

# Результаты длительной комбинированной терапии статинами с фенофибратом у больных со смешанной гиперлипидемией

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0003

© Марина Юрьевна Зубарева<sup>1</sup>, Игорь Владимирович Сергиенко<sup>1</sup>, Наталья Бадриевна Горнякова<sup>1</sup>, Алексей Аркадьевич Аншелес<sup>1</sup>, Оксана Михайловна Драпкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» МЗ РФ, Москва

*Для цитирования:* Зубарева МЮ, Сергиенко ИВ, Горнякова НБ, Аншелес АА, Драпкина ОМ. Атеросклероз и дислипидемии. Результаты длительной комбинированной терапии статинов с фенофибратом у больных со смешанной гиперлипидемией. 2019;4(37):27-35. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0003

## Абстракт

В многоцентровое ретроспективное исследование были включены данные пациентов со смешанной дислипидемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Целью работы был анализ эффективности и безопасности комбинированной гиполипидемической терапии микронизированным фенофибратом (Трайкор®) с розувастатином у пациентов Москвы и Московской области. В анализ были включены данные амбулаторного наблюдения 150 больных со смешанной гиперлипидемией при уровне триглицеридов (ТГ) > 2,3 ммоль/л. Через 12 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии снижение от исходного уровня ТГ и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) плазмы крови составило 34,8% и 47,9 % соответственно. При этом доля пациентов с уровнем ТГ ≤ 2,3 ммоль/л и ≤ 1,7 ммоль/л составила 96,7% и 60,3% соответственно. Случаев прекращения приема препаратов по причине нежелательных явлений зарегистрировано не было. В целом комбинированная терапия розувастатина с фенофибратом характеризовалась эффективностью, хорошей переносимостью и приверженностью.

**Ключевые слова:** смешанная гиперлипидемия, сердечно-сосудистый риск, комбинированная терапия, фибраты.

## Results from Long-term Combination Therapy Statins with Fenofibrate in Patients with Mixed Hyperlipidemia

Marina Yuryevna Zubareva<sup>1</sup>, Igor Vladimirovich Sergienko<sup>1</sup>, Natalya Badrievna Gornyakova<sup>1</sup>, Alexey Arkadevich Ansheles<sup>1</sup>, Oksana Mikhailovna Drapkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> FSBI National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> FSBI National Medical Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

## Abstract

Data from patients with mixed dyslipidemia and a high risk of cardiovascular disease (CVD) were included in the multicenter retrospective study. The purpose was to analyze the efficacy and safety of lipid-lowering therapy with micronized fenofibrate (Tricor®) in combination with rosuvastatin in patients from Moscow and Moscow region. The analysis included data from outpatient monitoring of 150 patients with mixed hyperlipidemia and triglyceride (TG) levels > 272.3 mmol/l. 12 months of combination lipid-lowering therapy resulted in a decrease from baseline TG and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) plasma levels by 34.8% and 47.9% from baseline, respectively. The percentages of patients with TG levels

$\leq 2.3$  mmol/l and  $\leq 1.7$  mmol/l were 96.7% and 60.3%, respectively. No cases of therapy discontinuation due to adverse events were reported. In general, combination therapy with rosuvastatin and fenofibrate was characterized by efficacy, good tolerability and adherence.

