

Рекомендации Европейской ассоциации кардиологов и Европейской ассоциации атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий: модификация липидов с целью снижения кардиоваскулярного риска

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

Recommendations of the European association of cardiologists and the European association of atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia: lipid modification to reduce cardiovascular risk

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: клинические практические рекомендации, дислипидемии, кардиоваскулярный риск

Резюме

Рекомендации европейской ассоциации кардиологов и европейской ассоциации атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий: модификация липидов с целью снижения кардиоваскулярного риска

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

В 2019 г. Европейская ассоциация кардиологов совместно с Европейской ассоциацией атеросклероза представила на конгрессе Европейского общества кардиологов обновленные рекомендации

Крючкова Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Ицкова Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Лутай Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 25u@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Турна Эльвира Юсуфовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Костюкова Елена Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: elenakostyukova@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Жукова Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: natalizhukova3@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

по диагностике и лечению дислипидемий. Цель их формирования – использование последних достижений медицинской науки по модификации липидов, как центрального вмешательства в улучшении сердечно-сосудистого прогноза и снижении смертности. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациента основывается на оценке суммарного сердечно-сосудистого риска – чем он выше, тем активнее должны быть меры профилактики. Впервые предложены калиброванные версии шкалы SCORE для европейских регионов различного сердечно-сосудистого риска. Сформулированы клинические группы различного сердечно-сосудистого риска, для каждой из которых предложены индивидуальные целевые уровни липидов.

В качестве модификаторов риска у бессимптомных пациентов низкого или умеренного риска рассматриваются данные современных методов визуализации сердечно-сосудистой системы, а также определение коронарного кальция. Изменилась позиция европейских экспертов в отношении показаний для инициации медикаментозной липидснижающей терапии. Так, пациентам любого уровня риска, даже низкого и умеренного, если исходный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности превышает его целевые показатели, рекомендованы не только модификация образа жизни, но и использование медикаментозной коррекции.

Медикаментозная коррекция гиперхолестеринемии предполагает высокоинтенсивную терапию статинами в максимально переносимых дозах, а также возможное применение комбинированной терапии с добавлением эзимибы и блокаторов PCSK9. В европейских рекомендациях 2019 г. подробно обсуждаются особенности модификации липидов в отдельных клинических ситуациях.

Ключевые слова: клинические практические рекомендации, дислипидемии, сердечно-сосудистый риск.

Abstract

Recommendations of the European association of cardiologists and the European association of atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia: lipid modification to reduce cardiovascular risk

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

In 2019, the European Association of cardiologists together with the European Association of atherosclerosis presented at the Congress of the European society of cardiology updated recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia. The purpose of their formation is to use the latest achievements of medical science on lipid modification as a central intervention in improving cardiovascular prognosis and reducing mortality. Prevention of cardiovascular diseases in the patient is based on the assessment of the total cardiovascular risk – the higher it is, the more active the preventive measures should be. For the first time, calibrated versions of the SCORE scale for European regions of different cardiovascular risk were proposed. Clinical groups of different cardiovascular risk are formulated, for each of which individual target lipid levels are proposed.

As risk modifiers in asymptomatic patients of low or moderate risk, the data of modern methods of visualization of the cardiovascular system, as well as the definition of coronary calcium, are considered. The position of European experts regarding indications for initiation of drug lipid-lowering therapy has changed. Thus, patients of any risk level, even low and moderate, if the initial level of low-density lipoprotein cholesterol exceeds its target values, are recommended not only lifestyle modification, but also the use of drug correction.

Drug correction of hypercholesterolemia involves high-intensity statin therapy in the maximum tolerated doses, as well as the possible use of combination therapy with the addition of ezetimibe and PCSK9 blockers. The 2019 European guidelines discuss in detail the features of lipid modification in selected clinical situations.

Key words: clinical guidelines, dyslipidemia, cardiovascular risk.

В сентябре 2019 г. Европейская ассоциация кардиологов (ESC) совместно с Европейской ассоциацией атеросклероза (EAS) представила на конгрессе Европейского общества кардиологов обновленные рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий [1].

Уже в названии документа прослеживается основная цель его формирования – использование последних достижений медицинской науки по модификации липидов, как центрального вмешатель-

ства в улучшении сердечно-сосудистого прогноза и снижении смертности. Отмечается, что сердечно-сосудистые заболевания, главным компонентом которых являются болезни, ассоциированные с атеросклерозом ежегодно приводят к более, чем четырем миллионам смертей в странах Европы и Российской Федерации, в том числе. Пропорционально растет количество пациентов, переносящих первое сердечно-сосудистое событие, увеличивается распространенность таких факторов риска, как сахарный диа-

бет и ожирение [2].

