

Предпосылки и преимущества комбинированной терапии розувастатином и фенофибратом

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0003

© В. С. Гуревич¹, М. В. Ежов², И. В. Сергиенко², А. С. Алиева³, У. В. Чубыкина², Ю. А. Прус², А. Г. Обрезан¹, Г. П. Арутюнов⁴

¹ ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный университет», Санкт-Петербург

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Гуревич Виктор Савельевич, Ежов Марат Владиславович, Сергиенко Игорь Владимирович, Алиева Асият Сайгидовна, Чубыкина Ульяна Валериевна, Прус Юлия Андреевна, Обрезан Андрей Григорьевич, Арутюнов Григорий Павлович. Предпосылки и преимущества комбинированной терапии розувастатином и фенофибратом. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;3(44):26–37. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0003

Абстракт

Показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в мире по-прежнему чрезвычайно высоки. Дислипидемии играют центральную роль среди факторов риска, вовлеченных в патогенез атеросклероза, и заслуживают таргетного лечения. В статье обсуждается комбинированная гиполипидемическая терапия, направленная на снижение апоВ-содержащих липопротеидов.

Ключевые слова: розувастатин, фенофибрат, сердечно-сосудистые заболевания, гиперлипидемии, гипертриглицеридемия.

Prerequisites and advantages of combined therapy with rosuvastatin and fenofibrate

V. S. Gurevich¹, M. V. Ezhov², I. V. Sergienko², A. S. Alieva³, U. V. Chubykina², Yu. A. Prus², A. G. Obrezan¹, G. P. Arutyunov⁴

¹ St Petersburg University, St Petersburg, Russia

² National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The morbidity and mortality rates from cardiovascular diseases worldwide remain extremely high. Dyslipidemias play a central role among the risk factors involved in the pathogenesis of atherosclerosis and deserve targeted treatment. The guideline discusses combination lipid-lowering therapy aimed at reducing apoB-containing lipoproteins.

Key words: rosuvastatin, fenofibrate, cardiovascular disease, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia.



Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), вызванные атеросклерозом, являются основной причиной преждевременной заболеваемости, смертности, инвалидизации во всем мире [1].

Известно, что липидные нарушения способствуют развитию атеросклероза и его клинических последствий, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), ишемический инсульт, заболевание периферических артерий, сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть [2]. Профилактика и лечение дислипидемий представляют собой ключевые вопросы предотвращения развития ССЗ. Следовательно, эффективное лечение различных типов липидных нарушений, включая гипертриглицеридемию, должно быть приоритетом как для практикующих врачей, так и для пациентов, и комбинированная гиполипидемическая терапия должна стать стандартом лечения для этих больных. Недавно опубликованные данные EAS по применению комбинированной гиполипидемической терапии подтверждают вышесказанное [3].

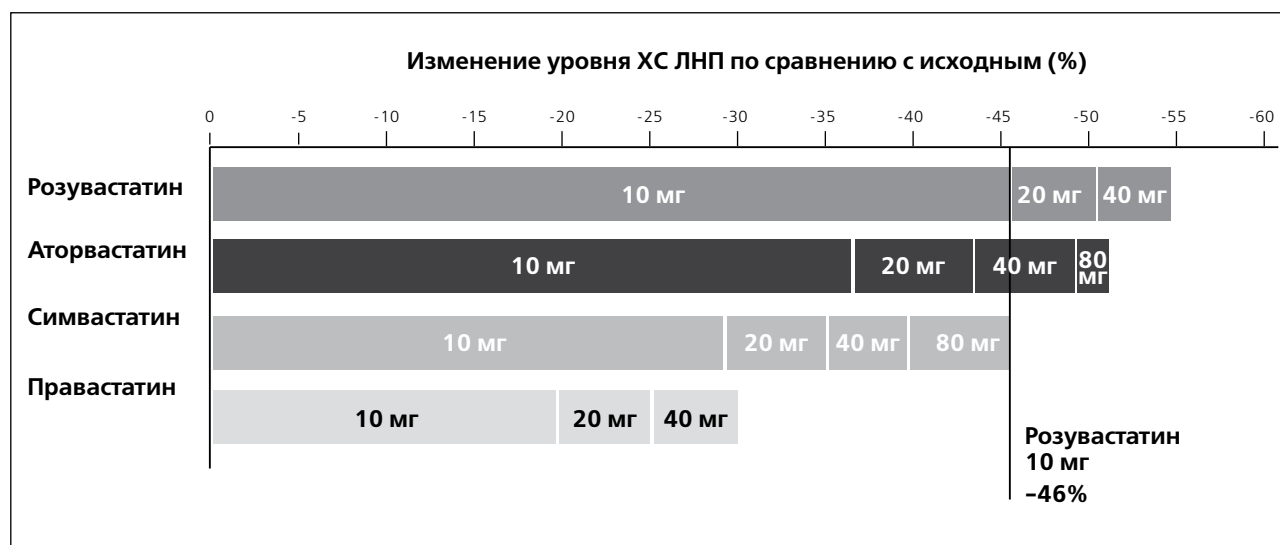
Статины являются самым изученным и безопасным классом гиполипидемических препаратов, о чем свидетельствует 40-летний период их применения у различных групп больных [2, 4]. Механизм действия статинов направлен на эндогенный холестерин (75% от массы общего холестерина), и путем конкурентного ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), печеночного фермента, участвующего в образовании мевалоната на начальном этапе синтеза холестерина, они ограничивают скорость синтеза последнего. К настоящему времени имеется большое разнообразие статинов, различающихся по фармакокинетическим свойствам. К ним относят ловастатин (1987), симвастатин (1988), правастатин (1991), флувастатин (1994), аторвастатин (1997), розувастатин (2003) и питавастатин (2003).