**Keywords:** mixed hyperlipidemia, cardiovascular risk, combination therapy, fibrates.

## Введение

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, повышенный уровень триглицеридов (ТГ) плазмы крови является значимым вкладом в модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и резидуального сосудистого риска (РСР) [1–4]. С учетом того, что рекомендованный уровень ТГ (Европейские рекомендации 2016 г.) должен быть менее 1,7 ммоль/л ( $< 150$  мг/дл), примерно у одной трети взрослых людей этот показатель превышает нормальные значения [5, 6]. В исследованиях по распространенности дислипидемии у пациентов, принимающих статины, DYSIS (22 000 участников из 12 европейских стран и Канады) и DYSIS II (6794 пациента из 18 стран Европы, Среднего Востока и Азии), несмотря на постоянную терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, в среднем от 30 до 40% пациентов имели повышенный уровень ТГ [7, 8]. Эти данные согласуются с результатами проспективного исследования «КРИСТАЛЛ» у больных «очень высокого риска», находящихся на терапии статинами ( $n = 1500$ ). При анализе исходных данных этого отечественного наблюдательного исследования, проведенного в 2009–2013 гг., уровень ТГ был выше нормы ( $\geq 1,7$  ммоль/л) у 32%, а гипо-альфа-липопротеинемия отмечена у 33% пациентов [9]. У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, даже при медикаментозной нормализации уровней глюкозы, HbA1c, общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), часто сохраняется низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) и высокий уровень ТГ. По данным исследования NHAMES, подобная ситуация отмечалась у 62% пациентов [10]. В крупномасштабном исследовании EUROASPIRE IV, проведенном в 24 европейских странах, была оценена распространенность повышенного уровня ТГ у пациентов с ИБС или с семейной гиперхолестеринемией (СГХС). Несмотря на гиполипидемическую терапию, результаты работы показали высокую встречаемость гипертриглицеридемии (ГТГ), как у пациентов с ИБС, так и с диагнозом СГХС, в 30% и 46,2% случаев соответственно [11]. Следовательно, при проведении медикаментозной терапии гиперлипидемии, направленной на достижение целевого уровня ХС-ЛНП, нередко требуются дополнительные лечебные мероприятия для снижения уровня ТГ.

С учетом доказательств того, что повышенный уровень ТГ – один из ведущих компонентов РСР, практическое отсутствие контроля смешанной

гиперлипидемии является актуальной проблемой современной терапии [12–14]. Улучшению ситуации может способствовать более активное применение дополнительной гиполипидемической терапии с препаратами из группы агонистов PPAR $\alpha$  (фибраты) [15–19]. Фенофибрат, как представитель дериватов фиброевой кислоты, увеличивает синтез аполипопротеина А1 и А2, активность липопротеинлипаз, снижает синтез аполипопротеинов СIII, V100 и концентрацию малых плотных ЛНП. Соответственно, это ведет к увеличению уровня ХС-ЛВП, ускорению превращения хиломикрон в их ремнанты, к снижению синтеза ЛОНП [20].

Необходимо отметить, что в качестве препаратов выбора в комбинированной терапии с представителями группы статинов рекомендованы только фенофибраты (класс IIБ, уровень доказательства С) [5].

Однако, по сведениям из EUROASPIRE IV, в обычной клинической практике лишь 4,6% пациентов принимают в качестве гиполипидемической терапии препараты из группы агонистов PPAR $\alpha$  [21]. По данным исследований в РФ, количество пациентов, принимающих комбинированную терапию с фибратами, также невелико [9].

В рамках решения задачи по снижению риска сосудистых осложнений, связанного с ГТГ, в феврале 2018 г. было инициировано проведение ретроспективного исследования эффектов комбинированной терапии фенофибрата с розувастатином у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Целью этой программы была характеристика влияния комбинированной гиполипидемической терапии на динамику показателей липидного профиля и безопасности у пациентов с высоким риском ССЗ в амбулаторной практике.

## Материал, методы, дизайн исследования

Согласно дизайну в ретроспективное исследование были отобраны 150 карт мужчин и женщин в возрасте старше 18 лет с высоким риском ССЗ, наблюдающихся в липидном центре (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ или ФГБУ «ГНИЦПМ» МЗ РФ) с диагнозом смешанная дислипидемия. Кроме того, критерием включения в исследование было наличие постоянной длительной (в течение 12 месяцев) комбинированной терапии фенофибратом (Трайкор®) с розувастатином. При этом показатели липидного профиля пациента до начала гиполипидемической терапии должны были соответствовать уровням: ОХС  $\geq 7,5$  ммоль/л или/и ХС-ЛНП  $\geq 4,9$  ммоль/л и ТГ  $> 2,3$  ммоль/л. Схема проведения исследования представлена в табл. 1.

