

Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003

© В.С. Гуревич¹, Н.А. Козиолова⁶, М.В. Ежов², И.В. Сергиенко², А.С. Алиева³, Т.В. Вавилова³, А.В. Панов³, А.Г. Обрезан¹, В.Ю. Калашников⁵, Г.П. Арутюнов⁴, В.О. Константинов⁷

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 им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

⁶ ФГБУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

⁷ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Гуревич Виктор Савельевич – ORCID 0000-0002-6815-444X, Козиолова Наталья Андреевна – ORCID 0000-0001-7003-5186, Ежов Марат Владиславович – ORCID 0000-0002-1518-6552, Сергиенко Игорь Владимирович – ORCID 0000-0003-1534-3965, Алиева Асият Сайгидовна – ORCID 0000-0002-9845-331X, Вавилова Татьяна Владимировна – ORCID 0000-0001-8537-3639, Панов Алексей Владимирович – ORCID 0000-0003-3356-3873, Обрезан Андрей Григорьевич – ORCID 0000-0001-6115-7923, Калашников Виктор Юрьевич – ORCID 0000-0001-5573-0754, Арутюнов Григорий Павлович – ORCID 0000-0002-6645-2515, Константинов Владимир Олегович – ORCID 0000-0003-0805-1593. *Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска. Атеросклероз и дислипидемия. 2022;1(46):31–39. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003*

Абстракт

Холестерин липопротеидов невысокой плотности (ХС не-ЛВП) является вторичной целью коррекции дислипидемии, которую специалисты по диагностике, профилактике и терапии дислипидемий обсуждают более 20 лет. Вместе с тем показатель на данный момент еще не обрел заслуженной широты использования в клинической практике. В данной статье представлены результаты экспертного совета, в рамках которого ведущие специалисты по диагностике и коррекции дислипидемий обсудили роль ХС не-ЛВП в оценке и коррекции сердечно-сосудистого риска. В статье предложены целевые показатели для ХС не-ЛВП и основных его компонентов, а также разработаны алгоритмы ведения пациентов.

Ключевые слова: ХС не-ЛВП; сердечно-сосудистый риск; атеросклероз; дислипидемия.

Unsolved problems of dyslipidemia and residual cardiovascular risk

V.S. Gurevich¹, N.A. Koziolova⁶, M.V. Ezhov², I.V. Sergienko², A.S. Alieva³, T.V. Vavilova³, A.V. Panov³, A.G. Obrezan¹, G.P. Arutyunov⁴, V.Y. Kalashnikov⁵, V.O. Konstantinov⁷

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

⁵ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

⁶ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia

⁷ Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Non-high density lipoprotein cholesterol (Non-HDL-C) is a secondary goal for dyslipidemia treatment, that has been discussed by specialists in diagnostics, prevention, and treatment of dyslipidemia over 20 years. At the same time, this parameter has not yet acquired proper use in routine practice. In the current article we present the results of expert council, during which leading specialists for diagnostics and treatment of dyslipidemia discussed the role of non-HDL-C in evaluation and correction of cardiovascular risk. Target values for non-HDL-C and its components were proposed in the article, patient management algorithms were developed as well.

Keywords: non-HDL-C, cardiovascular risk, atherosclerosis, dyslipidemia.

Холестерин липопротеидов невысокой плотности (ХС не-ЛВП) является вторичной целью коррекции дислипидемии, которую специалисты по диагностике, профилактике и терапии дислипидемий обсуждают более 20 лет. Несмотря на включение в ряд профильных международных и российских клинических рекомендаций [1–3] и использование при анализе липидного профиля в ведущих лабораториях и клиниках, данный показатель пока не обрел необходимой трактовки в рутинной клинической практике. В целях формирования согласованной экспертной оценки необходимости определения в рутинной практике ХС не-ЛВП, а также подходов к коррекции этого показателя сформирована позиция экспертов, в создании которой приняли участие ведущие специалисты по изучению и терапии нарушений липидного обмена из крупнейших профильных организаций России: Гуревич В.С., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арутюнов Г.П., Обрезан А.Г., Панов А.В., Константинов В.О., Алиева А.С., Калашников В.Ю., Козиолова Н.А., Вавилова Т.В.

Рассмотрены основные вопросы:

- диагностическая значимость и особенности лабораторного определения ХС не-ЛВП
- современные данные клинических исследований по прогностической значимости показателя ХС не-ЛВП
- методы достижения целевых значений ХС не-ЛВП: место фенофибрата и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).

