

Комбинированная гиполипидемическая терапия с позиций современных рекомендаций по лечению дислипидемии

О. Д. Остроумова^{1,2}, А. И. Кочетков¹, А. И. Листратов¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности, а, по прогнозам, ее распространенность в ближайшем будущем будет увеличиваться. Одним из важнейших факторов риска ИБС являются дислипидемии, совершенствованию подходов к коррекции которых в настоящее время уделяется особое внимание. В новом пересмотре российских рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями (2020) приоритеты отданы высокоинтенсивной статинотерапии: введены новые более жесткие целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Также эксперты подчеркивают важную роль фракции холестерина липопротеинов, не относящихся к категории высокой плотности (ХС-не-ЛПВП), прежде всего триглицеридов и вводят их целевые уровни. С ХС-не-ЛПВП тесным образом связана концепция резидуального риска, остающегося несмотря на эффективную статинотерапию и достижения целевого уровня ХС-ЛПНП. Здесь важнейшее значение имеет гипертриглицеридемия, способствующая повышению риска ИБС и сердечно-сосудистой смертности. Исходя из этого для существенного улучшения прогноза и снижения резидуального риска эффективным подходом является комбинированная гиполипидемическая терапия в виде сочетания высокоинтенсивного статина и фенофибрат. Согласно данным исследований, розувастатин обеспечивает снижение ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$, имеет широкий спектр плеiotропных эффектов в сочетании с оптимальным профилем безопасности. Фенофибрат позволяет высокоэффективно снижать уровень триглицеридов и реализует дополнительные протективные эффекты на сердечно-сосудистую систему. Логическим продолжением принципа комбинированной гиполипидемической терапии стало появление фиксированной комбинации (ФК) розувастатина и фенофибрат, которая уже имеет свою доказательную базу исследований, свидетельствующую о комплексном и взаимодополняющем влиянии на нарушенный липидный спектр крови, хорошим профилем безопасности терапии, а форма «одной таблетки» существенно повышает приверженность пациентов к лечению. Можно ожидать, что широкое применение в клинической практике ФК розувастатина и фенофибрат позволит эффективно снизить резидуальный сердечно-сосудистый риск и тем самым обеспечит улучшение прогноза для пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дислипидемия, резидуальный риск, гипертриглицеридемия, атеросклероз, фиксированная комбинация, розувастатин, фенофибрат.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined lipid-lowering therapy from standpoint of modern guidelines for management of dyslipidaemias

O. D. Ostroumova^{1,2}, A. I. Kochetkov¹, A. I. Listratov¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Coronary artery disease (CAD) remains the leading cause of death, and its prevalence is projected to increase in the near future. Dyslipidemia is one of the most important risk factors for CAD, and special attention is currently being paid to improving approaches to its correction. In the new revision of the Russian Guidelines for the Management of Patients with dyslipidemia (2020), priorities are given to high-intensity statin therapy: new more strict target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) are introduced. Experts also emphasize the important role of the cholesterol fraction of non-high-density lipoproteins (non-HDL-C), primarily triglycerides, and introduce their target levels. The concept of residual risk, which remains despite effective statin therapy and achievement of the target level of LDL-C, is closely related to non-HDL-C. Here, hypertriglyceridemia is of crucial importance, contributing to an increased risk of coronary heart disease and cardiovascular mortality. Therefore, combined lipid-lowering therapy in the form of a combination of high-intensity statin and fenofibrate is an effective approach to significantly improve the prognosis and reduce the residual risk. According to research data, rosuvastatin provides a reduction in LDL-C by $\geq 50\%$, has a wide range of pleiotropic effects in combination with an optimal safety profile. Fenofibrate allows you to effectively reduce the level of triglycerides and implements additional protective effects on the cardiovascular system. The logical continuation of the principle of combined lipid-lowering therapy was the appearance of a fixed combination (FC) of rosuvastatin and fenofibrate, which already has its own evidence base of studies indicating a complex and complementary effect on the disturbed blood lipid spectrum, a good safety profile of therapy, and the form of 'single-pill' significantly increases patients adherence to treatment. It can be expected that the widespread use of rosuvastatin and fenofibrate in clinical practice will effectively reduce the residual cardiovascular risk and thus provide an improved prognosis for patients.

KEY WORDS: dyslipidemia, residual risk, hypertriglyceridemia, atherosclerosis, single-pill combination, rosuvastatin, fenofibrate.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей мировой причиной смертности, причем, несмотря на понимание всей значимости данного заболевания для системы здравоохранения и активное изучение и разработку новейших стратегий по профилактике и лечению данного заболевания, в том числе на государственном уровне, ежегодное количество фатальных исходов на фоне ИБС в глобальных

масштабах продолжает неуклонно расти – если в 2000 году эта цифра составляла 2 млн смертей, то в 2019 года она достигла 8,9 млн, что представляет собой 16% общей структуры смертности от всех причин [1]. Аналогично растет и бремя инвалидизации, связанной с ИБС: так, количество лет жизни с поправкой на нетрудоспособность, ассоциированных с коронарной болезнью, в 1990 году находилось

на уровне 47 млн а к 2020 году возросло практически вдвое, составив 82 млн [2]. Неутешительны и прогнозы в отношении распространенности ИБС. Согласно результатам исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study) [3], опубликованных в 2020 году, по состоянию на 2017 год в мире ИБС страдали 126 млн человек, что соответствует распространенности 1655 случаев на 100 тыс. человек, и, согласно расчетам экспертов, эта цифра к 2030 году может увеличиться до 1845 случаев на 100 тыс. человек.

