

# Гиполипидемическая терапия в аспекте профилактики острых нарушений мозгового кровообращения: существующие стандарты, данные доказательной медицины и реальная практика

Олег Владимирович Гайсенко<sup>1\*</sup>, Андрей Николаевич Рожков<sup>2</sup>,  
Алексей Сергеевич Лишута<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ  
Россия, 119285, Москва, Мичуринский проспект, 6

<sup>2</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ  
Россия, 21359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в заболеваемости, смертности и инвалидизации в большинстве стран. В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний лидируют ишемическая болезнь сердца и мозговой инсульт. В статье рассматриваются вопросы гиполипидемической терапии статинами в аспекте профилактики острого нарушения мозгового кровообращения. Представлены основные факторы риска атеросклероза и их распространенность. Авторами освещаются существующие стандарты применения статинов, данные доказательной медицины, полученные в рандомизированных клинических исследованиях, а также данные реальной клинической практики. Также рассматриваются возможные перспективные направления применения статинов с целью профилактики острого нарушения мозгового кровообращения. К последним можно отнести комбинированную терапию совместно с другими гиполипидемическими средствами, а также препаратами других групп, применение статинов с более ранних возрастов, реализацию на практике плейотропных эффектов статинов. Авторы наглядно демонстрируют, что реальная практика применения статинов существенно отстает от идеальной, отраженной в рекомендациях и рандомизированных клинических исследованиях. Одним из ключевых факторов этого является приверженность врачам рекомендациям. Представлены основные факторы, которые могут повлиять на повышение приверженности пациентов к приему статинов и повысить эффективность их применения в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, статины, гиполипидемическая терапия, реальная практика, доказательная медицина

**Для цитирования:** Гайсенко О.В., Рожков А.Н., Лишута А.С. Гиполипидемическая терапия в аспекте профилактики острых нарушений мозгового кровообращения: существующие стандарты, данные доказательной медицины и реальная практика. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):434-440. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-434-440

## Hypolipidemic Therapy in Stroke Prevention: Existing Standards, Evidence-Based Medicine Data and Real Practice

Oleg V. Gaisenk<sup>1\*</sup>, Andrei N. Rozhkov<sup>2</sup>, Alexey S. Lishuta<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Joint Hospital and Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation  
Michurinskiy prosp. 6, Moscow, 119285 Russia

<sup>2</sup> Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of the Russian Federation  
Marshala Timoshenko ul. 19-1A, Moscow, 121359 Russia

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul., 8-2, Moscow, 119991 Russia

Cardiovascular diseases occupy a leading position in morbidity, mortality and disability in most countries. Ischemic heart disease and stroke lead in the structure of mortality from cardiovascular diseases. The issues of lipid-lowering therapy with statins in the aspect of stroke prevention are discussed in the article. The main risk factors of atherosclerosis and their prevalence are presented. Topical standards for statin use, evidence-based medicine data obtained in randomized clinical trials, and evidence from actual clinical practice are covered. Possible promising areas of statin use for the prevention of acute cerebrovascular accident are also considered. Combination therapy together with other lipid-lowering drugs, as well as drugs of other pharmacological groups, the use of statins from earlier ages, the practical implementation of pleiotropic effects of statins can be attributed to the latter. The authors clearly demonstrate that the actual practice of using statins lags significantly behind the ideal, reflected in the recommendations and randomized clinical trials. Adherence to medical recommendations is one of the key factors in this. The main factors that can influence the increase of adherence of patients to taking statins and increase the effectiveness of their application in real clinical practice are presented.

**Keywords:** stroke, statins, lipid-lowering therapy, real practice, evidence-based medicine.

**For citation:** Gaisenk O.V., Rozhkov A.N., Lishuta A.S. Hypolipidemic Therapy in Stroke Prevention: Existing Standards, Evidence-Based Medicine Data and Real Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):434-440. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-434-440

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ovgaisenk@fgu-obp.ru

Received / Поступила: 09.01.2018

Accepted / Принята в печать: 30.01.2018

## **Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) еще долгое время будут занимать лидирующие позиции в заболеваемости, смертности и инвалидизации в большинстве стран. По данным статистики в Европе от заболеваний сердечно-сосудистой системы ежегодно умирает более 3,9 млн человек, что составляет 45% от всех смертей [1]. В США кардиоваскулярные заболевания имеют более 92 млн человек, а количество ежегодных смертей от этих причин превышает 800 тыс [2]. Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности населения и в нашей стране, составляя 1087 смертей на 100 тыс населения в год среди мужчин и 431,5 – среди женщин [2], при этом их доля среди основных причин смертности населения составляет до 60% [3]. Данная ситуация наблюдается, несмотря на развитие медицинских технологий и создание сосудистых центров на базе клинических больниц во всех регионах.