Значимость активной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является неоспоримой и должна обеспечиваться на популяционном уровне путем поощрения здорового образа жизни и на индивидуальном уровне у пациентов высокого риска, путем коррекции таких факторов риска, как холестерин ЛПНП и артериальное давление [3].

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациента основывается на оценке суммарного кардиоваскулярного риска – чем он выше, тем активнее должны быть меры профилактики. Шкала SCORE, используемая у здоровых лиц старше сорока лет, которая оценивает 10-летний кумулятивный риск первого фатального атеросклеротического события, по-прежнему, рассматривается как центральный подход в оценке общего риска сердечно-сосудистых заболеваний. В рекомендациях 2019 г. отмечается, что данная шкала требует калибровки с учетом динамики уровня сердечно-сосудистой смертности и распространенности факторов риска в различных европейских странах [4]. Приведены калиброванные версии шкалы SCORE для европейских регионов высокого кардиоваскулярного риска и регионов, где уровень сердечно-сосудистой смертности значительно ниже. В Российской Федерации должна использоваться калиброванная версия стран высокого риска, где при сочетании определенного уровня артериального давления, общего холестерина крови у курящих или не курящих пациентов определенного возраста и пола риск фатального события значительно выше, чем при таком же сочетании вышеперечисленных факторов в регионах Европы низкого риска (рис 1).

У пациентов, имеющих клинические признаки очень высокого или высокого риска, применение шкалы SCORE не рекомендуется, активность модификации липидов определяется клиническими критериями сердечно-сосудистого риска с достижением соответствующего целевого уровня липидов. Так, в категорию очень высокого риска отнесены пациенты с установленным сердечно-сосудистым заболеванием (острый коронарный синдром, ИБС, коронарная или другая реваскуляризация, инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), поражение периферических артерий); пациенты с однозначно документированной коронарной болезнью при визуализации, включая значимую атеросклеротическую бляшку при коронаро-ангиографии или КТ-коронарографии (многососудистое поражение коронарных артерий со стенозами более 50% в двух больших эпикардальных артериях) или аналогичное поражение, выявленное при УЗИ сонных артерий; пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) со СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²; пациенты, имеющие 10-летний риск по шкале SCORE ≥ 10%. Впервые в протоколе 2019 г. европейские эксперты разделили большую популяцию больных сахарным диабетом (СД) на несколько категорий различного уровня кардиоваскулярного риска. Так, к пациентам очень

высокого риска отнесены больные СД в сочетании с сердечно-сосудистым заболеванием или поражением органов-мишеней или тремя и более факторами риска или с ранним началом СД 1 типа и его длительностью более 20 лет. Также впервые в рекомендациях 2019 г. в категорию очень высокого риска отнесены пациенты с подтвержденной семейной гиперхолестеринемией в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска.

О высоком кардиоваскулярном риске свидетельствует наличие у пациента значительно повышенного одного из факторов риска, таких как холестерин ≥ 8 ммоль/л или АД ≥ 180/110 мм.рт.ст.; сахарного диабета без поражения органов-мишеней и длительностью заболевания более 10 лет в сочетании с одним дополнительным фактором риска; ХБП со СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²; семейная гиперхолестеринемия без сердечно-сосудистых заболеваний или факторов риска; определенный по шкале SCORE 10-летний риск более 5% и менее 10%.

Сердечно-сосудистый риск рассматривается как умеренный у молодых пациентов с СД 1 типа моложе 35 лет или СД 2 типа моложе 50 лет с длительностью СД менее 10 лет и не имеющих других факторов риска, а также у пациентов, имеющих по шкале SCORE 10-летний риск более 1% и менее 5%; 10-летний риск менее 1% по шкале SCORE трактуется как низкий [1].

В рекомендациях 2019 г. отдельный раздел посвящен обсуждению современных методов визуализации сердечно-сосудистой системы с целью дополнительной оценки сердечно-сосудистого риска. Так, выявленные у пациентов низкого или умеренного риска при ультразвуковом исследовании сонных и/или бедренных артерий атеросклеротические бляшки, следует рассматривать как модификатор риска, и у таких пациентов может быть принято решение о назначении медикаментозной липидснижающей терапии [5]. Аналогично модификатором риска является и определение коронарного кальция у бессимптомных пациентов низкого или умеренного риска [6]. В то же время, европейские эксперты отказались от использования с целью оценки риска такого показателя как толщина комплекса интима-медиа сонных артерий [7].

