

Актуальные вопросы интенсификации гиполипидемической терапии

Резолюция Национального научного совета экспертов

Состав совета экспертов: академик РАН С.А. Бойцов (г. Москва), академик РАН М.И. Воевода (г. Новосибирск), проф. В.С. Гуревич (г. Санкт-Петербург), проф. Д.В. Дупляков (г. Самара), М.В. Ежов (г. Москва), проф. Ю.А. Карпов (г. Москва), В.В. Кашталап (г. Кемерово), проф. Недогода С.В. (г. Волгоград), проф. И.В. Сергиенко (г. Москва).

Actual questions of intensification of lipid-lowering therapy

Resolution of the National Scientific Council of Experts

Members of the Expert Council: Academician of the Russian Academy of Sciences S.A. Boytsov (Moscow), Academician of the Russian Academy of Sciences M.I. Voevoda (Novosibirsk), prof. V.S. Gurevich (St. Petersburg), prof. D.V. Duplyakov (Samara), M.V. Ezhov (Moscow), prof. Yu.A. Karpov (Moscow), V.V. Kashtalap (Kemerovo), prof. Nedogoda S.V. (Volgograd), prof. I.V. Sergienko (Moscow).

1 декабря 2021 года в г. Москве состоялся национальный совет экспертов на тему «Актуальные вопросы интенсификации гиполипидемической терапии», в котором приняли участие выдающиеся эксперты по проблемам атеросклероза и нарушений липидного обмена. Целью совета экспертов было определение текущих препятствий и поиск потенциальных организационных и терапевтических возможностей для улучшения менеджмента пациентов с дислипидемией высокого/очень высокого, в т.ч. экстремально высокого сердечно-сосудистого (СС) риска. Активно обсуждались вопросы интенсификации липидснижающей терапии, в том числе с использованием современных комбинаций ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) с ингибитором всасывания холестерина эзетимибом и препаратов группы ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (с англ. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors, далее iPCSK9) в достижении целей лечения дислипидемии. Большое внимание уделялось поиску новых возможностей оптимизации маршрутизации пути пациента с острым коронарным синдромом (ОКС) для повышения качества и эффективности липидснижающей терапии.

Проблема недостижения ЦУ ХС-ЛНП у пациентов с дислипидемией и возможные пути ее преодоления

Несмотря на огромные усилия государства и научного сообщества, проблема высокой смертности от БСК сохраняет свою актуальность по настоящий день [1]. Согласно российским данным, не более 10% пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС) достигают целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЦУ ХС ЛНП) в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска [2]. Чем выше СС-риск, тем более низких ЦУ ХС ЛНП должны достигать пациенты. Так, для категории пациентов очень высокого СС-риска, особенно для пациентов, перенесших ОКС, имеющих неблагоприятный прогноз в отношении повторных

СС-осложнений, установлен ЦУ ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л, либо снижение от исходного на 50% и более. В то время как для пациентов экстремально высокого риска (сочетание атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания с сахарным диабетом (СД) 2 типа и/или с семейной ГХС; сердечно-сосудистые осложнения, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л; двух СС-осложнений и более в течение 2 лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л), оптимальным является целевой уровень ХС ЛНП < 1,0 ммоль/л [3]. Достижение и поддержание таких жестких целей возможно только при строгом соблюдении рекомендованных подходов к диагностике и лечению. С одной стороны, важно соблюдение клинических рекомендаций (КР) по лечению дислипидемии,

которые регламентируют четкий алгоритм действий в строго установленные сроки. Вместе с тем в реальной практике есть много ограничивающих факторов, в частности, невозможность свободно и оперативно контролировать уровень ХС ЛНП. Во многих лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) в различных регионах страны невозможно определение развернутого липидного спектра, кроме общего ХС, нет возможности проверить уровень ХС «здесь и сейчас», в связи с чем теряется время для назначения соответствующего лечения. Несмотря на возможные материально-технические и организационные сложности с определением липидного спектра, уровень ХС ЛНП должен определяться всем больным, т.к. является необходимым элементом оценки прогноза и ключевым критерием эффективности лечения. К сожалению, в реальной практике регулярный контроль за достижением ЦУ ХС ЛНП у пациентов с нарушениями липидного обмена не выполняется в должной мере, однако при внедрении системы контроля качества медицинской помощи, в которой будет оцениваться соблюдение клинических рекомендаций на амбулаторном этапе, возможно существенно повысить эффективность терапии у пациентов с нарушениями липидного обмена. Несмотря на значительные успехи в менеджменте пациентов на стационарном этапе, которые стали возможны в том числе благодаря национальной программе по борьбе с болезнями системы кровообращения (БСК), отсутствие преемственности между стационаром и поликлиникой приводит к потере динамического наблюдения за пациентами на данном переходном этапе или к снижению приверженности терапии. Более консервативные подходы к липидснижающей терапии (ЛСТ) на амбулаторном этапе подтверждаются также тем, что согласно мнению экспертов, более 95% пациентов с дислипидемией (ДЛП) не переходят на 2-3 этап интенсификации ЛСТ, и, следовательно, могут не достигать целевых значений ХС ЛНП.