В структуре смертности от ССЗ лидируют ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт. По данным European Heart Network ИБС является причиной смерти 14% мужчин и 12% женщин, в то время как на долю инсульта приходится 7% и 10%, соответственно [1].

## **Факторы риска атеросклероза и их распространенность**

Ведущими основополагающими факторами развития этих заболеваний являются артериальная гипертония и атеросклероз. Истинная распространенность атеросклероза остается неизвестной, поэтому своевременная его диагностика остаются важной задачей практического здравоохранения. Атеросклероз – это системный процесс, поражающий разные сосудистые бассейны. Для оценки степени атеросклеротического поражения сосудистого русла широко используются рентгенологические и ультразвуковые методы. Проведено большое количество исследований, направленных на оценку распространенности атеросклероза и его связи с частотой различных сердечно-сосудистых осложнений.

В регистре REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), в котором принимала участие Российская Федерация, были собраны данные о факторах риска атеросклероза среди амбулаторных пациентов (67888 пациентов в возрасте 45 лет и старше из 44 стран). Были получены следующие обобщенные данные по распространенности атеросклеротического поражения разных сосудистых бассейнов: атеросклероз коронарных артерий был выявлен в 57,7% случаев, атеросклероз брахиоцефальных (церебральных) артерий – в 33,8% случаев, атеросклероз периферических артерий – в 59,3% случаев, атеросклеротиче-

ское поражение 3-х сосудистых бассейнов было констатировано в 53,3% случаев [4].

В собственном исследовании, основанном на анализе данных реальной клинической практики, распределение пациентов в зависимости от результатов дуплексного сканирования сонных артерий и данных коронароангиографии было представлено следующим образом: у 55% пациентов – поражение 2-х сосудистых бассейнов, у 20% – поражение 1-го бассейна, у 25% – отсутствие поражения обоих бассейнов [5]. Кроме того, анализ данных дуплексного сканирования сонных артерий у пациентов с ИБС, подвергнутых коронароангиографии, выявил, что увеличение толщины интимы-медиа (ТИМ) сонных артерий коррелировало с увеличением степени поражения коронарных артерий [6]. Это соответствует данным, полученным в крупных эпидемиологических исследованиях. В исследованиях ARIC, Cardiovascular Health Study, Rotterdam Study, SMART было отмечено, что увеличение ТИМ ассоциируется с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе, таких как транзиторные ишемические атаки (ТИА) и мозговой инсульт (МИ) [7-10].

При анализе данных российского регистра больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) в исследовании Маслюк О.А. и соавт. обнаружено, что у 69,76% пациентов, госпитализированных с инсультом, был диагностирован стенозирующий атеросклероз БЦА [11].

Важным звеном патогенеза атеросклероза и его осложнений (в т.ч. ОНМК) является эндотелиальная дисфункция, играющая одну из ключевых ролей в сердечно-сосудистом континууме [12, 13]. Эндотелиальная дисфункция является фундаментальным этапом в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Ее наличие является фактором риска развития клинических событий, и может представлять собой маркер атеротромботической нагрузки. Кроме того, эндотелиальная дисфункция способствует усилению уязвимости бляшек, может способствовать их нестабильности и разрыву с образованием тромба. Исходя из этого, оценка наличия и активности эндотелиальной дисфункции может оказаться полезной с точки зрения оптимизации ведения пациентов и прогнозирования течения болезни на любом этапе сердечно-сосудистого континуума [14].

## **Статины и профилактика цереброваскулярных осложнений**

В повседневной клинической практике основной группой препаратов для лечения атеросклероза являются ингибиторы ГМГ-КоА-Редуктазы (статины). В настоящее время лечение, назначаемое пациенту врачом, должно быть направлено не только на улучшение

клинической симптоматики, но и оказывать значимое влияние на прогноз заболевания, что соответствует принципам доказательной медицины. Что касается доказательной базы в отношении применения статинов для профилактики ОНМК, то в этом направлении был проведен ряд рандомизированных клинических исследований.

По данным исследования GREACE в группе аторвастатина в сравнении с группой «стандартной терапии» отмечено снижение общей смертности [относительный риск (ОР) 0,57; 95% доверительный интервал (95%ДИ) 0,39-0,78;  $p=0,0021$ ] и частоты инсультов (ОР 0,53; 95%ДИ 0,30-0,82;  $p=0,034$ ), отмечавшееся во всех подгруппах пациентов (женщины, пациенты с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, в возрасте от 60 до 75 лет, с сердечной недостаточностью и др.) [15]

В крупном исследовании Heart Protection Study было отмечено снижение частоты впервые возникших ишемических инсультов на 28% (95%ДИ 19-37%;  $p<0,0001$ ). Кроме того, прием симвастатина снижал частоту ТИА (2,0% против 2,4%;  $p=0,02$ ), а также уменьшал потребность в проведении эндартерэктомий сонных артерий или ангиопластики (0,4% против 0,8%;  $p=0,0003$ ) [16]. Сопоставимые данные получены в исследовании Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), в котором прием симвастатина по сравнению с плацебо снижал риск развития инсульта на 28% ( $p=0,033$ ) [17].