Как известно, основой развития ИБС является атеросклероз коронарных артерий, который, в свою очередь, имеет множество факторов риска своего развития, и среди них дислипидемии играют одну из важнейших ролей [4]. Так, например, доказано, что повышение концентрации общего холестерина на каждый 1 ммоль/л ведет к повышению на 45 % риска нефатального инфаркта миокарда или смерти от ИБС [5]. В 2020 году вышел в свет новый, седьмой пересмотр российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» [6]. В данном документе обращают на себя внимание ряд ключевых позиций.

Во-первых, как и прежде, главной мишенью липидснижающей терапии является уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и экспертами введены новые, более жесткие целевые значения ХС-ЛПНП: у пациентов умеренного риска это уровень менее 2,6 ммоль/л, а у пациентов высокого и очень высокого риска – менее 1,8 и 1,4 ммоль/л соответственно или снижение ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ в сравнении с исходным уровнем [6]. Более того, выделена категория больных экстремального риска, и у них в качестве оптимальной концентрации ХС-ЛПНП можно рассматривать уровень менее 1,0 ммоль/л [6]. То есть на сегодняшний день приоритетной стратегией снижения концентрации в крови ХС-ЛПНП является принцип «чем ниже, тем лучше», и такая концепция абсолютно оправдана, поскольку, как показано во множестве исследований [7, 8], она обеспечивает наилучшее влияние на прогноз. Так, например, снижение уровня ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л обеспечивает сокращение относительно риска сердечно-сосудистых событий на 22 %, снижение же их уровня на 2–3 ммоль/л может позволить уменьшить сердечно-сосудистый риск уже на 40–50 % [9]. Кроме того, в рекомендациях [6] эксперты обращают внимание, что у пациентов с метаболическим синдромом или сахарным диабетом, также при ожирении, высоком уровне триглицеридов, или очень низком ХС ЛПНП важными маркерами дислипидемии и вторичной целью гиполипидемической терапии может служить уровень холестерина липопротеидов, не относящихся к фракции высокой плотности (ХС-не-ЛПВП). Так, у пациентов высокого риска желателен уровень ХС-не-ЛПВП менее 2,6 ммоль/л, у лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска – менее 2,2 ммоль/л, а у больных очень высокого риска с повторными сердечно-сосудистыми событиями возможно достижение уровня ХС-не-ЛПВП ниже 1,8 ммоль/л.

Во-вторых, в обновленных рекомендациях по дислипидемиям [6] как основополагающий принцип

гиполипидемической терапии постулируется применение высокоинтенсивной статинотерапии, то есть использование статинов в максимально переносимых дозировках. К числу таких препаратов относится, прежде всего, розувастатин, который позволяет снизить уровень ХС-ЛПНП как минимум на 50 %, а также доказал [10, 11] свои преимущества в сравнении с другими препаратами своего класса. Так, в метаанализе The individual patient meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin (VOYAGER) [10] у 15800 пациентов с гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов [ТГ] 2,0–10,0 ммоль/л) оценивались эффекты розувастатина, atorvastatina и simvastatina на уровень ХС-ЛПНП и ТГ. Как установили авторы, именно розувастатин в статистически значимо большей степени ($p < 0,05$) снижал уровень ХС-ЛПНП в сравнении с эквивалентными или удвоенными дозами atorvastatina и simvastatina. Кроме того, розувастатин статистически значимо более выражено ($p < 0,05$) снижал уровень ТГ в дозе 10 мг по сравнению с atorvastatinом 10 мг, а в дозах 10–40 мг – по сравнению с simvastatinом.

В дополнение к этому розувастатин доказано улучшает прогноз. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) [11] изучалось влияние розувастатина 20 мг в сравнении с плацебо у 17802 здоровых лиц с уровнем ХС-ЛПНП менее 3,4 ммоль/л и С-реактивным белком $\geq 2,0$ мг/л на частоту комбинированной первичной конечной точки в виде сочетания инфаркта миокарда, инсульта, необходимости в реваскуляризирующих вмешательствах, госпитализаций с связи с нестабильной стенокардией и сердечно-сосудистой смертности. Медиана периода наблюдения составила 1,9 года. Розувастатин обеспечил снижение содержания ХС-ЛПНП на 50 % и высокочувствительного С-реактивного белка – на 37 %. В сравнении с плацебо, в группе розувастатина частота комбинированной конечной точки в целом была ниже на 44 % ($p < 0,00001$), частота инфаркта миокарда – ниже на 54 % ($p = 0,002$), инсульта – ниже на 48 % ($p = 0,002$), процедур реваскуляризации или нестабильной стенокардии – ниже на 47 % ($p < 0,001$), смертности от всех причин – ниже на 20 % ($p = 0,020$).

