

Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов

Российское кардиологическое общество, Российское научное медицинское общество терапевтов, Евразийская ассоциация терапевтов, Национальное общество по изучению атеросклероза, Российская ассоциация эндокринологов, Национальная Лига Кардиологической Генетики.

Президиум Совета экспертов:

Арутюнов Г. П. (Москва), Бойцов С. А. (Москва), Воевода М. И. (Новосибирск), Драпкина О. М. (Москва), Кухарчук В. В. (Москва), Мартынов А. И. (Москва), Шестакова М. В. (Москва), Гуревич В. С. (Санкт-Петербург), Сергиенко И. В. (Москва).

Комитет совета экспертов:

Алиева А. С. (Санкт-Петербург), Ахмеджанов Н. М. (Москва), Бубнова М. Г. (Москва), Галявич А. С. (Казань), Гордеев И. Г. (Москва), Ежов М. В. (Москва), Карпов Ю. А. (Москва), Константинов В. О. (Санкт-Петербург), Недогода С. В. (Волгоград), Нифонтов Е. М. (Санкт-Петербург), Орлова Я. А. (Москва), Панов А. В. (Санкт-Петербург), Сайганов С. А. (Санкт-Петербург), Скибицкий В. В. (Краснодар), Тарловская Е. И. (Нижний Новгород), Уразгильдеева С. А. (Санкт-Петербург), Халимов Ю. Ш. (Санкт-Петербург).

В заключении совета экспертов приводится тактика ведения пациентов с гипертриглицеридемией (ГТГ). Демонстрируется, что ГТГ является распространенным состоянием у пациентов с избыточным весом и является важным компонентом остаточного риска. ГТГ создает дополнительные условия для прогрессирования атеросклероза, поэтому уровень триглицеридов (ТГ) рекомендуется измерить у пациентов с высоким, очень высоким и экстремально высоким уровнем риска. Показанием к назначению препаратов, снижающих концентрацию ТГ, является его уровень $>2,3$ ммоль/л. Статины являются препаратами выбора для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов высокого риска с гиперхолестеринемией и ГТГ. Для коррекции ГТГ применяется фенофибрат, а в случае его непереносимости или при недостижении целевого уровня ТГ — омега-3 этиловые эфиры полиненасыщенных жирных кислот в дозе 2–4 г/сут. У пациентов с ГТГ при уровне ТГ $>5,6$ ммоль/л препаратом выбора является фенофибрат.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):44–51

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-44-51>

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, фенофибрат, омега-3 ПНЖК, сердечно-сосудистые заболевания, остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов: не заявлен.

Алиева А. С. — к.м.н., н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии ПФ, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Ахмеджанов Н. М. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-3417-0895, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Бубнова М. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза, ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель научного направления, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, ORCID: 0000-0001-9425-413X, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Республика Татарстан, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Гордеев И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3233-4369, Гуревич В. С. — д.м.н., зав. отделом атеросклероза НКиОЦ "Кардиология", ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный университет, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-6815-444X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Мин-

здрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Карпов Ю. А. — профессор, д.м.н., руководитель отдела ангиологии, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Константинов В. О. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-0805-1593, Кухарчук В. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, и.о. руководителя отдела проблем атеросклероза, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-7028-362X, Мартынов А. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, первый вице-президент РНМОТ, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0783-488X, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Нифонтов Е. М. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией неотложной кардиологии ИССЗ, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, ORCID: нет, Орлова Я. А. — д.м.н., профессор, зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний, ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, ORCID: 0000-0002-8160-5612, Панов А. В. — д.м.н., профессор, зав. НИО ишемической болезни сердца, ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: нет, Сайганов С. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ректор, ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-7319-2734, Сергиенко И. В.* — д.м.н., в.н.с. отдела проблем атеросклероза, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, ORCID: 0000-0002-7750-7358, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Уразгильдеева С. А. — д.м.н., в.н.с. НКиОЦ "Кардиология", ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный университет, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-3046-372X, Халимов Ю. Ш. — д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии, ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-7755-7275, Шестакова М. В. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Директор Института диабета, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-5057-127X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
igorcario@mail.ru

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ГТГ — гипертриглицеридемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркта миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОР — отношение рисков, ОХС —

общий холестерин, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ЦУ — целевой уровень, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 14.08.2019
Рецензия получена 21.08.2019
Принята к публикации 29.08.2019



Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in atherosclerosis-related diseases. Expert Council Opinion

Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Eurasian Association of Therapists, Russian National Atherosclerosis Society, Russian Association of Endocrinologists, National League of Cardiac Genetics

The Presidium of the Expert Council: Arutyunov G. P. (Moscow), Boytsov S. A. (Moscow), Voevoda M. I. (Novosibirsk), Drapkina O. M. (Moscow), Kukharchuk V. V. (Moscow), Martynov A. I. (Moscow), Shestakova M. V. (Moscow), Gurevich V. S. (St. Petersburg), Sergienko I. V. (Moscow).