Эксперты обосновали необходимость оценки и коррекции ХС не-ЛВП, сформировали стратегию информирования врачей о прогностической роли показателя ХС не-ЛВП в отношении сердечно-сосудистых осложнений и подходах к внедрению этого маркера атерогенеза в повседневную клиническую практику. В данной статье представлено единое мнение экспертов по обсужденным вопросам.

Резолюция

Эпидемиологическая ситуация и состояние диагностики

Несмотря на появление новых эффективных методов лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, последние остаются главной причиной смерти как в развивающихся, так и в развитых странах [1]. Схожая ситуация наблюдается и в нашей стране: согласно данным за 2017 год сердечно-сосудистая смертность составила 587,6 случая на 100 000 населения Российской Федерации [3].

Одной из основных задач профилактики развития острых сердечно-сосудистых осложнений является коррекция дислипидемии [1]. Так, среди молодых пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), включенных в регистр YOUNG-MI, в 55% случаев обнаружили дислипидемию, которая оказалась самым распространенным фактором риска [4]. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ нарушения липидного обмена выявили более чем у половины жителей России независимо от возраста [5].

Стоит отметить, что триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и ХС не-ЛВП оценивают далеко не всегда. Так, по оценкам экспертов, уровень ТГ определяют только у 30% пациентов, которым необходим его мониторинг, а ХС не-ЛВП лишь у 11% пациентов. В то же время при анализе крупных когортных исследований Copenhagen City Heart Study и Copenhagen General Population Study установили, что уровень ТГ линейно связан с повышением риска сердечно-сосудистых событий как у мужчин, так и у женщин [6], а целевым для максимального снижения риска следует считать уровень ТГ < 1,7 ммоль/л. На фоне использования существующих стратегий гиполипидемической терапии частота достижения целевых уровней ХС ЛНП оказалась невысокой и составила 18% по данным исследования DA VINCI, в котором

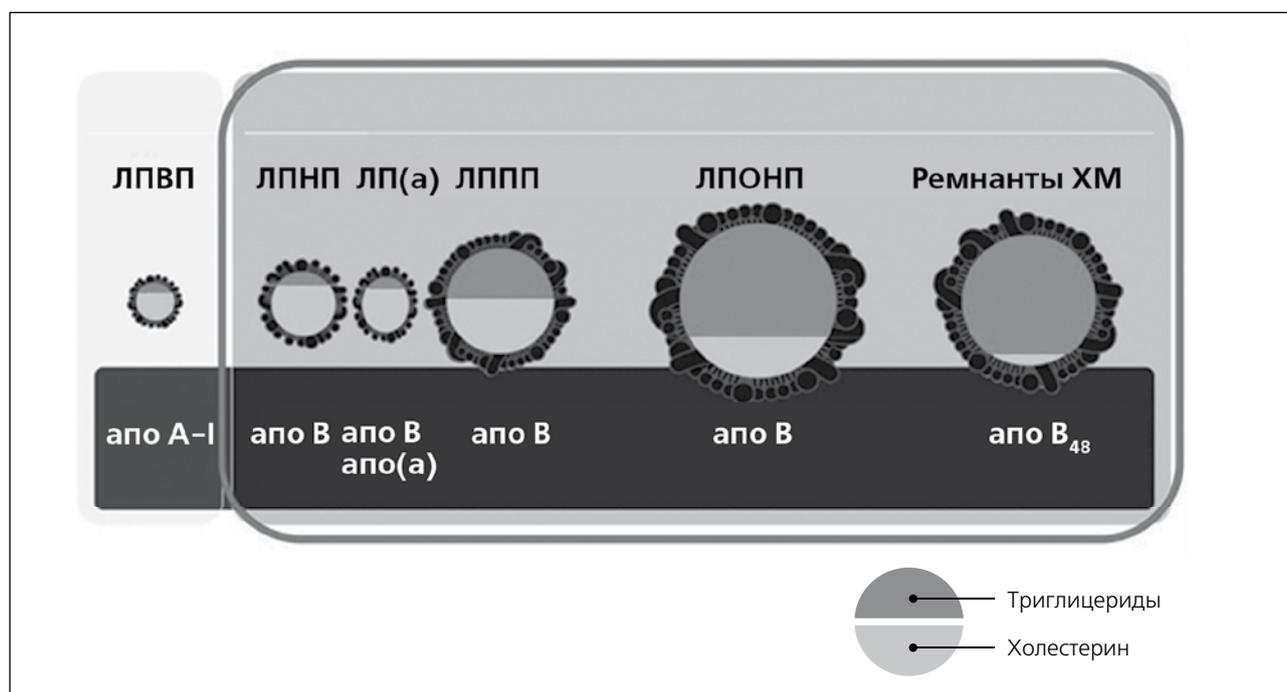
приняли участие пациенты из 18 стран Европы [7]. В другой публикации по результатам того же исследования отмечено, что согласно европейским критериям целевых уровней ХС ЛНП (2019), частота их достижения среди пациентов с высоким/очень высоким риском ($n = 5888$) составила 33%. При высокодозной монотерапии статинами у пациентов с очень высоким риском частота достижения целевых значений ХС ЛНП составила 17% при первичной профилактике и 22% – при вторичной [8]. Низкую частоту достижения конечных целей терапии и сохраняющийся сердечно-сосудистый риск при использовании лечения, включенного в актуальные клинические рекомендации, считают