С другой стороны, важна приверженность терапии пациента и его осознанный подход к процессу лечения, который возможен только при полной информированности пациента о своем заболевании и важности соблюдения врачебных рекомендаций. В то же время реалии свидетельствуют об обратном, ведь известно, что по разным причинам 50-60% пациентов прекращают прием ЛСТ в течение первого года после ОКС, не осознавая возможные последствия [2]. Поэтому крайне важно повышать уровень социальной и медицинской образованности населения всевозможными способами.

Описанные выше наблюдения характерны не только для государственной системы здравоохранения. По мнению экспертов важно отслеживать ситуацию по соблюдению клинических рекомендаций и стандартов лечения дислипидемии и при оказании медицинской помощи в рамках внебюджетного финансирования, к которой все чаще обращаются пациенты работоспособного возраста.

Для преодоления инертности в отношении соблюдения клинических рекомендаций важным фактором, по мнению экспертов, является внедрение жесткой системы контроля качества медицинской помощи. Например, введение в практику «чек-листов» для проверки соблюдения клинических рекомендаций под контролем ответственных лиц (заместитель главврача ЛПУ). Предпочтителен электронный формат контроля выполнения рекомендаций (с использованием единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС)), что позволит улучшить и стандартизировать контроль за выполнением стандартов лечения. Для оценки эффективности и проработки данного подхода в повышении качества медицинской помощи пациентам с дислипидемией возможно проведение пилотного проекта на базе определенного амбулаторного ЛПУ.

Учитывая отдельные успешные примеры введения «локальных» (в ЛПУ) протоколов ведения пациентов различных профилей, эффективным видится создание подобных протоколов для пациентов с нарушениями липидного обмена как на стационарном, так и амбулаторном этапе.

Другой немаловажной проблемой является все еще низкая выявляемость пациентов с нарушениями липидного обмена до наступления первого сердечно-сосудистого события [4]. Необходимо предпринимать большие усилия для выявления пациентов с ДЛП врачами всех специальностей, в частности тотальный скрининг уровня ХС ЛНП в первичном звене.

При этом требуется продолжать мероприятия по актуализации важности достижения ЦУ ХС ЛНП как для врачей, так и для пациентов. Например, внесение информации о категории СС-риска и целевых значениях ХС ЛНП на фоне липидснижающей терапии в амбулаторную карту пациента, настройка напоминаний и всплывающих сообщений в электронных амбулаторных картах, QR-код, отсылающий пациента на калькулятор СС-риска [14] или напоминание о необходимости консультации врача в заключении частных лабораторий).

Пациентские просветительские программы должны быть направлены на повышение осведомленности пациентов о связи дислипидемии с неблагоприятными СС-исходами и должны поддерживаться как на государственном уровне, так и с помощью фармацевтического сообщества (например, создание единой информационной платформы вместо большого количества отдельных ресурсов).

Особенности клинических рекомендаций для пациентов с дислипидемией. Перспективы внедрения системы контроля качества и соблюдения КР

Большое внимание экспертов было уделено вопросам гармонизации позиций гиполипидемической терапии в уже утвержденных

клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ. Ключевые подходы к назначению липидснижающей терапии в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска отражают важность поэтапного усиления терапии путем добавления к статину эзетимиба и iPCSK9 со строгим соблюдением временного интервала контроля ХС ЛНП через 4–6 недель [3, 5]. Экспертами подчеркивалась важность соответствия позиций по контролю дислипидемии в основополагающих рекомендациях по нарушению липидного обмена с КР других нозологий (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, сахарный диабет, инсульты и транзиторные ишемические атаки) [6–10].

При этом, что касается контроля за соблюдением рекомендаций, текущие клинические рекомендации по дислипидемии уже содержат раздел с таблицами критериев качества. Для внедрения высокоэффективной системы контроля качества необходимы алгоритмы внедрения стандартов качества на локальном уровне с назначением ответственных лиц, которые будут отслеживать их соблюдение.