**Таблица 1.** Схема исследования

Длительность комбинированной терапии	исходно	1–11 мес.	12 мес.
Показатели/Визиты	Визит 1	Промежуточные визиты	Визит 2
Показатели/Визиты	•		•
Медицинский анамнез	•		
Демографические данные	•	•	•
Оценка сопутствующей терапии	•	•	•
Индекс массы тела, окружность талии	•	•	•
Артериальное давление, ЧСС	•	•	
Критерии включения/исключения	•	•	•
Диетические рекомендации	•	•	•
Приверженность к лечению	•	•	•
Оценка побочных реакций	•	•	•
Липидный профиль (ОХС, ТГ, ХС-ЛВП, ХС-ЛНП)	•	•	•
АСТ, АЛТ, КК	•		•
Креатинин	•		•
Билирубин	•		•
Глюкоза	•		

Примечание: ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, КК – креатининкиназа.

Основной задачей работы была оценка динамики снижения уровня ТГ и ХС-ЛНП у пациентов со смешанной дислипидемией через 12 месяцев комбинированной терапии фенофибратом и розувастатином. Дополнительно была оценена безопасность и переносимость назначенной схемы лечения. При этом использовалась информация, зафиксированная в карте пациента, о побочных реакциях, жалобах, анализе клинически значимых отклонений лабораторных показателей: активности ферментов (АСТ, АЛТ, КК) и уровней креатинина, билирубина, глюкозы. Клинико-демографическая характеристика данной группы пациентов была проведена с учетом анамнеза и физикального осмотра по сведениям визита 1, при начале комбинированной гиполипидемической терапии. По материалам из амбулаторных карт следует отметить, что при недостижении больным на промежуточных визитах целевых уровней ХС-ЛНП проводилось титрование дозы розувастатина с 10 мг в сутки до максимальной разрешенной дозы 40 мг в сутки. Если в амбулаторной карте была запись о том, что пациент не соблюдает схему приема препарата (самостоятельное изменение дозы или кратности, отмена приема), пациент считался некомплаентным.

При статистическом анализе использовались методы определения необходимых объемов выборок при планировании исследования, проверка правильности распределения количественных признаков. В случае распределения, близкого к нормальному, количественные данные представлены в виде  $M(s)$ , в противном случае – в виде  $Me(lq;hq)$ . Для сравнения переменных использовали непараметрический критерий Вилкоксона (для внутригрупповых сравнений) в случае, когда отвергалась гипотеза о нормальном распределении переменной, и  $t$ -критерии для внутригрупповых сравнений – в случае, когда гипотеза о нормальном распределении переменной принималась. Категориальные данные в группах представлены долями категорий (%). Критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05. Доля пропущенных значений составила 0,5%. Обработка данных выполнялась с использованием программных пакетов IBM SPSS 23 и MedCalc 15.8.

## Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 2. Мужчины составляли более половины

(61%) из числа включенных пациентов. Медиана возраста больных была 51 (48; 60) год. Артериальная гипертония (АД > 140/90 мм рт. ст.) была установлена в анамнезе у 66 пациентов (44%). Наличие документированной ИБС или ее риск-эквивалентов (в том числе СД 2 типа) было примерно у трети пациентов. При этом 35 (23,3%) больных курили на момент начала комбинированной гиполипидемической терапии и 21 (14%) курили в прошлом ( $\geq 6$  месяцев). По данным отобранных карт, недостаточная физическая активность (гиподинамия) была выявлена у 41% пациентов, а отягощенный семейный анамнез по ССЗ – у 31% из них.

Исходные (до назначения комбинированной терапии) данные биохимического анализа крови больных со смешанной дислипидемией (n = 150)

представлены в табл. 3. Средний уровень ХС-ЛНП и ОХС составил 5,6 (1,6) и 7,6 (1,7) ммоль/л соответственно. Медиана уровня ТГ на визите 1 была 2,6 (2,3; 3,3) ммоль/л.

По результатам обследования на визите 1 всем пациентам со смешанной дислипидемией (n = 150) была рекомендована комбинированная терапия розувастатином 10–20 мг/сут и микронизированным фенофибратом (препарат Трайкор®) в дозе 145 мг/сут.

