

Рекомендации Европейского кардиологического общества по дислипидемиям 2019 года: новое для практикующего врача

Д.м.н. В.В. Кашталап^{1,2}, к.м.н. А.И. Ершова³, к.м.н. А.Н. Мешков³,
член-корр. РАН О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

²ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

³ФГБУ НМИЦПМ Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлен оригинальный анализ клинических рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями Европейского кардиологического общества и Европейского общества атеросклероза (2019). Клинические исследования продемонстрировали эффективность терапии моноклональными антителами к PCSK9 в снижении уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) сверх уровней, достигнутых при интенсивном лечении статинами, что привело к значительному снижению сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) атеросклеротического генеза, в т. ч. с острым коронарным синдромом. С позиции клинической значимости для практикующих специалистов авторы акцентировали внимание на новых данных по оценке риска, целям терапии и медикаментозным препаратам, направленным на коррекцию маркеров дислипидемии и снижение риска развития неблагоприятных ССС. Обозначены перспективные стратегии для достижения более строгих, по сравнению с предыдущими версиями рекомендаций, целей терапии. Рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями 2019 г. содержат целый ряд новых положений, направленных на дальнейшее снижение бремени ССЗ в европейских странах. Строгое выполнение практикующими врачами основных положений новых рекомендаций является необходимым условием, которое позволит снизить заболеваемость и смертность от ССЗ в Российской Федерации, что является стратегической задачей отечественного здравоохранения.

Ключевые слова: клинические рекомендации, дислипидемия, риск, статины, розувастатин.

Для цитирования: Кашталап В.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Барбараш О.Л. Рекомендации Европейского кардиологического общества по дислипидемиям 2019 года: новое для практикующего врача. РМЖ. 2019;12:4–7.

ABSTRACT

2019 Dyslipidemia Guidelines from the European Society of Cardiology: news for the medical practitioner

V.V. Kashtalap^{1,2}, A.I. Ershova³, A.N. Meshkov³, O.L. Barbarash^{1,2}

¹Kemerovo State Medical University

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

³National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow

The article presents an original analysis of 2019 Dyslipidemia Guidelines for patient management from the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society. Clinical studies have demonstrated therapeutic efficacy with monoclonal antibodies targeting PCSK9 in reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels above levels achieved with intensive statin therapy, which led to a significant reduction in cardiovascular events (CVE) in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD), including acute coronary syndrome. From the standpoint of clinical significance for medical practitioners, the authors focused on new data on risk assessment, therapy goals and medications aimed at correcting dyslipidemia markers and reducing the risk of adverse CVE. The promising treatment tactics are specified for achieving more stringent (vs. previous versions) recommendations and goals of therapy. 2019 Dyslipidemia Guidelines for patient management contain a number of new provisions aimed at further reducing the CVD burden in European countries. Strict implementation of the main provisions in new recommendations is a necessary condition that will reduce the CVD incidence and mortality in the Russian Federation, which is a strategic task of national health care.

Keywords: clinical recommendations, dyslipidemia, risk, statins, rosuvastatin.

For citation: Kashtalap V.V., Ershova A.I., Meshkov A.N., Barbarash O.L. 2019 Dyslipidemia Guidelines from the European Society of Cardiology: news for the medical practitioner. RMJ. 2019;12:4–7.

ВВЕДЕНИЕ

Прошло три года с момента выхода последних рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS). За это время крупные клинические исследования продемонстрировали эффективность терапии моноклональными антителами к PCSK9 в снижении уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) сверх уровней, достигнутых при интенсивном

лечении статинами, что привело к значительному снижению сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) атеросклеротического генеза, в т. ч. с острым коронарным синдромом (ОКС) [1]. Важно отметить, что в этих исследованиях, по-видимому, не было нижнего порога уровня ХС-ЛПНП, при котором отсутствовала клиническая польза от лечения [2].