резидуальным (остаточным) риском [9]. Данные исследований, приведенные выше, указывают на необходимость внедрения в практику коррекции резидуального риска как второй цели терапии для дальнейшего улучшения результатов лечения пациентов с дислипидемиями.

Клиническая значимость ХС не-ЛВП

Одной из мишеней для коррекции сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике может стать уровень ХС не-ЛВП, который включает все атерогенные классы липопротеинов. Компоненты ХС не-ЛВП отражены на рисунке 1.

Рисунок 1. Классы липопротеинов, входящие в состав ХС не-ЛВП



Примечания: ХС – холестерин; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛП (а) – липопротеин А; ЛППП – липопротеины промежуточной плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ХМ – хиломикроны; apo A-I – аполипопротеин А-I; apo B – аполипопротеин В; apo (a) – аполипопротеин А; apo B₄₈ – аполипопротеин В₄₈.

В ряде исследований показали высокую значимость коррекции ХС не-ЛВП для снижения риска острых сердечно-сосудистых событий и заболеваний. По данным международного консорциума по изучению сердечно-сосудистого риска (Multinational Cardiovascular Risk Consortium), после анализа более полумиллиона пациентов из 44 когортных исследований снижение уровня ХС не-ЛВП на 50% приводило к уменьшению риска сердечно-сосудистых событий во всех возрастных группах (до 75 лет включительно). Так, у пациентов в возрасте до 45 лет с исходным уровнем ХС не-ЛВП 3,7-4,8 ммоль/л уменьшение показателя на 50% было связано с уменьшением риска нефатального или фатального сердечно-сосудистого события с 15,6% (95% ДИ: 14,9-16,6) до 3,6%

(95% ДИ: 3,4-3,8) для женщин и с 28,8 (95% ДИ: 28,1-29,5) до 6,4 (95% ДИ: 6,3-6,6) для мужчин [10]. Ещё в 2001 году указывали на то, что ХС не-ЛВП является сопоставимым или более мощным предиктором смерти, чем ХС ЛНП. При анализе данных, полученных в исследовании LRC Program Prevalence Study, оценивали влияние показателя липидного спектра на риск смерти от сердечно-сосудистых причин (табл. 1) [11].

Из таблицы видно, что повышение уровня ХС не-ЛВП было самым сильным независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности [11].

Позднее установили дополнительное прогностическое значение уровня ХС не-ЛВП и ТГ для оценки риска ИМ и других сердечно-сосудистых событий. Приведенные данные указывают на существенное

Таблица 1. Отношение риска смерти от сердечно-сосудистых причин при увеличении показателей липидного спектра на 0,78 ммоль/л* [11]

Показатель	Мужчины (n = 2406)	Женщины (n = 2056)
ХС не-ЛВП	1,19 (1,13–1,26)	1,15 (1,06–1,25)
ОХС	1,16 (1,08–1,23)	1,1 (0,99–1,22)
ХС ЛНП	1,11 (1,02–1,22)	1,08 (0,96–1,22)
ХС ЛВП	0,77 (0,69–0,86)	0,77 (0,69–0,88)

Примечания: * – 0,26 ммоль/л для ХС ЛВП; ХС не-ЛВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; данные показаны в виде относительного риска (95% доверительного интервала).

