

Место фиксированной комбинации розувастатина и фенофибрата в лечении пациентов с комбинированной атерогенной дислипидемией

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0001

© А.Г. Обрезан^{1,4}, М.В. Ежов², И.В. Сергиенко², А.С. Алиева³, В.С. Гуревич¹

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 Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург

Для цитирования: Обрезан Андрей Григорьевич – ORCID 0000-0001-6115-7923, Ежов Марат Владиславович – ORCID 0000-0002-1518-6552, Сергиенко Игорь Владимирович – ORCID 0000-0003-1534-3965, Алиева Асият Сайгидовна – ORCID 0000-0002-9845-331X, Гуревич Виктор Савельевич – ORCID 0000-0002-6815-444X. Место фиксированной комбинации розувастатина и фенофибрата в лечении пациентов с комбинированной атерогенной дислипидемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;1(46):5–16. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0001

Абстракт

Дислипидемии составляют основу развития и прогрессирования атеросклероза – процесса, приводящего к возникновению ряда сердечно-сосудистых заболеваний и увеличению суммарного сердечно-сосудистого риска. Несмотря на значительные успехи в достижении контроля над атеросклерозом, пациенты часто остаются подвержены резидуальному (остаточному) риску развития неблагоприятных событий. В статье обсуждается стратегия комбинированной гиполипидемической терапии как способ снижения остаточного риска и достижения максимальной пользы от терапевтического вмешательства.

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

The place of a fixed combination of rosuvastatin and fenofibrate in the treatment of patients with combined atherogenic dyslipidemia

A.G. Obrezan^{1,4}, M.V. Ezhov², I.V. Sergienko², A.S. Alieva³, V. S. Gurevich¹

¹ St Petersburg State University, St Petersburg, Russia

² National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

⁴ «SOGAZ» International Medical Center, St Petersburg, Russia

Abstract

Dyslipidemia forms the basis for the development and progression of atherosclerosis – a process that leads to the occurrence of a number of cardiovascular diseases and an increase in the total cardiovascular risk. Despite of significant progress in achieving control over atherosclerosis, patients often remain at a residual risk of developing adverse events. The article discusses the strategy of combined lipid-lowering therapy as a way to reduce the residual risk and achieve maximal benefit from therapeutic intervention.

Keywords: rosuvastatin, fenofibrate, residual risk, cardiovascular disease, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ассоциированные с атеросклерозом, на сегодня являются главной причиной ранней заболеваемости, инвалидизации и смертности по всему миру [1]. Такая статистика характерна для подавляющего большинства развитых стран.

Предполагается, что именно нарушения липидного обмена, содействуя дополнительным факторам риска ССЗ, а зачастую и при отсутствии последних, приводят к развитию атеросклероза. Данный патологический процесс, долгое время являясь асимптомным, с течением времени начинает выражаться клинически в таких формах, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), ишемический инсульт, заболевание периферических артерий, сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть [2]. Поскольку перечисленные клинические проявления атеросклероза являются сформировавшимися сердечно-сосудистыми нозологическими формами или осложнениями, значительно ухудшающими прогноз пациента, – профилактика и лечение различных типов дислипидемий играют важнейшую роль в уменьшении суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР). Эффективный контроль различных липидных нарушений, таких как гиперлиппротеинемия, гипертриглицеридемия, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛВП), а также их сочетаний, должен быть приоритетом для практикующих врачей. Комбинированная гиполипидемическая терапия может существенно помочь в лечении такого рода больных и стать ключом к наилучшему контролю над ССР. Современные данные EAS по использованию комбинированной гиполипидемической терапии уверенно подтверждают вышесказанное [3].

Однако приведение уровня липидов к целевым значениям и следующее за этим снижение общего ССР на сегодня не представляется исчерпывающим терапевтическим вмешательством. Несмотря на достижение жестких конечных точек в лечении дислипидемий, у многих пациентов все равно случаются сердечно-сосудистые катастрофы или происходит ухудшение течения основного ССЗ, что выражается микро- или макрососудистыми событиями. Подобное развитие событий обусловлено наличием у значимой части пациентов высокого резидуального (остаточного) риска [4]. Под резидуальным риском у пациентов с атеросклеротическими ССЗ понимают риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), который сохраняется после назначения рекомендованной медикаментозной терапии и достижения целевых уровней липидов, обозначенных актуальными клиническими рекомендациями. Особо значимую роль остаточная угроза играет для пациентов с повышенным или экстремальным риском ССО на фоне существующего атеросклеротического ССЗ [5]. Сам по себе резидуальный риск складывается из трех основных патогенетических компонентов – дислипидемического, воспалительного и тромботического.

С целью достижения наилучшего прогноза для пациентов с повышенным/экстремальным риском, а также для лиц, страдающих атерогенным типом дислипидемии, необходимо подбирать терапию таким образом, чтобы помимо достижения целевых значений липидов воздействовать на компоненты остаточного риска. На основании результатов актуальных исследований, приведенных ниже в данной статье, можно обосновать выводы о том, что назначение терапии фибратом или комбинацией статина и фибрата способно оказать ключевое влияние на прогноз и выживаемость отдельных групп пациентов.