Розувастатин является синтетическим препаратом и относится к IV поколению статинов. В отличие от других статинов, он имеет полярную метансульфонамидную группу, которая образует уникальное взаимодействие с ГМГ-КоА-редуктазой, образуя наибольшее количество связывающих доменов с ферментом [5]. Кроме того, метансульфонамидная группа придает розувастатину гидрофильные свойства, в отличие от лова-, симва-, флува- и аторвастатина, что обуславливает относительную гепатоселективность розувастатина [6, 7]. Конечный период полувыведения розувастатина составляет около 19 ч, что является самым продолжительным среди всех доступных статинов, и элиминация происходит главным образом печенью [8]. Абсолютная биодоступность розувастатина варьирует в пределах 20%, что ниже, чем у питавастатина (60%), но сопоставима с таковыми у аторвастатина, флувастатина, правастатина и выше, чем у ловастатина и симвастатина (< 5%) [9, 10]. Кроме того, отсутствует клинически значимое влияние

возраста, пола, времени приема препарата или пищи на фармакокинетические свойства препарата [11, 12]. В отличие от большинства других доступных статинов, розувастатин метаболизируется в минимальной степени CYP2C9, при этом метаболизм CYP3A4 практически отсутствует, что позволяет предположить, что препарат представляет небольшой риск клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с другими соединениями, метаболизируемыми этой системой [13].

Розувастатин в настоящее время является одним из самых изученных статинов. Международная программа клинических исследований GALAXY, включившая 17 исследований, изучила влияние статинов на атерогенный липидный профиль и воспалительные маркеры, течение атеросклеротического процесса и оценила их влияние на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [14]. Большое количество исследований из программы GALAXY, таких как STELLAR, COMETS, LUNAR, POLARIS, PULSAR, показали превосходство розувастатина в сравнении с другими статинами в снижении уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Так, в исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), в которое были включены пациенты с гиперхолестеринемией, в том числе пациенты с ИБС, инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, цереброваскулярными заболеваниями, транзиторной ишемической атакой, заболеваниями периферических сосудов, сахарным диабетом, была продемонстрирована большая гиполипидемическая эффективность всех доз розувастатина в сравнении с аторвастатином, симвастатином, правастатином [15]. В исследование были включены 2431 человек с гиперхолестеринемией (ХС ЛНП ≥ 160 и < 250 мг/дл; триглицериды < 400 мг/дл), которые были рандомизированы в группу лечения розува-, аторва- и симвастатином в дозах 10–80 мг или правастатином 10–40 мг. После 6-недельного периода наблюдения розувастатин в дозе 10–80 мг снижал уровень ХС ЛНП в среднем на 8,2% больше, чем аторвастатин в дозе 10–80 мг, на 26% больше, чем правастатин в дозе 10–40 мг, и на 12–18% больше, чем симвастатин в дозе 10–80 мг ($p < 0,001$) (рис. 1). Также розувастатин в дозе 10 мг приводил к снижению уровня триглицеридов (ТГ) на 20% и повышению концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) на 8%. В среднем на терапии розувастатином в режиме высокой интенсивности снижение уровня ХС ЛНП составило 52–63% [15].

В ряде исследований, таких как MERCURY I, DISCOVERY, ECLIPSE, ORBITAL, оценена эффективность розувастатина в частоте достижения целевых уровней ХС ЛНП. Наиболее крупным исследованием является DISCOVERY (Direct Statin Comparison of LDL-C Values: an Evaluation of Rosuvastatin therapy), которое представляет собой метаанализ пяти исследований, направленных на сравнение

Рисунок 1. Данные исследования STELLAR. Розувастатин и другие статины: эффективность дозы 10 мг [15]

эффективности розувастатина 10 мг по сравнению с начальными дозами аторва- и симвастатина (и в некоторых странах правастатина) в достижении целевых уровней ХС ЛНП в звене первичной медицинской помощи [17]. В метаанализ включены 6743 пациента с гиперхолестеринемией из разных стран, культурных сред и различной национальности. На момент проведения исследования в 2003 году большинство пациентов, получавших розувастатин в дозе 10 мг, достигли целевых уровней ХС ЛНП в сравнении с пациентами, получавшими аторвастатин 10 мг или симвастатин 20 мг ($p < 0,001$ для всех) [15]. Таким образом, розувастатин был более эффективен, чем статины сравнения, не только в снижении уровней ХС ЛНП, но и в достижении целевого уровня липидов при рекомендованных начальных дозах. Кроме того, в приведенных исследованиях, наряду с другими статинами, розувастатин имел схожий профиль безопасности.