клиническое значение уровня ХС не-ЛВП и его компонентов как для оценки прогноза, так и для определения целей терапии. Оценка ХС не-ЛВП не требует дополнительных затрат ресурсов и выполняется путем вычитания уровня ХС ЛВП из уровня общего холестерина (ОХС). При этом точность и воспроизводимость оценки ХС не-ЛВП выше, чем для ХС ЛНП, поскольку при расчете последнего показателя используют формулу Фридвальда, которая у пациентов с сахарным диабетом, метаболическим синдромом и/или высоким уровнем ТГ имеет определенные погрешности [12, 13].

Зарубежные профессиональные сообщества и экспертные группы в течение длительного времени рекомендуют оценку ХС не-ЛВП. Так, для пациентов с высоким уровнем ТГ (>2,3 ммоль/л) определение ХС не-ЛВП и его использование в качестве дополнительной цели терапии рекомендовали Adult Treatment Panel III and National Cholesterol Education Program в 2002 году [14]. International Atherosclerosis Society (2013) и National Institute for Health and Care Excellence (2014) оценили ХС не-ЛВП как более дешевый, практичный и репрезентативный метод оценки риска и эффективности терапии у пациентов с дислипидемией [15, 16]. American College of Cardiology (2016) и American Association of Clinical Endocrinologists (2017) в своих рекомендациях обратили внимание на то, что у пациентов с сахарным диабетом и ХС ЛНП в пределах референсных значений уровень ТГ часто повышен [17, 18]. Согласно клиническим рекомендациями Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), коррекция ХС не-ЛВП является одной из вторичных целей терапии дислипидемий, особенно для пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом или исходно высокими уровнями ТГ. Другим вариантом оценки вторичных целей терапии является определение уровня аполипопротеина В (апоВ), которое, однако, связано с дополнительными экономическими издержками [2, 3].

Фенотип пациента

В реальной клинической практике необходимо определение фенотипа пациента, у которого

следует оценивать ХС не-ЛВП. В исследовании EURIKA среди пациентов, которым была показана первичная профилактика, у 20,8% отмечали повышение уровня ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л, у 22,1% находили снижение уровня ХС ЛВП, у 9,9% отмечено сочетание повышенных значений ТГ со снижением уровня ХС ЛВП. Однако существенное повышение уровня ТГ >5 ммоль/л наблюдали у сравнительно небольшого количества пациентов – у 1,9%, а показатель >10 ммоль/л – у 0,3% больных [19]. В том же исследовании среди пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений повышение уровня ТГ отмечали у каждого пятого участника исследования, а частота достижения целевых уровней липидов в крови у пациентов из этих когорт была менее 25% [20].

Пациенты с нарушениями липидного обмена представляют собой неоднородную группу, в которой целесообразно выделение категорий сердечно-сосудистого риска. Предпринимаемые здравоохранением меры по профилактике сердечно-сосудистых событий оказались эффективными для пациентов с очень высоким/высоким риском. В то же время, согласно эпидемиологическому парадоксу Роуза, большинство сердечно-сосудистых событий происходят у пациентов с низким или умеренным риском, поскольку эти группы гораздо крупнее и более гетерогенные, при этом им уделяется значительно меньше внимания [21]. Таким образом, потребность в достижении необходимой коррекции ХС не-ЛВП является неудовлетворенной в клинической практике.

По результатам дискуссии участники рабочей группы пришли к выводу, что оценка ХС не-ЛВП актуальна как для пациентов из группы высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска, так и для больных с низким и умеренным риском. Особую актуальность приобретает контроль ХС не-ЛВП у пациентов с:

- высоким уровнем ТГ (более 4,5 ммоль/л);
- сопутствующим сахарным диабетом;
- сопутствующим метаболическим синдромом;
- низким уровнем ХС ЛНП.

В качестве референсных значений ХС не-ЛВП у пациентов с высоким риском следует считать

≤2,6 ммоль/л, а apoB – 80 мг/дл. При очень высоком риске целевое значение ХС не-ЛВП должно составлять ≤2,2 ммоль/л, apoB – 65 мг/дл (табл. 2).