Интенсификация липидснижающей терапии с применением стартовой комбинированной терапии

Необходимость решения острой проблемы повышения эффективности и приверженности терапии для достижения ЦУ ХС ЛНП натолкнула медицинское сообщество на обсуждение подходов к ранней интенсификации ЛСТ, включающих в себя стартовое назначение комбинированной ЛСТ (статинов + эзетимиб, статинов + эзетимиб + iPCSK9) у пациентов очень высокого риска, что может позволить врачу как можно быстрее достичь ЦУ ХС ЛНП у пациента, не теряя времени на шаги титрации монотерапии статина и поэтапного усиления терапии [11, 12]. Учитывая неблагоприятное влияние длительной экспозиции повышенного уровня ХС на риск неблагоприятных СС-событий и инфаркта миокарда в частности, практикующий врач должен исходно оценить необходимый % снижения ХС ЛНП и назначить тот вид терапии, который повысит шанс скорейшего достижения ЦУ ХС ЛНП и, следовательно, улучшит прогноз пациента [13]. Учитывая большую нагрузку на врача в практическом здравоохранении, для оптимизации и упрощения расчета исходного СС-риска с ЦУ ХС ЛНП, а также необходимый % снижения ХС ЛНП, целесообразно широко внедрять в клиническую практику удобные инструменты, позволяющие сконцентрироваться на терапии пациента (калькулятор, разработанный Научным обществом атеросклероза «Атеростоп» [14], калькулятор для расчета возможностей снижения ХС ЛНП разными видами терапии).

Назначение комбинации липидснижающей терапии со старта оправдано более привлекательным

профилем безопасности (нет необходимости титрации статинов до максимальных доз) и большей клинической липидснижающей эффективностью (например, комбинированная терапия статинов + эзетимиб эффективнее удвоения дозы статина [15]). Эксперты выразили согласие с алгоритмом стартового назначения комбинированной липидснижающей терапии статином и эзетимибом (предпочтительно в одной таблетке), а также в сочетании с iPCSK9, предложенным европейскими липидологами для пациентов определенных категорий (рис. 1) [11]. Кроме того, по мнению экспертов, старт с комбинации статина и эзетимиба возможен у пациентов очень высокого риска, которым недостаточно снижения ХС ЛНП на 50%, а требуется как минимум 65% снижение для достижения ЦУ ХС ЛНП. Например, для категории пациентов очень высокого СС-риска исходный уровень ХС ЛНП составит 4 ммоль/л и выше, а для категории экстремально высокого риска (для оптимального снижения ХС ЛНП < 1 ммоль/л) – около 3 ммоль/л и ниже. Если пациент экстремально высокого риска имеет исходный уровень ХС ЛНП выше 5 ммоль/л (подозрение на семейную ГХС), то стартовую комбинированную терапию можно начинать с комбинации высокой дозы статина и эзетимиба, рассматривая возможность добавления iPCSK9. Несомненно, подобные подходы ранней интенсификации липидснижающей терапии могут существенно улучшить ситуацию с достижением целевых уровней у пациентов с нарушениями липидного обмена. Однако на сегодняшний день не зарегистрировано ни одного комбинированного препарата статинов с эзетимибом, показанного для стартовой терапии дислипидемии. Кроме того, согласно действующим клиническим рекомендациям европейского и российского общества атеросклероза, терапией первой линии все еще остается назначение статинов, которые показаны широкому кругу пациентов. В этой связи чрезвычайно важным является строгое соблюдение рекомендованных временных интервалов до решения вопроса о следующем шаге интенсификации ЛСТ (4–6 недель) и расчет предельно возможного гиполипидемического эффекта монотерапии статинами с целью ускорения интенсификации лечения.

Место фиксированных комбинаций статина и эзетимиба в терапии нарушений липидного обмена

В ходе Совета экспертов также обсуждалось место и значение для клинической практики появления фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба (препарат Зенон компании Санофи) [15]. В отличие от существующих на рынке РФ [16], это первая истинная фиксированная комбинация розувастатина и эзетимиба в одной таблетке. Согласно исследованиям, добавление эзетимиба к розувастатину на 15% эффективнее снижает

Рисунок 1. Алгоритм назначения стартовой комбинированной липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска (адаптировано из [11])



уровень ХС ЛНП, чем удвоение дозы розувастатина [17], что позволяет быстрее добиваться целей терапии у большего числа пациентов. Сочетание двух липидснижающих лекарственных средств в одной таблетке способствует повышению приверженности лечению и, следовательно, лучшему контролю дислипидемии.