Одной из основных новых позиций стало принятие решение о значительном снижении целевых уровней ХС ЛПНП. Этому способствовали данные доказательной медицины, которые были получены в ходе рандомизированных клинических исследований последних лет. Изучение клинических эффектов комбинированной терапии статинов и эзимиба, а так же ингибиторов PCSK 9 подтвердили возможность достижения более низких уровней ХС ЛПНП, чем при использовании даже максимальной дозы статинов. При этом было доказано, что снижение этого параметра даже ниже 1,0 ммоль/л не вызывает никаких неблагоприятных последствий и сопровождается улучшением кардиоваскулярного прогноза, и тезис «чем ниже уровень холестерина,

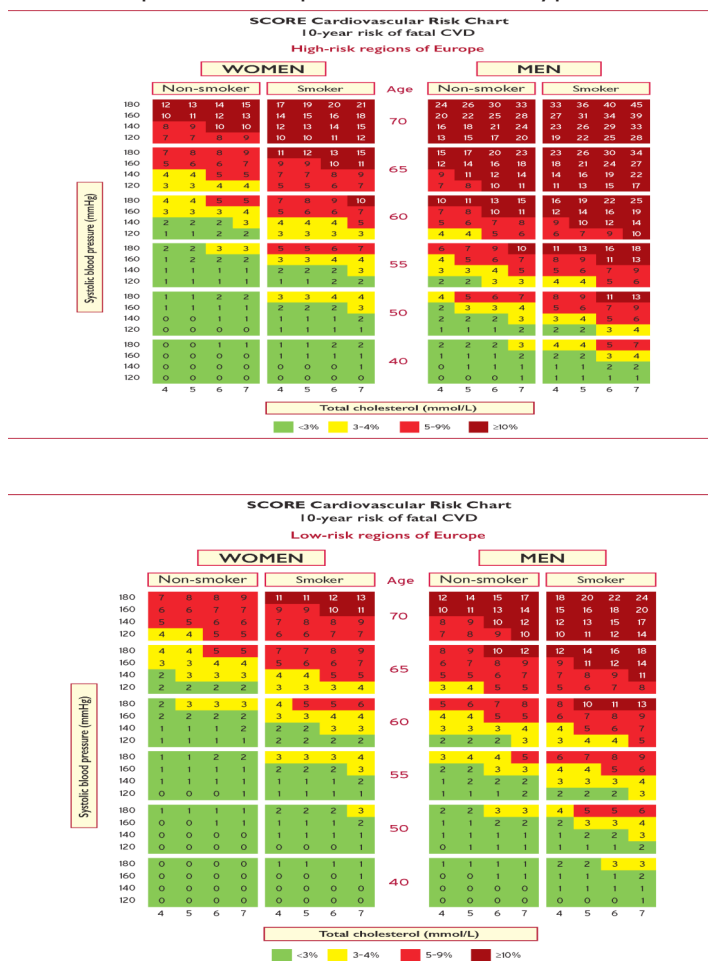


Рис.1. Калиброванные версии шкалы SCORE для стран Европы, в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска.

тем лучше сердечно-сосудистый прогноз» остается по-прежнему актуальным. Так, для пациентов очень высокого риска рекомендовано снижение ХС ЛПНП не менее чем на 50% от исходного (не зависимо от того каким он был до назначения терапии), целевое значение этого показателя менее 1,4 ммоль/л.

При обсуждении целевого уровня ХС ЛПНП европейские эксперты обращают внимание, что категория пациентов очень высокого риска является неоднородной, и в этой категории предложено выделять отдельную подгруппу пациентов «экстремально» высокого риска. Это больные, у которых в течение 2 лет произошло повторное сосудистое событие (не обязательно того же типа, например, инфаркт миокарда и ишемический инсульт), для них рекомендовано использование наиболее высокоинтенсивной терапии и достижение целевого уровня ХС ЛПНП менее 1.0 ммоль/л.

Целевой уровень ХС ЛПНП у пациентов высокого риска, по сравнению с предыдущей версией европейских рекомендаций 2016 г. также снижен. Им рекомендовано достижение ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л и также снижение данного показателя не менее, чем на 50% от любого исходного уровня. Для пациентов с умеренным риском рекомендовано достижение ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л, при низ-

ком сердечно-сосудистом риске менее 3,0 ммоль/л, и снижение этого показателя может быть менее, чем на 50%. При этом важно отметить, что в Российских Национальных клинических рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена еще в 2017 г. впервые в Европе были обозначены целевые уровни ХС ЛПНП для пациентов очень высокого риска менее 1,5 ммоль/л [8].