Исследование IMPROVEIT с эзетимибом показало большую пользу комбинированной терапии у пациентов

с сахарным диабетом (СД), нежели у пациентов без СД, что отражает более высокий абсолютный риск ССС у пациентов с СД [3]. К настоящему времени, в основном по данным исследований с менделевской рандомизацией, появилось больше информации о генетических факторах, влияющих на уровни ХС-ЛПНП и риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. Все это привело к выходу в 2019 г. новых рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями и пересмотру целого ряда ключевых аспектов диагностики и лечения таких пациентов. Информирование врачей и научных сотрудников об основных нововведениях в рекомендациях 2019 г. является целью данной работы.

НОВОВВЕДЕНИЯ В ОЦЕНКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

МСКТ коронарных артерий. Благодаря распространению мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий для оценки выраженности атеросклероза в коронарном русле и получению новых данных о прогностической значимости той или иной степени поражения коронарного бассейна [5] в новых рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий уделено отдельное внимание интерпретации результатов МСКТ коронарных артерий. Теперь лица с многососудистым поражением коронарного бассейна, по данным МСКТ коронарных артерий, а именно со стенозами >50% как минимум в двух коронарных артериях должны быть отнесены к категории очень высокого ССР, что было показано при 6-летнем наблюдении за асимптомными пациентами в исследовании CONFIRM [5].

Сахарный диабет. Необходимо четкое определение органов-мишеней, акцент на длительность заболевания. Ранее всех пациентов с СД относили к категории высокого и очень высокого риска. Теперь определение риска зависит от возраста пациента и длительности СД. Ряд пациентов может быть отнесен даже к группе умеренного риска: молодые пациенты (моложе 35 лет с СД 1 типа, моложе 50 лет с СД 2 типа) без дополнительных факторов риска с длительностью СД <10 лет. Согласно новым рекомендациям по дислипидемиям пациенты с СД (1 или 2 типа) и поражением органа-мишени или тремя большими факторами риска относятся к категории очень высокого ССР, при этом в рекомендациях четко прописано, что подразумевается под поражением органов-мишеней: микроальбуминурия, ретинопатия, нейропатия. Лица с СД 1 типа и длительностью заболевания >20 лет также имеют очень высокий ССР. В других случаях, при течении СД ≥ 10 лет или наличии как минимум одного какого-либо фактора риска, пациенты относятся к категории высокого ССР. Кроме традиционных факторов риска учитывают такой фактор, как неалкогольная жировая болезнь печени [6].

Семейная гиперхолестеринемия. Больные с семейной гиперхолестеринемией безусловно относятся к категории как минимум высокого ССР, при этом давно известно, что популяция лиц с семейной гиперхолестеринемией весьма неоднородна: при наличии других факторов риска, независимых от гиперлипидемии, прогноз хуже, чем у лиц без дополнительных факторов риска [7]. В итоге в новых рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий к категории очень высокого риска отнесены не только те больные с семейной гиперхолестеринемией, у кого уже есть развившееся ССЗ атеросклеротического генеза, но и больные с дополнительными большими факто-

рами риска (артериальная гипертензия, курение, ожирение, низкий уровень ХС-ЛПВП, повышенный уровень липопротеина (а), СД [7]).

Атеросклеротические бляшки в сонных и/или бедренных артериях. В рекомендациях 2019 г. по сравнению с предыдущими больше внимания уделено визуализирующим методам обследования, позволяющим точнее установить низкий или умеренный ССР. Если в предыдущей версии было рекомендовано рассматривать атеросклеротические бляшки сонных артерий как модификатор риска (класс рекомендаций IIb), то теперь при выявлении бляшек в сонных или бедренных артериях при проведении УЗИ артерий, несмотря на низкий или умеренный ССР по шкале SCORE, пациента следует отнести к категории высокого ССР (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В). Ряд крупных исследований, в т. ч. метаанализ, подтверждают связь атеросклеротических бляшек в сонных или бедренных артериях с риском развития крупных ССС [8–10], в то же время возникает вопрос о правомерности одинакового подхода к пациентам, например, с единственной и множественными бляшками, с гиперэхогенной и гипоэхогенной бляшкой и т. д. Так, U. Baber et al. при наблюдении за асимптомными лицами (средний возраст 69 лет) показали, что риск развития крупных ССС увеличивается со степенью поражения каротидных артерий, однако не отличается от риска у пациентов с минимальным поражением каротидных артерий (1-я тертиль суммарной площади бляшек в сонных артериях) и пациентов без атеросклеротических изменений в сонных артериях [11].

