,3	0,41	нд.
35-44	10,4	0,72	11,0	0,61	нд.
45-54	17,1	0,81	23,3	0,66	<0,05
55-64	24,4	0,91	38,5	0,73	<0,01
Все	13,6	0,40	18,2	0,30	<0,05

Примечание: нд. — недостоверно.

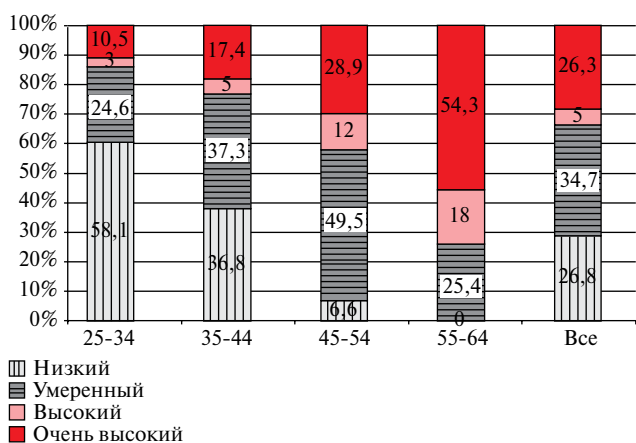


Рис. 1 Характеристика популяции в зависимости от возраста в категориях риска.

в федеральный центр, курирующий регион, для проведения анализов. Транспортировку биоматериалов осуществляли специализированные службы. Показатели липидного спектра, включая уровни ОХС, триглицеридов, ХС ЛНП и ХС ЛВП, определяли на автоанализаторе Abbot Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы "Abbot Diagnostic" (США). Стандартизацию и контроль качества анализа осуществляли в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований. Подробный протокол исследования ЭССЕ-РФ был представлен ранее [12].

Согласно Европейским рекомендациям по профилактике ССЗ (2016г) все прошедшие процедуру скрининга были разделены на группы низкого, умеренного, высокого и очень высокого риска [13]. В группу очень высокого риска включены больные с наличием ССЗ атеросклеротического генеза: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), ИБС, стенокардия, ишемический инсульт, атеросклероз периферических артерий (нижних конечностей); сахарный диабет (СД) с  $\geq 1$  ФР, или поражениями органов мишеней, или хроническая почечная недостаточность — скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и пациенты без заболеваний, но имеющие

риск по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation)  $\geq 10$ . Высокий риск предусматривает наличие у пациента значительно повышенных уровней ФР: артериальное давление (АД)  $\geq 180/110$  мм рт.ст., или ОХС  $\geq 8$  ммоль/л, СД без ФР, СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и высокий риск SCORE  $\geq 5$  и  $< 10$  [13]. К категории умеренного риска относятся те, кто имеет 10-летний риск по SCORE  $\geq 1$ , но  $< 5$ , и, наконец, в категорию низкого риска вошли пациенты с риском по SCORE  $< 1$ .

Статистическая обработка данных была выполнена с помощью системы статистического анализа и извлечения информации — SAS (Statistical Analysis System). Проведен расчет средних значений и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ) у доли лиц в выборке, у которых значения этих показателей превышают нормальные пределы. Для сравнения непрерывных величин применялась дисперсионная модель ANOVA (при необходимости вводились значимые ковариаты). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализ всей обследованной выборки показал, что 20% мужчин и 32% женщин знали свой уровень ОХС, а 13,6% и 18,2%, соответственно, были осведомлены, что у них повышен уровень ОХС. Женщинам, по сравнению с мужчинами, достоверно чаще были известны как уровень ОХС, так и превышение его значений ( $p < 0,01$ ). Оба эти показателя имели минимальные значения в возрастной группе 25-34 лет и максимальные в возрастной группе 55-64 лет, в которой уже треть мужчин и почти половина женщин были информированы об уровне ОХС (таблица 1).

Примечательно, что врачи информировали только 16,6% населения о том, что у них уровень ХС выше нормы, но это составило 49,0% от всех знающих свой уровень ОХС.