Изменилась позиция европейских экспертов в отношении показаний для инициации медикаментозной липидснижающей терапии. Так, пациентам любого уровня риска, даже низкого и умеренного, если исходный уровень ХС ЛПНП превышает его целевые показатели, рекомендованы не только модификация образа жизни, но и использование медикаментозной коррекции [1].

Медикаментозная коррекция гиперхолестеринемии предполагает высокоинтенсивную терапию статинами в максимально переносимых дозах (IA). Если при использовании максимально переносимых доз статинов целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут, рекомендуется добавить блокатор всасывания холестерина в кишечнике –эзитимиб, он также может быть рассмотрен при непереносимости или противопоказаниях к терапии статинами (IB). В настоящее время в Российской Федерации зареги-

стрированы к применению не только самостоятельные формы выпуска эзитимиба, но и первая фиксированная комбинация розувастатина и эзитимиба (Розулип плюс).

Механизм действия эзитимиба обусловлен ингибированием всасывания экзогенного и желчного холестерина в ворсинчатом эпителии тонкого кишечника, что достигается посредством блокирования специфического белка, способствующего транспорту холестерина из просвета кишечника. Эффективность и безопасность комбинированной терапии статина и эзитимиба была оценена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IMPROVE-IT. Добавление не-статинового препарата позволило достигнуть значительно более низких уровней ХС ЛПНП, чем использование максимальной дозы статинов. При этом наблюдался такой же позитивный эффект. У пациентов, достигших уровня ХС ЛПНП 1,63 ммоль/л, было отмечено достоверно меньше сердечно-сосудистых событий, чем у больных с уровнем ХС ЛПНП 1,8 ммоль/л [9].

У пациентов очень высокого риска, если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут комбинацией статина и эзитимиба, рекомендуется к лечению добавить использование ингибитора PCSK9. Белок организма человека PCSK9 играет роль фермента, подавляющего активность рецепторов ЛПНП клеток печени, при этом клетки печени не способны распознавать и утилизировать ЛПНП, и их уровень в крови возрастает. Создание нового класса гиполипидемических препаратов, представляющих собой моноклональные антитела к белку PCSK9, позволяет значительно снизить уровень ХС ЛПНП, что так же способствует снижению риска сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов [10].

Для лечения гипертриглицеридемии по-прежнему препаратами первого ряда являются статины, позволяющие улучшать прогноз. Лекарственная терапия должна быть рассмотрена у больных высокого риска, имеющих уровень триглицеридов более 2,3 ммоль/л (200 мг/дл). У пациентов высокого риска на фоне лечения статином может быть добавлена ω -3 ПНЖК (icosapent ethyl), а также использована комбинация статина и фенофибрата или безафибрата.

В европейских рекомендациях подробно обсуждаются особенности модификации липидов в отдельных клинических ситуациях. Наиболее крупной категорией пациентов, нуждающихся в интенсивной липидснижающей терапии, являются больные ишемической болезнью сердца. Статины представляют собой одну из обязательных составных частей стратегии базисной терапии ИБС, целью которой является улучшение прогноза. У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и у больных после перенесенной реваскуляризации коронарных артерий, липидснижающая терапия должна быть наиболее интенсивной. Высокие дозы статинов необходимо назначить как можно раньше

и продолжить в дальнейшем всем больным ОКС, независимо от исходных уровней липидов. Контроль уровня ХС ЛПНП у таких пациентов рекомендует провести через 4-6 недель с целью анализа его снижения более чем на 50% и достижения уровня менее 1,4 ммоль/л. Если через 4-6 недель целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут на максимальной дозе статина, необходимо добавить эзетимиб и повторно оценить динамику уровня ХС ЛПНП через 4-6 недель. Если целевой уровень вновь не достигнут на максимальной дозе статина в комбинации с эзетимибом, рекомендуется добавить ингибитор PCSK9. Рутинная предшествующая терапия высокими дозами статинов рекомендована не только пациентам, подвергающимся чрескожному вмешательству (ЧКВ) в период ОКС, но и пациентам с плановым ЧКВ [1].

Международные протоколы по лечению артериальной гипертензии традиционно у пациентов очень высокого и высокого риска предусматривают коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска, в том числе применение липидснижающей терапии. Более того, в совместных рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов и Европейской ассоциации гипертензии 2018 г. и у пациентов с артериальной гипертензией низкого и умеренного риска должно быть обсуждено назначение статинов до достижения целевого уровня ХС ЛПНП менее 3 ммоль/л [11].