Expert Council Committee: Alieva A. S. (St. Petersburg), Akhmedzhanov N. M. (Moscow), Bubnova M. G. (Moscow), Galyavich A. S. (Kazan), Gordeev I. G. (Moscow), Yezhov M. V. (Moscow), Karpov Yu. A. (Moscow), Konstantinov V. O. (St. Petersburg), Nedogoda S. V. (Volgograd), Nifontov E. M. (St. Petersburg), Orlova Y. A. (Moscow), Panov A. V. (St. Petersburg), Saiganov S. A. (St. Petersburg), Skibitsky V. V. (Krasnodar), Tarlovskaya E. I. (Nizhny Novgorod), Urazgildeeva S. A. (St. Petersburg), Halimov Yu. Sh. (St. Petersburg).

In opinion the Expert council provides management tactics for patients with hypertriglyceridemia (HTG). It is demonstrated that HTG is a common condition in overweight patients and is an important component of residual risk. HTG creates additional conditions for the progression of atherosclerosis, so the level of triglycerides (TG) is recommended to be measured in patients with a high, very high and extremely high risk level. An indication for the appointment of drugs that reduce the concentration of TG is its level of more than 2,3 mmol/L. Statins are the agents of choice to reduce the risk of cardiovascular disease in high-risk patients with hypercholesterolemia and HTG. Fenofibrate is used to correct HTG, and in case of intolerance to it or when the target level of TG is not reached, omega-3 ethers of polyunsaturated fatty acids in a dose of 2-4 g/day are recommended. In patients with HTG with a TG level >5,6 mmol/L, fenofibrate is the agent of choice.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):44–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-44-51>

Key words: hypertriglyceridemia, fenofibrate, omega-3 PUFAs, cardiovascular disease, residual risk of cardiovascular complications.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

15 февраля 2019г в г. Санкт-Петербург было проведено экспертное совещание на тему “Место фибратов и препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в терапии атерогенной смешанной дислипидемии”, целями которого явилось обсуждение и выработка совместной экспертной позиции по проблемам дислипидемии, резидуального риска и подходах к терапии.

Актуальность проблемы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смерти во всех развитых странах. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) намного опережает смертность от инфекционных и онкологических болезней. По подсчетам ВОЗ, к 2030г от ССЗ ежегодно будут умирать около 23,6 млн

Alieva A.S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Arutyunov G.P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Akhmedzhanov N. M. ORCID: 0000-0003-3417-0895, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Bubnova M. G. ORCID: 0000-0003-2250-5942, Voevoda M. I. ORCID: 0000-0001-9425-413X, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Gordeev I. G. ORCID: 0000-0002-3233-4369, Gurevich V. S. ORCID: 0000-0002-6815-444X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Yezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Konstantinov V. O. ORCID: 0000-0003-0805-1593, Kukharchuk V. V. ORCID: 0000-0002-7028-362X, Martynov A. I. ORCID: 0000-0002-0783-488X, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Nifontov E. M. no, Orlova Y. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612, Panov A. V. no, Saiganov S. A. ORCID: 0000-0001-7319-2734, Sergienko I. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Skibitsky V. V. ORCID: 0000-0002-7750-7358, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Urazgildeeva S. A. ORCID: 0000-0003-3046-372X, Halimov Yu. Sh. ORCID: 0000-0002-7755-7275, Shestakova M. V. ORCID: 0000-0002-5057-127X.

Received: 14.08.2019 **Revision Received:** 21.08.2019 **Accepted:** 29.08.2019

человек [1]. Ежегодная общая частота случаев смерти населения составляет, по разным данным, 1,2-2,4%, при этом частота случаев смерти от ССЗ — 0,6-1,4%, частота нефатального инфаркта миокарда (ИМ) — от 0,6% (по данным исследования RITA-2) до 2,7% (по данным COURAGE) [2-8]. У больных очень высокого риска ежегодная частота случаев смерти увеличивается до 3,8%, в то время как у больных с гемодинамически незначимым атеросклерозом коронарных артерий частота находится на уровне 0,63% (данные регистра REACH) [9].

По данным исследования SWEDENHEART с 1995 по 2009гг после внедрения новых лечебных методик, таких как чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), двойная антиагрегантная терапия, назначение препаратов из группы статинов и ингибиторов

ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), произошло существенное снижение ежегодной смертности при ИМ с 25% до 15%. Однако в течение последних 6-8 лет уровень смертности вышел на плато и остается неизменным [10]. В связи с этим остается актуальным поиск дополнительных возможностей по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и прогрессирования атеросклероза.