Вместе с тем, даже несмотря на терапию статинами и достижение целевого уровня ХС-ЛПНП и коррекцию сопутствующих факторов (артериального давления, гликемии при наличии сахарного диабета), у пациентов сохраняется существенный остаточный, или резидуальный, сердечно-сосудистый риск, который связан с холестерином липопротеидов, не относящихся к фракции высокой плотности (ХС-не-ЛПВП), прежде с повышенным содержанием ТГ, а также снижением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) [6, 9, 12]. Согласно результатам метаанализа 14 рандомизированных клинических исследований ($n = 90056$) [13, 14], несмотря на эффективное снижение ХС-ЛПНП, у одного из семи пациентов в течение ближайших 5 лет возникают неблагоприятные сердечно-сосудистые события. С практической

точки зрения, важно, что дальнейшее снижение уровня ХС-ЛПНП не приводит к уменьшению этого резидуального сердечно-сосудистого риска [8, 15]. Концепции резидуального риска уделяется особое внимание в обновленных российских рекомендациях по дислипидемиям [6], а также на международном уровне, где экспертами была создана инициатива по снижению резидуального риска (Residual Risk Reduction Initiative, R³I) [12].

В исследовании Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (INTERHEART) [16] было показано, что дислипидемия (в виде повышения соотношения ApoB/ApoA1) обуславливает приблизительно 50 % риска развития инфаркта миокарда, включая и резидуальный сосудистый риск [12]. Как уже указывалось выше, ХС-ЛПНП является не единственной фракцией, определяющей сердечно-сосудистый риск. У пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, и (или) сахарным диабетом, и (или) метаболическим синдромом, как правило, наблюдаются комплексные проатерогенные изменения в липидном спектре крови, заключающиеся в повышении уровня ТГ, снижении содержания ХС-ЛПВП и нередко сочетающиеся с увеличением содержания аполипопротеина В и ХС-не-ЛПВП [12]. Как следует из данных исследования реальной клинической практики European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice (EURIKA) [17], в котором приняли участие 7641 лицо в возрасте 50 лет и старше без сердечно-сосудистых заболеваний, но с наличием по крайней мере одного сердечно-сосудистого фактора риска, гипертриглицеридемия (ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л) встречается приблизительно в 21 % случаев, пониженный уровень ХС-ЛПВП (менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин) – в 22 %, а сочетание данных нарушений – почти у 10 % участников. В дополнение к этому примерно 55 % лиц с такими проатерогенными изменениями (по отдельности либо в комбинации) не получали гиполипидемическую терапию в принципе [17].

Неблагоприятная прогностическая значимость повышения содержания уровень ТГ в крови в отношении ИБС была продемонстрирована во Фрамингемском исследовании [18], где уровень ТГ выше 1,7 ммоль/л прогрессивно увеличивал риск данного заболевания. Авторы пришли к выводу, что гипертриглицеридемия в сочетании с низким содержанием ХС-ЛПВП представляет собой независимый предиктор ИБС, который за период наблюдения 14 лет способствовал удвоению частоты развития последней. Другим важным, с практической точки зрения, выводом является факт низкой настороженности врачей в отношении такого варианта дислипидемии и инертность к инициации липидснижающей терапии, поскольку в этой ситуации, как следует из результатов исследования [18], уровень общего холестерина, как правило, остается ниже 5,2 ммоль/л или реже совсем незначительно превышает эту цифру.

Доказана взаимосвязь повышения уровня ТГ с сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин. Это было продемонстрировано в систематическом обзоре и метаанализе [19], в который вошли 1 056 596 человек

в составе 61 исследования. В сравнении с референсным диапазоном ТГ 90–149 мг/дл (1,02–1,68 ммоль/л), отношение рисков (ОР) для сердечно-сосудистой смертности в группе пациентов с содержанием в крови ТГ ниже 90 мг/дл (менее 1,02 ммоль/л) составило 0,83 (95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,75–0,93), в группе с уровнем ТГ 150–199 мг/дл (1,69–2,25 ммоль/л) – 1,15 (95 % ДИ: 1,03–1,29), в группе с гипертриглицеридемией ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,26$ ммоль/л) – 1,25 (95 % ДИ: 1,05–1,50). Аналогичные ОР для смертности от всех причин в тех же группах по содержанию ТГ равнялись соответственно 0,94 (95 % ДИ: 0,85–1,03), 1,09 (95 % ДИ: 1,02–1,17) и 1,20 (95 % ДИ: 1,04–1,38). При увеличении концентрации ТГ на 1 ммоль/л показатели сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин возрастали соответственно на 13 и 21 % ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Такая взаимосвязь между повышением уровня ТГ и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом объясняется проатерогенными свойствами липопротеинов, транспортирующих ТГ, и особенно продуктов их деградации – ремнантных фрагментов, богатых холестерином [20, 21]. Это связано непосредственно с их структурой – наличием аполипопротеина В или С-III, а также малыми размерами, позволяющими пенетрировать эндотелий сосудов [22]. Так, липопротеины, содержащие аполипопротеин В и имеющие диаметр менее 70 нм, в том числе богатые ТГ и их ремнантные фрагменты, способны проникать через эндотелиальный барьер, особенно при наличии его дисфункции, задерживаться в артериальной стенке и формировать отложения липидов [22].