По аналогии с артериальной гипертензией, где появление фиксированных комбинаций (single pill strategy) изменило парадигму выбора стартовой гипотензивной терапии [18], внедрение высокоэффективных комбинированных липидснижающих препаратов в реальную практику позволит врачам быстрее достигать целей и снижать риск у наиболее уязвимых пациентов. Доказано, что использование фиксированной комбинации статина с эзетимибом у пациентов очень высокого риска на 9% эффективнее аналогичной свободной комбинации [19]. По мнению экспертов, фиксированная комбинация статина и эзетимиба в одной компактной таблетке позволит также снизить риск побочных эффектов

статина, которые нарастают по мере титрации доз до максимальных.

Система оказания помощи пациентам после ОКС. Особенности маршрутизации и роль липидных центров в улучшении менеджмента пациентов после ОКС

Мероприятия по оптимизации организации помощи пациентам после ОКС вносят большой вклад в снижение смертности у данной популяции пациентов. Большие усилия, потраченные на внедрение высокотехнологичных методов лечения пациентов с ОКС, у которых сохраняется ГХС, могут оказаться напрасными без высокоэффективной консервативной терапии. При этом очень важно сохранять преемственность между стационарным и амбулаторным звеном для повышения приверженности пациента терапии с целью снижения риска СС-осложнений. Помочь в этом, по мнению экспертов, могут следующие мероприятия

- Использование ресурсов ЕМИАС и прямая передача данных о пациенте от стационарного врача амбулаторному с четкими рекомендациями и алгоритмом действий по дальнейшей интенсификации липидснижающей терапии при необходимости.
- Ведение регистра пациентов после ОКС в первичном звене.
- Прикрепление пациентов для дальнейшего амбулаторного наблюдения (в течение года) после выписки к региональным сосудистым центрам и ЛПУ с первичным сосудистым отделением, в которых осуществлялось лечение с применением высокотехнологичных методов лечения ОКС.

Очень важным, по мнению экспертов, является вклад высокоспециализированной консультативной помощи в рамках липидных центров (ЛЦ), липидных клиник/кабинетов, которые могут играть ведущую роль в вопросах маршрутизации пациентов с ОКС, потенциально не достигающих целевых уровней ХС ЛНП на монотерапии статинами и даже комбинированной терапии с эзетимибом. В подобных случаях таких пациентов следует при выписке из кардиологического стационара направлять на плановый прием в липидный центр для контроля липидного спектра и решения вопроса об интенсификации ЛСТ. В случае отсутствия возможности направить на консультацию прямо из стационара необходимо направление пациента в ЛЦ при недостижении ЦУ ХС ЛНП на амбулаторном этапе в течение 3 месяцев после ОКС. Липидные центры существенно повышают доступность инновационной липидснижающей терапии iPCSK9 пациентов с выраженной ГХС [20]. Богатый накопленный опыт применения одного из представителей класса моноклональных антител к белку PCSK9 свидетельствует о высокой эффективности в достижении и поддержании ЦУ ХС ЛНП, регрессе атеросклероза и снижении риска СС-осложнений у пациентов очень высокого и экстремально высокого риска.

Помимо мероприятий по оптимизации системы оказания помощи пациентам после ОКС, большое внимание необходимо уделять образованию пациентов, разъяснению дальнейших шагов в терапии и возможностей лекарственного обеспечения.

Экспертами подчеркивается важность повышения доступности инновационной высокоэффективной терапии в регионах РФ в рамках клинико-статистических групп, что позволит большему количеству пациентов с неконтролируемой ГХС получить высокоэффективную ЛСТ.

Таким образом, в ходе всестороннего обсуждения эксперты пришли к следующему заключению:

1. Необходим комплексный подход к решению проблемы недостижения целевых уровней ХС ЛНП у пациентов очень высокого СС-риска
 - Необходима разработка четкой программы контроля качества и соблюдения КР, стандартов лечения с использованием различных

инструментов (чек-листы, единая медицинская информационно-аналитическая система, локальные протоколы ведения пациентов с нарушениями липидного обмена и т.д.)