Для пациентов из группы очень высокого риска при повторном развитии сердечно-сосудистого осложнения целевые показатели равняются

Таблица 2. Целевые значения ХС не-ЛВП и apoB для пациентов с различным уровнем сердечно-сосудистого риска

Категория риска	ХС не-ЛВП	apoB
Высокий риск	≤2,6 ммоль/л	≤80 мг/дл
Очень высокий риск	≤2,2 ммоль/л	≤65 мг/дл
Экстремально высокий риск	≤1,8 ммоль/л	≤55 мг/дл

Примечания: ХС не-ЛВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности; apoB – аполипопротеин В.

≤1,8 ммоль/л и <55 мг/дл для ХС не-ЛВП и apoB соответственно. Для пациентов группы умеренного риска целевым уровнем ХС не-ЛВП следует считать ≤3,4 ммоль/л [3]. Эксперты рекомендуют включение расчета уровня ХС не-ЛВП в число обязательных показателей при оценке липидного профиля на уровне лабораторий с определением показателя при каждом анализе для обеспечения непрерывного мониторинга важного параметра липидного спектра.

Методы коррекции ХС не-ЛВП

На сегодняшний день существует несколько подходов к коррекции уровня ХС не-ЛВП. В ряде рандомизированных контролируемых исследований была показана эффективность комбинированной терапии статинами и фибратами для изменения уровня ХС не-ЛВП. У пациентов с гиперхолестеринемией и сахарным диабетом второго типа терапия статинами в средних дозах в комбинации с фенофибратом обеспечивала пятикратное увеличение числа больных, у которых удавалось достигнуть целевых значений apoB, ХС не-ЛВП, ХС ЛВП и ХС ЛНП [22]. В другом исследовании у пациентов с умеренным повышением уровней ХС ЛНП и ТГ комбинированная терапия фенофибратом и розувастатином приводила к большему снижению ХС не-ЛВП, чем использование монотерапии симвастатином [23]. Среди пациентов с метаболическим синдромом, которые получали фенофибрат в комбинации со статинами, риск сердечно-сосудистых осложнений оказался на 36% ниже, чем на фоне приема статинов в режиме монотерапии (отношение шансов [ОШ] = 0,64, 95% ДИ: 0,47-0,87, $p = 0,005$) [24]. По данным метаанализа 6 крупных рандомизированных исследований эффективности фенофибрата, уменьшение уровня ТГ на 1 ммоль/л было связано со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений на 54% [6].

К другим методам коррекции ХС не-ЛВП может быть отнесена терапия препаратами

омега-3-ПНЖК. У пациентов с гипертриглицеридемией добавление омега-3-ПНЖК к терапии статинами приводило к существенному усилению гиполипидемического действия препаратов в отношении ТГ и ХС ЛНП, а также к удвоению частоты достижения целевых уровней ХС не-ЛВП [25]. Таким образом, эксперты отмечают необходимость использования подходов к коррекции ХС не-ЛВП, которые были изложены в рекомендациях Евразийской ассоциации кардиологов и Национального общества по изучению атеросклероза [3].

