

В.П. МИХИН, д.м.н., профессор, В.В. ВОРОТЫНЦЕВА, Ю.А. ЖИЛЯЕВА, к.м.н., М.А. ЧЕРНЯТИНА, к.м.н., доцент,
Н.И. ГРОМНАЦКИЙ, д.м.н., профессор, О.А. СУЩЕНЯ
Курский государственный медицинский университет

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СЕГОДНЯ

НОВЫЕ ЗАДАЧИ И ВОЗМОЖНОСТИ СТАТИНОВ

Профилактика фатальных осложнений у больных высокого сердечно-сосудистого риска предусматривает достижение целевых значений концентрации холестерина и его фракции в липопротеидах низкой плотности в крови, уровень которых зависит от степени ССР и определен рекомендациями Европейского кардиологического общества (2016) и Российского национального общества по изучению атеросклероза (2017). При выборе статинов для гиполипидемической терапии следует руководствоваться характером метаболизма препаратов в печени, его гиполипидемической активностью и особенностями плейотропных эффектов препарата.

Ключевые слова: атеросклероз, холестерин, статины, розувастатин.

V.P. MIKHIN, MD, Prof., V.V. VOROTYNTSEVA, Yu.A. ZHILYAEVA, PhD in medicine, M.A. CHERNYATINA, PhD in medicine, Assistant Prof., N.I. GROMNATSKY, MD, Prof., O.A. SUSHENYA

Kursk State Medical University

HYPOLIPIDEMIC THERAPY TODAY. NEW CHALLENGES AND OPPORTUNITIES OF STATINES

Prevention of fatal complications in patients with high cardiovascular risk means achieving target blood cholesterol and its fraction in low-density lipoprotein levels, which level depends on the cardiovascular risk (CVR) degree and is determined by the guidelines of the European Cardiology Society (2016) and the Russian National Atherosclerosis Society (2017). When choosing statins for lipid-lowering therapy, one should be guided by the hepatic metabolism nature, hypolipidemic activity, and the pleiotropic profiles of the drug.

Keywords: atherosclerosis, cholesterol, statins, rosuvastatin.

Атеросклероз в настоящее время является наиболее распространенным патогенетическим фактором развития тяжелой сердечно-сосудистой патологии, имеющей высокую частоту фатальных исходов [1]. Учитывая, что заболевания сердца и сосудов остаются самой частой причиной смерти среди взрослого населения в нашей стране и других развитых странах мира, профилактика и лечение атеросклероза являются основой снижения смертности от патологии сердечно-сосудистой системы [2]. Повышения уровня липидов крови, и прежде всего холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП), а также общего ХС, триглицеридов (ТГ) служат ведущими причинами развития и прогрессирования атеросклеротического процесса в артериальном русле. К сожалению, в Российской Федерации распространенность в популяции повышенного содержания в крови ХС и ХСЛНП остается высокой и превышает аналогичные показатели в США [3]. В этой связи коррекция содержания в крови атерогенных липидов рассматривается в настоящее время как основополагающий фактор снижения сердечно-сосудистой смертности.

Верификация основных параметров липидного спектра крови и необходимость гиполипидемической терапии для профилактики развития атеросклероза осуществляется в соответствии с целевыми значениями основных фракции липидов в крови. Значения целевых уровней липидов определяются степенью риска фатальных ослож-

нений, которые определяются по таблице SCORE (для лиц, достигших 40-летнего возраста), и, в свою очередь, зависят от наличия и степени выраженности наиболее значимых факторов риска: уровня систолического артериального давления (САД), пола, возраста, наличия курения и, что особенно важно, уровня общего холестерина (ХС) в крови (рис. 1). Полученные по таблице значения (в %) свидетельствуют о степени вероятности развития фатального инфаркта миокарда или инсульта в ближайшие 10 лет у конкретного человека.