Остаточный риск и его связь с триглицеридами

В последнее время становится очевидно, что даже при достижении целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), у пациентов сохраняется остаточный риск ССО. Немаловажными причинами остаточного риска являются высокий уровень триглицеридов (ТГ) и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) в плазме крови.

Так, по данным крупнейшего эпидемиологического исследования Framingham Study, уровень ТГ >1,7 ммоль/л означает достоверно более высокий риск развития ССО [11]. Например, даже при достижении целевого уровня (ЦУ) ХС ЛНП <1,8 ммоль/л риск ССО у пациентов с ХС ЛВП <1,0 ммоль/л на 64% выше, чем у пациентов с ХС ЛВП ≥1,4 ммоль/л [12].

Повышенные уровни ТГ и низкий уровень ХС-ЛВП синергично увеличивают риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с уже достигнутыми ЦУ ХС-ЛНП (<2,1 ммоль/л) [13]. Показано, что у пациентов с ТГ >2,3 ммоль/л и одновременно ХС-ЛВП <0,8 ммоль/л, риск ССО увеличивается в 10 раз по сравнению с пациентами с нормальными значениями ТГ и ХС-ЛВП [13, 14].

Научные сообщества по-разному определяют понятие гипертриглицеридемии (ГТГ) и выраженной ГТГ. Несмотря на наличие эпидемиологических данных о росте сердечно-сосудистого риска при повышении уровня ТГ >1,7 ммоль/л, тем не менее, существующие клинические исследования лекарственной терапии подтверждают ее эффективность при применении у пациентов с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л. По данным NCEP АТР III нормальное значение ТГ определяется уровнем менее 1,7 ммоль/л, промежуточно-высокий уровень ТГ от 1,7 до 2,3 ммоль/л, ГТГ — от 2,3 до 5,6 ммоль/л включительно, выраженная ГТГ — >5,6 ммоль/л [15]. Российские и Европейские рекомендации 2016г рекомендуют начинать медикаментозную терапию при уровне ТГ >2,3 ммоль/л у пациентов высокого риска [16, 17]. Ввиду этого, мы считаем целесообразным инициировать медикаментозное лечение пациентов при уровне >2,3 ммоль/л с целевым уровнем достижения ТГ <1,7 ммоль/л. Уровень ТГ в диапазоне 1,7-2,3 ммоль/л требует немедикаментозной коррекции.

Среди первичных причин повышения ТГ следует упомянуть наследственные механизмы (гиперпро-

дукция липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), дефект гидролиза ТГ, дефект клиренса ремнантов ТГ в печени). При этом ведущим клиническим проявлением семейной ГТГ является острый панкреатит [18].

Современный практикующий врач должен иметь представление о том, что вторичная ГТГ **встречается значительно чаще первичной** и может быть обусловлена, в первую очередь, инсулинорезистентностью и связанными с ней состояниями: сахарным диабетом (СД) 2 типа, метаболическим синдромом и ожирением. В данном случае характерным проявлением дислипидемии является, наравне с высоким уровнем ЛНП, высокий уровень ТГ и ЛОНП, а также низкий уровень ЛВП. Такое состояние принято называть **смешанной или комбинированной дислипидемией** [14]. Смешанная дислипидемия является чрезвычайно распространенным состоянием, и её значимость обычно недооценена практикующими врачами. По данным исследования NHANES такая ситуация отмечается у 62% кардиологических больных [19]. Среди 22 063 пациентов, получающих монотерапию статинами в Европе и Канаде, повышенный уровень ТГ и сниженный уровень ХС-ЛВП наблюдался у 38,8% и 26%, соответственно [20]. Другими причинами для повышения уровня ТГ могут быть хронические заболевания почек, гипотиреоз, избыточное употребление алкоголя, системная красная волчанка, применение препаратов для лечения ВИЧ и кортикостероидов [21].

Преобладающим механизмом, лежащим в основе атеросклеротического процесса при ГТГ, является перепроизводство в печени частиц ЛОНП. Отмечено, что при атерогенной смешанной дислипидемии происходит перенос ТГ из ЛОНП в ЛНП и одновременно с этим перенос эфиров ХС из ЛНП в ЛОНП. Появляется **дополнительный путь атерогенеза**: ЛОНП, потерявшие часть ТГ в обмен на ХС, становятся более мелкими, что значительно повышает их атерогенность (способность проникать в стенку сосуда) [22].