На рисунке 1 представлена стратификация риска для мужчин и женщин. Следует отметить, что доля лиц высокого и очень высокого риска в попу-

ляции составляет 31,3%, в т.ч. у мужчин — 42,2%, у женщин — 30,9%. Низкий и умеренный риск чаще выявлялся у лиц <45 лет. С возрастом отмечается существенный рост количества лиц с высоким и очень высоким риском, особенно в возрастной группе 55-64 лет, в которой доля лиц высокого и очень высокого риска занимает 72,3%, в т.ч. 89,6% у мужчин и 63,7% у женщин; различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Учитывая гетерогенность состава категорий риска, для понимания эффективности вторичной профилактики ССЗ была более подробно проанализирована группа очень высокого риска, пациентам которой показано обязательное назначение статинов. На рисунке 2 представлена частота приема статинов у лиц, включенных в группу очень высокого риска. Наиболее часто получают статины больные, перенесшие ИМ, ~40% мужчин и 28% женщин. Различия между полами статистически значимы ( $p < 0,01$ ). При других заболеваниях частота лечения статинами варьировала от 22,6% у мужчин с ИБС до 4,8% у женщин с перемежающейся хромотой (ПХ), причем мужчины при всех практически состояниях принимали статины чаще, чем женщины, за исключением группы женщин, перенесших инсульт. Наименьшая частота лечения статинами получена при ПХ: 7% у мужчин и 4,8% у женщин. Низкая СКФ была зарегистрирована только у 2 человек, поэтому этот показатель из анализа был исключен.

Таким образом, можно констатировать, что даже для пациентов очень высокого риска назначение статинов крайне недостаточно, иными словами, вторичная профилактика неэффективна, потому что она неадекватна.

Следует отметить и весьма невысокий процент лиц, принимающих статины в группе высокого и очень высокого риска по SCORE, которая потенциально является объектом первичной профилактики (рисунок 3). В этой группе только 1,2% и 0,5% мужчин и 4,4% и 2,3% женщин, соответственно, получают статины.

Несмотря на значительное число пациентов (треть населения), которым необходим прием липид-снижающих средств, общее число лиц, принимающих этот класс препаратов, составило всего 817 человек или 3,7% от популяции, из них 741 (90,7%) пациент относились к категории высокого и очень высокого риска. Суммированные данные по приему статинов в различных категориях риска представлены в таблице 2.

Обращает на себя внимание незначительная частота приема статинов у лиц высокого и очень высокого риска, не превышающая 7,0% у мужчин и 7,2% у женщин; еще меньше абсолютное число пациентов с уровнем ниже целевых значений. Суммарно в категории высокого и очень высокого риска только 14,4% мужчин и 4,8% женщин. Наблюдается

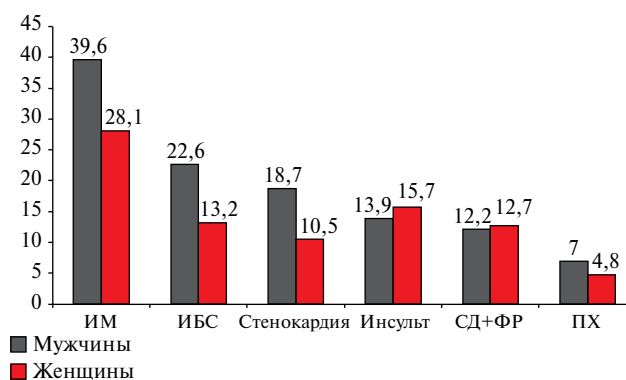


Рис. 2 Частота (%) лечения статинами у лиц с заболеваниями в категории очень высокого риска.

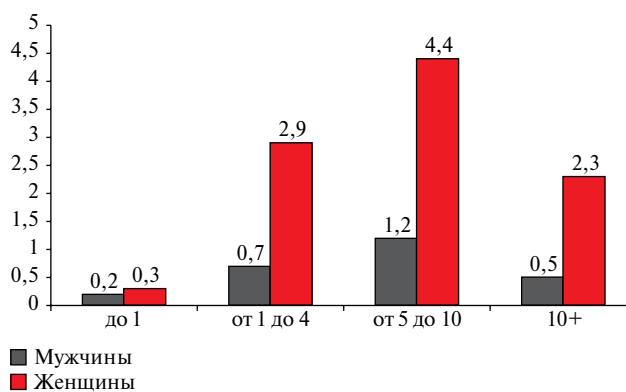


Рис. 3 Частота (%) лечения статинами в популяции в зависимости от суммарного риска SCORE.