Индекс коронарного кальция >100. В новых рекомендациях к модификатору ССР, более сильному, чем атеросклеротическая бляшка в периферических артериях, отнесен индекс коронарного кальция. Если раньше лиц с индексом Агатсона >400 относили к категории более высокого ССР, то согласно новым рекомендациям индекс Агатсона >100 у лиц низкого или умеренного ССР по шкале SCORE свидетельствует о высоком ССР (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В) [12].

ХС-ЛПНП >4,9 ммоль/л. Доказано, что лиц с выраженным повышением уровня холестерина следует относить к категории высокого риска, однако и в шкале SCORE, и в предыдущей версии рекомендаций по дислипидемиям в оценке риска использовался только общий холестерин. Согласно последней версии рекомендаций все пациенты с уровнем ХС-ЛПНП >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл) вне зависимости от наличия ССЗ атеросклеротического генеза относятся к категории высокого риска, а следовательно, требуют назначения гиполипидемической терапии. В post-hoc анализе исследования WOSCOPS было показано преимущество такого подхода в первичной профилактике: снижение риска ИБС на 28%, сердечно-сосудистой смертности на 25% и общей смертности на 18% в результате лечения правастатином 40 мг/сут в течение 20 лет [13].

Липопротеин (а) >180 мг/дл. Повышенный уровень липопротеина (а) ассоциирован с увеличением риска развития ССЗ атеросклеротического генеза. Результаты одного из последних исследований показали, что уровень липопротеина (а) >180 мг/дл по риску развития ССЗ атеросклеротического генеза является эквивалентом семейной гиперхолестеринемии [14], в связи с чем вне зависимости от риска, определенного по шкале SCORE, у пациента с повышенным уровнем липопротеина (а), согласно новым рекомендациям, как минимум высокий ССР.

Новая шкала SCORE. В рекомендациях по ведению больных с дислипидемиями 2019 г. представлена обновленная версия широко применяемой шкалы SCORE, позволяющей оценить риск развития фатальной ССЗ в течение ближайших 10 лет. Новая шкала позволяет определять риск у лиц в возрасте до 70 лет, а не 65, как это было ранее. В новом варианте SCORE пересмотрено сочетанное влияние факторов и возраста на ССР, в результате снижена завышенная оценка риска у пожилых людей в исходной диаграмме SCORE [15]. Кроме того, в новую версию SCORE не включен уровень общего холестерина (ОХС) 8 ммоль/л, т. к. лица с таким уровнем ОХС автоматически должны быть отнесены как минимум к категории высокого ССР.

ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АТЕРОГЕННЫХ КОМПОНЕНТОВ ЛИПИДОГРАММЫ

В новой версии рекомендаций по дислипидемиям ESC и EAS представлены обновленные целевые уровни атерогенных фракций липидограммы, которые одновременно являются маркерами ССР [липопротеины низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды (ТГ), липопротеины не высокой плотности (ХС-нЛПВП)] и факторами, которые подлежат активной медикаментозной коррекции.

В частности, для ХС-ЛПНП (при первичной цели терапии) у пациентов очень высокого ССР определена цель снижения $<1,4$ ммоль/л и $\geq 50\%$ снижение от исходного уровня [16–18].