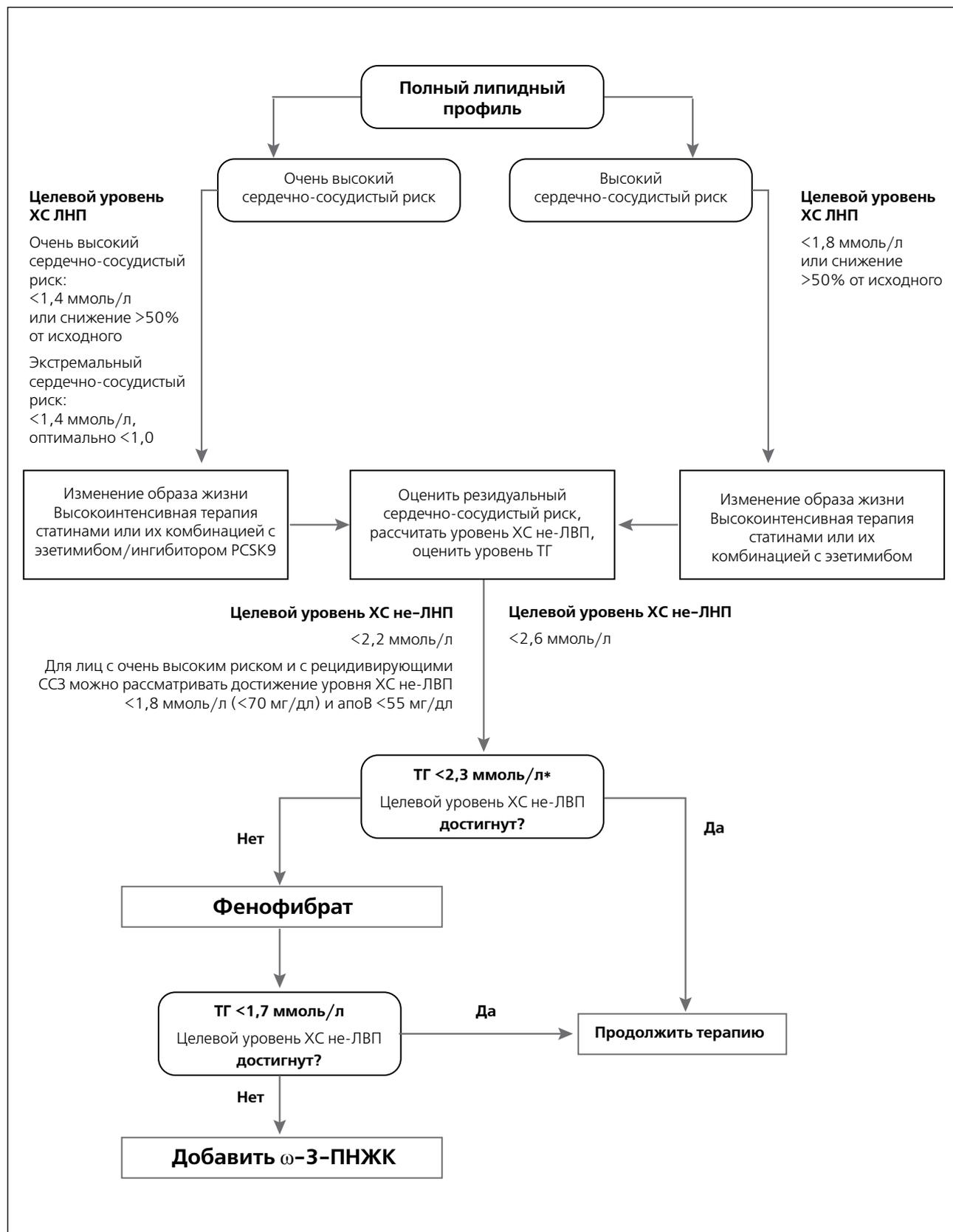
Необходимо отметить значимость достижения целевого уровня ТГ <1,7 ммоль/л, поскольку уменьшение уровня ТГ является важной составляющей достижения целевого значения ХС не-ЛВП и снижения сердечно-сосудистого риска [6]. На данный момент существует ограниченное количество данных о влиянии старта медикаментозной терапии при уровне ТГ ≥1,7 ммоль/л на улучшение прогноза пациентов с повышенным холестерином не-ЛВП, по-видимому, данное направление является перспективным для дальнейшего изучения.

В дополнение создан общий алгоритм ведения пациентов с гиперхолестеринемией с учетом клинической значимости коррекции ХС не-ЛВП (рис. 2).

Заключение

Экспертами сформирован ряд рекомендаций и ключевых позиций для внедрения в клиническую практику.

- Имеющиеся в настоящее время в распоряжении клинициста традиционные параметры липидного обмена, используемые для оценки сердечно-сосудистого риска, обладают ограниченной предсказательной силой и должны быть дополнены.
- Международными профессиональными сообществами установлены фенотипы пациентов и границы целевых значений ХС не-ЛВП у пациентов из различных групп сердечно-сосудистого риска. Установлена высокая клиническая значимость ХС не-ЛВП как мишени для коррекции остаточного сердечно-сосудистого риска.

Рисунок 2. Ведение пациентов с гиперхолестеринемией с учетом контроля ХС не-ЛВП

Примечания: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС не-ЛВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности; PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9); ω -3-ПНЖК – омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты; СД – сахарный диабет.

* – при уровне ТГ $1,7-2,3$ ммоль/л и недостижении целевого уровне ХС не-ЛВП следует проводить немедикаментозную терапию. При отсутствии эффекта рассмотреть возможность назначения ω -3-ПНЖК.