тенденция, что при очень высоком риске статины принимают чаще, чем при высоком, но эффективность терапии значительно ниже.

Доля лиц с уровнем ХС ЛНП ниже целевых значений, естественно выше в группах низкого и умеренного риска и составляет 50% и 52% у мужчин и 64% и 40% у женщин, соответственно. Однако оценивать эффективность сложно из-за единичных случаев приема статинов в некоторых категориях риска.

Влияет ли на уровень ХС ЛНП такая незначительная частота использования статинов? Из анализа исключили категорию низкого риска (таблица 3). При всех уровнях риска у мужчин и женщин ХС ЛНП несколько ниже в группах лечения статинами. Во всех случаях различия статистически незначимы, за исключением категории мужчин высокого риска, где уровень ХС ЛНП несколько выше среди принимающих статины, что, по-видимому, отражает только небольшое число случаев и разброс значений. С увеличением степени риска, независимо от приема статинов, средние уровни ХС ЛНП увеличивались.

Таким образом, для населения в РФ характерны недостаточная информированность об уровне ОХС, большая распространенность высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (треть населения относятся к категории высокого и очень

Таблица 2

Частота лечения статинами и уровни ХС ЛНП ниже целевых значений в зависимости от пола и категории риска

Категория риска	Низкий		Умеренный		Высокий		Очень высокий		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Мужчины</b>										
Всего	856	10,8	3274	41,8	1340	17,1	2419	30,6	7897	100
Принимают статины	2	0,16	25	0,78	25	1,9	239	9,9	294	3,3
Имеют уровень ниже целевого	1	50,0	13	52,0	7	28,0	31	13,0	52	17,7
<b>Женщины</b>										
Всего	3716	28,2	4243	32,2	992	7,5	4218	32	13169	100
Принимают статины	11	0,33	122	1,9	42	4,2	335	7,9	513	2,7
Имеют уровень ниже целевого	7	63,6	50	41,0	6	14,3	12	3,6	75	14,4

высокого риска), низкая частота лечения статинами — 7,0% мужчин и 7,2% женщин, и низкая эффективность лечения, достижение в этой группе пациентов целевых уровней ОХС — 14,4% и 4,8%, соответственно.

### Обсуждение

В 2005г были опубликованы результаты исследования MONICA (MONItoring of Trends and Determinants in CArdiovascular Disease), которые свидетельствовали, что частота осведомленности о гиперхолестеринемии в России (Москва, Новосибирск) одна из самых низких в ряду стран-участниц исследования. ~5% мужчин и ~8% женщин Москвы, информированность женщин Новосибирска стремится к нулю [14].

Сравнивая современные российские данные с результатами исследования MONICA, можно отметить положительную динамику, сейчас каждый пятый мужчина и каждая третья женщина, в популяции в целом, знают свой уровень ХС. Конечно, этого недостаточно. В США, например, по данным NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) из тех, у кого гиперхолестеринемия, знают, что у них повышенный ОХС от 42% в 1999-2000гг до 50,4% в 2005-2006гг [15].

Информированность населения об уровне ХС ниже, чем об уровнях АД, вероятно за счет меньшего осознания последствий высокого уровня этого показателя, при отсутствии болевого синдрома [16]. Были представлены данные опроса о состоянии здоровья 1420 респондентов, проживающих в Свердловской области, которые показали, что знают свое АД 76% респондентов, свой вес 87%, уровень сахара в крови — 34%, ОХС — всего 23% [17].

В связи с этим важно подчеркнуть роль врачей или других медицинских работников в повышении информированности. Представленные данные хорошо подтверждают это положение — 49% лиц, знающих свой уровень ОХС, узнали его от врача, который сообщил о повышении уровня ОХС.

Можно надеяться, что с началом работы центров здоровья и с вновь начавшейся диспансеризацией, ситуация с осведомленностью об уровне ОХС и его целевых значениях улучшится, а профилактическое консультирование будет способствовать увеличению частоты приема статинов. В настоящее время, при сравнении ранее полученных данных 2007г и 2013-2014гг оказалось, что доля информированных не увеличилась, и составляет ~30%. Не удивительно, что распространенность гиперхолестеринемии среди населения РФ столь высока и составляет >50% [18].

Информированность или вернее отсутствие таковой, проблема общая. В исследовании, проведенном в Китае, с участием 45757 взрослых >20 лет, знали об уровне ОХС ~11% обследуемого населения [19].