- Необходимо повышение вовлеченности и социальной ответственности пациента путем широкой пропаганды знаний по сердечно-сосудистому риску и целевым уровням липидов крови (на государственном уровне и при объединении усилий профессиональных сообществ и пациентских организаций).
2. Мероприятия по повышению преемственности между стационарным и амбулаторным звеном
 - Перераспределение потока пациентов после ОКС между общей первичной сетью и центрами 2-3 уровня для повышения преемственности и снижения нагрузки на амбулаторное звено системы здравоохранения.
 - Использование ЕМИАС для прямой передачи сведений о пациенте с перенесенным ОКС со стационарного на амбулаторный этап помощи, включая информацию о ЛСТ и контрольных сроках определения уровней ХС ЛНП.
 3. Необходимость пересмотра подходов липидснижающей терапии в сторону ее ранней интенсификации, в том числе со старта для пациентов очень высокого риска
 - Внедрение понятного и четкого алгоритма выбора тактики липидснижающей терапии в зависимости от СС-риска и исходного уровня ХС ЛНП.
 - Предпочтение стартовой комбинированной липидснижающей терапии у пациентов, у которых достижение ЦУ ХС ЛНП изначально невозможно с помощью монотерапии статинами.
 - В случае выбора комбинации статина с эзетимибом предпочтительно назначение в одной таблетке.
 4. Мероприятия по дальнейшей оптимизации помощи пациентам после ОКС.
 - Встраивание ЛЦ в маршрутизацию пациентов после ОКС (направлять пациентов с подозрением на семейную гиперхолестеринемию или не достигающих ЦУ ХС ЛНП на консультацию в ЛЦ напрямую из стационара или если через 3 месяца не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП — с целью интенсификации ЛСТ путем добавления iPCSK9).
 - Повышение знаний пациентов о важности уровня липидов крови и его взаимосвязи с неблагоприятными осложнениями атеросклероза. Повышение осведомленности пациентов о маршрутизации после ОКС, а также о возможностях бесплатного лекарственного обеспечения липидснижающими препаратами.

Список литературы / References

1. Savina AA, Feyginova SI. Dynamics in incidence of diseases of the circulatory system among adults in the Russian Federation in 2007-2019. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia / Social aspects of population health [serial online]* 2021;67(1):1. (In Russ.) Савина А.А. Фейгинова С.И. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения Российской Федерации в 2007-2019 гг. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2021;67(2):1.
2. Ezbov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study). *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;4(29):5-18 (In Russ.) (Ежов М.В., Близнюк С.А., Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;4(29):5-18).
3. Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian recommendations VII revision. Atherosclerosis and dislipidemia*. 2020;1(38):7-40. (In Russ.) (Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.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).
4. Gitt AK, Lautsch D, Ferriures J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis*. 2017 Nov; 266:158-166. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.013.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 0.1093/eurheartj/ehz455.
6. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Sbylyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) (Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шлякто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786).
7. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) (Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076).
8. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, Panchenko EP, Shakhnovich RM, Yavelov IS, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) (Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>).
9. Клинические рекомендации МЗ РФ. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. ID:290. 2019. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_1.
10. Клинические рекомендации МЗ РФ. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. ID:171. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2.
11. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Vanach M, Mach F, Tokguzo lu LS et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high -risk patients *Eur Heart J*. 2021;43(8):830-833. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.
12. Vanach M, Burchardt P, Chlebus K, Dobrowolski P, Dudek D, Dyrbu K, et al. PoLA/GFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arc Med Sci*. 2021;17(6):1447-1547 doi: 10.5114/aoms/141941.
13. Ference BA, Graham I, Tokgozoghlu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *JACC*. 2018;72(10):1141-1156 doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.046.
14. Cardiological risk factors. Available at: Кардиологические факторы риска (aterostop.ru) (Accessed 14.12.21).
15. Instructions for the medical use of the drug Zenon®. Registration certificate: LP-005850 from 11.20. Russian. (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зенон®. Регистрационное удостоверение: ЛП-005850 от 11.11.2020).
16. Instructions for the medical use of the drug Rosulip® Plus. Registration certificate: LP-No.(000228)-(RG-RU) dated 14.05.2021. (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Розулип® Плюс. Регистрационное удостоверение: ЛП- (000228)-(РГ-RU) от 14.05.2021).
17. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, Flaim D, Lowe RS, Tershakovec AM et al Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol*. 2011;108(4):523-530 doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.079.
18. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021;77(2):692-705. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781.

19. Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, Fraas U, Smieszek T, Zappacosta S et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(3):243-252. doi: 10.1007/s00392-020-01740-8.
 20. Ezbov MV, Barbarash OL, Voevoda MI, Gurevich VS, Vezikova NN, Sadykova DI, et al. Organization of lipid centers operation in the Russian Federation – new opportunities. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(6):4489. (In Russ.) (Ежов М.В., Барбараш О.Л., Воевода М.И., Гуревич В.С., Везикова Н.Н., Садыкова Д.И., и др. Организация работы липидных центров в Российской Федерации – новые возможности. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(6):4489. doi:10.15829/1560-4071-2021-4489).
-