ТГ представляют собой главный компонент липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикронов, которые образуются соответственно в печени и кишечнике [20]. Липопротеинлипаза обеспечивает гидролиз ТГ, находящихся в ядре данных частиц, в результате чего и образуются ремнантные фрагменты, содержащие существенно больше холестерина в сравнении с ТГ. Часть из них захватывается печенью и расщепляется, а часть продолжает циркуляцию в системном кровотоке, подвергаясь дальнейшей модификации липопротеинлипазой и липазой печени и трансформируясь в высокоатерогенные ЛПНП [20]. ЛПНП, ремнанты ЛПОНП и хиломикроны могут захватываться макрофагами, превращая их в пенистые клетки, которые аккумулируются в стенке, запуская в ней воспаление и атерогенез. Следует отметить, что, в отличие от ЛПНП, ремнантам ЛПОНП и хиломикронов для участия в процессах атерогенеза не требуется окислительная модификация, и они обладают таким потенциалом *per se* [20].

Аполипопротеины, входящие в состав липопротеинов, транспортирующих ТГ, также влияют на метаболизм последних [20]. Так, например, ApoC-II является кофактором, необходимым для полной активации липопротеинлипазы, ApoA-V стимулирует ее активность, а ApoC-III, наоборот, ингибирует липопротеинлипазу и стимулирует в печени сборку и секрецию ЛПОНП [20]. Кроме того, ApoC-III способен активировать липазу печени, в результате чего ЛПОНП сначала трансформируются в ЛПНП, а затем в мелкие плотные ЛПНП (мЛПНП) [21]. мЛПНП

являются крайне высокоатерогенными липопротеинами, представляя собой фактор риска развития инфаркта миокарда (повышая его до трех раз) [23], способны к интенсивной окислительной модификации, длительно циркулируют в кровотоке в связи со слабой аффинностью к рецепторам липопротеинов низкой плотности, а их количество тесным образом взаимосвязано с уровнем ТГ [23, 24].

В обновленных российских рекомендациях по дислипидемиям [6] прописан алгоритм терапии гипертриглицеридемии. Так, при уровне ТГ выше 2,3 ммоль/л необходимо инициировать терапию статинами. С целью вторичной профилактики у пациентов, достигших целевого уровня ХС-ЛПНП, но с ТГ выше 2,3 ммоль/л, следует добавить фенофибрат. У пациентов высокого и очень высокого риска с ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, также необходимо добавить фенофибрат, а при недостаточном эффекте последнего или при его непереносимости добавить омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты по 2 г два раза в день.

Комбинация статинов и фенофибрата в такой ситуации имеет ряд преимуществ и оказывает взаимодополняющие эффекты. С одной стороны, статины, ингибируя 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу, снижают синтез холестерина и оказывают плеiotропные эффекты, в числе которых активация рецепторов ЛПНП в печени, обеспечивающая захват и элиминацию ХС-ЛПНП из крови [25]. С другой стороны, фенофибрат, стимулируя PPAR- α (англ. Peroxisome proliferator-activated receptors α – рецепторы α , активируемые пероксисомными пролифераторами), 1) повышает активность липопротеинлипазы, что ведет к расщеплению ТГ и ЛПОНП, 2) интенсифицирует синтез аполипидопротеинов А1 и А2, что повышает содержание антиатерогенных ЛПВП на 10–30%, ускоряет захват холестерина из крови, его метаболизм в печени и элиминацию из организма (снижение содержания в крови на 20–25%), 3) подавляет продукцию аполипидопротеинов В и С-III, в результате чего снижается концентрация ЛПНП (на 20–25%), ЛПОНП и ТГ (на 40–55%), 4) угнетает образование мЛПНП (на 51%), что замедляет атерогенез [26, 27].

Фенофибрат также оказывает и плеiotропные протективные сосудистые и системные эффекты, не связанные с липидным обменом. Препарат снижает активность молекул адгезии, угнетает синтез фибриногена, что улучшает реологические свойства крови и благоприятно сказывается на вероятности развития атеротромботических событий; ингибирует продукцию фактора роста эндотелия сосудов (англ. Vascular endothelial growth factor, VEGF), тем самым останавливая пролиферацию гладкомышечных клеток, входящих в том числе в структуру атеросклеротических бляшек, и неоваскуляризацию с формированием неполноценных сосудов; снимает отек сосудистой стенки за счет блокады фермента альдозоредуктазы; уменьшает вазоспазм за счет снижения выработки эндотелина и увеличения образования оксида азота; наконец, оказывает противовоспалительное действие путем снижения продукции медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов 1 β , 6, С-реактивного белка) [26, 28].