Кроме того, у пациентов с атерогенной смешанной дислипидемией повышено содержание малых плотных липопротеинов низкой плотности (млЛНП), которые еще легче проникают в сосудистую стенку из-за малых размеров, более подвержены перекисному окислению, чаще задерживаются в сосудистой стенке, способствуют развитию дисфункции эндотелия, за счет увеличения синтеза тромбксана повышают активность тромбоцитов, не связываются с рецепторами печени и, следовательно, медленнее выводятся из кровотока, приводя к ускорению атерогенеза [22, 23].

В связи с этим, у пациентов с ожирением и СД 2 типа значительно большую информацию для оценки сердечно-сосудистого риска несёт не-ЛВП холестерин, рассчитываемый по формуле: не-ЛВП ХС =

Таблица 1

Сравнение эффективности фенофибрата, статинов и эзетимиба [адаптировано из 15, 30, 31, 33-35]

Механизм действия	Фенофибрат	Статины	Эзетимиб
	активирует работу клеточных PPAR α рецепторов, которые нормализуют метаболизм липидов	ингибируют фермент ГМГ-КоА-редуктазу, который участвует в синтезе холестерина	селективно ингибирует абсорбцию холестерина и некоторых растительных стероидов в кишечнике
Снижение концентрации ХС ЛНП [15]	5-20%	18-55%	15-30%
Снижение уровня триглицеридов [15]	20-50%	7-30%	не изменяет
Увеличение уровня ЛВП [15]	10-20%	5-15%	3-5%
Увеличение размеров частиц ЛНП [28, 29]	50%	нет	нет

ОХС — ЛВП [24]. По данным некоторых исследований, показатель не-ЛВП ХС имеет более высокий уровень прогностической значимости по сравнению с ЛНП у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [25]. Международные рекомендации предлагают рассматривать не-ЛВП ХС в качестве вторичной цели после достижения ЦУ ЛНП [15, 26].

Достаточно долгое время, несмотря на наличие большого количества эпидемиологических данных о вкладе высокого уровня ТГ в атеросклеротический процесс, не существовало убедительных доказательств, что при уменьшении ТГ происходит снижение частоты сердечно-сосудистых событий. Точку в вопросе о роли ТГ в атерогенезе поставили исследования ACCORD-LIPID (субанализ данных пациентов с повышенным уровнем ТГ) и исследование REDUCE-IT, результаты которых будут рассмотрены ниже [27, 28].

Подходы к терапии ГТГ и атерогенной смешанной дислипидемии

ЛНП являются наиболее атерогенными частицами плазмы, вследствие чего лечение пациента с дислипидемией должно начинаться с препаратов, направленных на снижение именно этого показателя — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Препаратами второго ряда, предназначенными для достижения целевых значений ЛНП, являются ингибитор абсорбции холестерина (эзетимиб) и ингибитор PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб).

При выявлении повышенного уровня ТГ >5,6 ммоль/л, рекомендовано начать терапию фенофибратом. При уровне ТГ 2,3-5,6 ммоль/л к терапии статинами следует подключить линию препаратов, направленных на снижение ТГ: фибраты (производные фиброевой кислоты) и этиловые эфиры омега-3 ПНЖК.

Механизм действия фибратов заключается в активации альфа рецепторов, активируемых активатором пероксисом (PPAR α). Данные рецепторы расположены в печени, мышцах, жировой ткани, сердце, почках, макрофагах и тромбоцитах. Основная роль PPAR α рецепторов заключается в регуляции метабо-

лизма липидов и липопротеинов, воспаления, функции эндотелия. Активированные PPAR α рецепторы связываются со специфическими участками ДНК, стимулируя или угнетая основные гены, кодирующие метаболические процессы. При этом необходимо отметить, что из класса фибратов только фенофибрат может использоваться в комбинации со статинами [17, 29].

Фенофибрат увеличивает синтез АпоА1, АпоА2, активность липопротеинлипаз и, снижает синтез АпоС III, АпоВ100 и концентрацию мЛНП. Соответственно, это ведёт к увеличению уровня ХС ЛВП на 10-30%, ускорению превращения хиломикрон в их ремнанты, снижению уровня ХС ЛНП на 25%, мЛНП на 50%, уменьшению синтеза ТГ и ЛОНП. Уровень ТГ может снижаться в среднем до 50% [30-32].

В таблице 1 приводятся механизмы действия и сравнительная эффективность фенофибрата, статинов и эзетимиба по влиянию на липидный профиль [15, 30, 33-35].

Помимо влияния на обмен липидов, фенофибрат снижает уровень мочевой кислоты в среднем на 25%, фибриногена на 21%, С-реактивного белка на 34% [30-32].