Исследование ASCOT LLA, в котором оценивалась эффективность аторвастатина в дозе 10 мг/сут у пациентов с АГ и уровнем общего холестерина (до начала терапии)  $>6,5$  ммоль/л, показало снижение относительного риска инсульта на 27% (ОР 0,73; 95%ДИ 0,56-0,96;  $p=0,024$ ) [18].

В метаанализе Prospective Pravastatin Pooling (PPP) трех крупных исследований по правастатину (CARE, LIPID, WOSCOPS) показано уменьшение частоты всех инсультов на 22% (95%ДИ 7-35%;  $p=0,01$ ) и 25% уменьшение частоты нефатальных инсультов (95%ДИ 10-38%), при этом, согласно данным этих исследований, правастатин не оказывал существенного влияния на частоту геморрагических инсультов [19].

Анализ статистики инсультов в исследовании по первичной профилактике JUPITER (17802 здоровых мужчин и женщин с уровнем ХС-ЛПНП  $<3,4$  ммоль/л и повышенным уровнем С-реактивного белка) показал, что назначение розувастатина по сравнению с плацебо снижает смертность от всех причин на 20% ( $p=0,02$ ), частоту ССО – на 44% ( $p<0,00001$ ), частоту ишемических инсультов – на 48% ( $p=0,002$ ) [20].

По результатам масштабного исследования SPARCL, в которое включались пациенты, перенесшие инсульт или ТИА без диагностированной ИБС, прини-

мавшие высокие дозы аторвастатина, у пациентов в группе аторвастатина со снижением уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)  $\geq 50\%$  на протяжении 5 лет наблюдалось снижение риска инсультов на 31% (ОР 0,69; 95%ДИ 0,55-0,87;  $p=0,0016$ ) [21]. В подгруппе пациентов со стенозом сонных артерий эффективность статина была еще выше: снижение риска всех инсультов на 33% (ОР 0,67; 95%ДИ 0,47-0,94;  $p=0,02$ ), также было отмечено, что у этих пациентов потребность в отсроченной реваскуляризации сонных артерий снижалась на 56% (ОР 0,44; 95%ДИ 0,24-0,79;  $p=0,006$ ) [22].

Анализ данных регистра ишемического инсульта, проведенный Flint A.C. и соавт., показал, что прием статинов до момента госпитализации с ишемическим инсультом был связан с меньшей смертностью (ОР 0,85; 95%ДИ 0,79-0,93;  $p<0,001$ ). Применение статинов до и во время госпитализации было связано с еще более низким уровнем смертности (ОР 0,59; 95%ДИ 0,53-0,65;  $p<0,001$ ). При этом пациенты, которым статины были отменены в стационаре, имели более высокий риск смерти (ОР 2,5; 95%ДИ 2,1-2,9;  $p<0,001$ ). Также в исследовании было отмечено, что более высокие дозы статинов и раннее начало терапии связаны с лучшей выживаемостью после инсульта [23].

Проведенный Chróinín D.N. и соавт. систематический обзор и мета-анализ 27 исследований, в которых исследовалось применение статинов при инсульте, показал, что назначение этих препаратов приводит к благоприятному разрешению последствий инсультов в течение 90 дней [отношение шансов (ОШ) 1,41; 95%ДИ 1,29-1,56;  $p<0,001$ ]. Также на фоне терапии статинами отмечено снижение 3-х месячной (ОШ 0,71; 95%ДИ 0,62-0,82;  $p<0,001$ ) и 12-ти месячной (ОШ 0,80; 95%ДИ 0,67-0,95;  $p=0,05$ ) смертности [24].

Несмотря на наличие убедительных доказательств пользы статинов, в реальной клинической практике препараты этой группы недостаточно назначаются даже у пациентов высокого риска. В исследовании PURE оценивалось применение лекарственных препаратов при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Частота применения основных групп препаратов как при ИБС, так и при цереброваскулярных заболеваниях оказалась невысокой. Так, в группе из 2292 больных с инсультом статины в рамках вторичной профилактики назначались 206 пациентам (9%) (в странах с высоким уровнем дохода статины получали 110 из 213 (51,6%) пациентов, в странах с уровнем дохода выше среднего – 72 из 691 (10,4%), в странах с уровнем дохода ниже среднего – 22 из 1042 (2,1%), а в странах с низким уровнем дохода – 2 из 346 (0,6%;  $p<0,0001$ ) [25].