Между тем, треть населения относится к категории высокого и очень высокого риска, которым показано назначение статинов независимо от уровня ОХС. Наблюдается увеличение числа лиц в категории высокого и очень высокого риска с возрастом от 13,5% в возрастной группе 25-34 года до 40,9% и 72,3% в возрасте 45-64 и 55-64 года, соответственно.

В настоящем исследовании средние уровни ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого риска составляли 3,9 ммоль/л и 3,3 ммоль/л, соответственно, т.е. были выше рекомендованных, а принимали статины в этих категориях риска 14,4% мужчин и 9,9% женщин. Вместе с тем, по результатам исследования NHANES лечение при высоком ХС ЛНП увеличилось с 28,4% до 48,1% с 1999 по 2008г [15]. Обращает внимание низкая частота лечения статинами у больных с ПХ — всего 7,0% мужчин и 4,8% женщин. Вероятно, это связано с тем, что такие больные чаще попадают в поле зрения хирургов, которые, возможно, меньше информированы о необходимости назначения статинов этой категории больных.

Примечательно, что не только население в целом, но и больные ССЗ недостаточно информированы о своем уровне ОХС, об опасности его уве-

Стандартизованные по возрасту средние уровни ХС ЛНП в зависимости от категории риска и лечения статинами (М/м)

	Умеренный		Высокий		Очень высокий	
	М	м	М	м	М	м
<b>Мужчины</b>						
Не принимали статины	3,23	0,02	3,74	0,05	3,43	0,03
Принимали статины	3,21	0,21	3,90	0,27	3,12	0,10
<b>Женщины</b>						
Не принимали статины	3,64	0,02	4,09	0,09	3,32	0,02
Принимали статины	3,19	0,13	4,02	0,26	3,26	0,08

лечения и, соответственно, плохо достигают целевого уровня ОХС.

В исследовании EUROASPIRE IV (EUROpean Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events), включившем более 6 тыс. больных ИБС из 24 стран, в т.ч. из России, частота приема статинов при выписке составила 90%, через год этот показатель уменьшился до 84%, но достижение целевых уровней ХС ЛНП в целом не превышало 19% [11]. Для сравнения ~17% больных ИБС в настоящем исследовании получали статины. Иными словами, вторичная профилактика (профилактика ССО) практически не проводится.

Вместе с тем, данные, полученные в исследованиях, могут сильно отличаться в зависимости от дизайна исследования. В исследовании АРГО (Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики) частота назначения статинов у пациентов высокого и очень высокого риска составляла 54,4%, что существенно выше, чем в представленном исследовании. В федеральных округах этот показатель колебался от 49% до 61%. Следует напомнить, что исследование АРГО проводилось среди лиц, посещающих в поликлинике терапевтов и кардиологов, а ЭССЕ-РФ представляет собой срез населения [20].

Большой проблемой является эффективность терапии статинами. Достигали целевых уровней ХС ЛНП мужчины и женщины высоких категорий риска в настоящем исследовании и редко в процентном отношении, и очень мало в абсолютных числах — 7,0% и 7,2%, соответственно (таблица 3). Низкая частота достижений целевых значений ОХС отмечена в уже упомянутом регистре в амбулаторной практике исследования РЕКВАЗА. Сходные данные были получены в Российской части международного наблюдательного исследования DYSIS (Dyslipidemia International Study) при оценке распространенности стойкой дислипидемии у пациентов с ИБС, получающих статины. При определении процента лиц, достигших целевого уровня ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями 2011г, было установлено, что целевой уровень ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) у пациентов очень высокого риска был достигнут у 12,2%, у пациентов

высокого риска — 30,3% (целевой уровень ХС ЛНП <2,5 ммоль/л). Авторы делают выводы, что более половины пациентов, принимавших статины, не достигали целевого уровня ХС ЛНП, причем наименьшая степень достижения целевого уровня характерна для пациентов с очень высоким и высоким риском ССО [21]. В представленном исследовании наблюдали аналогичные тенденции. Можно сказать, что чем выше риск, тем труднее достигаются целевые уровни при назначении статинов.

Результаты исследования могут помочь и в понимании проблемы первичной профилактики в стране. У лиц с высоким и очень высоким риском по SCORE, но без ССЗ статины принимали только ~2% мужчин и 7% женщин.