Однако на промежуточных визитах (в течение 12 месяцев наблюдения) при недостижении целевого уровня показателей ХС-ЛНП (< 1,8 ммоль/л для категории очень высокого риска или < 2,5 ммоль/л для категории высокого риска) доза розувастатина могла быть увеличена до 20 или 40 мг/сут. В итоге

**Таблица 2.** Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 150)

Показатель	Значение, n
Возраст, лет	51 (48; 60)
Мужчины	92 (61%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,2 (3,1)
Известная АГ	66 (44%)
Курят/курили ранее, %	35 (23,3%)/21 (14%)
Гиподинамия	61 (40,7%)
Отягощенный СА	46 (30,6%)
СД 2 типа	29 (19,3%)
Документированная ИБС	10 (15%)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, СА – отягощенный семейный анамнез, СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

**Таблица 3.** Данные биохимического анализа крови пациентов на визите 1 (n = 150)

Показатель	Значение: средние – M(s); медиана – Me(Iq;hq)
ОХС, ммоль/л	7,6 (1,7)
ХС-ЛНП, ммоль/л	5,6 (1,6)
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,1 (0,3)
ТГ, ммоль/л	2,6 (2,3; 3,3)
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (1,9)
АСТ, Ед/л	25 (16; 29)
АЛТ, Ед/л	28 (19; 34)
КК, Ед/л	110 (81; 182)
Общий билирубин, мкмоль/л	18,8 (1,1)
Креатинин, мкмоль/л	74,5 (2,9)

Примечание: ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, КК – креатининкиназа.

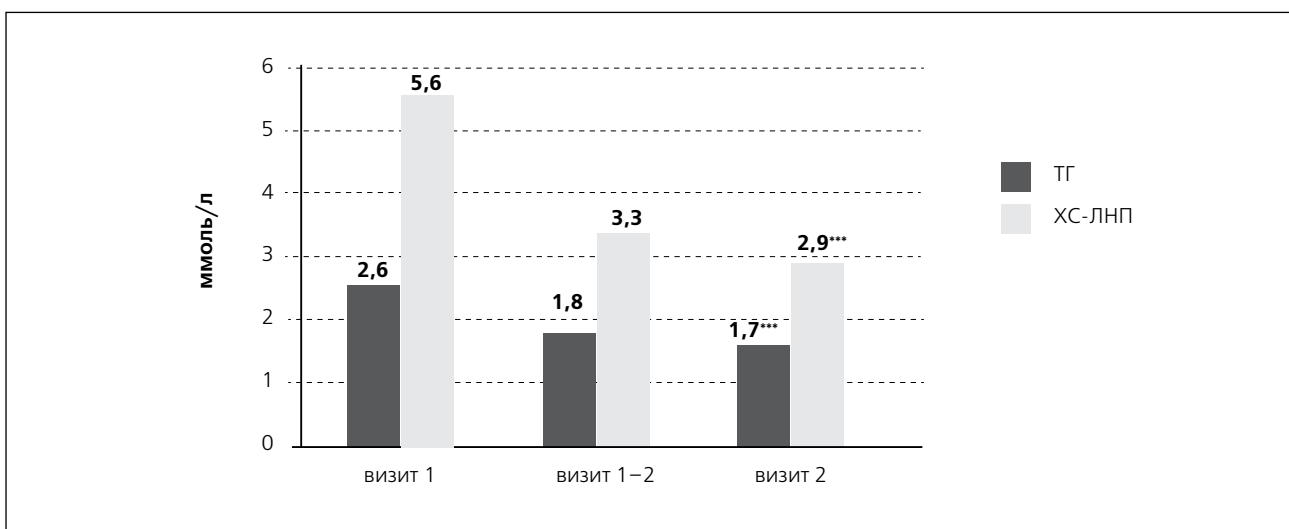
на заключительном визите только два пациента принимали суточную дозу розувастатина 10 мг в составе комбинированной терапии. Тогда как у 60% и 38% пациентов доза розувастатина была увеличена до 20 и 40 мг соответственно.