При анализе данных исследования REACH были выявлены значимые недостатки в лечении и профилактике ССО. Процент пациентов с ИБС в России, получавших статины, составил 57,7% (весь регистр – 76,2%), а пациенты с хронической ишемией головного мозга в России получали статины лишь в 33,8% (весь регистр – 56,4%) [26].

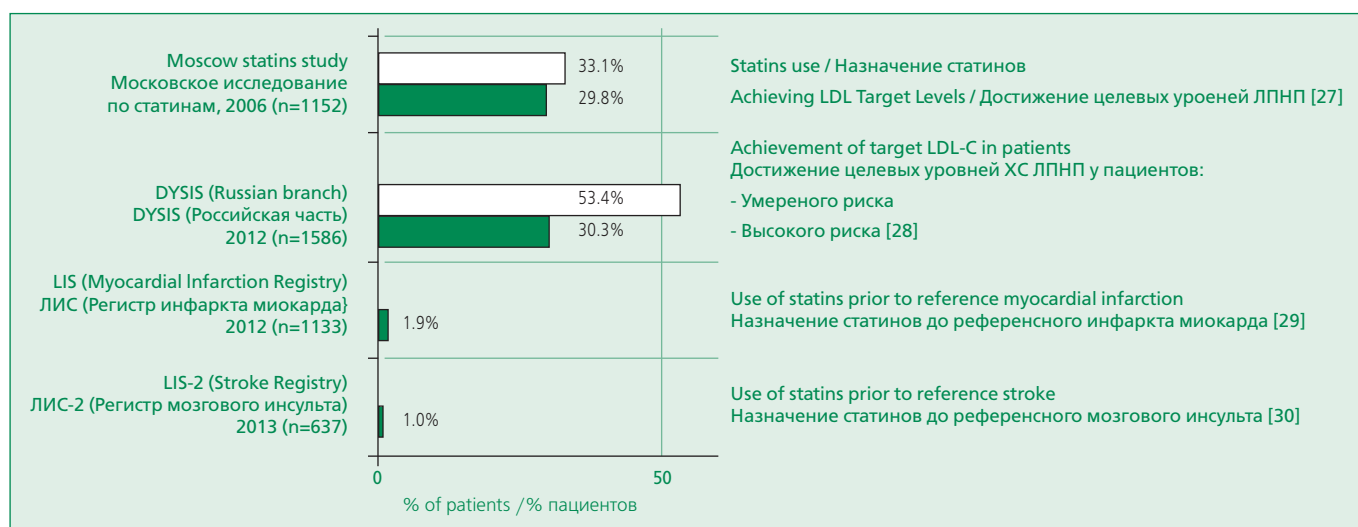
Результаты, полученные на основании анализа регистров, отражающих реальную практику, значительно отличаются от результатов клинических исследований (рис. 1).

Так, в российском регистре ЛИС-2 назначение статинов пациентам до референсного мозгового инсульта составляло всего 1% от общего числа госпитализированных с МИ [30]. По данным амбулаторного регистра РЕГИОН, включающего больных, перенесших ОНМК (n=315) [31] в период до референсного события, большинство больных не получало адекватной терапии для снижения риска развития ОНМК и других сердечно-сосудистых осложнений. И хотя частота назначений лекарственных препаратов с доказанным благоприятным действием на прогноз за 5 лет по данным этого регистра возросла (например, статинов при ОНМК - с 11% до 46,9%), она все равно остается недостаточной [31].

В настоящее время назначение статинов при мозговом инсульте в России отражено в стандарте оказания специализированной медицинской помощи (утвержден приказом Минздрава России от 29.12.2012 N 1740н) [32], однако их назначение отсутствует на этапе амбулаторно-поликлинической помощи данной категории пациентов [33]. Часто препараты группы статинов назначаются в недостаточ-

ной дозировке, в результате чего целевые уровни холестерина ЛПНП не достигаются. В российской части исследования DYSIS 53,4% пациентов умеренного и 30,3% пациентов высокого риска ССО достигали целевых уровней холестерина ЛПНП [34].

Способность статинов предупреждать неблагоприятные сосудистые события, в т.ч. инсульт, активно используется в исследованиях их применения в клинической практике. При этом режимы их применения постоянно совершенствуются. После доказательства эффективности стандартных доз исследователи перешли к изучению эффективности терапии статинами в высоких дозах [34,35]. Затем к целям исследований прибавилось изучение эффективности длительного применения статинов, в т.ч. с молодого возраста. Конечно же, в эти работы включались преимущественно пациенты с полиморфизмами различных генов, участвующих в регуляции липидного обмена. Но сама идея влиять на темпы развития и прогрессирования атеросклероза с раннего возраста является очень привлекательной. Ference В.А. с соавт. провели ряд мета-анализов для оценки долгосрочного влияния снижения концентрации ХС ЛПНП на риск сосудистых осложнений (ИБС), опосредованный 9 полиморфизмами в 6 различных генах [36]. Для более точной оценки долгосрочного эффекта снижения концентрации ХС ЛПНП и клинической выгоды, связанной с той же степенью снижения концентрации ХС ЛПНП в процессе лечения статинами, эти менделевские рандомизационные исследования были объединены в мета-анализ. Случайное распределение отсроченного эффекта снижения концентрации ХС ЛПНП было связано со снижением риска ИБС на 54,5% (95%ДИ:



**Figure 1. The real practice of prescribing statins**  
 The results from the registers (real practice) are significantly different from the results of clinical trials

**Рисунок 1. Реальная практика назначения статинов**  
 Результаты, полученные на основании анализа регистров, отражающих реальную практику, значительно отличаются от результатов клинических исследований

48,8-59,5%) на каждый ммоль/л (38,7 мг/дл) снижения концентрации ХС ЛПНП. Это отразилось в 3-кратном снижении риска ИБС на единицу снижения концентрации ХС ЛПНП по сравнению с наблюдаемым в процессе позднего лечения статинами ( $p=8,43 \times 10^{-19}$ ). Таким образом, авторами было показано, что длительное влияние снижения концентрации ХС ЛПНП, начатого в молодом возрасте, связано со значимо большим снижением риска клинически значимого атеросклеротического поражения сосудов по сравнению с существующей практикой.

Еще одним перспективным направлением является комбинированное применение статинов и ингибиторов АПФ с целью максимальной редукции кардиоваскулярного риска в рамках глобальной васкулярной протекции. Так, в многоцентровом наблюдательном исследовании СИНЕРГИЯ (более 24000 пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией) изучалась эффективность и безопасность применения комбинированной антигипертензивной терапии периндоприлом совместно с гиполипидемической терапией розувастатином [37]. Максимальное снижение сердечно-сосудистого риска достигалось за счет эффективного снижения АД (как систолического, так и диастолического) одновременно с уменьшением уровня ХС ЛПНП [38].

В основе раннего применения статинов может лежать и их способность положительно влиять на функцию эндотелия у пациентов с ИБС [39], сахарным диабетом [40], метаболическими нарушениями [41].

Реализация плейотропных эффектов статинов у пациентов с атеросклерозом через улучшение эндотелиальной функции может использоваться при первичной или вторичной профилактике ишемического инсульта [42,43].

Возможность положительного влияния статинов на эндотелиальную дисфункцию потенциально может быть использована при первичной профилактике сосудистых осложнений, начиная с молодого возраста. Однако отсутствие в настоящее время жестких точек контроля функции эндотелия пока не позволяет реализовать данный профилактический подход. Пока этот подход изучается на животных [44] и клеточных моделях [45], а также при хронических воспалительных состояниях, являющихся моделью ускоренного развития атеросклероза [46].

### **Приверженность лечению статинами**

Еще одним важным фактором профилактики развития ССО является приверженность пациентов к терапии статинами. Согласно многочисленным исследованиям [47-50] от 20 до 40% пациентов, которым были назначены статины, прекращают их прием через 1 год.

По данным уже известного амбулаторного регистра РЕГИОН через 3 года наблюдения в подрегистре ОНМК-ЛД и через 2 года в подрегистре ОНМК-ПО частота принимаемой терапии значимо не отличалась от таковой на этапе включения в регистры, но при этом статины принимались в 1,7 и 1,5 раз реже, соответственно [31]. Прогностически значимые назначения на этапе включения выполнялись в отдаленном периоде наблюдения в среднем в 58% случаев, а приверженными лечению в указанных подрегистрах были 17,7% и 51,7% пациентов, соответственно [31].

В исследовании Mann D.M. и соавт. была отмечена U-образная зависимость приверженности терапии статинами от возраста: у пациентов в возрасте более 70 и менее 50 лет приверженность терапии была ниже, чем у пациентов в возрасте 50-70 лет. Также было отмечено, что пациенты женского пола и пациенты с низким уровнем дохода менее привержены терапии (ОШ 1,07; 95%ДИ 1,04-1,11) и ОШ 1,18 (95%ДИ 1,10-1,28), соответственно) [51].

Согласно исследованию Benner J.S. и соавт., пациенты, которым были назначены статины, в первые 3 мес принимали препарат в течение 79% времени наблюдения, а спустя 2 года – лишь в течение 42% времени. Относительно удовлетворительная приверженность к терапии статинами спустя 5 лет была только у четверти пациентов. Авторы исследования выделили ряд независимых предикторов плохой приверженности терапии статинами, это пациенты негроидной расы (ОШ 1,67; 95%ДИ 1,58-1,77;  $p<0,001$ ), пациенты с низким уровнем дохода, пациенты старше 75 лет (ОШ 1,19; 95%ДИ 1,15-1,24;  $p<0,001$ ), без ССЗ на момент начала терапии, пациенты, принимающие 11 и более препаратов (ОШ 1,21; 95%ДИ 1,14-1,29;  $p<0,001$ ), а также пациенты с депрессивными расстройствами (ОШ 1,19; 95%ДИ 1,11-1,28;  $p<0,001$ ) или деменцией (ОШ 1,36; 95%ДИ 1,24-1,50;  $p<0,001$ ) [47].