Фенофибрат имеет широкую доказательную базу своей эффективности как в отношении коррекции дислипидемии, так и улучшения прогноза и выживаемости пациентов кардиологического профиля [29, 30, 31, 32, 33]. Заслуживает внимания двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) [29, 30], в котором изучалось влияние фенофибрата на прогрессирование коронарного атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа ($n = 418$), по данным количественной ангиографии. В работу включались пациенты в возрасте 45–60 лет с соотношением уровня общего холестерина к ХС-ЛПВП ≥ 4 в сочетании либо с ХС-ЛПНП 3,5–4,5 ммоль/л и ТГ $\leq 5,2$ ммоль/л, либо с ТГ 1,7–5,2 ммоль/л и ХС-ЛПНП $\leq 4,5$ ммоль/л, а также наличием как минимум одной области стеноза в коронарном русле, по данным исходной ангиограммы. Одной группе пациентов назначался фенофибрат в дозе 200 мг в сутки, вторая группа получала плацебо. Применение иной гиполипидемической терапии, согласно дизайну исследования, было запрещено. Средний период наблюдения составил 39,6 месяца. Конечными точками являлась динамика от исходного уровня следующих параметров: средний минимальный диаметр просвета, средний диаметр сегмента, средний процент стеноза по диаметру. В результате установлено, что в группе фенофибрата, в сравнении с плацебо, прогрессирование уменьшения минимального диаметра сосуда было на 40% статистически значимо ($p = 0,029$) менее выражено, а снижение среднего диаметра сегмента коронарного русла и увеличение стеноза по отношению к исходному уровню было менее выражено соответственно на 25% ($p = 0,171$) и 42% ($p = 0,020$). Терапия фенофибратом обеспечивала статистически значимое снижение ($p < 0,001$ во всех случаях) по сравнению с плацебо уровня ТГ (с $2,59 \pm 1,24$ до $1,71 \pm 0,75$ ммоль/л), общего холестерина (с $5,56 \pm 0,74$ ммоль/л), ХС-ЛПНП (с $3,37 \pm 0,69$ до $3,16 \pm 0,54$ ммоль/л), аполипидопротеина В (с $1,16 \pm 0,18$ до $1,03 \pm 0,22$ г/л) и увеличение концентрации ХС-ЛПВП (с $1,01 \pm 0,19$ до $1,08 \pm 0,24$ ммоль/л). Кроме того, терапия фенофибратом приводила к статистически значимому увеличению максимальных размеров ЛПНП (с $24,69 \pm 1,10$ до $25,66 \pm 1,17$ нм; $p < 0,001$), что коррелировало с ангиографическими признаками уменьшения атеросклероза. Следовательно, фенофибрат замедляет атерогенез различными путями – как корригируя выраженность дислипидемии, так и влияя на размеры ХС-ЛПНП, что важно, поскольку, как отмечалось выше, именно мЛПНП являются одними из наиболее атерогенных фракций липопротеинов крови.

Еще одной важной работой в доказательной базе фенофибрата является многоцентровое двойное-слепое рандомизированное контролируемое исследование (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes FIELD) [31], в котором изучалось влияние данного препарата на комбинированную первичную конечную точку в виде впервые возникшего нефатального инфаркта миокарда или смерти от ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ($n = 9795$) в возрасте 50–75 лет, исходно не получавших терапию статинами. Уровень общего холестерина на момент включения больного в исследование должен был составлять

3,0–6,5 ммоль/л, уровень ТГ – 1,0–5,0 ммоль/л. Согласно дизайну работы допускалось назначение прочих липидснижающих препаратов по решению лечащего врача. Медиана периода наблюдения составляла 5 лет. В конце в группе плацебо статистически значимо ($p < 0,0001$) большее количество пациентов (17%) получало дополнительные гиполипидемические препараты (преимущественно статины) по сравнению с группой фенофибрат (8%). В результате было установлено, что в группе фенофибрат отмечалась тенденция к снижению на 11% первичной конечной точки по сравнению с группой плацебо (ОР = 0,89; 95% ДИ: 0,75–1,05; $p = 0,160$) и статистически значимое уменьшение на 24% риска нефатального инфаркта миокарда (ОР = 0,76; 95% ДИ: 0,62–0,94; $p = 0,010$), на 11% в целом всех сердечно-сосудистых событий (ОР = 0,89; 95% ДИ: 0,80–0,99; $p = 0,035$) и на 21% необходимости в проведении коронарной реваскуляризации (ОР = 0,79; 95% ДИ: 0,68–0,93; $p = 0,035$). После поправки на сопутствующую терапию статинами риск развития ассоциированных с ИБС событий в группе фенофибрат, по сравнению с плацебо, был ниже на 19% ($p = 0,001$), а риск всех сердечно-сосудистых событий – на 15% ($p = 0,004$). Кроме того, при анализе [32] подгруппы пациентов с выраженной дислипидемией (ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л и низкий уровень ХС-ЛПВП) было обнаружено, что фенофибрат статистически значимо снижает на 27% ($p = 0,005$) частоту указанной выше первичной конечной точки.