Эффекты комбинированной терапии розувастатин/микронизированный фенофибрат (Трайкор®) были оценены на последующих визитах в течение года. Приверженность лечению (комплаентность) просчитывали по стандартной формуле: (количество таблеток, принятых пациентом (розувастатин/фенофибрат)/кол-во таблеток, которое должен был принять пациент) × 100%. Допустимые пределы удовлетворительной комплаентности: 80–120%. По итогам анализа амбулаторных карт 120 из 150 пациентов (80%) были комплаентны в приеме назначенной схемы препаратов. Следует отметить, что данные 30 пациентов с неудовлетворительной комплаентностью (менее 80%) не были включены в анализ эффективности терапии. При этом нежелательные явления не являлись причиной низкой комплаентности к гиполипидемической терапии. Через 12 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии (n=120) снижение уровня ТГ составило 34,8% (в среднем на 0,9 (0,5; 1,2) ммоль/л), изменение высоко достоверно (p < 0,0001). Медиана уровня ТГ на промежуточном и заключительном визитах была 1,8 (1,5; 2,2) и 1,7 (1,5; 2,0) ммоль/л соответственно (см. рис. 1). Через 12 месяцев терапии доля пациентов с уровнем ТГ ≤ 2,3 ммоль/л составила 96,7%, с уровнем ТГ ≤ 1,7 ммоль/л – 60,3%. При этом средний уровень ХС-ЛНП был снижен на 47,9% от исходного до 2,9 (0,7) ммоль/л (p < 0,0001). Тогда как целевые уровни ХС-ЛНП были достигнуты только у 8% больных из категории очень высокого риска и 17% – из категории высокого риска ССЗ.

Такие параметры липидного профиля, как уровень ОХС и ХС-ЛВП, также показали положительную динамику в течение года наблюдения. На визите 2 среднее значение уровня ОХС составило 4,5 (1,1) ммоль/л, а уровня ХС-ЛВП – 1,3 (0,4) ммоль/л, при этом различия значений по сравнению с визитом 1 были достоверны (p < 0,05). Тогда как сравнение показателей безопасности терапии (активность ферментов АСТ, АЛТ, КК) и уровней глюкозы, креатинина, общего билирубина в плазме крови в течение всего периода наблюдения достоверной динамики не выявило. Также на фоне терапии и титрования дозы розувастатина не наблюдалось случаев повышения активности ферментов АСТ и АЛТ выше 3 верхних пределов нормы (ВПН), а активности КК – выше 5 ВПН.

В группе комбинированной гиполипидемической терапии с микронизированным фенофибратом не было зарегистрировано ни одного случая прекращения приема препаратов по причине нежелательных явлений (НЯ). Всего в течение срока наблюдения у 12 из 120 пациентов (10%) было отмечено 17 случаев возникновения НЯ. Данные случаи были легкой интенсивности, не требующие изменения терапии, были определенно не связаны с приемом препаратов или увеличением дозы статина, появлялись эпизодически или однократно. Среди этих НЯ были головные боли, головокружение, ОРВИ, обострение хронического синусита и тонзиллита, бронхит, обострение шейного и поясничного остеохондроза, травма в результате падения (гематомы мягких тканей), обострение хронического гастрита, аллергическая реакция на укус насекомых (крапивница). В целом переносимость комбинированной гиполипидемической терапии была хорошей.

**Рис. 1.** Динамика средних уровней ТГ и ХС-ЛНП (ммоль/л) при комбинированной терапии розувастатином/фенофибратом в течение 1 года наблюдения (n = 120)



Примечание: \*\*\* Значение p < 0,0001 (различие визита 2 от визита 1).  
Data of TG and LDL-C were collected at Visit 1, in period between Visit 1 and Visit 2 and at Visit 2.  
Средние значения уровня ТГ представлены медианой, уровня ХС-ЛНП – средним значением.