В исследовании ПРОФИЛЬ проводился анализ факторов, влияющих на приверженность терапии статинами. В группе пациентов с ИБС, перенесших ИМ, КАГ/ЧКВ в анамнезе, была отмечена высокая приверженность к терапии статинами, в то время как пациенты, перенесшие ОНМК, продемонстрировали более низкую приверженность [52].

В соответствии с проведенным анализом исследований, посвященных данной проблематике, можно выделить основные факторы, которые могут повлиять на повышение приверженности пациентов к приему статинов:

- Начало терапии статинами в период пребывания пациента в стационаре [23, 53]
- Оправданное сокращение назначаемых пациенту препаратов для длительной терапии на амбулаторном этапе [54]

- Регулярное наблюдение на амбулаторном этапе (в специализированной клинике) [55]
- Дистанционный контроль за соблюдением терапии (по телефону) [56,57]
- Тщательное обсуждение необходимости приема статинов и образовательные программы для пациентов и их окружения [58, 59]

## Заключение

Назначение статинов с целью профилактики ОНМК регламентировано не только клиническими рекомендациями, но и научными исследованиями. Несмотря на это, при наличии показаний статины назначаются недостаточно часто, при этом во многих случаях их

применения пациенты не достигают целевых уровней липидов, и более того – часть пациентов не имеют приверженности к приему препаратов и прекращают их прием.

Увеличение количества пациентов, получающих оптимальную терапию статинами (особенно, из категории высокого риска), позволит существенно снизить показатели смертности населения.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Atlas Writing Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39(7):508-579. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628.
2. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
3. Gaisnenok O.V. Scientific session of the general meeting of the members of the RAS "Scientific fundamentals of the effectiveness and safety of medicines". Available at: <http://fgu-obp.ru/stat/newscard/full/Obshaya-kardiologiya-novosti-meditsiny/Nauchnaya-sessiya-obshego-sobraniya-chlenov-RAN-Nauchnye/>. Checked by Apr 23, 2018 (In Russ.) [Гайсенко О.В. Научная сессия общего собрания членов РАН «Научные основы эффективности и безопасности лекарственных средств». Доступно на: <http://fgu-obp.ru/stat/newscard/full/Obshaya-kardiologiya-novosti-meditsiny/Nauchnaya-sessiya-obshego-sobraniya-chlenov-RAN-Nauchnye/>. Проверено 23.04.2018].
4. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9. doi:10.1001/jama.295.2.180
5. Gaisnenok OV, Martsevich SY, Kalashnikov SV, et al. The role of duplex scanning of the carotid arteries in the detection of correlations between carotid and coronary atherosclerosis by the results of coronarography in patients with stable angina. *Ter Arkhiv*. 2012;84(4):35-8. (In Russ.) [Гайсенко О.В., Марцевич С.Ю., Калашников С.В., и др. О роли дуплексного сканирования сонных артерий в выявлении корреляции между каротидным и коронарным атеросклерозом по результатам коронароангиографии у пациентов со стабильной стенокардией. *Терапевтический Архив*. 2012;4:35-8].
6. Gaisnenok O.V., Martsevich S.Yu., Kalashnikov S.Yu., et al. Evaluation of the information content of duplex scanning of carotid arteries in the framework of a comprehensive method of verification of the diagnosis of IHD in practical public health. *Profilakticheskaja Medicina*. 2012; 15 (6): 41-5 (In Russ.) [Гайсенко О.В., Марцевич С.Ю., Калашников С.Ю., и др. Оценка информативности дуплексного сканирования сонных артерий в рамках комплексной методики верификации диагноза ИБС в практическом здравоохранении. *Профилактическая Медицина*. 2012;15(6):41-5].
7. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*. 1991;134(3):250-6.
8. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group*. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22. doi: 10.1056/NEJM19991073400103.
9. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-7. doi: 10.1161/01.CIR.96.5.1432.
10. Dijk JM, van der Graaf G, Bots ML et al. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J*. 2006; 24:1971-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehi136.
11. Maslyuk OA, Smolentseva IG, Amosova NA, et al. The hospital registry of a stroke in a specialized department for patients with acute impairment of cerebral circulation. *Saratovskij Nauchno-Meditsinskij Zhurnal*. 2014;10(4):819-23. (In Russ.) [Маслюк О.А., Смоленцева И.Г., Амосова Н.А. и др. Госпитальный регистр инсульта в специализированном отделении для больных с острым нарушением мозгового кровообращения. *Саратовский Научно-медицинский Журнал*. 2014;10(4): 819-23].
12. Cosentino F, Rubattu S, Savoia C. Endothelial dysfunction and stroke. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38 Suppl 2:S75-8.
13. Knottnerus IL, Ten Cate H, Lodder J, et al. Endothelial dysfunction in lacunar stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):519-26. doi: 10.1159/000212672.
14. Roquer J, Segura T, Serena J, Castillo J. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the AR-TICO study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 1:25-37. doi: 10.1159/000200439.
15. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with Atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program Goal Versus 'Usual' Care in Secondary Coronary Heart Disease Prevention The GREek atorvastatin and Coronaryheart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Current Medical Research and Opinion*. 2002;18(4):220-28.
16. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363:757-67. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15690-0.
17. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. (4S). *Am J Cardiol*. 1998;81:3335. doi: 10.1016/S0002-9149(97)00904-1.
18. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Drugs*. 2004; 64 Suppl 2:43-60.
19. Byington R.P., Davis B.R., Plehn J.F., et al. The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*. 2001;103:387-92. doi: 10.1161/01.CIR.103.3.387.
20. Ridker PM. Moving toward new statin guidelines in a post-JUPITER world: principles to consider. *Curr Atheroscler Rep*. 2009;11(4):249-56.
21. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of Intense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke*. 2007;38:3198-3204. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.493106.
22. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2008;39:3297-302. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516450.
23. Flint AC, Kamel H, Navi BB, et al. Statin Use During Ischemic Stroke Hospitalization Is Strongly Associated With Improved Poststroke Survival. *Stroke*. 2012;43(1):147-54. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.627729.
24. Ni Chroínín D, Asplund K, Åsberg S, et al. Statin Therapy and Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013;44:448-456. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.668277.
25. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378:1231-43. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61215-4.
26. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al.; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180–9. doi: 10.1001/jama.295.2.180.
27. Susekov AV, Zubareva M.Yu., Deev AD, et al. The main results of the Moscow Statin Survey (MSS). *Serdtshe*. 2006;(6):324-8 (In Russ.) [Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д., и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце*. 2006;(6):324-8].
28. 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;4:70-8 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в российской федерации (Российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2012;4:70-8].

29. Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. The LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of the pharmacotherapy. Part 1. Treatment of patients before myocardial infarction and its influence on hospital mortality rate. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(5):681-4. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутищенко Н.П., и др. Исследование ЛИС (Люберецкое Исследование Смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(5):681-4]. doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-5-681-684
30. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Suvorov A.Y., et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):18-24. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1):18-24]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-1-18-24
31. Boytsov S.A., Loukianov M.M., Yakushin S.S., et al. Drug treatment of patients with the history of acute stroke: data of the pilot phase of the outpatient registry «REGION». *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):346-356. (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Медикаментозное лечение больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные пилотного этапа амбулаторного регистра «РЕГИОН». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(3):346-356]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-346-356
32. Order of Ministry of HC&SD №1740n 29.12.2012 «About Approval of Specialized Medical Care Standards for patients with brain infarction». Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970>. Checked 23.04.2017. (In Russ.) [Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 года «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970>. Проверено 23.04.2017].
33. Order of Ministry of HC&SD №513 01.08.2007 «About Approval of Medical Care Standard for patients with stroke». (In Russ.). Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7803-prikaz-minzdravotsrazvitiya-rossii-513-ot-1-avgusta-2007-g>. Checked 08.01.2018. (In Russ.) [Приказ Минздрава России от 1 августа 2007 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с инсультом». Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7803-prikaz-minzdravotsrazvitiya-rossii-513-ot-1-avgusta-2007-g>. Проверено 08.01.2018]
34. Pitt B., Waters D., Brown W.V. et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:70-6.
35. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(1):21-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.058.
36. Ference B.A., Yoo W., Alesh I., et al. Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease. A Mendelian Randomization Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(25): 2631-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.017
37. Drapkina O.M. Combination therapy of high-risk patients in real clinical practice. Results of Synergy study. Part 1. Antihypertensive branch. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):155-63. (In Russ.) [Драпкина О.М. Комбинированная терапия пациентов высокого риска в условиях реальной клинической практики. Результаты исследования синергия. Часть 1. Антигипертензивная ветвь. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):155-63]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-155-163
38. Drapkina O.M., Lishuta A.S. Using a combination of perindopril, indapamide and rosuvastatin in the treatment of patients with hypertension and dyslipidemia. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):454-62. (In Russ.) [Драпкина О.М., Лишута А.С. Использование комбинации периндоприла, индапамиды и розувастатина в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(4):454-62]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-454-462
39. Kato T, Node K. Docosahexaenoic Acid with a statin and endothelial function in patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(5):440-1. doi: 10.5551/jat.ED014.
40. Zhang L, Gong D, Li S, Zhou X. Meta-analysis of the effects of statin therapy on endothelial function in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2012;223(1):78-85. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.031.
41. Westerink J, Deanfield JE, Imholz BP, et al. High-dose statin monotherapy versus low-dose statin/ezetimibe combination on fasting and postprandial lipids and endothelial function in obese patients with the metabolic syndrome: The PANACEA study. *Atherosclerosis*. 2013;227(1):118-24. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.11.028.
42. Sarkar K, Sinha AK, Mehta JL. The role of statins in endothelial dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(4):316-21.
43. Filip-Ciubotaru FM, Mancius C, Foia L. Statins and endothelial dysfunction. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2009;113(4):975-83.