Недостаточная приверженность терапии статинами — одна из основных причин низкой частоты приема препаратов. При этом причины низкой приверженности лекарственным препаратам для лечения бессимптомных состояний, таких как, например, высокий уровень ХС ЛНП, можно устранить только при совместной, постоянной работе врача и пациента. Известны факторы, приводящие к отсутствию приверженности, включая низкий уровень грамотности пациента о здоровье, отсутствие понимания течения заболевания и его последствий, которые можно повысить путем улучшения информированности больного [22].

По мнению ряда авторов, приверженность статинам лучше, если у пациентов имеется в анамнезе ССЗ или другие ФР [23, 24], но даже у таких пациентов терапия статинами остается на низком уровне [25].

Во всех странах, так или иначе, проблема низкой приверженности пациентов лечению связана с экономическими факторами. Стоимость оригинальных статинов достаточно высока. При обследовании >12 тыс пациентов >18 лет показано, что проведенное в условиях реальной практики снижение уровня стоимости брендированных статинов привело к улучшению приверженности [26].

Надежные восстановленные копии оригинальных препаратов занимают не последнее место в решении этой задачи. Учитывая, что отсутствуют программы финансовой поддержки больным, принимающим ста-

тины, необходимо не только повышать медицинскую грамотность населения, но и обеспечить больных доступными препаратами хорошего качества [27].

## Заключение

Таким образом, полученные на популяционном уровне данные о низкой информированности и недостаточном лечении статинами больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в РФ, еще раз подтвердило тревожные результаты регистровых и других исследований. Учитывая, что доля лиц высокого и очень высокого риска составляет более трети взрослого населения трудоспособного возраста, проблема приобретает глобальный характер, что должно привлечь внимание лиц, принимающих решения. Страна нуждается в специальных образовательных программах для населения, повышении профессиональной грамотности врачей и недорогих, но эффективных липид-снижающих препаратах.

**\*Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи:** Москва: Баланова Ю.А., Гомыранова Н.В., Имаева А.Э., Капустина А.В., Концевая А.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Муромцева Г.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б.; Санкт-Петербург: Бара-

нова Е.И., Конради А.О., Шляхто Е.В.; Вологда: Ильин В.А., Касимов А.З., Шабунова А.А., Калашников К.Н., Калачикова О.Н., Кондакова О.А., Попов А.В., Устинова Н.А.; Воронеж: Азарин О.Г., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Минаков Э.В., Хвостикова А.Е., Фурменко Г.И.; Волгоград: Недога С.В., Ледяева А.А., Чумачек Е.В.; Владивосток: Кулакова Н.В., Мокшина М.В., Невзорова В.А., Родионова Л.В., Шестакова Н.В.; Иваново: Белова О.А., Назарова О.А., Романчук С.В., Шутемова О.А.; Томск: Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А.; Красноярск: Аристов А.И., Гринштейн Ю.И., Данилова Л.К., Евсюков А.А., Каскаева Д.С., Косинова А.А., Петрова М.М., Руф Р.Р., Топольская Н.В., Шабалин В.В., Шматова Е.Н.; Кемерово: Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Мулерова Т.А., Максимов С.А., Черкасс Н.В., Табакаев М.В., Данильченко Я.В.; Оренбург: Басырова И.Р., Исаева Е.Н., Кондратенко В.Ю., Либис Р.А., Лопина Е.А., Сафонова Д.В.; Республика Северная Осетия-Алания: Гутнова С.К., Гагагонова Т.М., Толпаров Г.В.; Самара: Гудкова С.А., Дупляков Д.В., Черепанова Н.А.; Тюмень: Ефанов А.Ю., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шава В.П., Шалаев С.В.