Заслуживает внимания и когортное исследование [33] реальной клинической практики, выполненное с использованием сведений из национальной базы медицинского страхования Кореи. В него включались пациенты с метаболическим синдромом в возрасте 40 лет и старше, которые принимали статины как минимум на протяжении 3 месяцев с 1 января 2007 по 31 декабря 2014 года. Были отобраны данные 29 771 человек, и после проведения псевдорандомизации сформированы две группы: комбинированной терапии статинами и фенофибратом ($n = 2156$) и монотерапии статинами ($n = 8549$). В данных группах низкодозовую терапию статинами получали соответственно 5,3 и 4,8%, терапию средней интенсивности – 92,4 и 93,0%, высокоинтенсивную терапию – 2,4 и 2,3% пациентов. Структуру назначения конкретных представителей класса статинов авторы не приводят. Первичной комбинированной конечной точкой являлось сочетание новых случаев ИБС, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смертности. В результате исследования было обнаружено, что частота первичной конечной точки на 1 тыс. пациенто-лет в группе комбинированной терапии составляла 17,7%, в группе монотерапии статинами – 22,0%. Как установили авторы, риск наступления первичной конечной точки был статистически значимо ниже в группе лечения «статины + фенофибрат» по сравнению с монотерапией статинами (ОР = 0,74; 95% ДИ: 0,58–0,93; $p = 0,01$).

Возвращаясь к возможностям комбинированной терапии дислипидемий розувастатином и фенофибратом, следует отметить, что такое лечение имеет должный профиль безопасности. Прежде всего, данные препараты имеют различные пути метаболизма в организме человека, что существенно снижает риск потенциальных

межлекарственных взаимодействий [34]. Розувастатин подвергается минимальной биотрансформации, которая происходит преимущественно на уровне цитохрома печени CYP2C9 и в меньшей степени – CYP2C19, в то время как фенофибрат метаболизируется посредством энзиматического гидролиза при помощи уридиндифосфат глюкозилтрансферазы без участия цитохромов [34, 35].

Безопасность длительной двойной терапии фенофибратом и статином сопоставима с монотерапией статином [36]. Такие данные были получены в рандомизированном исследовании The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Lipid [36], где у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сахарным диабетом 2 типа ($n = 5518$) оценивалось влияние на прогноз двух стратегий гиполипидемической терапии: статин + плацебо либо статин + фенофибрат. Средняя длительность периода наблюдения составляла 4,7 года. Среди прочего в рамках исследования проводился анализ профиля безопасности терапии. В ходе него в группе фенофибрат и плацебо повышение уровня креатинкиназы более 10 верхних границ нормы зарегистрировано соответственно в 0,4 и 0,3% случаев, увеличение уровня аланинаминотрансферазы выше трех границ нормы – в 1,9 и 1,5%, уровень креатинина в группах в конце первого года терапии составил соответственно 1,10 и 1,04 мг/дл. Ни по одному из данных показателей статистически значимых различий между группами не наблюдалось.

Имеются данные и других исследований [33, 37], свидетельствующие о хорошем профиле переносимости длительной (до 12 лет наблюдения) комбинированной терапии фенофибратом и статином.

В настоящее время в ведущих международных и российских согласительных документах [38–41] особое внимание уделяется вопросам приверженности пациентов терапии и ее повышению, поскольку от нее напрямую зависит эффективность лечения, а также прогноз пациента. Так, например, в исследовании [42], проведенном в Нидерландах среди пациентов, которым статины назначались впервые в жизни, наличие приверженности к лечению по крайней мере на протяжении 2 лет ассоциировалось со снижением риска инфаркта миокарда на 30%. Сходные данные были получены и в другой работе, где изучалось влияние приверженности на показатели смертности в долгосрочной перспективе среди более 31 тыс. пациентов, перенесших инфаркт миокарда [43]. В ретроспективном когортном исследовании [44], выполненном в Израиле (более 229 тыс. пациентов), степень снижения смертности от всех причин напрямую зависела от приверженности приему статинов (ОР = 0,53 для пациентов, принимавших статины на протяжении $\geq 90\%$ всех дней терапии в сравнении с теми, кто принимал их менее 10%). Существуют различные тактики повышения приверженности к лечению, одной из которых на уровне алгоритмов назначения препаратов является уменьшение количества принимаемых таблеток. Так, при необходимости приема одной таблетки отсутствие приверженности терапии наблюдается приблизительно в 10% случаев, при назначении двух таблеток этот показатель возрастает до 20%, трех – до 40%, а частичное или полное

отсутствие приверженности имеет место в ситуации, если больной получает пять и более таблеток [38]. С учетом вышеизложенного, создание фиксированных комбинаций (ФК) препаратов служит эффективным методом повышения приверженности больных терапии. Подтверждением этому служат данные кохрейновского обзора [45], в котором включение гиполипидемических препаратов в форму ФК дополнительно повышало приверженность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ($n = 3835$) на 44 %.