Важными являются клинические исследования, доказывающие влияние терапии фенофибратом на суррогатные и твёрдые конечные точки. Одно из первых исследований этой категории — исследование DAIS, по результатам которого было доказано положительное влияние терапии микронизированным фенофибратом в дозе 200 мг/сут. на размер атеросклеротической бляшки [36]. Результаты исследований ACCORD и FIELD оказались ещё более значимыми [27, 37].

Первым крупнейшим исследованием у больных с СД 2 типа было исследование FIELD [37, 38]. Целью этого рандомизированного клинического исследования было оценить влияние приёма фенофибрата на смертность от ССЗ у больных СД 2 типа (n=9 795). Критериями включения были: наличие в анамнезе СД 2 типа, возраст 50-75 лет, уровень общего холестерина (ОХС) от 3,0 до 6,5 ммоль/л, соотношение уровней ОХС/ХС ЛВП ≥ 4 или уровень ТГ от 1,0

Стратегия ведения пациентов со смешанной дислипидемией



Рис. 1. Стратегия ведения пациентов со смешанной дислипидемией.

до 5,0 ммоль/л. Первичная конечная точка — инфаркт миокарда (ИМ) или смерть от ССО. Пациенты были рандомизированы в группы терапии фенофибратом 200 мг или плацебо, длительность наблюдения составила в среднем 5 лет. В группе фенофибрата по сравнению с плацебо количество случаев ИМ и сердечно-сосудистой смерти было снижено на 11%, хотя различие было статистически недостоверно (P=0,16). Однако, в группе фенофибрата частота развития нефатального ИМ достоверно снизилась на 24% (p=0,01), количество случаев реваскуляризации на 21% (p=0,035), также были значимо меньше случаи ССО (p=0,003). При этом частота случаев общей смертности, некоронарной смертности и инсультов значимо не менялась. Следует отметить, что исследуемым пациентам разрешалось применять статины, и к концу исследования наблюдалась диспропорция в количестве пациентов, которые их получили (17% в группе плацебо и 8% в группе фенофибрата, p<0,0001). По мнению авторов, данный факт мог “размыть” результат в основной группе исследования [37, 38].

В последующее исследование ACCORD Lipid были включены 5518 больных с СД 2 типа. В отличие от предыдущего исследования, в этой программе все пациенты принимали симвастатин в дозе 20-40 мг/сут. и были рандомизированы в группу терапии

фенофибратом 160 мг/сут. или плацебо. Длительность наблюдения составила в среднем 4,7 лет. Первичная конечная точка — первое ССО (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть). Вторичная конечная точка — разница в исходах на фоне различных схем терапии, общая смертность, микрососудистые осложнения, качество жизни, соотношение “эффективность-стоимость”. Первичной конечной точки достигли: 2,4% пациентов/год в группе плацебо и 2,2% пациентов/год в группе фенофибрата (отношение рисков (ОР) 0,92 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,79-1,08), p=0,32). Сердечно-сосудистая смертность составила 0,72% в год в группе фенофибрата и 0,83% в год в группе плацебо (p=0,26). Общая смертность 1,47% в год в группе фенофибрата и 1,61% в год в группе плацебо (p=0,33) [27]. Основным результатом исследования было то, что терапия фенофибратом привела снижению макрососудистых событий (риска ССЗ) в группе пациентов с атерогенной смешанной дислипидемией (ТГ ≥2,3 ммоль/л и ХС ЛВП ≤0,9 ммоль/л) на 31%. При этом комбинированная терапия фенофибратом с симвастатином хорошо переносилась. Следовательно, в исследовании ACCORD сердечно-сосудистый риск оставался повышенным, несмотря на терапию статинами, и был связан с ГТГ и сниженным уровнем ХС ЛВП. Результаты ACCORD Lipid