У пациентов высокого риска целевые значения ХС-ЛПНП должны в настоящее время, согласно рекомендациям, составлять $<1,8$ ммоль/л и $\geq 50\%$ снижение от исходного уровня (ранее в предыдущей версии европейских клинических рекомендаций эта цель была определена для категории очень высокого риска) [17, 18]. Важно отметить значимость добавления цели снижения ХС-ЛПНП на 50% и более. Эта цель автоматически достигается у всех пациентов с высоким уровнем ХС-ЛПНП, если у пациента достигнуты соответствующие целевые уровни: $<1,4$ ммоль/л или $<1,8$ ммоль/л. Однако у лиц с очень высоким ССР и исходно невысоким уровнем ХС-ЛПНП, например 2,2 ммоль/л, необходимо снизить уровень ХС-ЛПНП $<1,4$ ммоль/л, необходимо снизить ХС-ЛПНП на 50% и более, т. е. ниже 1,1 ммоль/л. Это же относится и к лицам с высоким ССР.

В новых рекомендациях также снизился целевой уровень ХС-ЛПНП для лиц с умеренным риском — $<2,6$ ммоль/л. Важно отметить, что впервые в европейских рекомендациях появился целевой уровень ХС-ЛПНП для лиц с низким риском и составил менее 3,0 ммоль/л.

Целевые уровни ХС-нЛПВП (вторичная цель терапии, редко используется в реальной клинической практике в России): $<2,2$; $<2,6$; $<3,4$ ммоль/л для пациентов очень высокого, высокого и умеренного риска соответственно [19, 20]. ХС-нЛПВП как ориентир эффективности терапии играет важную роль у лиц с уровнем ТГ более 4,5 ммоль/л, когда расчетным методом уровень ХС-ЛПНП получить нельзя, а возможности измерить уровень ХС-ЛПНП прямым методом нет.

В новой версии европейских рекомендаций определены целевые уровни и для аполипопротеина В в качестве вторичной цели терапии: <65 ; <80 ; <100 мг/дл для пациентов очень высокого, высокого и умеренного риска соответственно [21]. У лиц с гипертриглицеридемией показатель аполипопротеина В даже более информативен, чем ХС-нЛПВП. Целевые значения ТГ не указаны, однако значение ТГ $<1,7$ ммоль/л соответствует более низкому ССР.

Впервые в рекомендациях определено так называемое правило 2×2 (так его назвали отечественные эксперты), а именно: у пациентов с наличием ССЗ, у которых в течение 2 лет наблюдения на фоне приема максимально переносимой дозы статинов развивается второе ССМ (необязательно в одном сосудистом бассейне, это могут быть и инфаркт миокарда и ишемический инсульт), целевой уровень ХС-ЛПНП должен быть $<1,0$ ммоль/л (IIbV) [1]. Основанием для такой рекомендации послужили, в частности, результаты исследования FOURIER, в котором более 80% участников имели инфаркт миокарда в анамнезе: в результате достижения уровня ХС-ЛПНП 0,8 ммоль/л на фоне терапии ингибитором PCSK9 (эволюкумабом) было достигнуто снижение относительного риска развития ССС на 15% [22].

НОВШЕСТВА В ПОДХОДАХ К ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Как и во всех предыдущих версиях клинических рекомендаций, посвященных дислипидемиям, новые рекомендации предлагают активно убеждать пациентов в изменении образа жизни, а также применять медикаментозную терапию для первичной профилактики в зависимости от уровня риска по SCORE и исходного уровня ХС-ЛПНП. При вторичной профилактике медикаментозная терапия предлагается всем пациентам с уровнем ХС-ЛПНП от 1,4 ммоль/л и более (IIaA).

В качестве основного компонента медикаментозной терапии в текущей версии клинических рекомендаций рассматриваются статины. При этом указывается, что для достижения целей терапии у пациентов в зависимости от ССР необходимо применять высокоинтенсивные статины в максимально переносимых дозах (IA). Если с помощью монотерапии статинами в максимально переносимых дозах не удастся добиться обозначенных в рекомендациях целей, необходимо использовать комбинированный подход к терапии и присоединить эзетимиб (I B). Если и в этом случае целей не удастся достичь, то необходимо использование комбинации статина, эзетимиба и третьей группы препаратов — ингибиторов PCSK9 (IA для вторичной профилактики и IIbV — для первичной). Такой подход к терапии позволяет суммарно снизить исходный уровень ХС-ЛПНП на 85% [23].