Холестерин и триглицериды (ТГ) являются основными показателями липидного состава крови, а также важнейшими маркерами нарушений липидного обмена. Их транспорт в крови и межклеточной среде происходит в результате соединения с белковыми молекулами – апобелками. При сочетании липидной молекулы с апобелком образуется комплексное соединение – липопротеид. Наиболее изученными и клинически значимыми на сегодня апобелками являются апоА и апоВ белковые молекулы. Принципиальная разница между ними заключается в том, что апобелок А отвечает за образование комплексов с ЛВП, в то время как апобелок В связывается с хиломикронами, липидами промежуточной плотности (ЛПП), низкой плотности (ЛНП) и очень низкой плотности (ЛОНП). Апобелок В-содержащие (апоВ) липопротеиды, богатые ТГ, обладают гидрофобными свойствами, что позволяет им преодолевать эндотелиальный барьер и откладываться в стенке артерий. Именно так запускается процесс атерогенеза, результатом которого является формирование атеросклеротических бляшек и возникновение атеросклеротических ССЗ [6]. Общую концентрацию всех апоВ-содержащих липопротеидов, присутствующих в крови, отражает термин «холестерин не-ЛВП». Данный показатель, являясь совокупностью атерогенных липопротеидных молекул, рекомендуется для оценки ССР у определенных групп пациентов (табл. 1). Для лиц, имеющих очень высокий ССР, целевой уровень холестерина не-ЛВП составляет менее 2,2 ммоль/л, имеющих высокий ССР – менее 2,6 ммоль/л, имеющих умеренный ССР – менее 3,4 ммоль/л [2,7].

Различные сочетания нарушений липидного профиля характерны для конкретных типов дислипидемий (табл. 2). Вне зависимости от степени атерогенности и распространенности известных дислипидемических фенотипов повышенный уровень ТГ наблюдается практически в каждом из них.

На сегодня повышенный уровень ТГ является независимым фактором риска ССЗ. Даже при достижении целевых значений ЛНП с помощью оптимальной медикаментозной терапии высокий уровень ТГ и низкий уровень ЛВП могут быть основными составляющими резидуального риска у определенных групп пациентов [2,3]. Дислипидемический компонент остаточного риска,

Таблица 1. 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 apoB 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

Примечания apoB – апобелок В, МС – метаболический синдром, СД – сахарный диабет, ТГ – триглицериды, холестерин не-ЛВП – холестерин всех apoB-содержащих атерогенных липопротеидов крови, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 2. Классификация фенотипов дислипидемий (ВОЗ)

Фенотип	Синоним	Повышение уровня липопротеидов плазмы	Повышение уровня липидов плазмы	Атерогенность	Частота (%) в структуре гиперлипидемий
I	Наследственная гиперхиломикронемия, дефицит липопротеинлипазы	ХМ	ТГ	Не атерогенный	<1
	Наследственный дефицит апобелка С2				
	Гиперхиломикронемия при циркуляции ингибитора липопротеинлипазы				
II	Полигенная, наследственная гиперхолестеринемия	ЛНП	ХС	Высокая	10
	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

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

ассоциированный с частицами, богатыми ТГ, и их ремнантами, по значимости сопоставим с риском, связанным с повышенным уровнем ЛНП. Это продемонстрировано в анализе с включением 650 000 пациентов, в котором сравнивали генетические варианты гена липопротеинлипазы (ассоциированы

с низким уровнем ТГ) и варианты гена рецептора ЛНП (LDLR) (ассоциированы с низким уровнем ЛНП). Снижение уровня apoB-содержащих липидов на 10 мг/дл, обусловленное снижением ТГ в гене липопротеинлипазы, достоверно ассоциировалось с уменьшением риска ССО (ОШ = 0,771;

95% ДИ: 0,741–0,802). В то же время уменьшение риска ССО, основанное на снижении уровня ЛПН, было практически идентичным (ОШ = 0,773; 95% ДИ: 0,747–0,801) [3, 8].

Согласно NCEP-АТР III нормальные уровни ТГ в плазме крови натошак составляют <1,7 ммоль/л (<150 мг/дл). Значения ТГ в диапазоне от 1,7 до 2,25 ммоль/л (от 150 до 199 мг/дл) считаются умеренно повышенными, в то время как уровни ТГ, превышающие 2,26 или 2,83 ммоль/л (200 или 250 мг/дл), – повышенными. Высоким уровень ТГ определяется при переходе отметки 5,65 ммоль/л (500 мг/дл) [9]. Однако, несмотря на имеющийся диапазон приемлемых значений, уровень ТГ >1,7 ммоль/л достоверно ассоциирован с повышенным риском развития ССО [10]. В исследовании PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster study) при повышении концентрации триглицеридов с 2,3 ммоль/л до 9,0 ммоль/л наблюдался повышенный риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной сердечной смерти [11]. Заметный прирост новых случаев ИБС (с 4,6% до 11,5%) при уровне ТГ >1,6 ммоль/л наблюдался и в исследовании The Copenhagen Male study [12]. Метаанализ 17 исследований с включением 46413 мужчин и 10864 женщин показал, что повышение уровня триглицеридов на 1 ммоль/л увеличивало риск ССЗ на 32% у мужчин и на 76% у женщин, независимо от уровней ХС ЛВП [13]. Эти степени прироста атеросклерозассоциированных событий отчетливо

соответствуют описанным для липопротеидов низкой плотности, что делает проблему комплексной и актуальной.

Согласно актуальным международным рекомендациям пациентам с гипертриглицеридемией первоначально показана терапия статинами. При недостижении целевых значений ТГ <2,3 ммоль/л рекомендуется добавить к терапии фенофибрат. Целевые уровни ТГ (<1,5 или <2,3 ммоль/л) и состав терапии определяются уровнем сердечно-сосудистого риска (табл. 3) [2]. Отечественная позиция по коррекции гипертриглицеридемии соответствует представленной выше, ориентируя практикующих врачей на «стартовый» уровень инициации терапии >2,3 ммоль/л, однако, выдвигая единые целевые значения: <1,7 ммоль/л. Такой подход обусловлен обобщенным пониманием коррекции риска у пациентов высокого и очень высокого ССР, а также особого риска у лиц с сопутствующими метаболическими нарушениями, например с сахарным диабетом (СД) или метаболическим синдромом (МС).