Схема терапии гипертриглицеридемии

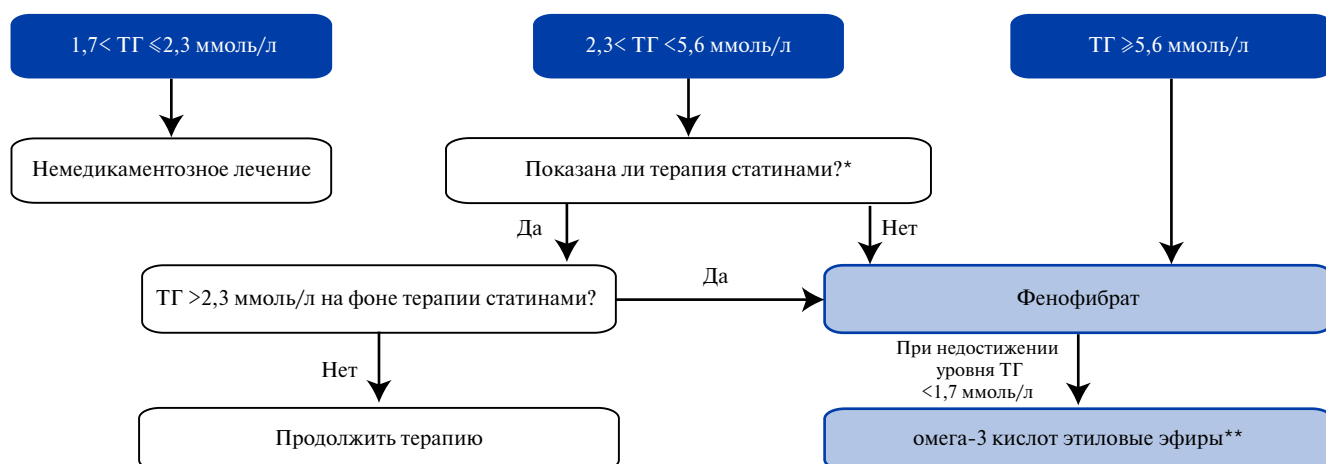


Рис. 2. Схема терапии гипертриглицеридемии [адаптировано из 36-39].

Примечание: * — с учетом клинического фенотипа пациента (наличие ГХС), ** — омега-3 полиненасыщенных жирных кислот этиловые эфиры 90 в дозе 2-4 г/сут. При тяжёлой гипертриглицеридемии рассмотреть вопрос использования плазмафереза.

Рекомендации Совета экспертов по лекарственной терапии ГТГ

При уровне ТГ 1,7-2,3 ммоль/л следует проводить немедикаментозную терапию. При отсутствии эффекта рассмотреть возможность назначения омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в дозе 2-4 г/сут.
Лекарственную терапию начинать у пациентов с уровнем триглицеридов >2,3 ммоль/л
Статины являются препаратами первой линии терапии для снижения риска ССЗ у пациентов высокого риска с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией
У пациентов высокого, очень высокого и экстремального риска с уровнем триглицеридов >2,3 ммоль/л, несмотря на лечение статинами, к терапии следует добавить фенофибрат
При уровне ТГ >5,6 ммоль/л первоочередной задачей является предупреждение развития панкреатита с помощью фенофибрата
В случае непереносимости фенофибрата или при недостижении целевого уровня ТГ <1,7 ммоль/л целесообразно использовать омега-3 кислот этиловые эфиры 90 в дозе 2-4 г/сут.

поддержали современные рекомендации по лечению липидных нарушений: дополнительно назначать препараты из группы фибратов пациенту, принимающему монотерапию статинами, при уровне ТГ >2,3 ммоль/л.

В рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена ESC/EAS 2016г и Национального общества по изучению атеросклероза 2017г приводятся следующие немедикаментозные методы снижения ТГ: снизить избыточную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) 20-25 кг/м², окружность талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины)), уменьшить потребление алкоголя (пациентам с ГТГ следует пол-

Таблица 2

ностью воздержаться от приема алкоголя), увеличить регулярную физическую активность (физические упражнения минимум 30 мин каждый день), снизить потребление углеводов, соли (до 5 г/день), увеличить потребление омега3-ПНЖК, снизить потребление моно- и дисахаридов, трансжиров (<1% от общего потребления) и насыщенных жиров (<10% от общего потребления), заменить насыщенные жиры моно- и полиненасыщенными [16, 17]. Стратегия ведения пациентов со смешанной дислипидемией представлена ниже (рис. 1)

На основании выработанной совместной позиции, Совет экспертов предлагает уточнить медикаментозные методы снижения уровня ТГ, представленные в рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена ESC/EAS 2016г и НОА 2017г, а именно: возможность назначения омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в дозе 2-4 г/сут. при отсутствии эффекта немедикаментозной терапии при уровне ТГ 1,7-2,3 ммоль/л, а также при непереносимости фенофибрата или при недостижении целевого уровня ТГ <1,7 ммоль/л, целесообразность добавления фенофибрата к терапии статинами у пациентов высокого, очень высокого и экстремального риска, уточнить, определить фенофибрат как препарат первой линии при уровне ТГ >5,6 ммоль/л (табл. 2).

Препаратами 2-ой линии для снижения уровня ТГ являются омега-3 кислот этиловые эфиры 90 (Омакор). Недавно завершилось исследование REDUCE-IT с участием 8 тыс. пациентов, доказавшее влияние омега-3 ПНЖК на твёрдые конечные точки [31]. Критериями включения были: установленные в анамнезе ССЗ (~70% пациентов) или СД 2 типа + >1 ФР, уровень ТГ >=2,3 ммоль/л и <5,6 ммоль/л, достигнутый

целевой уровень ЛНП $>1,03$ ммоль/л и $\leq 2,6$ ммоль/л. Первичной конечной точкой являлось время от рандомизации до первого события: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ишемический инсульт, реваскуляризация, нестабильная стенокардия. Было продемонстрировано снижение относительного риска развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 25% ($p < 0,001$), в группе пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК (эйкозапентаеновая кислота 4 г/сут.) в сравнении с плацебо.