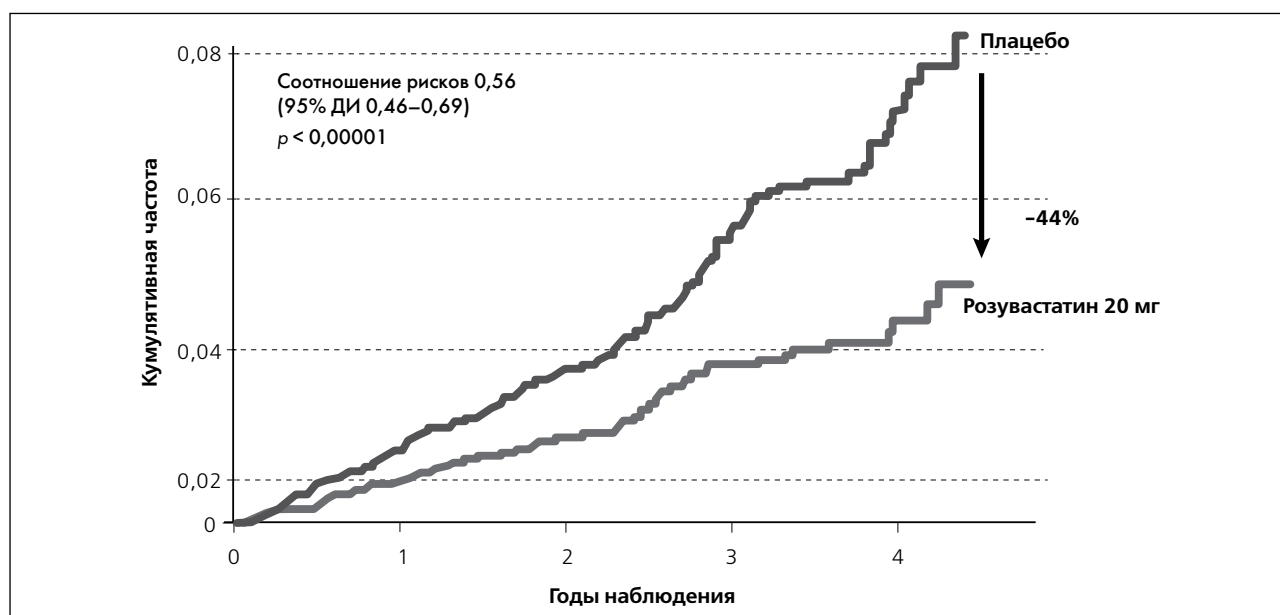
Эффективность терапии розувастатином в первичной профилактике ССЗ изучена в исследовании JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). JUPITER – это рандомизированное клиническое исследование, в котором сравниваются эффекты розувастатина 20 мг ($n = 8901$) и плацебо ($n = 8901$) у практически здоровых людей с уровнем ХС ЛНП менее 3,4 ммоль/л (медиана 2,8 ммоль/л), но с умеренно повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) (≥ 2 мг/л; медиана 4,25 мг/л). Терапия розувастатином приводила к снижению уровня ХС ЛНП на 50% и СРБ на 37% [17]. Исследование прекращено досрочно со средним периодом наблюдения 1,9 года ввиду очевидной эффективности розувастатина. По сравнению с плацебо розувастатин ассоциировался со снижением относительного риска комбинированной первичной конечной

точки на 44% (рис. 2), ИМ – на 54%, инсульта – на 48%, процедур реваскуляризации артерий или госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии – на 47%, серьезных сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт и смерть) – 47%, смерти от любой причины – 20%. Таким образом, терапия розувастатином снижала частоту сердечно-сосудистых событий, включая общую смертность, у практически здоровых людей без гиперлипидемии, но с повышенным уровнем СРБ [17].

Эффективность статинов во вторичной профилактике ССЗ оценена в метаанализе, включившем 42 исследования ($n = 82\,601$). В анализе изучены исследования с применением лова-, аторва-, флува-, симва-, питава-, права- или розувастатина. Первичной конечной точке соответствовало развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО), вторичной – смерть от всех причин. Во вторичной профилактике ССЗ смертность от любой причины была снижена на 12% на терапии статинами по сравнению с группой контроля без гиполипидемической терапии (относительный риск (ОР) 0,88; ДИ 0,81–0,96). Косвенное сравнение с сетевым метаанализом показало, что розувастатин был эффективнее аторвастатина во вторичной профилактике основных ССО (ОР 0,60; ДИ 0,40–0,92) [18].

Помимо превосходства розувастатина в эффективности снижения уровней ХС ЛНП, в ряде исследований отмечено его положительное влияние на атеросклероз сонных артерий. В исследовании METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) изучено влияние розувастатина в дозе 40 мг на течение атеросклероза в сонных артериях с периодом наблюдения 2 года [19]. В исследование включены 984 пациента без ИБС, с умеренно повышенным уровнем ХС ЛНП и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий 1,2–3,5 мм. Терапия розувастатином привела

Рисунок 2. Исследование JUPITER. Относительный риск комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инсульт и ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или реваскуляризации артерий) [17]



к уменьшению максимальной толщины комплекса интима-медиа на 0,0014 мм/год, а в группе плацебо – увеличению на 0,0131 мм/год ($p < 0,001$). Эти изменения происходили на фоне снижения уровня ХС ЛНП на 48,8%, повышения концентрации ХС ЛВП на 8,0% и аполипопротеина AI – на 6,7%. Полученные данные демонстрировали, что использование розувастатина на стадии формирования атеросклеротической бляшки может способствовать снижению частоты развития ССО в будущем [19]. В исследовании SATURN (Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin), включившем 1039 пациентов с ИБС, оценена эффективность аторва- и розувастатина при прогрессировании коронарного атеросклероза. Всем больным было проведено внутрисосудистое ультразвуковое исследование при включении и на 104-й неделе лечения аторва- или розувастатином 80 мг или розувастатином 40 мг. Максимальные дозы розувастатина и аторва- статинов приводили к значительному регрессу коронарного атеросклероза. Несмотря на более низкий уровень

ХС ЛНП на терапии розувастатином, степень регрессии коронарного атеросклероза в изучаемых группах была схожей (табл. 1) [20].