При подтвержденной непереносимости любых доз статинов в качестве терапевтического агента для лечения дислипидемий необходимо использовать эзетимиб (IIaC). Если на фоне применения эзетимиба целевые уровни не достигнуты, при подтвержденной непереносимости статинов может обсуждаться присоединение к лечению ингибитора PCSK9 (IIbC).

В отношении пациентов с гипертриглицеридемией (ТГ $>2,3$ ммоль/л) в качестве терапии первой линии для снижения ССР у пациентов с высоким риском рекомендуется использование статинов (IB). У пациентов с высоким и очень высоким риском и уровнем ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на использование статинов, следует применять эйкозапентаэновую кислоту в дозе 4 г/сут в комбинации со статином (IIaB).

Для первичной профилактики у пациентов с целевыми значениями ХС-ЛПНП и уровнем ТГ $>2,3$ ммоль/л может обсуждаться применение фенофибрата и безафибрата в комбинации со статинами (IIbV). Такой же подход предлагается для пациентов с высоким риском (IIbC).

В рекомендациях также описываются подходы к ведению дислипидемий у пациентов отдельных категорий, включая семейную гиперхолестеринемия, СД, хрониче-

скую болезнь почек, ОКС. Новой и принципиально важной рекомендацией по ведению больных с ОКС является назначение ингибиторов PCSK9 лицам с недостижимым целевым уровнем на фоне высокоинтенсивной терапии статином в максимальной дозе и эзетимибом еще во время госпитализации, т. е. как можно быстрее после развития острого ССС (ИаС). В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что развитие инфаркта миокарда сопровождается повышением уровня PCSK9 [24]. В свою очередь, повышение уровня PCSK9 у пациентов с ОКС ассоциировано с увеличением риска ССС в течение последующего года, что и послужило основанием для включения рекомендации по назначению ингибиторов PCSK9 в первые дни после развития ОКС [25].

Общая идеология рекомендаций исходит из того, что на начальном этапе необходима прицельная и строгая стратификация ССР при первичной профилактике с учетом отягощающих риск факторов. Все пациенты, имеющие: индекс по шкале SCORE $\geq 10\%$; СД с поражением органов-мишеней; тяжелые проявления хронической болезни почек; семейную гиперхолестеринемию с атеросклеротическими ССЗ; установленный диагноз атеросклеротического ССЗ либо морфологические проявления атеросклероза (бляшка $>50\%$), выявленные с помощью любой визуализационной технологии, относятся к категории очень высокого риска и требуют для достижения строго установленного уровня ХС-ЛПНП агрессивной и чаще всего комбинированной терапии статинами в максимально переносимых дозах, эзетимибом и ингибиторами PCSK9, если использование предыдущих двух опций терапии не увенчалось достижением установленных целей. Таким образом, с нарастанием тяжести ССР усиливается агрессивность гиполипидемической терапии. Назначая липидснижающую терапию, врач снижает ССР. Эффективность такого подхода оценивают, соотнося достигнутые показатели липидограммы с установленными ранее целями терапии. Это базовое послание текущей редакции Европейских рекомендаций по ведению дислипидемий 2019 г.

Возможности использования высокоинтенсивной терапии статинами

Основой липидснижающей терапии являются высокоэффективные статины в максимально переносимых дозах (обеспечивающих снижение исходного уровня ХС-ЛПНП $\geq 50\%$). К таковым относятся аторвастатин в дозе 40–80 мг/сут и розувастатин в дозе 20–40 мг/сут.