Таким образом, схему лечения ГТГ можно представить следующим образом (см. рис. 2).

Комбинированная терапия смешанной дислипидемии статинами и фенофибратом давно вошла в клиническую практику и рекомендована международными и российскими ассоциациями [16, 17]. В клинических исследованиях эффективность фенофибрата оценивалась в комбинации с симвастатином [27], розувастатином [40, 41], аторвастатином [40] и правастатином [42, 43]. Использование комбинации фенофибрата и статинов позволило в 5 раз чаще достигать ЦУ ХС ЛНП, ХС не-ЛВП и ТГ по сравнению с монотерапией статинами в средних дозах [44].

Ввиду целесообразности использования комбинированной терапии, особого внимания заслуживают данные по безопасности совместного применения статинов и фенофибрата. Фенофибрат является единственным препаратом данной группы, который можно комбинировать со статинами. Фенофибрат, в отличие от статинов, метаболизируется под действием уридинглюкуронилтрансферазы (UGT), без участия цитохромов и пути их метаболизма не пересекаются. Ввиду этого, совместное использование фенофибрата с различными статинами не приводит к повышению их плазменной концентрации и площади под кривой концентрация-время (Cmax и AUC) [29]. Известно, что комбинированная терапия не приводит к риску возникновения миозита или рабдомиолиза в сравнении с монотерапией статинами [27, 29]. В исследовании ACCORD-Lipid использование комбинации симвастатина и фенофибрата в течение 4,7 лет не проводило к увеличению риска миозита или рабдомиолиза по сравнению с симвастатином [27]. По данным службы фармаконадзора FDA, частота развития рабдомиолиза при применении комбинации статин-фибрат составляет 0,58 на 1 млн пациентов. В клинических исследованиях у 3-4% пациентов возможно повышение уровня печеночных ферментов выше трех норм [29].

Следует отметить, что комбинированная терапия фенофибратом и различными статинами (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) используется в течение достаточно длительного периода времени, и соотношение "риск-польза" применения этой комбинации безусловно является позитивным для пациентов с ГТГ [14, 29].

Заключение

При уровне ТГ выше 2,3 ммоль/л к лечению следует добавить фенофибрат или омега-3 кислот этиловые эфиры 90. ГТГ наиболее часто встречается у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью, СД 2 типа, метаболическим синдромом, хронической болезнью почек, а также у лиц, злоупотребляющих алкоголем. ГТГ существенно дополняет механизмы, влияющие на атерогенез, которые не могут быть в полной мере устранены с помощью статинов и эзетимиба. Совету экспертов представляется целесообразным повышение осведомленности практикующих врачей о роли ГТГ в патогенезе атеросклероза, важности оценки уровня ТГ у пациентов с высоким, очень высоким и экстремальным сердечно-сосудистым риском в рутинной практике врачей первичного звена (врачи общей практики, кардиологи, терапевты, эндокринологи) и о возможных вариантах терапии. Последние данные об уровне ТГ в качестве независимого фактора риска ССЗ наряду с ЛНП и ОХ могут способствовать дальнейшему изучению методов коррекции ГТГ. Фенофибрат является основным препаратом в стратегии снижения уровня ТГ в дополнение к терапии статинами у пациентов с уровнем ТГ $>2,3$ ммоль/л. Препаратами 2-ой линии для снижения уровня ТГ являются омега-3 кислот этиловые эфиры 90 в дозе 2-4 г.

Заключение. Стратегия ведения пациентов с ГТГ

- У пациентов с высоким, очень высоким и экстремальным риском развития ССЗ атеросклеротического генеза и их осложнений требуется измерить уровень ТГ натощак;

- Необходимо рассмотреть возможные причины ГТГ и оценить общий сердечно-сосудистый риск;

- Достичь целевых значений уровня ЛНП в соответствии с категорией риска; для снижения ЛНП предназначены статины, эзетимиб и ингибиторы PCSK9;

- Достичь целевого уровня ТГ $<1,7$ ммоль/л; уменьшение уровня ТГ является важной составляющей снижения сердечно-сосудистого риска;

- При уровне ТГ 1,7-2,3 ммоль/л следует проводить немедикаментозную терапию;

- При уровне ТГ $>2,3$ ммоль/л необходимо назначить фенофибрат для их коррекции;