В настоящее время многочисленные исследования продемонстрировали эффективность применения статинов не только у пациентов с ИБС, но и у больных с острым нарушением мозгового кровообращения и/или транзиторной ишемической атакой (ТИА), а также больных с сахарным диабетом (СД). В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) агрессивная терапия статинами оказалась эффективной в качестве вторичной профилактики инсультов. У пациентов, недавно перенесших инсульт или ТИА, отмечено снижение риска инсультов на 16%, фатальных – на 43% [21]. В ранее описанном исследовании JUPITER изучен риск развития СД у 17 603 мужчин и женщин (средний возраст 66 лет) без предшествующих ССЗ и СД. Пациенты были рандомизированы на прием розувастатина в дозе 20 мг или плацебо. В этом анализе

Таблица 1. Исследование SATURN [20]. Регрессия коронарного атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования

Конечная точка	Аторва- статин 80 мг (n = 519)	Розувастатин 40 мг (n = 520)	p
Объем атеромы, %, исходно	36,0 ± 8,3	36,7 ± 8,2	0,33
Объем атеромы, %, 104 недели	34,9 ± 8,1	35,4 ± 8,2	0,64
Δ объема атеромы, %	–0,99	–1,22	0,17
Регрессия атеромы, % больных	63,2	68,5	0,07
ХС ЛНП, мг/дл	70,2 ± 1,0	62,6 ± 1,0	< 0,001

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

участники были стратифицированы на основании отсутствия или наличия по крайней мере одного из четырех основных факторов риска развития диабета: метаболический синдром, гликемия натощак, индекс массы тела ≥ 30 кг/м², уровень гликированного гемоглобина более 6%. Более 65% ($n = 11\,508$) больных имели один и более факторов риска СД 2-го типа. В течение пятилетнего периода наблюдения у 270 (3,0%) больных развился СД на терапии розувастатином, в то время как в группе плацебо – у 216 (2,4%) пациентов. Фактически у пациентов с факторами риска СД розувастатин в дозе 20 мг в сутки в течение 5 лет был связан со снижением первичной конечной точки на 39% (ИМ, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, артериальная реваскуляризация или смерть от ССЗ), 17% снижением общей смертности против 28% увеличения новых случаев СД. Эти данные показывают, что преимущества от применения розувастатина в первичной

профилактике превышают риск возникновения новых случаев СД [22].

Согласно данным ряда рандомизированных клинических исследований, основными причинами прекращения приема статинов являются появление миалгий, миопатий, слабости, артралгий и боли в спине или конечностях [23]. В мета-анализе, включившем 12 400 пациентов, профиль безопасности розувастатина в дозе 5–40 мг был аналогичен таковому на терапии аторва- и симва-статином 10–80 мг и правастатином 10–40 мг [24]. Что касается бессимптомного повышения уровня печеночных ферментов, оно возникало при применении розувастатина с такой же низкой частотой, как и при применении других статинов [23]. Несмотря на то что розувастатин экскретируется в основном в неизмененном виде и его концентрация в плазме крови не повышается ингибиторами цитохрома, некоторые препараты, указанные в таблице 2, оказывают влияние на его биодоступность [25].

Таблица 2. Лекарственные взаимодействия розувастатина

Препараты, повышающие концентрацию розувастатина в плазме крови
Гемфиброзил
Ингибиторы протеазы: ритонавир, лопинавир
Циклоспорин
Препараты, снижающие концентрацию розувастатина в плазме крови
Антациды
Эритромицин
Препараты, влияющие на совместное применение с розувастатином
Варфарин (приводит к повышению МНО)
Этинилэстрадиол (приводит к повышению концентрации)

Таким образом, розувастатин отличается от других статинов своими уникальными фармакологическими свойствами, высокой степенью липидснижающей активности, клинической эффективностью как в первичной, так и вторичной профилактике ССЗ.

Холестерин и ТГ являются основными липидами крови человека, и поскольку обладают гидрофобными свойствами, в крови и межклеточной среде они транспортируются при помощи белковых комплексов – апобелков и называются липопротеидами. Именно апобелок В-содержащие (апоВ) липопротеиды, включая мелкие липопротеиды, богатые ТГ, и их ремнанты способны проникать через эндотелиальный барьер и задерживаются в стенке артерий, инициируя сложный многокомпонентный процесс атерогенеза, результатом которого является формирование атеросклеротических бляшек [26]. Термин холестерин не-ЛВП отражает общую концентрацию всех апоВ-содержащих атерогенных липопротеидов

крови и рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП, поскольку прямое измерение ХС ЛНП имеет ограничение у данной категории больных (табл. 3). Целевые значения холестерина не-ЛВП составляют менее 2,2 ммоль/л для лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском, менее 2,6 – высоким и менее 3,4 ммоль/л умеренным риском [2, 4].

В последнее время появляется все больше доказательств того, что гипертриглицеридемия является независимым фактором риска ССЗ. Даже при наличии целевых значений ХС ЛНП высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС ЛВП могут быть причинами остаточного риска у данных пациентов [2, 3].

Современные данные свидетельствуют о том, что атерогенный риск, связанный с частицами, богатыми ТГ и их ремнантами, приближается к риску, связанному с ХС ЛНП. Это продемонстрировано в анализе с включением 650 000 пациентов,

Таблица 3. Рекомендации Европейского общества по определению уровня липидов с целью оценки сердечно-сосудистого риска

Рекомендации	Класс доказательности	Уровень доказательности
Определение холестерина не-ЛВП рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП	I	C
Определение апоВ рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением, МС или очень низким уровнем ХС ЛНП. Этот метод может быть альтернативой определению ХС ЛНП в качестве первичного анализа для скрининга, диагностики и терапии, и ему следует отдавать предпочтение перед определением холестерина не-ЛВП у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП	I	C

Примечание: апоВ — апобелок В; МС — метаболический синдром; СД — сахарный диабет; ТГ — триглицериды; холестерин не-ЛВП — холестерин всех апоВ-содержащих атерогенных липопротеидов крови; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

сравнивающим генетические варианты гена липопротеинлипазы, ассоциированные с низким уровнем ТГ, и варианты гена рецептора ЛНП (LDLR), ассоциированные с низким уровнем ХС ЛНП, с риском развития сердечно-сосудистых событий (ССС). Снижение уровня апоВ-содержащих липидов на 10 мг/дл, основанное на снижении уровня ТГ в гене липопротеинлипазы, ассоциировалось со снижением риска СССР с отношением шансов (ОШ) 0,771 (95% ДИ 0,741–0,802), в то время как основанное на снижении уровня ХС ЛНП — с ОШ 0,773 (95% ДИ 0,747–0,801) [3, 27].