Как при СД 2 типа, так и при МС в большинстве случаев имеет место атерогенный фенотип дислипидемии, характеризующийся повышением уровня ТГ, снижением уровня ЛВП и умеренным повышением ЛНП. Кроме того, лица, страдающие СД и не имеющие ИМ в анамнезе, имеют одинаковый риск смерти от ИБС в сравнении с лицами, перенесшими ИМ и не имеющими СД [14].

Таблица 3. Рекомендации по медикаментозному лечению гипертриглицеридемии

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	Ila	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-3-ПНЖК 2 грамма 2 раза в сутки	Ila	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 грамма 2 раза в сутки	Ila	C

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

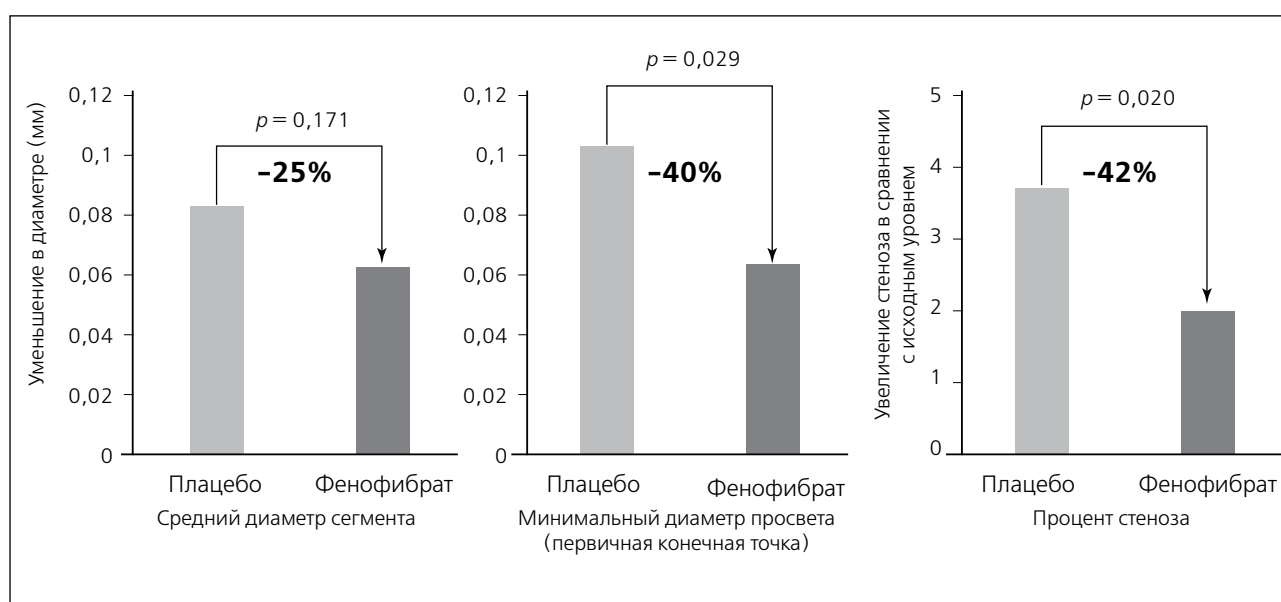
Главным терапевтическим инструментом для коррекции гипертриглицеридемии являются препараты группы «производные фиброевой кислоты» – фибраты. Механизм действия фибратов основан на модуляции активности рецептора-α

в печени, что приводит к снижению печеночной секреции ЛОНП и усилению липолиза ТГ плазмы [15]. Фенофибрат – единственный препарат данного класса, зарегистрированный в Российской Федерации. Данный препарат достоверно снижает уровень

ТГ на 50%, уровень ЛНП – примерно на 25%, одновременно повышая значения ЛВП на 10-30%, что является потенциально полезным для снижения резидуального риска у некоторых пациентов. Фенофибрат имеет ряд положительных плеiotропных эффектов в виде снижения концентрации мочевой кислоты на 25%, фибриногена – на 21% и снижения уровня СРБ на 34% [16]. Препарат способен улучшать микроциркуляцию, действуя на различные типы клеток, и тем самым предохранять пациентов высокого и очень высокого риска от развития микрососудистых осложнений. Так, например, воздействуя на гладкомышечные клетки, фенофибрат способствует ремоделированию сосудов, а воздействуя на эндотелиальные клетки, угнетает синтез таких мощных вазоконстрикторов, как ангиотензин II и эндотелин-1. Под влиянием фенофибрата на макрофаги снижается продукция таких провоспалительных цитокинов, как VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), IL-6, IL-1 β и TNF- α (фактор некроза опухоли альфа). Уменьшая активность воспалительных маркеров, фенофибрат может влиять не только на дислипидемический, но и на воспалительный компонент резидуального риска.

Влияние фенофибрата (трайкор) на прогрессирование коронарного атеросклероза изучено в исследовании DAIS у 418 пациентов, имеющих сочетание СД 2 типа и дислипидемии. Испытуемые были разделены на группы приема фенофибрата в дозировке 200 мг/сутки (n=207) или плацебо (n=211). Всем пациентам была дважды выполнена коронарная ангиография по стандартному протоколу – до начала терапии фенофибратом и в конце исследования. Оценивались такие важные ангиографические параметры, как минимальный диаметр просвета, средний диаметр сегмента и средний процент стеноза по диаметру. Группа терапии фенофибратом ожидаемо 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. 1). Стоит отметить, что положительные изменения ангиографической картины происходили на фоне достоверного снижения концентрации общего холестерина, ЛНП, ТГ и увеличения ХС ЛВП ($p < 0,001$ для всех значений) [17].