- При уровне ТГ $\geq 5,6$ ммоль/л фенофибрат является препаратом выбора для предупреждения развития панкреатита;

- В случае непереносимости фенофибрата или недостижении целевого уровня ТГ $<1,7$ ммоль/л целесообразно использовать омега-3 кислот этиловые эфиры 90 в дозе 2-4 г/сут.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- WHO newsletter. Cardiovascular diseases [cited by Apr 20, 2019]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16. doi:10.1056/NEJMoa070829.
- Chung SC, Hlatky MA, Faxon D, et al. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(8):810-9. doi:10.1016/j.jacc.2011.05.020.
- Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15. doi:10.1056/NEJMoa0805796.
- Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1161-70. doi:10.1016/S0735-1097(03)00951-3.
- Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9437):849-57. doi:10.1016/S0140-6736(04)16980-8.
- Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2831-40. doi:10.1093/eurheartj/ehs289.
- Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euroheart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*. 2006;332(7536):262-7. doi:10.1136/bmj.38695.605440.AE.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197-206. doi:10.1001/jama.297.11.1197.
- Taylor J. SWEDEHEART: Sweden's new online cardiac registry, the first of its kind. *Eur Heart J*. 2009;30:2165-73.
- 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.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10. doi:10.1056/NEJMoa064278.
- Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol*. 2010;106(6):757-63. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.002.
- Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl*. 2015;19:1-12. doi:10.1016/S1567-5688(15)30001-5.
- Grundey SM, Becker D, Clark LT, et al. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. September 2002. NIH Publication No. 02-5215.
- Yezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis, Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2017;3:5-22 (In Russ.). Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М. и др. Диагностика и коррекция нарушений метаболизма липидов для профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2013;2(8):655-66. doi:10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
- 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. doi:10.1016/j.ahj.2008.03.005.
- Gitt AK, Drexel H, Feely J, et al. DYSIS Investigators. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(2):221-30. doi:10.1177/1741826711400545.
- Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ*. 2007;176(8):1113-20. doi:10.1503/cmaj.060963
- Aguiar C. Atherogenic dyslipidaemia: the importance of its management in high risk patients. *Clin Invest Arterioscl*. 2017;29(Supl 2):2-8.
- Reaven GM, Chen YDL, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and hypertriglyceridemia in an individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993;92:141.
- Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. 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. doi:10.1016/S0140-6736(10) 60545-4.
- Ridker P.M., Rifai N., Cook N.R., et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005;294(3):326-33. doi:10.1001/jama.294.3.326.
- International Atherosclerosis Society. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidaemia. *J Clin Lipidol*. 2014;8(1):29-60.
- The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74. doi:10.1056/NEJMoa1001282.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
- 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.
- Fruchart JC, Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs Today (Barc)*. 2006;42(1):39-64. doi:10.1358/dot.2006.42.1.963528.
- 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.
- Feher MD, Caslake M, Foxton J, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15:395. doi:10.1002/(SICI)1520-7560(199911/12)15:6<395::AID-DMRR65>3.0.CO;2-N.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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;376:1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
- Mark L, Dani G, Fazekas O, et al. Effects of ezetimibe on lipids and lipoproteins in patients with hypercholesterolemia and different apolipoprotein E genotypes. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(7):1541-8. doi:10.1185/030079907X199817.
- DAIS investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357:905-10. doi:10.1016/S0140-6736(00)04209-4.
- The 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.
- Wierzbicki AS. FIELD of dreams, fields of tears: a perspective on the fibrate trials. *Int J Clin Pract*. 2006;60(4):442-9. doi:10.1111/j.1368-5031.2006.00882.x.
- AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113:2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174516.
- Ballantyne CM, Jones PH, Kelly MT, et al. Long-term efficacy of adding fenofibric acid to moderate-dose statin therapy in patients with persistent elevated triglycerides. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25:59-67. doi:10.1007/s10557-011-6280-1.
- Roth EM, McKenney JM, Kelly MT, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and fenofibric acid combination therapy versus simvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(3):175-86. doi:10.2165/11533430-000000000-00000.
- Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. *Am J Cardiol*. 2010;106:787-92. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.005.
- Farnier M, Steinmetz A, Retterstol K, et al. Fixed-dose combination fenofibrate/ pravastatin 160/40 mg versus simvastatin 20 mg monotherapy in adults with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia uncontrolled with simvastatin 20 mg: a double-blind, randomized comparative study. *Clin Ther*. 2011;33(1):1-12. doi:10.1016/j.clinthera.2011.02.006.
- Jones PH, Cusi K, Davidson MH, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid co-administered with low- or moderate-dose statin in patients with mixed dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(2):73-84. doi:10.2165/10061630-000000000-00000.