По данным Фремингемского исследования, уровень ТГ > 1,7 ммоль/л достоверно связан с более высоким риском развития ССО [28]. В исследовании PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster study) гипертриглицеридемия ассоциировалась с повышенным риском развития ИМ и внезапной сердечной смерти при повышении концентрации триглицеридов с 2,3 ммоль/л до 9,0 ммоль/л [29]. Метаанализ 17 исследований с включением 46 413 мужчин и 10 864 женщин показал, что повышение уровня триглицеридов на 1 ммоль/л увеличивало риск ССЗ на 32% у мужчин и 76% у женщин, независимо от уровней ХС ЛВП [30]. Пятилетнее исследование Helsinki Heart Study продемонстрировало, что при отношении ХС ЛПН/ХС ЛВП > 5 при уровне ТГ > 2,3 ммоль/л риск развития ИБС увеличивается в 3,8 раза [31]. Увеличение частоты случаев ИБС с 4,6% до 11,5% при уровне ТГ > 1,6 ммоль/л наблюдалось и в исследовании The Copenhagen Male study [32].

По данным NCEP-ATP III, нормальные уровни ТГ в плазме натощак составляют < 1,7 ммоль/л (< 150 мг/дл). Уровни ТГ натощак 1,7–2,25 ммоль/л (150–199 мг/дл) считаются умеренно повышенными, в то время как уровни ТГ натощак выше 2,26 или 2,83 ммоль/л (200 или 250 мг/дл) — повышенными, а уровни ТГ натощак выше 5,65 ммоль/л

(500 мг/дл) — высокими [33]. Гипертриглицеридемия может быть первичной и вторичной. Первичная гипертриглицеридемия имеет наследственную предрасположенность (табл. 4), вторичная — ассоциируется с метаболическим синдромом и сахарным диабетом, гипотиреозом, хронической почечной недостаточностью, стеатозом печени, алкоголизмом, миеломной болезнью и лимфомой, системной красной волчанкой, антиретровирусной терапией.

Согласно современным международным рекомендациям, пациентам с гипертриглицеридемией показана терапия статинами, а при недостижении целевых значений ТГ < 2,3 ммоль/л рекомендовано добавить к терапии фенофибрат, при этом целевые уровни ТГ (< 1,5 или < 2,3) и состав терапии определяются уровнем сердечно-сосудистого риска у пациента (табл. 5).

Текущая отечественная позиция по коррекции гипертриглицеридемии в целом соответствует представленной выше, ориентируя практикующих врачей на «стартовый» уровень инициации терапии > 2,3 ммоль/л и, тем не менее, на преимущественно единые целевые уровни < 1,7 ммоль/л, что оправдано обобщенным пониманием коррекции риска у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, а также риска у пациентов с метаболическим синдромом.

Производные фиброевой кислоты, или фибраты, являются основой лечения гипертриглицеридемии. Сложный механизм действия фибратов включает модуляцию активности рецептора- α в печени, активируемого пролифератором пероксисом, со снижением печеночной секреции холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) и усилением липолиза ТГ плазмы [34]. Фенофибрат, единственный препарат данного класса, зарегистрированный в России, снижает уровень ТГ на 50%, ХС ЛНП на 25%, мелких плотных частиц ЛНП — на 50%, повышает превращение

Таблица 4. Классификация дислипидемий (ВОЗ)

Фенотип		Синоним	Повышение уровня липопротеидов плазмы	Повышение уровня липидов плазмы	Атерогенность	Частота (%) в структуре гиперлипидемий
I	a	Наследственная гиперхиломикронемия, дефицит липопротеинлипазы	ХМ	ТГ	Не атерогенный	< 1
	b	Наследственный дефицит апоБелка СII				
	c	Гиперхиломикронемия при циркуляции ингибитора липопротеинлипазы				
II	a	Полигенная, наследственная гиперхолестеринемия	ЛНП	ХС	Высокая	10
	b	Комбинированная гиперлипидемия	ЛНП, ЛОНП	ХС и ТГ	Высокая	40
III		Наследственная дис-бета-липопротеидемия	ЛПП	ТГ и ХС	Высокая	< 1
IV		Наследственная гипертриглицеридемия	ЛОНП	ТГ	Умеренная	45
V		Смешанная гиперлипидемия	ХМ, ЛОНП	ТГ и ХС	Низкая	5

Примечание: ХМ – хиломикроны; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПП – липопротеиды промежуточной плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ТГ – триглицериды.