Рисунок 1. Исследование DAIS. Влияние фенофибрата на коронарный атеросклероз по данным ангиографии



Данные об эффективности фенофибрата (трайкор) для снижения риска ССО получены в исследовании FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes study), включившем в себя 9795 пациентов. Испытуемые были разделены на группу приема фенофибрата (n = 4895) или плацебо (n = 4900), средняя длительность наблюдения – 5 лет. В группе терапии фенофибратом отмечалось снижение частоты развития первичной конечной точки (ИМ или смерть от ССО) на 11% в сравнении с плацебо. В группе пациентов, полу-

чавших фенофибрат отмечалось снижение частоты развития нефатального ИМ на 24% ($p=0,01$), выполненных реваскуляризации – на 21% ($p=0,035$). Ко всему прочему исследование подтвердило, что терапия фенофибратом снижает выраженность экссудации в сетчатку более чем в 2 раза, приводя к снижению необходимости проведения лазерной фотокоагуляции на 37%. Это объясняется потенциальным воздействием фенофибрата на дисфункцию эндотелия. Прием фенофибрата (трайкор) был ассоциирован со снижением актив-

ности фермента альдозоредуктазы, что значительно уменьшало продукцию сорбитола, вызывающего отек клеток и способствующего повреждению сетчатки у больных СД [18].

Достоверное снижение риска ССО на фоне терапии фенофибратом было продемонстрировано в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), включавшем 5518 пациентов с СД 2 типа. Помимо этого были изучены возможности комбинированной гиполипидемической терапии. Все испытуемые находились на терапии симвастатином в дозе 20–40 мг/сутки, получая дополнительно фенофибрат в дозе 160 мг/сутки или плацебо. В течение 4 лет и 7 месяцев наблюдения первичной конечной точки, определенной как 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 фенофибрата (ОШ = 0,92; 95% ДИ): 0,79–1,08; $p = 0,32$). Сердечно-сосудистая смертность составила 0,72% в год в группе приема симвастатина и фенофибрата против 0,83% в группе симвастатина и плацебо ($p = 0,26$). Общая смертность в группах составила 1,47% и 1,61% соответственно ($p = 0,33$). За небольшим, но достоверным уменьшением рисков ССО на фоне приема фенофибрата был отмечен значимый эффект снижения макрососудистых событий (на 31%) в группе пациентов с атерогенной смешанной дислипидемией (ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л и ЛВП $\leq 0,9$ ммоль/л). Именно для таких пациентов, имеющих повышенный ССР ввиду наличия СД 2 типа, как и для пациентов высокого/очень высокого риска, терапия фенофибратом или комбинация фенофибрата со статином может быть крайне полезна в уменьшении резидуального риска. Даже небольшое достоверное снижение общего риска ССО при уже достигнутых терапевтических целях может повлечь за собой значительное снижение негативных событий, происходящих в рамках остаточного риска, что и продемонстрировало описанное исследование.

Стоит отметить, что изученная ранее комбинированная терапия симвастатином и фенофибратом не приводила к увеличению риска побочных эффектов в виде развития миозита или рабдомиолиза по сравнению с монотерапией симвастатином [19]. Монотерапия фенофибратом также переносится хорошо подавляющим большинством пациентов. Имеются лишь редкие сообщения о том, что терапия фибратами приводит к гепатиту или миозиту. Фенофибрат на сегодня – единственный препарат данного класса, который может безопасно использоваться в комбинации со статинами, учитывая, что его метаболизм происходит без участия системы цитохромов [20]. При этом вопрос наилучшего выбора статина в концепции комбинированной гиполипидемической терапии требует разъяснений.

В контексте выбора составляющих комбинированной терапии дислипидемий на сегодняшний день можно констатировать, что статины считаются

самым изученным и безопасным классом гиполипидемических препаратов. Такие выводы сделаны на основе их многолетнего клинического применения у различных групп пациентов [2, 4]. Механизм действия статинов направлен на уменьшение синтеза печенью эндогенного холестерина, который в свою очередь составляет 75% от массы общего холестерина. Это происходит путем конкурентного ингибирования печеночного фермента (ГМГ-КоА-редуктазы), участвующего в образовании мевалоната. Наиболее выгодным для использования в составе комбинированной гиполипидемической терапии представляется препарат розувастатин, относящийся к 4 поколению статинов. В отличие от других препаратов данной группы розувастатин имеет в своем составе полярную метансульфонамидную группу, которая обуславливает уникальное взаимодействие с ГМГ-КоА-редуктазой, образуя наибольшее количество связывающих доменов [5]. Конечный период полувыведения розувастатина составляет около 19 часов, что является самым продолжительным среди всех доступных статинов [21]. Абсолютная биодоступность препарата находится в пределах 20%, что ниже, чем у питавастатина (60%), сопоставимо с таковыми у аторвастатина, флувастатина, правастатина и выше, чем у ловастатина и симвастатина (<5%) [22, 23]. Следует отметить, что отсутствует клинически значимое влияния возраста, пола, времени приема препарата или пищи на фармакокинетические свойства розувастатина [24, 25]. Основными причинами прекращения приема статинов служат появление миалгий, миопатий, артралгий и боли в спине или конечностях [26]. В метаанализе, включившем 12400 пациентов, частота возникновения нежелательных реакций при лечении розувастатином в дозе 5–40 мг была аналогична таковой при лечении аторва- и симвастатином в дозе 10–80 мг и правастатином в дозе 10–40 мг [27].