Атеросклероз в настоящее время является наиболее распространенным патогенетическим фактором развития тяжелой сердечно-сосудистой патологии, имеющей высокую частоту фатальных исходов

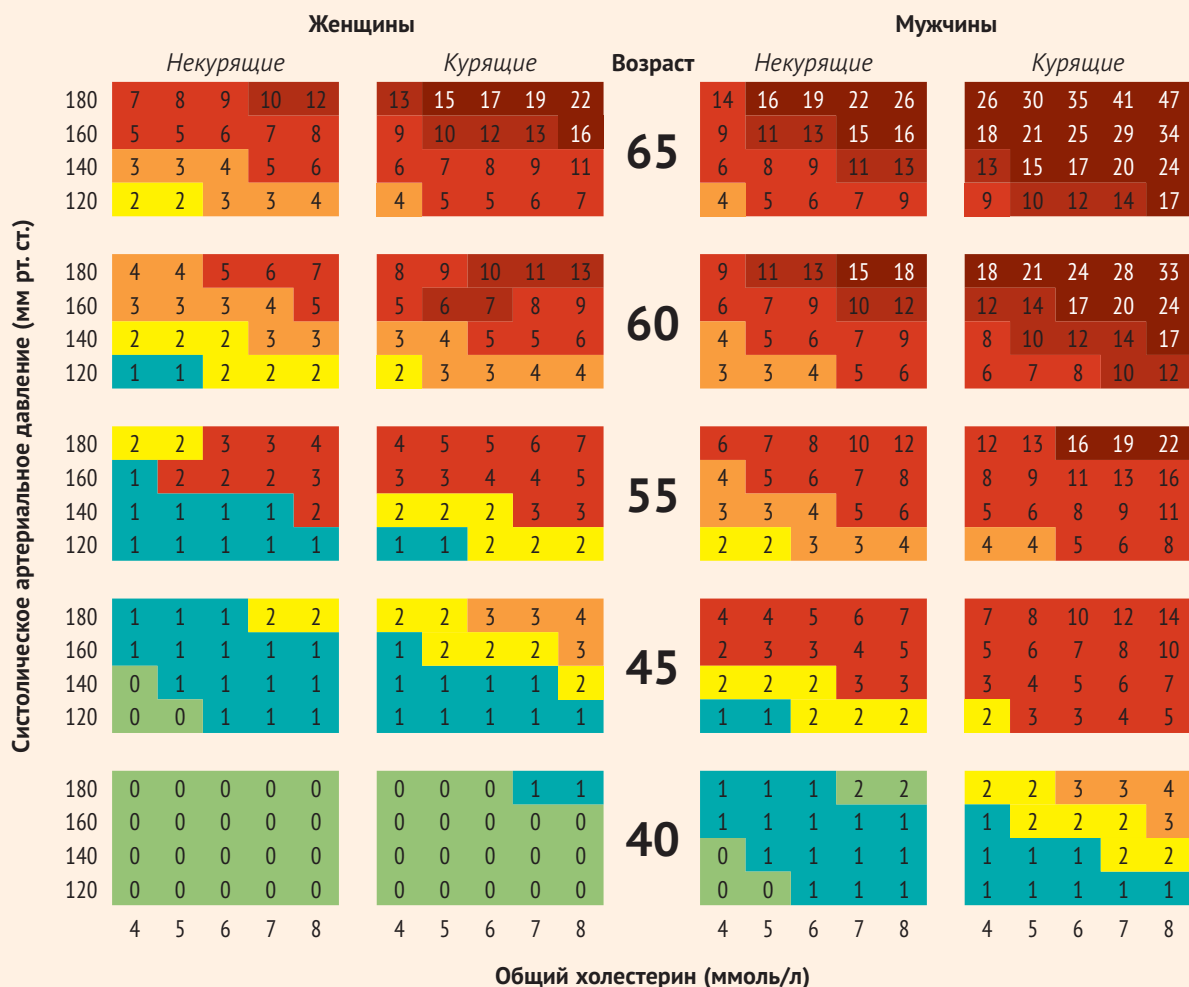
Наличие любых форм ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний (инсульт, инфаркт миокарда в анамнезе), сахарного диабета II типа, тяжелой хронической болезни почек относит пациента к очень высокой степени риска без расчетов по SCORE.