Таблица 5. Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемии [2]

Рекомендации	Класс доказательности	Уровень доказательности
При уровне ТГ > 2,3 ммоль/л начать терапию статинами	I	B
С целью вторичной профилактики у пациентов, достигших целевого значения ХС ЛНП, но с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л добавить к терапии фенофибрат	IIa	B
У пациентов высокого/очень высокого риска с ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, добавить фенофибрат и при недостаточном эффекте или при непереносимости фенофибрата рекомендовать прием n-ПНЖК 2 г 2 раза в сутки	IIa	B
У пациентов высокого риска, достигших целевого уровня ХС ЛНП и ТГ > 2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат, а при его непереносимости рекомендовать прием n-3-ПНЖК 2 г 2 раза в сутки	IIa	C

Примечания: ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

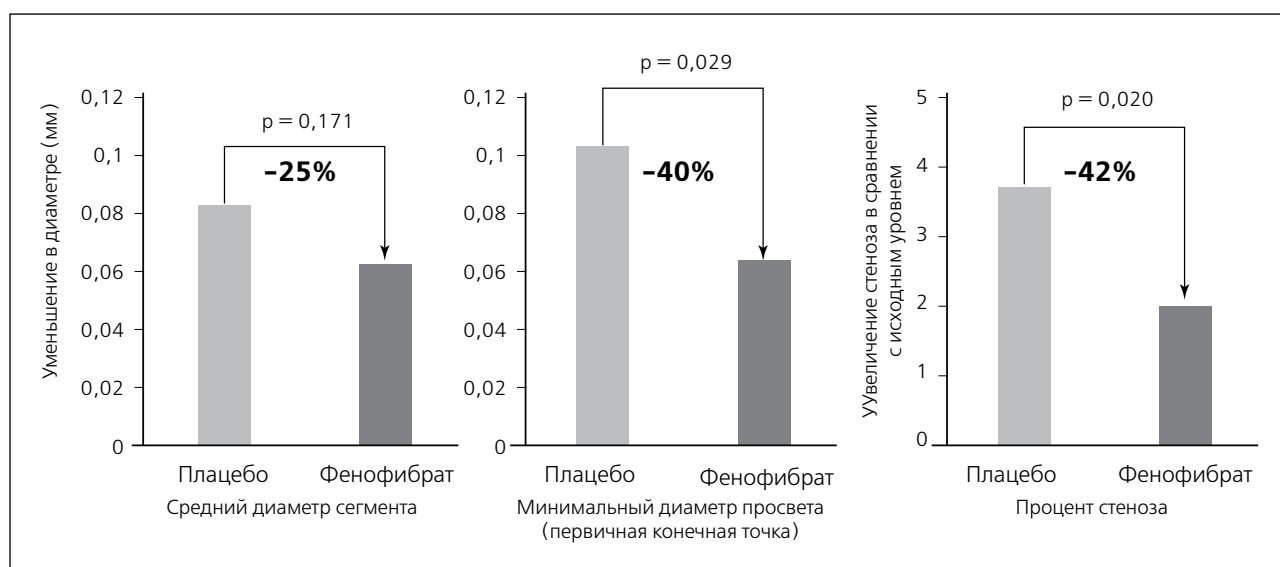
хиломикрон в ремнанты и уровень ХС ЛВП на 10–30% [35]. Иногда фибраты могут повышать концентрацию ХС ЛНП в плазме, что, в свою очередь, требует перехода на другой препарат или назначения комбинированной терапии. Терапия фибратом обычно очень хорошо переносится, очень редко сообщается о том, что она приводит к гепатиту или миозиту. Помимо снижения уровня ТГ, фибраты снижают концентрацию мочевой кислоты в среднем на 25%, фибриногена – на 21%, а СРБ – на 34% [35]. Следует также отметить, что фенофибрат – единственный препарат из данного класса, который может использоваться в комбинации со статинами, учитывая, что его метаболизм происходит под действием уридинглюкуронилтрансферазы без участия цитохромов [36].

В исследовании DAIS изучено влияние фенофибрата на прогрессирование коронарного атеросклероза у 418 пациентов с СД 2 типа и дислипидемией, которые были рандомизированы на прием микро-нанизированного фенофибрата в дозе 200 мг/сут ($n = 207$) или плацебо ($n = 211$). Всем пациентам до начала терапии и в конце исследования была выполнена коронарная ангиография по стандартному протоколу с оценкой минимального диаметра

просвета, среднего диаметра сегмента и среднего процента стеноза по диаметру. По сравнению с плацебо терапия фенофибратом способствовала уменьшению скорости прироста среднего процентного стеноза (среднее 2,11 против 3,65%, $p = 0,020$), значительному замедлению темпа регрессии минимального просвета сосуда (-0,06 против -0,10 мм, $p = 0,029$) и среднего диаметра суженного сегмента (-0,06 против -0,08 мм, $p = 0,171$, рис. 3). Данные изменения происходили на фоне достоверного снижения концентрации общего холестерина, ХС ЛНП, ТГ и увеличения ХС ЛВП ($p < 0,001$ для всех значений) [37].

Эффективность фибратов в снижении риска ССС продемонстрирована и в исследовании FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes study), в которое были включены 9795 пациентов. Пациенты были рандомизированы на прием фенофибрата ($n = 4895$) или плацебо ($n = 4900$), длительность наблюдения в среднем составила 5 лет. На фоне терапии фенофибратом отмечалось снижение частоты развития первичной конечной точки (ИМ или смерть от ССО) на 11% по сравнению с плацебо, однако не было выявлено статистических различий между группами

Рисунок 3. Исследование DAIS. Влияние фенофибрата на коронарный атеросклероз по данным ангиографии



($p = 0,16$). В группе пациентов, получающих фенофибрат, отмечалось снижение частоты развития нефатального ИМ на 24% ($p = 0,01$), реваскуляризации на 21% ($p = 0,035$), частота развития ССО была достоверно ниже ($p = 0,003$). Однако, учитывая, что к концу исследования 17% пациентов в группе плацебо и 8% в группе фенофибрата ($p < 0,0001$) получали статины, возможна недооценка степени позитивности результатов исследования в основной группе [38].