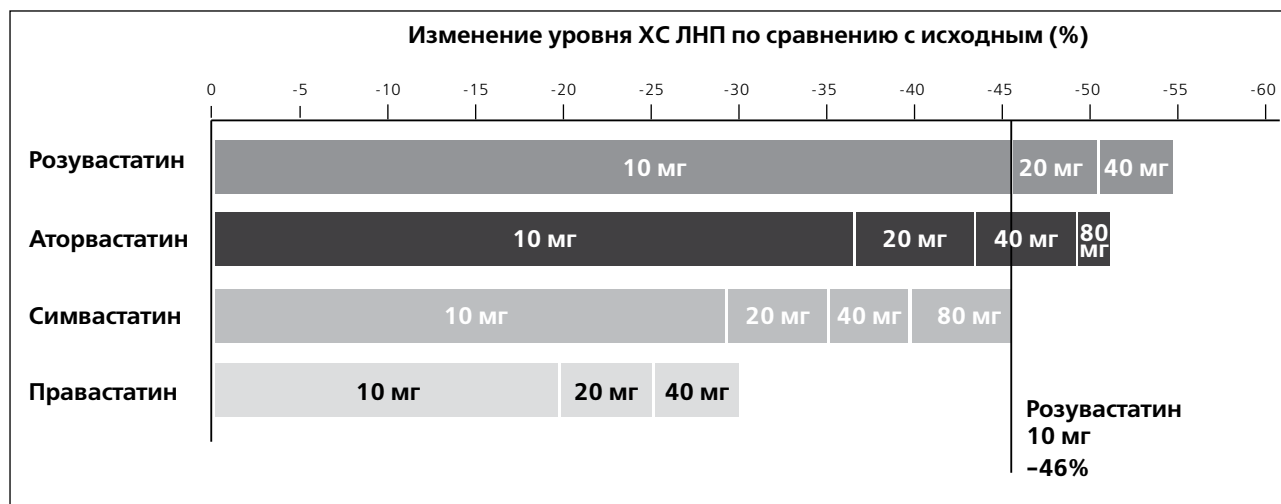
Международная программа клинических исследований GALAXY изучала влияние статинов на атерогенный липидный профиль и воспалительные маркеры, что напрямую влияет на течение атеросклеротического процесса. Результаты позволяют объективно оценить влияние статинов на снижение риска ССО и общей смертности [28]. Такие исследования, как STELLAR, COMETS, LUNAR, POLARIS, PULSAR, показали превосходство розувастатина над другими статинами в снижении уровня ЛНП. Исследование STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) продемонстрировало более высокую гиполипидемическую эффективность всех доз розувастатина в сравнении с аторвастатином, симвастатином, правастатином [29]. В исследование был включен 2431 человек с дислипидемией (ЛНП ≥ 160 и < 250 мг/дл). Пациенты были рандомизированы в группы лечения розува-, аторва- и симвастатином в дозах 10–80 мг или правастатином в дозе 10–40 мг. По прошествии 6 недель розувастатин

в дозе 10–80 мг снижал уровень 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. 2). В то же время розувастатин в дозе 10 мг приводил к снижению уровня ТГ на 20% и повышению концентрации ЛВП на 8%, что является потенциально выгодным для пациентов с высоким резидуальным риском. В группе терапии

розувастатином в режиме высокой интенсивности снижение уровня ЛНП составило 52–63% [29].

В таких исследованиях, как MERCURY I, DISCOVERY, ECLIPSE, ORBITAL, также оценена эффективность розувастатина в достижении целевых уровней ЛНП. Наиболее крупным из них является DISCOVERY (Direct Statin COmparison of LDL-C Values: an Evaluation of Rosuvastatin therapY), представляющее метаанализ пяти исследований ($n =$

Рисунок 2. Данные исследования STELLAR. Эквивалентные дозы и неэквивалентные эффекты статинов: эффективность розувастатина в дозе 10 мг



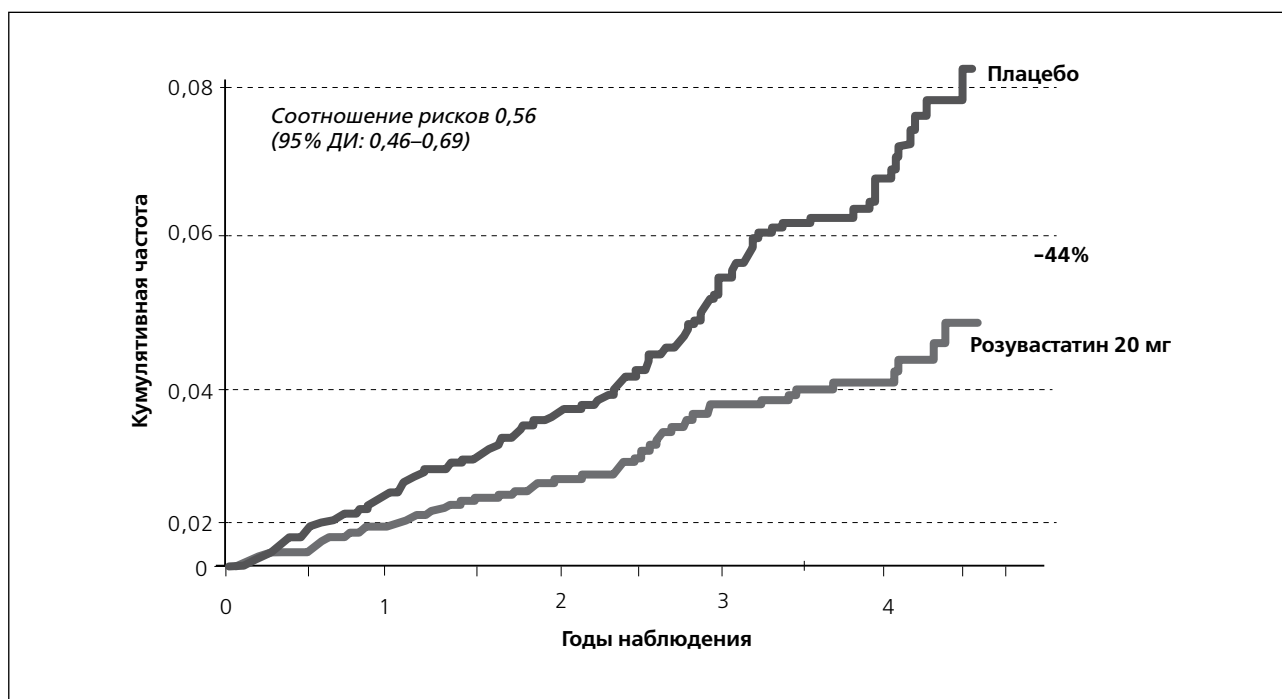
б 743), направленных на сравнение эффективности розувастатина 10 мг с начальными дозами аторва- и симвастатина. Во время проведения исследования большинство пациентов, получавших розувастатин в дозе 10 мг, достигли целевых уровней ЛНП в сравнении с пациентами, получавшими аторвастатин 10 мг или симвастатин 20 мг ($p < 0,001$ для всех) [29]. Розувастатин был более эффективен, чем статины сравнения, не только в снижении уровня ЛНП, но и в достижении целевых значений ХС и ТГ. Важно отметить, что наряду с другими статинами розувастатин имел схожий профиль безопасности.