## Обсуждение

Согласно данным из масштабных наблюдательных исследований, у пациентов со смешанной гиперлипидемией часто встречаются другие факторы риска ССЗ, в том числе: СД 2 типа, семейный анамнез, отягощенный по ССЗ, избыточная масса тела, повышенный уровень артериального давления [6–8, 21]. Клиническая характеристика группы больных, включенных в наше исследование, подтверждает эти выводы. Длительный прием фенофибрата в составе комбинированной терапии может способствовать снижению сердечно-сосудистого риска у данных пациентов. Этот препарат, как представитель группы агонистов PPAR $\alpha$  (производных фиброевой кислоты), оказывает значительное положительное воздействие на уровни ТГ и ХС-ЛВП при комбинированной терапии с ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы и обладает хорошим профилем безопасности [18, 19]. Также следует отметить, что, по данным исследований, у пациентов с метаболическим синдромом прием фенофибрата способствовал снижению уровня мочевой кислоты в среднем до 25%, фибриногена – до 21% и С-реактивного белка – до 34% от исходного [20].

Известно, что применение фенофибрата позволяет снизить уровень ТГ более чем на 50% в зависимости от исходной выраженности ГТГ [20]. По результатам нашего наблюдения, длительная комбинированная терапия розувастатином/фенофибратом 145 мг в сутки способствовала снижению уровня ТГ в среднем на 34,8% ( $p < 0,0001$ ). Среднюю эффективность фенофибрата в данном случае можно объяснить исходно умеренно выраженной ГТГ. Отметим, что при этом более 95% и 60% комплаентных пациентов достигли уровня ТГ  $< 2,3$  ммоль/л и  $\leq 1,7$  ммоль/л соответственно.

В течение многих лет непростой задачей для исследователей было определить, насколько эффективна терапия фибратами (и фенофибратом в частности) в снижении макрососудистого риска у пациентов с гиперлипидемией. В крупномасштабном проспективном исследовании у больных с СД 2 типа (FIELD) подведение первых итогов исследований не выявило положительного эффекта применения фенофибрата. Однако при проведении вторичного анализа данных этого исследования в подгруппе пациентов с атерогенной дислипидемией и метаболическим синдромом было подтверждено достоверное снижение общего количества сердечно-сосудистых событий [15]. В исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid Trial было включено 5518 больных с СД 2 типа, которые принимали симвастатин (20–40 мг/сут). Пациенты были рандомизированы в группы фенофибрата 160 или 54 мг/сут (в зависимости от уровня креатинина плазмы) или плацебо. Длительность наблюдения составила в среднем 4,7 лет [19]. При анализе данных статистически достоверных различий в частоте возникновения

первичных ССС (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, СС смерть) между группами фенофибрата и плацебо не было выявлено. При подгрупповом анализе у больных с атерогенной дислипидемией терапия фенофибратом по сравнению с плацебо способствовала тенденции к снижению макрососудистых событий ( $p = 0,057$ ). В целом по итогам наблюдения у пациентов с атерогенной дислипидемией в группе фенофибрата сердечно-сосудистый риск был снижен на 31%. Однако следует отметить, что в исследовании ACCORD Lipid количество больных с ГТГ исходно составило не более 15%. Поэтому неудачи в выявлении характера влияния терапии фибратами на макрососудистый риск могли быть следствием недостаточно продуманных дизайнов исследований.

Этому выводу способствуют впервые опубликованные в ноябре 2018 г. данные из масштабного исследования REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA Intervention Trial), проведенного в 473 центрах 11 стран со средним периодом наблюдения 4,9 лет [22]. Основной целью REDUCE-IT было доказать положительное влияние длительного приема эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) 2 г 2 раза в сутки на твердые конечные точки у пациентов с ГТГ и высоким сердечно-сосудистым риском. Первичной конечной точкой являлись: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ишемический инсульт, реваскуляризация или нестабильная стенокардия. Критериями включения пациентов в REDUCE-IT ( $n = 8179$ ) были: мужчины или женщины в возрасте  $\geq 45$  лет с установленным ССЗ или в возрасте  $\geq 50$  лет с наличием СД 2 типа с дополнительными факторами риска ССЗ; достигнутый при постоянном приеме статинов целевой уровень ХС-ЛНП  $\leq 2,6$  ммоль/л; исходный уровень ТГ  $\geq 2,3$  ммоль/л и  $< 5,6$  ммоль/л. Результаты исследования в группе терапии (высокоочищенный этиловый эфир ЭПК) продемонстрировали значимое снижение абсолютного риска в первичной конечной точке на 4,8% ( $p < 0,001$ ). При этом в группе терапии относительный риск в первичной конечной точке был снижен на 25% (95% [ДИ], 32% – 17%;  $p < 0,001$ ). Средний уровень ТГ к концу первого года наблюдения был снижен в группе ЭПК на 18,3% и повышен в группе плацебо на 2,2%. Средний уровень ХС-ЛНП к концу первого года наблюдения был повышен в группе ЭПК и плацебо на 3,1% и 10,2% соответственно. Соотношение пациентов с нежелательными явлениями в целом было сходным между группами терапии и плацебо, за исключением несколько большей частоты возникновения пароксизмов мерцательной аритмии в группе вмешательства. Дополнительное снижение риска в группе ЭПК с достигнутым при терапии статинами целевым уровнем ХС-ЛНП еще на 25% является впечатляющим успехом для профилактики в сердечно-сосудистой лекарственной терапии у больных с ГТГ.