В соответствии со степенью риска (табл. 1) определяются целевые уровни липидов крови. При этом ключевым параметром, требующим обязательного достижения, является уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) как наиболее атерогенная фракция ХС [4]. Также определе-

Таблица 1. Категории риска

Очень высокий риск	Любой пункт из следующих: 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 10\%$ - Зарегистрированное клиническое ССЗ. Наличие в анамнезе ИМ, ОКС, реваскуляризации коронарных артерий, перенесенного ишемического инсульта, заболеваний периферических сосудов, подтвержденных коронарографией, радионуклидной визуализацией, стресс-эхокардиографией, ультразвуковым исследованием сонных артерий - СД с поражением органов-мишеней или сочетанием основных факторов риска – курением, гипертонией, дислипидемией - ХБП тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²)
Высокий риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$ - Заметное повышение одного из факторов риска (ХС > 8 ммоль/л, наследственная гиперхолестеринемия или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. - Большинство других пациентов с СД - Умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²)
Средний риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$
Низкий риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $< 1\%$

Сокращения: ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, АД – артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Рисунок 1. Шкала SCORE для расчета фатального сердечно-сосудистого риска

ны необходимые уровни ХС, ХС высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Следует четко разъяснять пациентам, что при наличии умеренного и более высокого риска уровень липидов в крови должен соответствовать не нормальным значениям (последние, как правило, приводятся в качестве референсных на бланках лабораторных исследований), а целевым, величина которых существенно ниже для ХС и ХСЛНП. Целевые уровни липидов крови, в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества (ESC-2016), представлены в *таблице 2*.

Таблица 2. Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л) в зависимости от категории риска (ESC-2016)

Липидные параметры	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	< 5,5	< 5,0	< 4,5	< 4,0
ХС ЛНП	< 3,0	< 3,0	< 2,6	< 1,8
ХС ЛВП*	муж. > 1,0 жен. > 1,2	муж. > 1,0 жен. > 1,2	муж. > 1,0 жен. > 1,2	муж. > 1,0 жен. > 1,2
ТГ	< 1,7	< 1,7	< 1,7	< 1,7

* Чем выше уровень ХС ЛВП, тем ниже у пациента риск развития атеросклероза («отрицательный» фактор риска при значении 1,6 ммоль/л).

В 2017 г. в Российской Федерации Национальным обществом по изучению атеросклероза (НОА) были выпущены новые отечественные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, в которых целевые уровни липидов для пациентов с сердечно-сосудистым риском были определены еще жестче: при очень высоком риске концентрация ХСЛНП должна быть ниже 1,5 ммоль/л (*табл. 3*). В отличие от рекомендаций ESC-2016, в рекомендациях НОА-2017 в значениях липидных параметров учитывается концентрация в сыворотке крови липопротеида а (Лп(а)) – крайне про-

Таблица 3. Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л) в зависимости от категории риска (Российские рекомендации НОА, 2017 г.)

Параметр	Умеренный и низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС	< 5,0	< 4,5	< 4,0
ХС ЛНП*	< 3,0	< 2,5	≤ 1,5
ХС ЛВП	Мужчины > 1,0; женщины > 1,2		
ТГ	≤ 1,7		
Лп(а)	< 50 мг/дл		

атерогенной генетически детерминированной фракции липопротеидов в крови [5].

У пациентов очень высокого риска целевой уровень ХСЛНП должен быть менее 1,5 ммоль/л или его снижение должно составлять не менее 50%, если уровень ХСЛНП 1,5–3,5 ммоль/л. У пациентов высокого риска целевой уровень ХСЛНП < 2,5 ммоль/л или его снижение должно быть не менее 50%, если уровень ХСЛНП 2,5–5,0 ммоль/л.

Повышения уровня липидов крови, и прежде всего холестерина липопротеидов низкой плотности, а также общего ХС, триглицеридов служат ведущими причинами развития и прогрессирования атеросклеротического процесса в артериальном русле

В соответствии с рекомендациями ESC (2016) и НОА (2017), в дебюте коррекции ХСЛНП назначается один из статинов до максимально возможной или переносимой дозы для достижения целевого уровня ХСЛНП. Если целевой уровень ХСЛНП не достигнут, к статинам добавляется эзетимиб. В случае непереносимости статина назначается эзетимиб. У пациентов с очень высоким риском при невозможности достижения целевого уровня ХСЛНП, несмотря на применение максимальной переносимой дозы статинов в монотерапии или в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью статинов следует назначить ингибитор PCSK9 (эволокумаб или алирокумаб).

Статины являются препаратами выбора как для коррекции повышенного уровня ХС и ХСЛНП, так и ТГ. В *таблице 4* указаны основные принципы коррекции гипертриглицеридемии, в которых статины также играют ведущую роль [5].