Эффективность розувастатина в первичной профилактике ССЗ детально изучена в исследовании JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). В этом рандомизированном клиническом исследовании сравнивались эффекты розувастатина в дозе 20 мг ($n = 8901$) и плацебо ($n = 8901$) у практически здоровых людей. Уровень ЛНП испытуемых составлял $< 3,4$ ммоль/л (в среднем 2,8 ммоль/л), однако уровень СРБ был умеренно повышен (≥ 2 мг/л; в среднем 4,25 мг/л). Применение розувастатина приводило к снижению уровня ЛНП на 50% и к симультанному уменьшению концентрации СРБ на 37%, что значительно повлияло на риск возникновения ССО. Исследование было прекращено досрочно ввиду очевидной эффективности розувастатина. Средний период наблюдения составил

1,9 года. По сравнению с плацебо розувастатин демонстрировал снижение относительного риска комбинированной первичной конечной точки на 44% (рис. 3), ИМ – на 54%, инсульта – на 48%, процедур реваскуляризации или госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии – на 47%, смерти от любой причины – на 20%. Таким образом, терапия розувастатином снижала частоту сердечно-сосудистых событий у практически здоровых лиц без дислипидемии, но имевших повышенный уровень СРБ [30]. Не исключено, что именно противовоспалительный эффект препарата в сочетании со значительным снижением уровня ЛНП, еще не достигавшего рискованных значений, повлиял на уменьшение предсуществующего ССР. Есть основания полагать, что подобная картина наблюдается и у пациентов высокого/очень высокого риска в отношении остаточного ССР.

Эффективность статинов доказана и во вторичной профилактике ССЗ. В метаанализе, включившем 42 исследования ($n = 82\,601$) описаны исследования с применением лова-, аторва-, флува-, симва-, питава-, права- и розувастатина. Первичной конечной точке соответствовало развитие ССО, а вторичной – смерть от всех причин. Смертность от всех причин была снижена на 12% в группе терапии статинами по сравнению с группой без гиполипидемической терапии (ОШ = 0,88; 95% ДИ = 0,81–0,96). Косвенное сравнение с сетевым метаанализом показало, что розувастатин

Рисунок 3. Исследование JUPITER. Относительный риск комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инсульт и ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или реваскуляризации артерий)



был эффективнее аторвастатина в профилактике основных ССО в рамках вторичной профилактики (ОШ = 0,60, 95% ДИ: 0,40–0,92) [31].

В ряде исследований отмечено положительное влияние розувастатина на атеросклероз сонных артерий. Применение препарата в дозе 40 мг привело к достоверному уменьшению толщины комплекса интимамедиа на 0,0014 мм/год, в то время как в группе плацебо наблюдалось увеличение на 0,0131 мм/год ($p < 0,001$). В исследование включены 984 пациента без ИБС, но с умеренно повышенным уровнем ЛНП и толщиной комплекса интимамедиа сонных артерий 1,2–3,5 мм. Период наблюдения составил 2 года. Важно отметить, что эти изменения происходили на фоне снижения уровня ЛНП на 48,8%, повышения концентрации ЛВП на 8,0% и апополипротеина AI – на 6,7%. Полученные данные демонстрировали, что применение розувастатина на стадии формирования атеросклеротической бляшки может способствовать снижению частоты развития ССО в будущем [32]. В то же время для пациентов, уже достигших высокого/очень высокого ССР, одновременное снижение ЛНП и повышение ЛВП играет важную роль в профилактике возможных ССО. Прогрессирование коронарного атеросклероза под влиянием статинотерапии также было оценено в исследовании SATURN (Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin), включившем 1039 пациентов с ИБС. Оценивалась эффективность аторвастатина в дозе 80 мг и розувастатина в дозе 40 мг. Всем

пациентам было исполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование при включении и на 104 неделе терапии. Максимальные дозы розувастатина и аторвастатина приводили к значимому регрессу коронарного атеросклероза [33].

Исходя из большого числа описанных выше клинических исследований, розувастатин является наиболее эффективным препаратом как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ. Отличаясь от других статинов своими уникальными фармакологическими свойствами, степенью липидснижающей активности и более высокой клинической эффективностью при одинаковой безопасности, розувастатин представляется наиболее выгодным препаратом для комбинированной гиполипидемической терапии.