У пациентов с высоким риском ССЗ, по данным нашего исследования, было выявлено несколько предпосылок сохранения значительного уровня высокой распространенности смешанной гиперлипидемии. Исследование подтвердило ограниченное представление больных о том, что «контроль уровня холестерина» включает снижение уровня ХС-ЛНП и ТГ и повышение уровня ХС-ЛВП. Это обстоятельство может быть одной из причин сохраняющихся в популяции пациентов с ГТГ и высоким риском ССЗ низкой приверженности к терапии и недостижению целевых уровней липидов. При этом комбинированная гиполипидемическая терапия при амбулаторном лечении практически не используется. Отметим, что, согласно данным 150 карт, включенных в анализ, ни один больной со смешанной гиперлипидемией не принимал ранее препараты из группы фибратов. Подобные проблемы практического здравоохранения сохраняются и в других странах. Так, по данным крупного наблюдательного исследования вторичной профилактики DYSIS II, не более 5% пациентов принимали комбинированную терапию статин/фибрат и не более 10% – статин/эзетимиб [23]. Другая важная причина небольшого количества больных с достигнутыми целевыми уровнями ХС-ЛНП в нашем исследовании – исходно высокие уровни этого показателя. При недостижении целевого уровня ХС-ЛНП при терапии статинами в максимально разрешенной

суточной дозе, в данном случае розувастатин 40 мг в сутки, следовало назначить комбинированную терапию с применением ингибиторов PCSK9. Однако данный вид гиполипидемической терапии недавно начал применяться в клинической практике и пока не получил широкого распространения ввиду высокой стоимости лечения.

В целом по итогам исследования была выявлена недостаточная диагностика смешанной гиперлипидемии как модифицируемого компонента у пациентов с высоким риском ССЗ в условиях обычной клинической практики. Отмечена высокая эффективность микронизированного фенофибрата в лечении умеренной ГТГ. Учитывая значимость повышенного уровня ТГ как модифицируемого фактора риска, широкое применение комбинированной гиполипидемической терапии с микронизированным фенофибратом открывает дополнительные возможности в снижении макро- и микрососудистых событий. Полученные данные о распространенности факторов риска ССЗ при смешанной дислипидемии в клинической практике должны способствовать разработке комплекса профилактических и медикаментозных мероприятий для их коррекции.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Список литературы

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–81.
2. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. *Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation* 2007;115:450–8.
3. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. *Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet* 2010;375:1634–9.
4. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Donnelly LA, Ebret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lytikäinen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mibailov E, Montasser ME, Müller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shab S, Shungin D, Sidore C, Song C, Straubridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absber D, Asiki G, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Döring A, Elliott P, Epstein SE,