Снижение риска ССЗ на фоне терапии фенофибратом продемонстрировано и в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), включавшем 5518 пациентов с СД 2 типа. В данной программе все пациенты получали терапию симвастатином в дозе 20–40 мг/сут, а также фенофибрат 160 мг/сут или плацебо. Средняя суточная доза симвастатина в течение периода наблюдения составила 22,3 мг в группе фенофибрата и 22,4 мг в группе плацебо. В течение 4 лет

и 7 месяцев наблюдения первичной конечной точки (первое ССО (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть)) достигли 2,4% пациентов в год в группе плацебо и 2,2% пациентов в год в группе фенофибрат (ОР 0,92; 95% ДИ 0,79–1,08), $p = 0,32$). Сердечно-сосудистая смертность составила 0,72% в год в группе фенофибрат и 0,83% в группе плацебо ($p = 0,26$), в то время как общая смертность – 1,47% и 1,61% соответственно ($p = 0,33$). Перечисленные тенденции в коррекции твердых конечных точек сопровождалась на фоне приема фенофибрат значимым снижением макрососудистых событий (на 31%) в группе пациентов с атерогенной смешанной дислипидемией (ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л и ЛВП $\leq 0,9$ ммоль/л). При этом комбинированная терапия симвастатином с фенофибратом хорошо переносилась и не приводила к увеличению риска развития миозита или рабдомиолиза по сравнению с симвастатином [39].

Несмотря на убедительные доказательства пользы гиполипидемической терапии для коррекции сердечно-сосудистого риска, у многих больных снижается приверженность данному виду лечения с течением времени, причем большинство случаев прекращения лечения связано с предпочтениями пациентов, а не с побочными эффектами лекарств. Исследования, оценивающие приверженность к статинотерапии, показали, что показатели приверженности в течение года составляют менее 50% после начала терапии и снижаются до 30% через 2 года [40,41].

Успешная борьба с ССЗ, обусловленными атеросклерозом, в первую очередь подразумевает достижение целевых уровней ХС ЛНП. Однако даже в этом случае остаточный риск остается высоким. Один из подходов к снижению остаточного риска ССЗ – нормализация уровня триглицеридов, для которой комбинированная гиполипидемическая терапия, сочетающая применение статина (розувастатина) и фенофибрат может иметь решающее значение. Как показывает опыт лечения артериальной гипертензии, использование фиксированных комбинаций повышает приверженность к терапии. В области коррекции дислипидемий целесообразно придерживаться аналогичного подхода.

На сегодняшний день существует ряд публикаций об эффективности и безопасности комбинированного лечения статинами и фибратами. Так, в рандомизированном исследовании SAFARI симвастатин 20 мг с фенофибратом 160 мг ($n = 411$) в сравнении с монотерапией симвастатином ($n = 207$) снизили уровень триглицеридов на 43% и 21% и ХС ЛНП на 31% и 26% соответственно, без увеличения частоты каких-либо побочных эффектов [42]. Аналогичные результаты были получены с применением фиксированной комбинации симвастатина и фенофибрат [43]. В другом рандомизированном исследовании у пациентов

с хронической болезнью почек сочетанное применение розувастатина в дозе 5 мг и фенофибрат в сравнении с монотерапией розувастатином способствовало более эффективному снижению уровня триглицеридов и увеличению содержания ХС ЛВП [44]. Фиксированная комбинация розувастатина 10 мг и фенофибрат 145 мг появилась недавно и была так же безопасна и эффективна, как и комбинация розувастатина и фенофибрат у пациентов со смешанной дислипидемией, с дополнительным преимуществом, улучшающим приверженность пациентов, и возможностью принимать препарат независимо от приема пищи [45].

Заключение

Таким образом, накопленная за последние десятилетия доказательная база по положительному влиянию как розувастатина, так и фенофибрат на атерогенные липопротеиды и триглицериды, прогрессию атеросклероза и риск сердечно-сосудистых событий позволяет рекомендовать их сочетанное применение, включая фиксированную комбинацию, у лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с гипертриглицеридемией.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest

All authors declare a lack of potential conflict of interest requiring disclosure in this article.



Список литературы

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cabill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Sola J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Korosbetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Shlwa-Habnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Averna M, Banach M, Bruckert E, Drexel H, Farnier M, Gaita D, Magni P, Mörz W, Masana L, Mello E Silva A, Reiner Z, Ros E, Vrablik M, Zambon A, Zamorano JL, Stock JK, Tokgozoglu LS, Catapano AL. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis*. 2021;325:99–109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33892925.
4. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7–42. Russian. Available at: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>. (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7–42). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
5. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*. 2001;292(5519):1160–4. doi: 10.1126/science.1059344. PMID: 11349148.
6. Chapman MJ, McTaggart F. Optimizing the pharmacology of statins: characteristics of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl*. 2002;2(4):33–6; discussion 36–7. doi: 10.1016/s1567-5688(01)00016-2. PMID: 11976075.
7. Egom EE, Hafeez H. Biochemistry of Statins. *Adv Clin Chem*. 2016;73:127–68. doi: 10.1016/bs.acc.2015.10.005.
8. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther*. 2006;112(1):71–105. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.03.003. PMID: 16714062.
9. Garcia MJ, Reinoso RF, Sánchez Navarro A, Prous JR. Clinical pharmacokinetics of statins. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2003;25(6):457–81. PMID: 12949632.
10. Hu M, Tomlinson B. Evaluation of the pharmacokinetics and drug interactions of the two recently developed statins, rosuvastatin and pitavastatin. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(1):51–65. doi: 10.1517/17425255.2014.851667. PMID: 24156555.
11. Martin PD, Dane AL, Nwose OM, Schneck DW, Warwick MJ. No effect of age or gender on the pharmacokinetics of rosuvastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(10):1116–21. doi: 10.1177/009127002401382722. PMID: 12362926.
12. Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(5):472–7. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01688.x. PMID: 12445025; PMCID: PMC1874466.
13. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl*. 2003;4(1):9–14. doi: 10.1016/s1567-5688(03)00004-7. PMID: 12714032.
14. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007;5(2):177–93. doi: 10.1586/147790725.2.177. PMID: 17338663.
15. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92(2):152–60. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00530-7. PMID: 12860216.
16. Laks T, Keba E, Leiner M, Merilind E, Petersen M, Reinmets S, Völi S, Syyt T, Otter K. Achieving lipid goals with rosuvastatin compared with simvastatin in high risk patients in real clinical practice: a randomized, open-label, parallel-group, multi-center study: the DISCOVERY-Beta study. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(6):1407–16. doi: 10.2147/vbrm.s4151. PMID: 19337553; PMCID: PMC2663459.
17. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373(9670):1175–82. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60447-5. PMID: 19329177.
18. Zhong P, Wu D, Ye X, Wu Y, Li T, Tong S, Liu X. Secondary prevention of major cerebrovascular events with seven different statins: a multi-treatment meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2517–2526. doi: 10.2147/DDDT.S135785. PMID: 28919704; PMCID: PMC5587089.