Важно, что при начальных стадиях формирования атеросклеротической бляшки или при наличии атеромы затормозить процесс атерогенеза или инициировать уплощение сформировавшейся атеросклеротической бляшки возможно лишь при условии существенного (не менее 50% от исходного уровня) снижения ХСЛНП [1].

В настоящее время в нашей стране статины представлены 4 препаратами: аторвастатином, розувастатином, симвастатином, а также питевастатином. При выборе статина для фармакотерапии дислипидемии, наряду с переносимостью препарата, учитывается интенсивность его гиполипидемического воздействия.

Выраженность гиполипидемического эффекта статинов оценивалась при их прямом сравнении в исследовании MERCURY I (в рамках программы GALAXY) [6]. Прямое сравнение розувастатина и аторвастатина было проведено в исследовании STELLAR. В нем продемонстрировано, что доза розувастатина 10 мг на 3–4% эффективнее в снижении уровня холестерина ЛНП, чем доза аторвастатина 20 мг. Терапия розувастатином в дозе 10–40 мг приводила к снижению ХС ЛНП на 46–55%, терапия аторвастатином в дозе 10–80 мг – к снижению ХС ЛНП на 37–51% [4]. При этом розувастатин в дозе 10–40 мг/сут

Таблица 4. Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемии

Рекомендации	Класс	Уровень
Фибраты наиболее эффективно снижают уровень триглицеридов	I	B
Лекарственную терапию начинать у пациентов высокого риска с уровнем триглицеридов > 2,3 ммоль/л	IIa	B
Статины являются препаратами выбора для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов высокого риска и с гипертриглицеридемией	IIb	B
У пациентов с СД 2 типа, с уровнем триглицеридов > 2,3 и уровнем ХС ЛВП < 0,8 ммоль/л к терапии статинами рекомендуется добавить фенофибрат	IIb	C

приводил к целевому уровню липидов в 82–89% случаев, в то время как аторвастатин в дозе 10–80 мг/сут – в 69–85% случаев [7].

Важным фактором, который должен учитываться при индивидуальном подборе конкретных препаратов статинного ряда, являются особенности взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами. Особое значение этого фактора обусловлено необходимостью очень длительного или пожизненного приема липидснижающих средств, а также длительным или постоянным применением больным других кардиологических препаратов, а также необходимостью длительного применения других лекарственных средств в связи с наличием полиморбидной патологии. В частности, 60% больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска принимают одновременно 3 препарата и более [8], а более 70% всех известных лекарственных средств метаболизируется через изофермент P450 3A4 в печени [9]. В результате «перегруженности» этого метаболического пути и индивидуальных особенностей метаболизма у каждого пациента фармакокинетика используемых пациентом препаратов становится непредсказуемой, что, безусловно, может нарушать фармакодинамику применяемых лекарственных средств, снижать их эффективность и увеличивать частоту побочных эффектов как статинов (риск миопатии, рабдомиолиза), так и других препаратов.

Следует четко разъяснять пациентам, что при наличии умеренного и более высокого риска уровень липидов в крови должен соответствовать не нормальным значениям, а целевым, величина которых существенно ниже для ХС и ХСЛНП

В этой связи при выборе препарата, в частности статина, прием которого планируется продолжать неопределенно долго, предпочтение целесообразно отдавать средствам, метаболизирующимся иным путем, отличным

от метаболизма большинства используемых пациентом других препаратов.