44. Gong X, Ma Y, Ruan Y, Fu G, Wu S. Long-term atorvastatin improves age-related endothelial dysfunction by ameliorating oxidative stress and normalizing eNOS/iNOS imbalance in rat aorta. *Exp Gerontol*. 2014;52:9-17. doi: 10.1016/j.exger.2014.01.015.
45. Park J, Hwang I, Kim SJ, et al. Atorvastatin prevents endothelial dysfunction in high glucose condition through Skp2-mediated degradation of FOXO1 and ICAM-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Aug 9. pii: S0006-291X(17)31568-1. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.023.
46. Garg N, Krishan P, Syngle A. Rosuvastatin improves endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(6):1065-71. doi: 10.1007/s10067-015-2912-3
47. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al on behalf of the DYSIS Study Group. 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. (In Russ.) [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].
48. Joshua S, Benner, Robert J. Glynn, Helen Mogun, et al. Long-term Persistence in Use of Statin Therapy in Elderly Patients. *JAMA*. 2002;288(4):455-61. doi: 10.1001/jama.288.4.455
49. Hinchcliffe A. Patient Adherence to Treatment with Statins for the Prevention of Cardiovascular Disease. Cardiff: Public Health Wales NHS Trust; 2011.
50. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence With Statin Therapy in Elderly Patients With and Without Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2002;288(4):462-7. doi: 10.1001/jama.288.4.462
51. Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG, Klungel OH, et al. Long term persistence with statin treatment in daily medical practice. *Heart*. 2004;90(9):1065-6. doi: 10.1136/hrt.2003.026187
52. 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. doi: 10.1345/aph.1P150.
53. Gaisенок O., Martsevich S., Tripkosh S., Lukina Y. Analysis of lipid-lowering therapy and factors affecting regularity of statin intake in patients with cardiovascular disease enrolled in the PROFILE registry. *Rev Port Cardiol*. 2015;34 (2):111-6. doi: 10.1016/j.repc.2014.08.021.
54. Muhlestein JB, Horne BD, Bair TL, et al. Usefulness of in hospital prescription of statin agents after angiographic diagnosis of coronary artery disease in improving continued compliance and reducing mortality. *Am J Cardiol*. 2001;87:257-61. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01354-0
55. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1147-52. doi: 10.1001/archinte.165.10.1147
56. Martsevich S.Yu., Gaisенок O. V., Tripkosh S. G., et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFILE register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9 (2):133-137. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г., и др. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):133-7]. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-2-133-137
57. Ageev FT, Fofanova TV, Smirnova MD, et al. Application of methods of technical impact on adherence to therapy in patients with cardiovascular diseases in outpatient practice. The results of the yearly observation. *Serdtshe*. 2012;11(2):67-71. (In Russ.) [Ареев Ф.Т., Фофанова Т.В., Смирнова М.Д., и др. Применение методов технического воздействия на приверженность терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годичного наблюдения. Сердце. 2012;11(2):67-71].
58. Temnikova E.A. To the question of the role of the social environment in increasing adherence to the therapy of outpatient patients of senile age. *Serdtshe*. 2012;11(2):72-7. (In Russ.) [Темникова Е.А. К вопросу о роли социального окружения в повышении приверженности к терапии амбулаторных пациентов старческого возраста. Сердце. 2012. 11(2):72-7].
59. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD004371. doi: 10.1002/14651858.CD004371.pub4.

*About the Authors:*

**Oleg V. Gaisенок** – MD, PhD, Head of Department of General Cardiology, Joint Hospital and Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation

**Andrei N. Rozhkov** – MD, Resident, Chair of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics with the Course of Nephrology, Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of the Russian Federation

**Alexey S. Lishuta** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

*Сведения об авторах:*

**Гайсенко Олег Владимирович** – к.м.н., зав. отделением общей кардиологии, Объединенная больница с поликлиникой, Управление делами Президента РФ

**Рожков Андрей Николаевич** – ординатор, кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, Центральная государственная медицинская академия, Управление делами Президента РФ

**Лишута Алексей Сергеевич** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1, Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)