Розувастатин — это холестеринснижающий лекарственный препарат из группы ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы, синтетический статин IV поколения. К достоинствам этого препарата относится то, что он лишь на 10% подвергается метаболизму системой цитохрома P450 — его изоферментом CYP2C9. Основная активность обусловлена действием неизменной молекулы розувастатина. При этом изофермент CYP2C9 участвует в метаболизме других лекарственных препаратов в гораздо меньшей степени, чем другие изоферменты, что обеспечивает очень низкий риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий при приеме розувастатина.

Розувастатин в качестве высокоинтенсивного медикаментозного препарата для липидснижающей терапии доказал свою эффективность в целом ряде крупных международных рандомизированных клинических исследований (РКИ). В РКИ МЕТЕОР [26] показан эффект розувастатина в дозе 40 мг в отличие от плацебо в отношении атеросклероза сон-

ных артерий у 984 пациентов без ИБС. По истечении 2 лет наблюдения в группе розувастатина отмечена регрессия исходно выявленных атером, оцененная по уменьшению максимальной толщины комплекса интима-медиа ($p < 0,001$). Эти изменения ассоциировались со снижением значений ХС-ЛПНП почти на 49% от исходного уровня. Результаты РКИ МЕТЕОР подтвердили не только высокий липидснижающий эффект розувастатина, но и его способность замедлять прогрессирование атеросклероза и снижать общий ССР.

В исследовании STELLAR розувастатин 10 мг снижал уровень ХС-ЛПНП на 46%, ТГ на 20% и повышал уровень ХС-ЛПВП («хорошего» холестерина) на 8% [27]. При этом эффективность дозировок розувастатина 10–40 мг составила 52–63% в отношении снижения ХС-ЛПНП, тогда как другие статины (аторвастатин, правастатин, симвастатин в различных дозировках) не показывали таких эффектов.

Эффект розувастатина, применяемого для первичной профилактики, был оценен в РКИ JUPITER [28] с участием 17 802 пациентов без ИБС, инсульта, СД, со значениями ХС-ЛПНП < 130 мг/дл, высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 2 мг/дл, ТГ < 500 мг/дл. Пациентов рандомизировали в группу розувастатина 20 мг или плацебо. В течение среднего периода наблюдения 1,8 года (максимальный период — 5 лет) в группе розувастатина значительно меньше развивались фатальные и нефатальные инфаркты миокарда, фатальные и нефатальные ишемические инсульты. Таким образом, высокий эффект розувастатина для первичной профилактики у пациентов с дислипидемией не вызывает сомнений.

То, что розувастатин в настоящее время все активнее используется и для вторичной профилактики, объясняется его высокой эффективностью в отношении снижения уровня ХС-ЛПНП. Доказательными в этом отношении являются результаты РКИ ASTEROID [29], где пациенты с ИБС (по данным проведенной коронарографии) получали розувастатин в дозе 40 мг/сут или плацебо в течение 2 лет. По итогам исследования уровень ХС-ЛПНП снижился на 53,2% в группе розувастатина, значения ХС-ЛПВП повышались почти на 15%, а также уменьшался объем индексной атеромы в коронарных артериях на 9% (по данным повторного проведения коронарографии). Важно подчеркнуть идеальный профиль безопасности розувастатина. За 2 года приема розувастатина в максимальной терапевтической дозировке не было выявлено ни одного клинически значимого случая гепатотоксического влияния, миопатии или рабдомиолиза. Таким образом, розувастатин в дозах от 10 до 40 мг/сут является высокоэффективным средством для коррекции дислипидемии у пациентов различного ССР, безопасным в отношении риска лекарственных взаимодействий и побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями 2019 г. содержат целый ряд новых положений, направленных на дальнейшее снижение бремени ССЗ в европейских странах. Строгое выполнение практикующими врачами основных положений новых рекомендаций является необходимым условием, которое позволит снизить заболеваемость и смертность от ССЗ в Российской Федерации, что является стратегической задачей отечественного здравоохранения [30].

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>