## Литература

- Mahley RW, Bersot TP: Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. In: Hardman JG, ed. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill 2001; 971-1002.
- Oganov RG, Lepakhin VK, Fitilev SB, et al. Diagnosis and therapy of stable angina in Russian Federation (International Study ATP — angina treatment pattern. *Kardiologija* 2003; 43(5): 9-15. Russian (Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование — ATP-Angina Treatment Pattern). *Кардиология* 2003; 43(5): 9-15).
- Shalnova SA, Deev AD. High-risk patient characteristics. Results of the OSCAR Study: epidemiological part. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2006;5(5):58-63. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно образовательной программы ОСКАР). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006; (5): 58-63).
- Lukina YuV, Gynzburg ML, Smirnov VP, et al. Assessing factoris that form patient's attitude to treatment preceding hospitalization for acute coronary syndrome (data of questionnaire within the LIS register). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9(5): 472-81. Russian (Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и др. Изучение факторов, формирующих отношение пациента к лечению, предшествовавшему госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (данные анкетирования в рамках регистра ЛИС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9(5): 472-81).
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYu, et al. on behalf of the "LIS-2" study Working Group. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). *Ration Pharmacother Cardiol* 2015; 11(1): 18-24. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. от имени рабочей группы исследования "ЛИС-2" Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015; 11(1): 18-24).
- Toipygina SN, Polyanskaya YuN, Martsevich SYu. Treatment of patients with chronic ischemic heart disease in real clinical practice according to the data from PROGNOS IBS register (part 2) *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9(5): 494-9. Russian (Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9(5): 494-9).
- Shalnova SA, Oganov RG, Stag FG, et al. on behalf of the register CLARIFY Coronary Heart Disease. Modern reality according to the World Register CLARIFY. *Kardiologia* 2013; 53(8): 28-33. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г. и др. от имени участников регистра CLARIFY. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология* 2013; 53(8): 28-33).
- Ershova AI, Meshkov AN, Jakushin SS, et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in a real outpatient practice (according to the register REKVAZA). *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10(6): 612-6. Russian (Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014; 10(6): 612-6).
- Downs JR, Clearfield M, Tyroler HA, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TECAPS): additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin. *Am J Cardiol* 2001; 87(9): 1074-9.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *JACC* 2004; 44(3): 720-32.
- Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, et al. On behalf of the EUROASPIRE Investigators Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries e Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis* 2015; 246: 243-50.
- Scientific and Organizing Committee of the Russian Federation essay. The epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia (ESSE-RF). Rationale and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina* 2013; 6: 25-34. Russian (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследований. *Профилактическая медицина* 2013; 6: 25-34).
- 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice *European Heart Journal Advance Access published May 23, 2016 -78 doi:10.1093/eurheartj/ehw106 CVD prevention* 2016.
- Tolonen H, Keil U, Ferrario M, et al. A for the WHO MONICA Project. Prevalence, awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the WHO MONICA Project. *International Journal of Epidemiology* 2005; 34: 181-92.
- Mozafarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Heart Disease and Stroke*



- Statistics — 2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 000-000. Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>.
16. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(4): 4-14. Russian (Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(4): 4-14).
  17. Shigayeva YeS. Sverdlovsk region population's awareness of the main health indicators. *Vestnik St. Petersburg. University* 2012; 12(2): 23-8. Russian (Шигаева Е.С. Осведомленность населения Свердловской области об основных показателях своего здоровья. Вестник Санкт-Петербургского университета 2012; 12(2): 23-8).
  18. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina* 2016; 19(1): 15-23. Russian (Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина 2016; 19(1): 15-23).
  19. Yang W, Xiao J, Yang Z, et al.; on behalf of the China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Investigators et al. Serum Lipids and Lipoproteins in Chinese Men and Women *Circulation* 2012; 125: 2212-21.
  20. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): part I. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015; 11(3): 253-60. Russian (Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть 1. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015; 11(3): 253-60).
  21. 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; 11(4): 70-8. Russian (Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. (от имени исследователей DYSIS). 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; 11(4): 70-8).
  22. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011; 86(4): 304-14.
  23. Mann DM, Woodward M, Muntner P, et al. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010; 44(9): 1410-21.
  24. Lattry P, Molimard M, Dedieu B. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; 11: 46.
  25. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119(23): 3028-35.
  26. Chen SY, Shah SN, Lee YC, et al. Moving Branded Statins to Lowest Copay Tier Improves Patient Adherence *J Manag Care Pharm* 2014; 20(1): 34-42.
  27. Kukharchuk VV, Semenova AE. Correction of hyperlipidemia: statin treatment at post-marketing the COMPLIANCE study. *Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2015; 1: 5-11. Russian (Кухарчук В.В., Семенова А.Е. Коррекция гиперлипидемии: особенности терапии статинами на примере пострегистрационного исследования "Комплаенс". *Атеросклероз и дислипидемии* 2015; 1: 5-11).