- Особую актуальность ХС не-ЛВП как цель терапии приобретает у пациентов с исходно высокими уровнями ТГ, сахарным диабетом и/или метаболическим синдромом.
- Целевыми значениями ХС не-ЛВП следует считать показатели $\leq 3,4$ ммоль/л при умеренном сердечно-сосудистом риске, $\leq 2,6$ ммоль/л у пациентов с высоким риском, $\leq 2,2$ ммоль/л при очень высоком риске и $\leq 1,8$ ммоль/л у больных с экстремально высоким риском.
- Дополнительной целью терапии при коррекции ХС не-ЛВП является достижение уровня ТГ $< 1,7$ ммоль/л.
- Фенофибрат является одним из основных препаратов для коррекции резидуального сердечно-сосудистого риска.
- Совместное использование фенофибрата и ω -3-

ПНЖК может иметь преимущества в отношении достижения целей терапии.

Разработанные рекомендации экспертов направлены в профильные профессиональные сообщества для включения в современные клинические рекомендации по диагностике и лечению атеросклероза и дислипидемий.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

There is no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Catapano AL, Reiner J, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):1-44. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Kukharчук ВВ, Езбов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГГ, Бубнова МГ, Балахонова ТВ, Гуревич ВС, Качковский МА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Мальшиев ПП, Покровский СН, Соколов АА, Сумароков АБ, Горнякова НБ, Обрезан АГ, Шапошник ИИ. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>.
4. Singh A, Collins BL, Gupta A, Fatima A, Qamar A, Biery D, et al. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: Partners YOUNG-MI Registry. *JACC*. 2018;71(3): 292-302. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.007
5. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya O.A. et al. Analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the spectrum of lipoproteins among residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Preventive Medicine*. 2016;19(1):15-23. Russian (Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1):15-23. DOI: 10.17116).
6. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943): 626-635. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6.
7. Stock JK. DA VINCI study: change in approach to cholesterol management will be needed to reduce the implementation gap between guidelines and clinical practice in Europe. *Atherosclerosis*. 2020;314:74-76. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.023.
8. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovanna P, Bray S, Kiruet G, et al. EU-Wi de Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279-1289. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
9. Vanuzzo D. The epidemiological concept of residual risk. *Int Emerg Med*. 2011;6(1):45. DOI: 10.1007/s11739-011-0669-5.
10. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet*. 2019;394(10215):2173-2183. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32519-X.
11. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med*. 2001;161(11):1413-1419. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32519-X.
12. Hirsch GA, Vaid N, Blumenthal RS. The Significance of Measuring Non-HDL-Cholesterol. *Prev Cardiol*. 2002;5(3):156-159. DOI: 10.1111/j.1520-037X.2002.00980.

13. Sugimoto K, Isobe K, Kawakami Y, Yamada N. The relationship between non-HDL cholesterol and other lipid parameters in Japanese subjects. *J Atherosclerosis Thrombosis*. 2005;12(2):107-110. DOI: 10.5551/jat.12.107.
14. Expert Panel on Detection. Executive summary of the 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). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486.
15. Expert Dyslipidemia Panel, Grundy SM. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2013;7(6):561-565. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486.
16. National Clinical Guideline Centre (UK). *Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2014 Jul. PMID: 25340243.
17. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice*. 2017;23:1-87. DOI: 10.4158/EP171764.APPGL.
18. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al. ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J ACC*. 2016;68(1):92-125. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.519.
19. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, Dallongeville J, De Backer G, Guallar E, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Dis*. 2017;17(1):160. DOI: 0.1186/s12872-017-0591-520.
20. Banegas JR, Lypez-Garcua E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2143-2152. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr080.
21. Rose GA, Khaw KT, Marmot M. *Rose's strategy of preventive medicine: the complete original text*. Oxford University Press, USA. 2008. DOI:10.1093/acprof:oso/9780192630971.001.0001
22. Jones PH, Cusi K, Davidson MH, Kelly MT, Setze CM, Thakker K, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid co-administered with low- or moderate-dose statin in patients with mixed dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus: results of a pooled subgroup analysis from three randomized, controlled, double-blind trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(2):73-84. DOI: 10.2165/10061630-000000000-00000.
23. Roth EM, McKenney JM, Kelly MT, Setze CM, Carlson DM, Gold A, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and fenofibric acid combination therapy versus simvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(3):175-186. DOI: 10.2165/11533430-000000000-00000.
24. 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: 10.1136/bmj.l5125.
25. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, et al. COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Ther*. 2007;29(7): 1354-1367. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.07.018