У пациентов с сахарным диабетом любого типа терапия статинами показана при наличии признаков высокого или очень высокого риска с целью достижения соответствующих целевых уровней липидов, при ее неэффективности также рекомендуется добавить эзетимиб. Однако, подчеркивается, что у пациентов с сахарным диабетом перед назначением комбинированной терапии следует рассмотреть вопрос интенсификации терапии статинами. Терапия статинами не рекомендуется пациенткам с СД в пременопаузе, если они не используют адекватную контрацепцию, а также пациентам с СД 1 типа моложе 35 лет или СД 2 типа моложе 50 лет с длительностью СД менее 10 лет, если у них нет других факторов риска.

Пациентов с 3-5 ст. ХБП следует рассматривать как, имеющих очень высокий сердечно-сосудистый риск, им всем должны быть рекомендованы на диализной стадии ХБП статины, эзетимиб или их комбинация. Пациентам на диализе липидснижающая терапия рекомендуется только при наличии установленного атеросклеротического заболевания.

Терапия статинами рекомендуется для первичной профилактики инсульта у пациентов очень высокого риска, а также у пациентов, имеющих манифестирующие сердечно-сосудистые заболевания. Для вторичной профилактики инсульта высокие дозы статинов рекомендуются больным, перенесшим не-кардиометаболический ишемический инсульт или ТИА. Эффективность липидснижающей

Литература

терапии во вторичной профилактике геморрагического инсульта на доказана.

Семейную гиперхолестеринемия необходимо заподозрить и выявлять с помощью методов ДНК-диагностики при развившемся сердечно-сосудистом заболевании у мужчин моложе 55, женщин моложе 60 лет. Клиническими признаками вероятной семейной гиперхолестеринемии является уровень ХС ЛПНП более 5 (у детей более 4) ммоль/л, а также наличие сухожильных ксантом. При установленном диагнозе необходимо проводить высокоинтенсивную терапию статинами, возможно, с применением комбинированной терапии, с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП менее 1,4 (снижение $\geq 50\%$). Детям с установленным диагнозом гомозиготной семейной дислипидемии показана терапия статинами в возрасте старше 8-10 лет, целевой уровень ХС ЛПНП – менее 3,5 ммоль/л.

Отдельно обсуждается проблема модификации липидов у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и больных клапанной болезнью сердца. По-прежнему, данные доказательной медицины об эффективности липидснижающей терапии у этих категории пациентов отсутствуют, в связи с чем, терапия статинами не рекомендуется (но не является противопоказанной) у больных СН и у больных аортальным стенозом при отсутствии других указаний для их использования [1, 12, 13].

При обсуждении особенностей ведения отдельных категорий пациентов с дислипидемиями, внесены изменения в рекомендации по ведению пожилых пациентов. Для первичной профилактики терапия статинами у пациентов моложе 75 лет рекомендуется с учетом сердечно-сосудистого риска, а в возрасте старше 75 лет может рассматриваться только у пациентов высокого и очень высокого риска [1, 14].

С целью контроля безопасности терапии статинами, по-прежнему, до их назначения необходимо определение уровня АЛТ. Отмечается, что побочные клинически значимые эффекты со стороны функции печени являются редкими, в связи с чем, рутинный контроль АЛТ во время лечения не рекомендуется, но должен выполняться, если это показано, на основании клинических наблюдений. При возрастании АЛТ более, чем в три раза, терапию статинами рекомендуется остановить, исключить другие причины повышения АЛТ, при нормализации его уровня возможен возврат к липидснижающей терапии. Контроль КФК показан при появлении мышечных симптомов. При увеличении этого показателя более, чем в пять раз, терапия статинами отменяется. При назначении статинов необходима оценка риска развития сахарного диабета, у пациентов высокого риска используются активные меры первичной профилактики СД и должен выполняться регулярный контроль гликированного гемоглобина [1].

- 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, ehy455, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Tomsen N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015; 36:2696–2705.
- Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I; SCORE Investigators. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:541–549.
- Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, DeBacker G, De Bacquer D, Tell GS, Njolstad I, Graham IM; SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:1093–1103.
- Baber U, Mebran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, Garcia MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E, Fuster V. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:1065–1074.
- Mortensen MB, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha MJ, Sandfort V, Rodriguez CJ, Onyang P, Budoff M. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in ME.S.A. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:221–230.
- Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J*. 2010;31:2041–2048.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Российское кардиологическое общество (РКО). Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА). Российское общество кардиологической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). Москва, 2017. Доступно по: https://noaterra.ru/sites/default/files/references_v6.pdf.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruszky W, De Lucca P, Im K, Bobula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–2397.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018; 39, 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchionni R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231–1239.
- Zhao Y, Nicoll R, He YH, Henein MY. The effect of statins on valve function and calcification in aortic stenosis: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;246:318–324.
- Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA*. 2014;312:1136–1144.