19. Lind L, Peters SA, den Ruijter HM, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR 3rd, O'Leary DH, Evans GW, Raichlen JS, Bots ML; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on the echolucency of the common carotid intima-media in low-risk individuals: the METEOR trial. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(10):1120-1127.e1. doi: 10.1016/j.echo.2012.07.004. PMID: 22884641.
20. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, Uno K, Borgman M, Wolski K, Nissen SE. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2078-87. doi: 10.1056/NEJMoa1110874. PMID: 22085316.
21. Tramacere I, Boncoraglio GB, Banzi R, Del Giovane C, Kwag KH, Squizzato A, Moja L. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2019;17(1):67. doi: 10.1186/s12916-019-1298-5. PMID: 30914063; PMCID: PMC6436237.
22. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012;380(9841):565-71. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8. PMID: 22883507; PMCID: PMC3774022.
23. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10(1):11-28. doi: 10.2165/13168600-000000000-00000. PMID: 20104931.
24. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, Kastelein JJ, Harris S, Pears J, Hutchinson HG. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol.* 2004;94(7):882-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.049. PMID: 15464670.
25. Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, Barth JH. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol.* 2012;6:17-33. doi: 10.4137/CMC.S4324. PMID: 22442638; PMCID: PMC3303484.
26. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27(5):473-83. doi: 10.1097/MOL.0000000000000330. PMID: 27472409.
27. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, Laufs U, Oliver-Williams C, Wood AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Danesh J, Nicholls SJ, Bhatt DL, Sabatine MS, Catapano AL. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA.* 2019 Jan 29;321(4):364-373. doi: 10.1001/jama.2018.20045. PMID: 30694319; PMCID: PMC6439767.
28. 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. PMID: 1466315.
29. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998 Feb;19 Suppl A:A2-11. PMID: 9519336.
30. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996;3(2):213-9. PMID: 8836866.
31. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987;317(20):1237-45. doi: 10.1056/NEJM198711123172001. PMID: 3313041.
32. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gynelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation.* 1998 Mar 24;97(11):1029-36. doi: 10.1161/01.cir.97.11.1029. Erratum in: *Circulation* 1998 May 19;97(19):1995. PMID: 9531248.
33. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421. PMID: 12485966.
34. Barter PJ, Rye KA. Cardioprotective properties of fibrates: which fibrate, which patients, what mechanism? *Circulation.* 2006;113(12):1553-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.620450. PMID: 16567579.
35. 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. PMID: 17209672.
36. 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. PMID: 18518891.
37. DAIS i. 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. PMID: 11289345.
38. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; 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.
39. 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(17):1563-74. doi: 10.1056/NEJMoa1001282.
40. Hirsh BJ, Smilowitz NR, Rosenson RS, Fuster V, Sperling LS. Utilization of and Adherence to Guideline-Recommended Lipid-Lowering Therapy After Acute Coronary Syndrome: Opportunities for Improvement. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(2):184-92. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.030. PMID: 26160634.



41. Maddox TM, Chan PS, Spertus JA, Tang F, Jones P, Ho PM, Bradley SM, Tsai TT, Bhatt DL, Peterson PN. Variations in coronary artery disease secondary prevention prescriptions among outpatient cardiology practices: insights from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):539–46. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.053. PMID: 24184238; PMCID: PMC3990248.
 42. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol.* 2005;95(4):462–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.10.012.
 43. Foucher C, Aubonnet P, Reichert P, Berli M, Schaeffer A, Calvo Vargas CG, Lochocka A, Belenky D, Koch HF; Cholib study Investigators. New Fixed-Dose Combinations of Fenofibrate/Simvastatin Therapy Significantly Improve the Lipid Profile of High-Risk Patients with Mixed Dyslipidemia Versus Monotherapies. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(6):329–37. doi: 10.1111/1755-5922.12148. PMID: 26227087.
 44. Weinstein DL, Williams LA, Carlson DM, Kelly MT, Burns KM, Setze CM, Lele A, Stolzenbach JC. A randomized, double-blind study of fenofibric acid plus rosuvastatin compared with rosuvastatin alone in stage 3 chronic kidney disease. *Clin Ther.* 2013;35(8):1186–98. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.06.013. PMID: 23891363.
 45. Barkate H, Patel P, Shab D, Vyas F. Comparison of Efficacy and Safety of Fixed Dose Combination of Rosuvastatin and Choline Fenofibrate to Fixed Dose Combination of Rosuvastatin and Fenofibrate in Patients of Mixed Dyslipidemia: A Randomized, Open-label, Multicentre Clinical Trial in Indian Population. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(5):627–631. doi: 10.4103/ijem.IJEM_321_16. PMID: 30294571; PMCID: PMC6166558.
-