- Eyjolfsson GI, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravito ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindström J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stan áková A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferriures J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Järvelin MR, Jula A, Kähönen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kub D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, März W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njølstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolfenbutter BH, Altschuler D, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR, Daly MJ, Neale BM, Kathiresan S. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nature Genetics* 2013;45(11):1345–52.
5. Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, W Hoes A, Jennings C, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney M-T; ESC Scientific Document Group. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias. *European Heart Journal*. 2016;37:2999–3058.
  6. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–37.
  7. High persistence of abnormal lipids in statin-treated patients from DYSIS American College of Cardiology Innovations in Intervention i2 Summit; Orlando, Florida: 28–31 March 2009.
  8. Gitt AK, Lautsch D, Ferriures J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA, Bash LD, Ashton V, Horack M, Almahmeed W, Chiang FT, Pob KK, Brudi P, Ambegaonkar B. Contemporary data on treatment practices for low-density lipoprotein cholesterol in 6794 patients with stable coronary heart disease across the world. *Data Brief*. 2018 May 1;18:1937–40.
  9. Zubareva MYu, Rozhkova TA, Gornyakova NB, Solovieva EYu, Kukbarchuk VV, Amelyushkina VA, Kotkina TI, Titov VN, Susekov AV. Residual (residual) risk in very high-risk patients with atherogenic dyslipidemia who are on statin therapy. Prospective study "CRYSTAL" Part 1: Purpose, objectives, design and initial characteristics of the included patients. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2013;1:26–34. Russian (Зубарева МЮ, Рожкова ТА, Горнякова НБ, Соловьева ЕЮ, Кухарчук ВВ, Амелюшкина ВА, Коткина ТИ, Титов ВН, Сусеков АВ. Резидуальный (остаточный) риск у больных очень высокого риска с атерогенными дислипидемиями, находящихся на терапии статинами. Проспективное исследование «КРИСТАЛЛ». Часть 1: Цель, задачи, дизайн и исходные характеристики включенных пациентов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;1:26–34).
  10. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Am Heart J*. 2008;156(1):112–9.
  11. De Backer G, Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein JJ, Kotseva K, Ray K, Reiner, Wood D, De Bacquer D; EUROASPIRE Investigators. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015 Jul;241(1):169–75.
  12. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, Granowitz GB, Fazio S. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Feb;21(2):366–71.
  13. Zubareva MYu, Gornyakova NB, Rozhkova TA, Susekov AV, Kukbarchuk VV. Residual risk of cardiovascular (SS) events in patients with a very high risk of heart disease and atherogenic dyslipidemia: the role of reduced HDL-C and elevated triglycerides. Abstracts of the anniversary All-Russian scientific-practical conference (on the 70th anniversary of the RKNPK, 55th annual session), Moscow, Russia. 2015:58–59. Russian (Зубарева МЮ, Горнякова НБ, Рожкова ТА, Сусеков АВ, Кухарчук ВВ. Резидуальный риск сердечно-сосудистых (СС) событий у больных с очень высоким риском СС заболеваний и атерогенными дислипидемиями: роль сниженного уровня ХС-ЛПВП и повышенного уровня триглицеридов. Сборник тезисов юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (к 70-летию РКНПК, 55-я ежегодная сессия), г. Москва, Россия. 2015:58–59).



14. Toth PP, Granowitz C, Hull M, Liassou D, Anderson A, Philip S. High Triglycerides Are Associated With Increased Cardiovascular Events, Medical Costs, and Resource Use: A RealWorld Administrative Claims Analysis of Statin Treated Patients With High Residual Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(15).
15. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ebbholm C, Keech A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the meta-bolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes(FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493–8.
16. Jun M, Foote C, Lu J, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875–84.
17. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;141:157–66.
18. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462–8.
19. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
20. 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.
21. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Abreu A, Aguiar C, Conde AC, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Georgiev B, Gotcheva N, Lalic N, Laucevicius A, Lovic D, Mancas S, Milić D, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner, Vulic D, Wood D. On Behalf Of The Euroaspire Investigators. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Dec;23(18):2007–18.
22. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22.
23. Ferriuresa J, Lautschb D, Ambegaonkarc BM, De Ferrarid GM, Vyase A, Baxterf CA, Bashc LD, Velkovski-Rouyerg M, Horackb M, Almahmeedi W, Cbiangk F-T, Pobl KK, Elisafm M, Brudic P, Gittn AK. Use of guideline-recommended management in established coronary heart disease in the observational DYSIS II study. *International Journal of Cardiology.* 2018;270:21–7.