Снижение бремени атеросклеротических ССЗ и их осложнений является важнейшей задачей медицинского сообщества. Для успешного решения этой проблемы необходимо в первую очередь обеспечить достижение пациентом целевых уровней ЛНП. Однако риск развития ССО у определенных групп пациентов остается достаточно высоким ввиду наличия остаточного (резидуального) риска. Один из подходов к снижению остаточного риска ССЗ – нормализация уровня триглицеридов при одновременном повышении ЛВП. Для лиц высокого/очень высокого риска, как и для пациентов с СД, МС или доказанным атерогенным фенотипом дислипидемии, снижение остаточного риска является крайне важным шагом для

улучшения прогноза. Сегодня для недопущения дополнительного негативного влияния на прогноз атерогенных фенотипов дислипидемий уверенно

рекомендуется обращать внимание на липидный профиль пациента в целом (табл. 4).

Таблица 4. Рекомендации ESC/EAS 2019 по диагностике нарушений липидного обмена

Рекомендации	Класс доказательности	Уровень доказательности
Общий холестерин используется для оценки сердечно-сосудистого риска в системе SCORE	I	C
ХС ЛВП рекомендован для дополнительной оценки риска с использованием онлайн системы SCORE	I	C
ХС ЛНП рекомендован как первичный показатель для скрининга, диагностики и ведения пациентов	I	C
Определение уровня триглицеридов рекомендовано как часть рутинного процесса оценки липидного профиля	I	C
Определение уровня Лп(а) следует рассмотреть как минимум однократно у любого взрослого для выявления лиц с Лп(а) >180 мг/дл. У таких лиц риск АССЗ эквивалентен риску, ассоциированному с гетерозиготной СГХС	IIa	C
Определение уровня Лп(а) следует рассмотреть у некоторых пациентов с отягощенным семейным анамнезом ранних сердечно-сосудистых заболеваний для рестратификации риска между умеренным и высоким	IIa	C

Примечания: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, Лп(а) – липопротеин (а), АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

Из приведенных данных следует, что комбинированная гиполипидемическая терапия, сочетающая применение статина (розувастатин) и фенофибрата (трайкор), может иметь решающее значение в недопущении развития ССО, которые не всегда могут быть предусмотрены рутинной оценкой суммарного ССР.

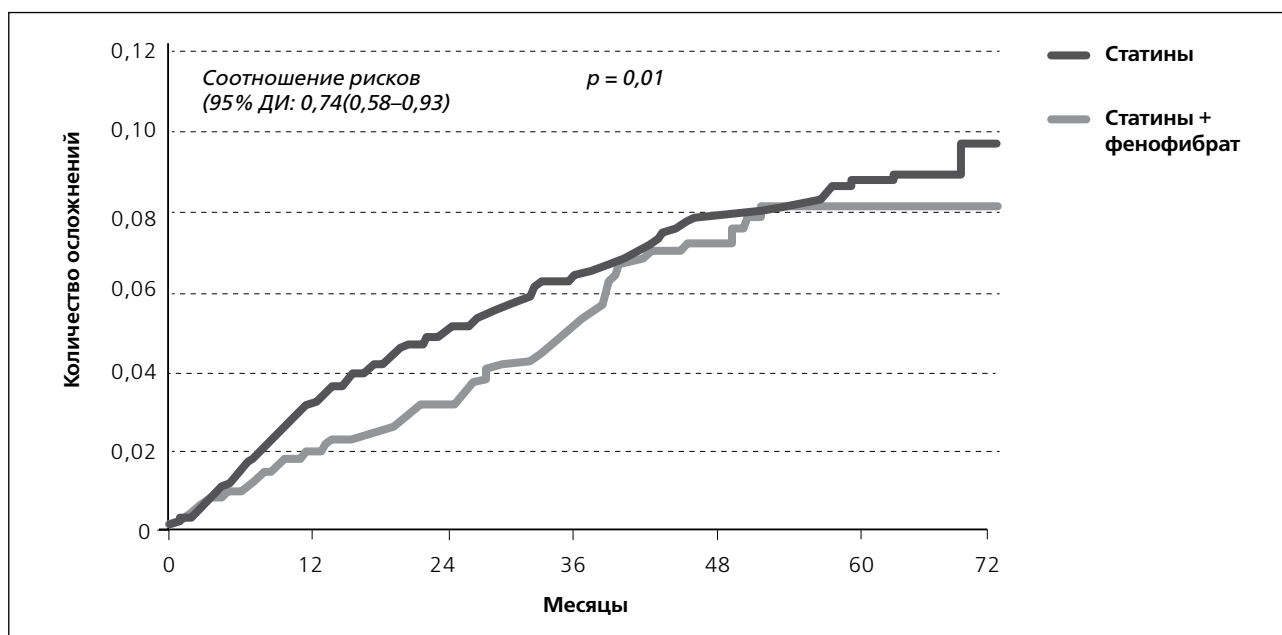
Ряд публикаций достоверно указывает на эффективность и безопасность комбинированного лечения статинами и фибратами. Так, в рандомизированном исследовании SAFARI симвастатин в сочетании с фенофибратом 20/160 мг снизили уровень триглицеридов на 43%, а уровень ЛНП на 31% в сравнении с монотерапией симвастатином, снизившим эти показатели на 26% и 21% соответственно. Увеличения частоты каких-либо побочных эффектов при этом не наблюдалось [34]. В другом рандомизированном исследовании у пациентов с хронической болезнью почек сочетанное применение розувастатина в дозе 5 мг и фенофибрата в сравнении с монотерапией розувастатином способствовало более эффективному снижению уровня ТГ и увеличению содержания ЛВП, что является основой снижения остаточного ССР [35]. В когортном исследовании Nam Hoop Kim и соавторов оценено влияние комбинированной гиполипидемической терапии на риск развития

ССО у пациентов с МС по сравнению с монотерапией статинами. В общей группе испытуемых снижение негативных сердечно-сосудистых событий составило 26% (рис. 4). В отдельно взятой группе пациентов, имевших высокие уровни ТГ и низкие уровни ЛВП, что характерно для повышенного остаточного риска ССО даже при достижении целевых значений, снижение негативных сердечно-сосудистых событий составило 36% (рис. 4) [36].