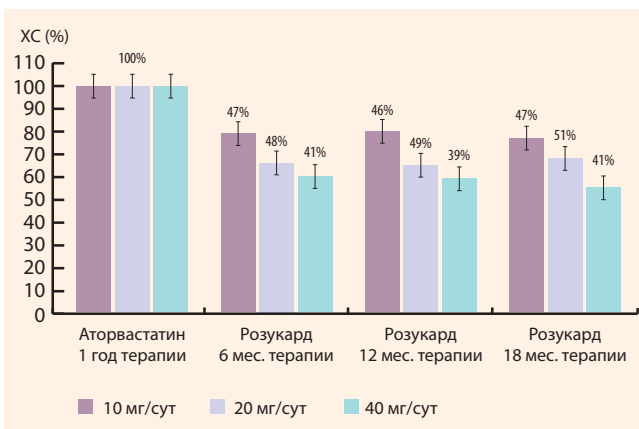
Все статины, за исключением правастатина, питава-статина и розувастатина, метаболизируются через изофермент CYP3A4 системы P450 в печени, а потому потенциально взаимодействуют с другими препаратами, также метаболизирующимися через этот же изофермент. К последним относятся антагонисты кальция – верапамил, дилтиазем, амлодипин, антибиотики – эритромицин, кларитромицин, телитромицин, позаконазол, кетоконазол, интраконазол, ингибиторы протеаз ВИЧ, амиодарон, даназол, нефадозон, гемфиброзил, грейпфрутовый сок [10, 11]. Учитывая, что правастатин является в сравнении с другими статинами менее эффективным препаратом, питава-статин лишь недавно появился на российском и европейском рынках, а его эффективность хорошо изучена лишь на популяции Восточной и Юго-Восточной Азии, розувастатин закономерно становится одним из ведущих препаратов выбора при коррекции уровня ХС у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Важным фактором, который должен учитываться при индивидуальном подборе конкретных препаратов статинового ряда, являются особенности взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами

Учитывая приведенные выше факты, розувастатин в настоящее время является одним из широко используемых и эффективных препаратов для коррекции содержания ХС, ХСЛНП, ТГ в крови больных повышенным сердечно-сосудистым риском.

Авторами настоящей статьи была проведена оценка гиполипидемической и плеiotропной эффективности розувастатина (препарат Розукард, Sanofi) в сравнении с аторвастатином у больных АГ с высокой и очень высокой степенью ССР при длительном амбулаторном применении. Исследование выполнено на 114 больных АГ ($58,2 \pm 3,11$, мужчин – 102, женщин – 12) II–III степени тяжести с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском по SCORE, уровень ХС при включении в исследование превышал целевой, систематическая гиполипидемическая терапия отсутствовала [12]. За 1 год до включения в исследование больным в амбулаторных условиях был назначен аторвастатин 20 мг/сут, который они получали в течение 1 года, однако целевой уровень ХС и ХСЛНП не был достигнут. Больные также получали гипотензивную терапию: метопролол 100–150 мг/сут, индапамид ретард 1,5 мг/сут, в ряде случаев лечение дополнялось эналаприлом 20–40 мг/сут. После включения в исследование аторвастатин был заменен на розувастатин (Розукард, Sanofi) 10 мг/сут с контролем уровня липидов крови через 6 нед. В последующем, если значения ХС и ХСЛНП не превышали целевой уровень более чем на 10% или снижение концентрации указанных липидов было более чем на 40%, пациенты

Рисунок 2. Динамика содержания ХС в крови больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска на фоне терапии Розукард в различных дозовых режимах



При выборе статина для фармакотерапии дислипидемии, наряду с переносимостью препарата, учитывается интенсивность его гиполипидемического воздействия

Рисунок 3. Динамика содержания ХСЛНП в крови больных АГ очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска на фоне терапии Розукард в различных дозовых режимах

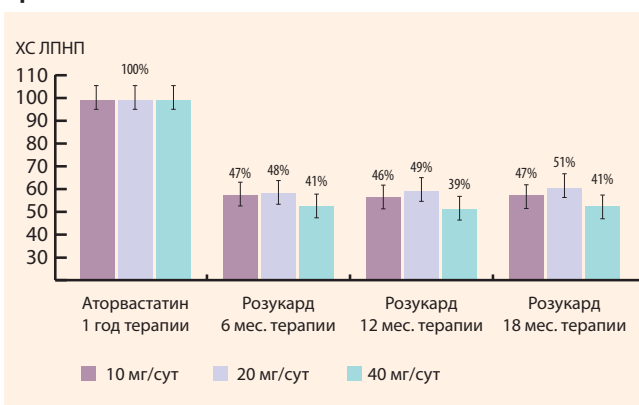
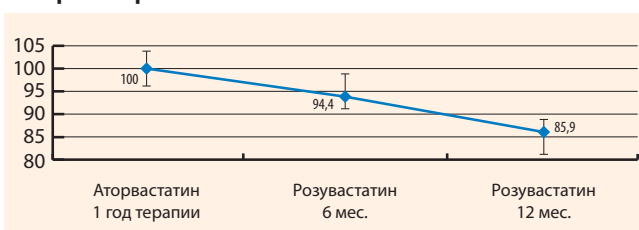


Рисунок 4. Изменения величины CAVI у больных АГ очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска на фоне терапии статинами



продолжали прием препарата Розукард в дозе 10 мг/сут (90 человек). Оставшимся пациентам доза Розукард была увеличена до 20 мг/сут с контролем уровня липидов к концу 12 нед. с момента начала терапии Розукард.