Таким образом, исходя из представленных выше данных можно сделать вывод о преимуществах комбинированной терапии розувастатином и фенофибратом дислипидемий как в контексте повышения эффективности такого лечения, взаимодополняющих влияний препаратов, комплексного воздействия на различные аспекты проатерогенных сдвигов в липидном профиле, так и одновременно с этим сохранения должной безопасности медикаментозного воздействия. С учетом этих фактов, а также принимая во внимание высокую значимость формы ФК для повышения приверженности пациентов к лечению, была создана на российском фармацевтическом рынке представлена новым препаратом Супрозафен («Эбботт», Швейцария). В препарат Супрозафен входит оригинальный фенофибрат 145 мг в микронизированной форме, произведенный с помощью нанотехнологии, и розувастатин 10 мг, полностью биоэквивалентный оригинальному наименованию. Следует отметить, что, несмотря на новизну для нашей страны ФК фенофибрата и розувастатина, она уже имеет собственную базу исследований, которую мы рассмотрим ниже.

В открытом рандомизированном исследовании в параллельных группах [46] проводился сравнительный анализ влияния ФК Р + Ф (10 + 160 мг) и ФК аторвастатин + фенофибрат (10 + 160 мг) на липидный спектр у 60 пациентов (мужчины 35–55 лет; женщины 45–65 лет) с дислипидемией – ХС-ЛПНП выше 100 мг/дл и ТГ выше 200 мг/дл. Период наблюдения составлял 12 недель. Авторы установили, что в группе ФК Р + Ф, в сравнении с терапией ФК аторвастатин + фенофибрат, отмечалось статистически значимо более выраженное снижение общего холестерина (соответственно –54 и –39%; $p < 0,01$), ТГ (–58 и –47%; $p < 0,05$), ХС-ЛПНП (–52 и –50%; $p < 0,05$) и ХС-ЛПОНП (–56,83 и –35,00%; $p < 0,01$). Кроме того, в группе ФК Р + Ф отмечалась тенденция к более выраженному увеличению ХС-ЛПВП в сравнении с группой ФК аторвастатин + фенофибрат – соответственно +14 и +6 %.

В другой работе [47] у пациентов с метаболическим синдромом и дислипидемией (ХС-ЛПНП более 4,2 ммоль/л и ТГ более 2,3 ммоль/л) изучалось влияние на липидный спектр трех режимов стратегий лечения: монотерапия розувастатином 40 мг ($n = 24$), розувастатином 10 мг в сочетании с фенофибратом 200 мг в сутки ($n = 23$) и розувастатином 10 мг в комбинации с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами 2 г в сутки ($n = 24$). Период наблюдения равнялся 12 неделям. В результате обнаружено, что во всех трех группах произошло статистически значимое увеличение размеров частиц ХС-ЛПНП, однако наиболее выраженное – в группе «розувастатин + фенофибрат»

(+4,1 % в сравнении с двумя другими стратегиями лечения; $p < 0,05$). Аналогичным образом наиболее выраженное увеличение содержания ХС-ЛПВП наблюдалось в группе «розувастатин + фенофибрат» ($p < 0,05$ в сравнении с другими группами). Также в группе «розувастатин + фенофибрат», по сравнению с монотерапией розувастатином и комбинированным лечением розувастатин + омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, отмечено статистически значимо более выраженное ($p < 0,05$ во всех случаях) снижение уровня ТГ (соответственно –55,5; –44,5; –36,8 %), холестерина мЛПНП (–87,8; –77,1; –75,8 %), аполипопротеина С-III (–34,8; –28,8; –16,0 %).

Заключение

Таким образом, исходя из имеющихся исследований сердечно-сосудистый риск у пациентов с дислипидемией связан не только с уровнем ХС-ЛПНП, но и с ХС-не-ЛПНП, в первую очередь с ТГ. И даже при достижении целевого уровня ХС-ЛПНП остается резидуальный сердечно-сосудистый риск, который требует обязательной коррекции для улучшения прогноза и снижения смертности. В настоящее время эффективной стратегией гиполипидемической терапии является использование сочетания розувастатина и фенофибрата в форме ФК (препарат Супрозафен, «Эбботт»), что обеспечивает комплексное и взаимодополняющее воздействие на различные механизмы развития атерогенных дислипидемий, эффективно уменьшает резидуальный риск, а также позволяет улучшить прогноз.

Список литературы / References

1. The top 10 causes of death. World health organization (доступно от 19.05.2021 по интернет-ссылке: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>) (дата обращения: 19.05.2021).
2. Global burden of coronary heart disease. World health organization (доступно от 19.05.2021 по интернет-ссылке: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_13_coronaryHD.pdf) (дата обращения: 19.05.2021).
3. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7): e9349. doi: 10.7759/cureus.9349.
4. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives, Heart Views. 2017;18(3):109–114. doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17.
5. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003;32(4):563–72. doi: 10.1093/ije/dyg106.
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7–42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
7. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. 2020; 1 (38): 7–42. doi: 10.34687 / 2219-8202.JAD.2020.01.0002.
8. Rosenson RS. Statins: can the new generation make an impression? *Expert Opin Emerg Drugs*. 2004;9(2):269–79. doi: 10.1517/14728214.9.2.269.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425–35. doi: 10.1056/NEJMoa050461.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
11. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients With Hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*. 2016;117(9):1444–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.02.011.
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195–207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646.
13. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al; Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(4):319–35. doi: 10.3132/dvdr.2008.046.
14. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of

- cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–78. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117–25. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
 15. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 2 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495–504. doi: 10.1056/NEJMoa040583.
 16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
 17. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, Dallongeville J, De Backer G, Guallar E, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURICA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):160. doi: 10.1186/s12872-017-0591-5.
 18. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol*. 1992;70(19):3H-9H. doi: 10.1016/0002-9149(92)91083-g.
 19. Liu J, Zeng FF, Liu ZM, Zhang CX, Ling WH, Chen YM. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids Health Dis*. 2013;12:159. doi: 10.1186/1476-511X-12-159.
 20. Budoff M. Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*. 2016;118(1):138–45. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.04.004.
 21. Kocx M, Kritharides L. Triglyceride-Rich Lipoproteins. *Cardiol Clin*. 2018;36(2):265–75. doi: 10.1016/j.ccl.2017.12.008.
 22. Pedro-Botet J, Ascaso JF, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, Hernández-Mijares A, et al; Grupo de trabajo sobre Dislipidemia Aterogénica, Sociedad Española de Arteriosclerosis. Triglycerides, HDL cholesterol and atherogenic dyslipidaemia in the 2019 European guidelines for the management of dyslipidaemias. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(5):209–18. doi: 10.1016/j.arteri.2019.12.003.
 23. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1988;260(13):1917–21.
 24. Santos HO, Earnest CP, Tinsley GM, Izidoro LFM, Macedo RCO. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C): Analysis, effects on cardiovascular endpoints and dietary strategies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(4):503–509. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.009.
 25. Egom EE, Hafeez H. Biochemistry of Statins. *Adv Clin Chem*. 2016;73:127–68. doi: 10.1016/bs.acc.2015.10.005.
 26. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2007;67(1):121–53. doi: 10.2165/00003495-200767010-00013.
 27. Feher MD, Caslake M, Foxton J, Cox A, Packard CJ. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(6):395–9. doi: 10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<395:aid-dmrr65>3.0.co;2-n.
 28. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest*. 2006;116(3):571–80. doi: 10.1172/JCI27989.
 29. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357(9260):905–10. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04209-4
 30. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Aubin F, Rattier S, Foucher C, et al; DAIS Group. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation*. 2003;107(13):1733–7. doi: 10.1161/01.CIR.0000057982.50167.6E.
 31. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849–61. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
 32. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):493–8. doi: 10.2337/dc08-1543.
 33. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ*. 2019;366:15125. doi: 10.1136/bmj.15125.
 34. Jacobson T, Jones P, Roth E. Combination therapy with rosuvastatin and fenofibrate acid for mixed dyslipidemia: overview of efficacy and safety. *Clinical Lipidology*. 2010;5(5):627–49. doi: 10.2217/clp.10.56.
 35. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):89–94. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00917.x.
 36. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563–74. doi: 10.1056/NEJMoa1001282.
 37. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, et al; ACCORD Study Investigators. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol*. 2017;2(4):370–80. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4828.
 38. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
 39. Рубриктор клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации: клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». (доступно от 19.05.2021 по интернет-ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/687>) (дата обращения: 19.05.2021).
 40. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
 41. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Eur Heart J*. 2020;41(44):4255]. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
 42. Penning-van Beest FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJ, Herings RM. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J*. 2007;28(2):154–59. doi: 10.1093/eurheartj/ehl391.
 43. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297(2):177–86. doi: 10.1001/jama.297.2.177.
 44. Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann AD. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169(3):260–68. doi: 10.1001/archinternmed.2008.552.
 45. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, Ebrahim S, Huffman MD. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3): CD009868. doi: 10.1002/14651858.CD009868.pub3.
 46. Dixit R, Jagan S. Comparative Study of Atorvastatin and Rosuvastatin in Combination with Fenofibrate in mixed Hyperlipidemia. *International Journal of Pharmacology and Clinical Sciences*. 2016;5(1):25–31. doi: 10.5530/ijpcs.5.1.5.
 47. Agouridis AP, Kostapanos MS, Tsimihodimos V, et al. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or ω -3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidaemia and metabolic syndrome. *Int J Clin Pract*. 2012;66(9):843–53. doi:10.1111/j.1742-1241.2012.02972.x.

Статья поступила / Received 13.05.2021

Получена после рецензирования / Revised 20.05.2021

Принята к публикации / Accepted 21.05.2021

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: ak_info@list.ru. ORCID: 0000-0001-5801-3742

Листратов Александр Иванович, ординатор I года кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru, o.peniker@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0401-1132

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Листратов А.И. Комбинированная гиполлипидемическая терапия с позиций современных рекомендаций по лечению дислипидемии. *Медицинский алфавит*. 2021; (17): 13–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-13-19>

About authors

Ostroumova Olga D., DM Sci, prof., head of Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹, prof. at Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225

Kochetkov Aleksey I., PhD Med, associate prof., Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹. E-mail: ak_info@list.ru. ORCID: 0000-0001-5801-3742

Listratov Alexander I., 1st year resident of Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹. E-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru, o.peniker@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0401-1132

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Listratov A.I. Combined lipid-lowering therapy from standpoint of modern guidelines for management of dyslipidaemias. *Medical alphabet*. 2021; (17): 13–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-13-19>