Представленные данные демонстрируют убедительное преимущество комплексной нацеленности и комбинированной терапии в коррекции различных по составу и выраженности факторов риска атеросклероз-ассоциированной патологии. Приведенные результаты исследований подтверждаются данными клинической практики.

Накопленная за последние десятилетия доказательная база положительного влияния, розувастатина и фенофибрата на атерогенные липопротеиды и триглицериды, прогрессию атеросклероза и риск сердечно-сосудистых осложнений позволяет рекомендовать их сочетанное применение, в том числе в виде фиксированной комбинации. Такая рекомендация наиболее уместна для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Как розувастатин, так и фенофибрат способны влиять на ключевые компоненты резидуального риска, что

Рисунок 4. Снижение негативных сердечно-сосудистых событий в группе потенциально высокого остаточного риска



делает возможным их совместное применение для курации нарушений липидного обмена различных типов и степеней выраженности.

Заключение

Место комбинированной гиполипидемической терапии очевидно и определяется фактом, выраженностью и значимостью сочетанных нарушений липидного обмена. Достижения целевых уровней атерогенных фракций липопротеидов не венчают победу над атеросклерозом. Это указывает на наличие иных значимых компонентов риска атерогенеза – гипертензии, воспаления, дисгликемии, гиперкоагуляции, гипертриглицеридемии. Коррекция каждого из перечисленных компонентов атеросклероза составляет важную задачу, которая решается применением комбинированной терапии в каждом из перечисленных направлений. Комбинация путей патогенеза атеросклероз-ассоциированной патологии диктует необходимость применения сочетанных мер противодействия. Одной из таких мер является коррекция повышенного

уровня ХС ЛПНП и ТГ, что достижимо применением фиксированной комбинации розувастатина и фенофибрата. Этой комбинацией, разумеется, не исчерпывается целесообразность применения иных препаратов, ориентированных на комплекс патогенетических путей формирования атеросклероза, однако комбинированное воздействие на атерогенные фракции липидов и триглицериды с доказанными плеiotропными эффектами коррекции дополнительных факторов риска составляет основу успеха.

Конфликт интересов

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

Conflict of interests

All authors declare that there is no suspicious conflict of interest requiring an exception in this article.

Список литературы / References

1. Roth GA, Mensab GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour L.M. et al. 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, et al. 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. Aversa M, Banach M, Bruckert E, Drexel H, Farnier M, Gaita D, et 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.
4. Zubareva MY, Rozbkova TA, Gornyakova NB, Solov'eva EJ, Kukharchuk VV, Amelyushkina VA, Kotkina TI, Titov VN, Susekov AV. Residual risk in patients treated with statins from the very high risk group of development atherogenic dyslipidemia. A prospective study "Crystal" part I: purpose, objectives, design, and baseline characteristics of the included patients. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2013;1(10):26-34. Russian. (Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Горнякова Н.Б., Соловьева Е.Ю., Кухарчук В.В., Амелюшкина В.А., Коткина Т.И., Титов В.Н., Сусеков А.В. Резидуальный (остаточный) риск у больных очень высокого риска с атерогенными дислипидемиями, находящимися на терапии статинами. Проспективное исследование «Кристалл». Часть I: цель, задачи, дизайн и исходные характеристики включенных пациентов. *Атеросклероз и дислипидемия.* 2013;1(10):26-34).
5. Bershtein LL. New Possibilities to Reduce the Residual Risk in Patients With Ischemic Heart Disease. *Kardiologia.* 2020;60(11):110-116. doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1370.
6. Borün 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):473-483. doi: 10.1097/MOL.0000000000000330.
7. Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakbonova TV, et al. 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. (Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахоннова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Н., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотр. *Журнал атеросклероза и дислипидемии.* 2020;1(38):7-42. doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002).
8. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA.* 2019;321(4):364-373. doi: 10.1001/jama.2018.20045.
9. 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):3143-3421.
10. 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.
11. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998;19(Suppl A):A2-11. PMID: 9519336.
12. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg 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.
13. 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):213-219. PMID: 8836866.
14. Haffner SM, Lehto S, Rimmmaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-234.
15. Barter PJ, Rye KA. Cardioprotective properties of fibrates: which fibrate, which patients, what mechanism? *Circulation.* 2006;113(12):1553-1555. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.620450.
16. 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):121-153. doi: 10.2165/00003495-200767010-00013.
17. 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):905-910. PMID: 11289345.
18. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849-1861. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
19. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563-1574. doi: 10.1056/NEJMoa1001282.

20. 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.
21. Sbitara 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.
22. Garcia MJ, Reinoso RF, Sánchez Navarro A, Prous JR. Clinical pharmacokinetics of statins. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2003;25(6):457-481. PMID: 12949632.
23. 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.
24. 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):1116-1121. doi: 10.1177/009127002401382722.
25. 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):472-477. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01688.x.
26. 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.
27. Shepberd J, Hunningbake DB, Stein EA, Kastelein JJ, Harris S, Pears J, Hutchinson HG. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol.* 2004;94(7):882-888. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.049.
28. 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):177-193. doi: 10.1586/14779072.5.2.177.
29. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152-160. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00530-7.
30. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ et al.; 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):1175-1182. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60447-5.
31. 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.
32. Lind L, Peters SA, den Ruijter HM, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR 3rd, et al.; 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.
33. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2078-2087. doi: 10.1056/NEJMoa1110874.
34. 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):462-468. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.10.012.
35. Weinstein DL, Williams LA, Carlson DM, Kelly MT, Burns KM, Setze CM, et al. 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):1186-1198. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.06.013.
36. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ* 2019;366:l5125. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l5125>.