Розувастатин в настоящее время является одним из широко используемых и эффективных препаратов для коррекции содержания ХС, ХСЛНП, ТГ в крови больных повышенным сердечно-сосудистым риском

Если значения ХС и ХСЛНП не превышали целевой уровень более чем на 10% или снижение концентрации происходило более чем на 40% от исходного уровня, то терапия Розукард (20 мг/сут) продолжалась (17 человек). Тем, у кого концентрация ХС и ХСЛНП существенно превышала целевой уровень, доза Розукард была увеличена до 40 мг/сут. Общая продолжительность терапии Розукард у всех больных составляла 1,5 года. Наряду с оценкой липидного фона сыворотки крови для оценки плейотропных эффектов терапии, определялись параметры эластичности стенок магистральных артерий путем объемной сфигмографии («VaSera-1000», Fukuda Denshi): CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index), характеризующей не зависящую от АД эластичность стенки артерий между клапаном аорты и артерией правой голени; AI – индекс аугментации, характеризующий растяжимость стенки артерии. Степень противовоспалительного действия статинов определяли по уровню в крови высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительного цитокина остеопонтина (ОС) методом твердофазного ИФА (BD Bioscience). Статистическая обработка результатов проводилась по Statistica 6,0.

Результаты исследования показали, что замена аторвастатина на Розукард в комплексной терапии больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска сопровождалась дальнейшим снижением атерогенных липидов крови: ХС на 24%, ХСЛНП на 53% (рис. 2, 3) и сочеталась с уменьшением параметров жесткости сосудистой стенки – снижение CAVI на 12%, индекса аугментации AI – на 16% (рис. 4, 5).

Концентрация СРБ к 6 мес. терапии препаратом Розукард снизилась на 26%, к 12 мес. – на 35%. Содержание

Рисунок 5. Изменения величины индекса аугментации (AI) у больных АГ очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска на фоне терапии

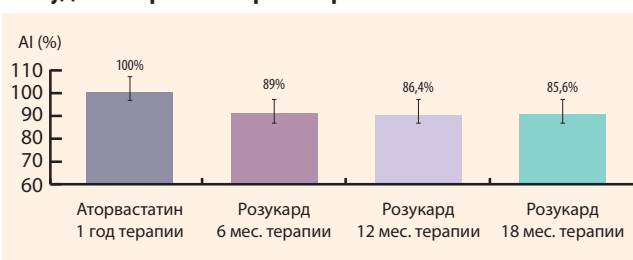
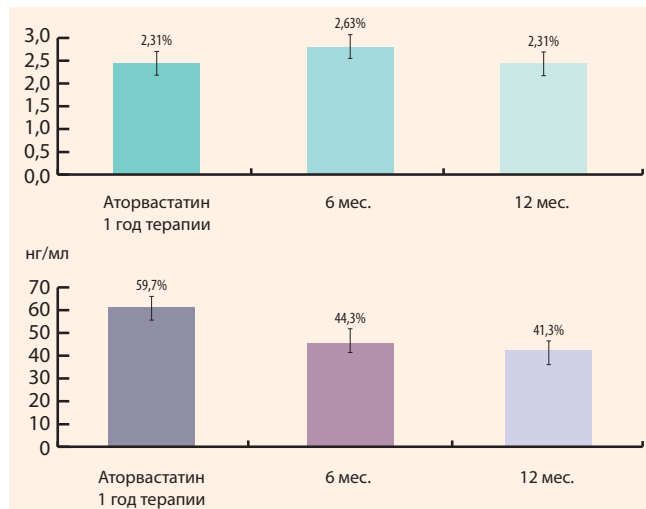


Рисунок 6. Уровень СРБ и остеопонтина в сыворотке крови больных АГ высокого риска на фоне терапии розувастатином



ОС снизилось на 24 и 30% соответственно (табл. 5, рис. 6). Выявлена достаточно высокая достоверная корреляционная зависимость динамики СРБ и ОС, которая составила $74,31 \pm 5,23$.

Таблица 5. Содержание СРБ и остеопонтина в сыворотке крови больных АГ высокого риска на фоне терапии розувастатином

Показатель	Срок наблюдения (месяцы)		
	Исх.	6 мес.	12 мес.
СРБ, мг/л	$3,57 \pm 0,26$	$2,63 \pm 0,29^*$	$2,31 \pm 0,31^*$
Остеопонтин, нг/мл	$59,7 \pm 6,7$	$44,3 \pm 5,8^*$	$41,3 \pm 5,4^*$

* $P < 0,05$

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что Розукард обладает, наряду с гиполипидемическим эффектом, плейотропными свойствами, превышающими аторвастатин, что позволяет использовать препарат у больных АГ с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском для профилактики сердечно-сосудистых осложнений в амбулаторной практике.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. ПатиСС., 2017, 128 с./ Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Atherosclerosis and dyslipidemia: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. PatiSS., 2017, 128 p.
- Бойцов С.А., Калинина А.М., Ипатов П.В. Диспансеризация взрослого населения как механизм выявления сердечно-сосудистых заболеваний и формирования диспансерного наблюдения. Вестник Росздравнадзора, 2015, 5: 9-16. /Boytsov SA, Kalinina AM, Ipatov PV. Prophylactic medical examination of the adult population as a mechanism for identifying cardiovascular diseases and establishing follow-up monitoring. Vestnik Roszdravnadzora, 2015, 5: 9-16.
- Шальнова С.А., Вилков В.Г., Метельская В.А., Баланова Ю.А., Капустина А.В. Тридцатилетняя динамика средних характеристик липидов крови в популяциях Российской Федерации и США. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2018, 14(1): 4-11. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-4-11. /Shalnova SA, Vilkov VG, Metelskaya VA, Balanova YuA, Kapustina AV. Thirty-year dynamics of the average characteristics of blood lipids in populations of the Russian Federation and the United States. Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii, 2018, 14 (1): 4-11. doi: 10.20996 / 1819-6446-2018-14-1-4-11.
- Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал, 2016, 5(145): 10-78. / EOK/EOA guidelines for the diagnosis and management of dyslipidemia. The 2016 working group of the European Cardiology Society (ECS) and the European Atherosclerosis Society (EAS) for the diagnosis and management of dyslipidemia. Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal, 2016, 5 (145): 10-78.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотра. М., 2017. /Diagnosis and management of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines VI revision, Moscow 2017. https://noatero.ru/sites/default/files/references_v6.pdf.
- Schuster H, et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. Am Heart J., 2004, 147: 705-12.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. for the STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol, 2003, 92: 152-160.
- Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006, 5(5): 58-63. /Shalnova SA, Deev AD. Characteristics of patients at high risk. The results of the epidemiological part of the OSCAR Research & Educational Program. Kardiologicheskaya Terapiya i Profilaktika, 2006, 5 (5): 58-63.
- Фомин Е., Байчоров И., Ших Е. Фармакотерапия больных с коморбидностью: возможность взаимодействия лекарственных препаратов на уровне метаболизма. Врач, 2014, 1: 13-17. /Fomin E, Baichorov I, Shikh E. Pharmacotherapy of patients with comorbidity: the possibility of drug interactions at the metabolism level. Vrach, 2014, 1: 13-17.
- Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. N Engl J Med, 2011, 365: 285-287.
- Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. Curr Cardiol Rep, 2013, 15: 397.
- Михин В.П., Жильева Ю.А., Воротынцева В.В., Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Васильева Д.А., Громнацкий Н.И. Гиполипидемическая и плейотропная эффективность Розукарда у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском в условиях длительного амбулаторного наблюдения. Российский кардиологический журнал, 2016, 12(140): 90-96. /Mikhin VP, Zhilyaeva YuA, Vorotyntseva VV, Nebieridze DV, Ahmedjanov NM, Vasilyeva DA, Gromnatsky NI. Hypolipidemic and pleiotropic efficacy of Rozucard in patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk in prolonged outpatient monitoring. Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal, 2016, 12 (140): 90-96.