

ОПЫТ 13-ЛЕТНЕЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ С ФЕНОФИБРАТОМ У ПАЦИЕНТА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

З. Г. Лугинова¹, А. Б. Блохин², Е. Ю. Соловьева¹, А. В. Сусеков¹

¹ Лаборатория клинической липидологии, ФГБУ РКНПК Минздрава России

² ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента РФ

Введение

Монотерапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) является рутинной мерой вторичной профилактики дислипидемий, атеросклероза и его осложнений. Международные и российские рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий, опубликованные за последние 2–3 года, регламентируют достаточно жесткие целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л) для пациентов с уже имеющимися проявлениями атеросклероза (ИМ, инсульты, операции на сердце и сосудах), однако в большинстве из них отсутствуют *целевые* уровни для триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) [1–3]. Это может быть связано с тем, что ряд рандомизированных исследований, посвященных проблеме «резидуального» (остаточного) риска (ACCORD, AIM-HIGH, dal-OUTCOME, HPS-2-THRIVE, ASSURE), не показали снижение сердечно-сосудистой и общей смертности (Virgil Brown, EAS Congress, 2011) [4]. Вместе с тем в «Консенсусе экспертов европейского общества атеросклероза» представлены основные положения и рекомендации по ведению больных с повышенными уровнями триглицеридов (> 1,7 ммоль/л) и низким уровнем «хорошего» ХС ЛВП (< 1,0 ммоль/л) [4]. В этом документе обсуждается, что наряду с нормализацией уровня «плохого» ХС ЛПНП необходимо контролировать уровни триглицерид-богатых липопротеинов (ЛОНП, ЛПП, ремнантов хило-

микрон), и по возможности повышать концентрацию уровня ХС ЛВП.

В ряде международных и российских рекомендаций по диагностике и лечению нарушений липидного обмена [1–3], помимо уровня ХС ЛПНП, предлагается альтернативный показатель – ХС-нелВП [28]. Этот параметр учитывает все атерогенные липопротеины крови, включая триглицерид-богатые частицы [27]. Его достаточно легко подсчитать, используя формулу: ХС-нелВП = общий ХС – ХС-ЛВП. Для того чтобы рассчитать необходимый показатель ХС-нелВП, к значению ХС-ЛПНП достаточно прибавить 0,8. По мнению экспертов, этот показатель в лучшей степени отражает качество контроля, чем уровень ХС-ЛПНП [5, 27]. В соответствии с международными рекомендациями для пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС-нелВП составляет не более 2,6 ммоль/л.

В этой статье обсуждается клинический случай длительного лечения пациента пожилого возраста, у которого, помимо очень высокого сердечно-сосудистого риска (ИБС, СД 2-го типа, ишемический инсульт в анамнезе), в исходном биохимическом анализе крови были повышенные уровни холестерина и триглицеридов. В контексте этого клинического случая будут обсуждаться вопросы эффективности и безопасности комбинированной терапии статинами и фибратами, особенности липидснижающей терапии в пожилом возрасте, а также необходимость многофакторной немедикаментозной и медикаментозной профилактики у больных с СД 2-го типа.

Клинический случай

Пациент М. был направлен на консультацию в РКНПК им. А.Л. Мясникова в июле 2003 г. для уточнения диагноза выраженной дислипидемии и определения тактики лечения. На момент первичной консультации (2003 г.) пациенту было 67 лет, в 2013 г. – 77 лет. Был поставлен диагноз ИБС. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (1999 г.). Гипертоническая болезнь 3-й степени, очень высокий риск. Состояние после ОНМК от 1996 г. Хронический гастродуоденит, ремиссия. Язвенная болезнь желудка, ремиссия. Подагра.

Объективный осмотр (в 2003 г.). Общее состояние удовлетворительное. Рост 173 см, вес 92 кг. Кожные покровы бледные, тургор сохранен. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Систолический шум над верхушкой и в проекции брюшной аорты. Шумов в проекции крупных сосудов шеи нет. ЧСС – 84 уд/мин, АД – 140/70 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Отеков нет. Повышенного питания. Признаки центрального ожирения. Клинических признаков наследственной дислипидемии не выявлено. Исходный биохимический анализ крови: уровни общего холестерина – 6,7 ммоль/л; триглицеридов – 18,9 ммоль/л; активность АСТ – 15,3 Ед/л, АЛТ – 19,0 Ед/л, креатинин – 114 мкмоль/л, глюкоза – 4,7 ммоль/л. Уровни гормонов щитовидной железы в пределах нормальных значений.

Таким образом, на момент консультации у пациента были выявлены повышенный уровень липидов крови, избыточная масса тела (ИМТ > 30), неконтролируемые цифры АД (с максимальными подъемами до 220/120 мм рт. ст.).

С 1985 г. пациента стали беспокоить боли за грудиной сжимающего характера, связанные с физической нагрузкой, купирующиеся приемом нитроглицерина. В январе 1999 г. был го-

спитализирован с диагнозом «интрамуральный инфаркт миокарда». В связи с выявленной ишемией миокарда по данным нагрузочного теста больному было рекомендовано проведение коронароангиографии, от которой пациент отказался. Из анамнеза также известно, что в 1996 г. перенес ОНМК по ишемическому типу.

Через 3 года у пациента было выявлено повышение уровня триглицеридов (18,9 ммоль/л) и холестерина в крови (6,7 ммоль/л). В 2010 г. диагностирован СД 2-го 2 типа, по поводу чего была назначена терапия метформином (1 000 мг/сут).

Семейный анамнез отягощен: отец пациента перенес первый инфаркт миокарда в 47 лет, умер в возрасте 59 лет от повторного инфаркта миокарда; старший брат перенес два инфаркта миокарда (первый в 45 лет) и умер в 53 года от внезапной остановки сердца.

Факторы сердечно-сосудистого риска: пациент – бывший курильщик, курил по одной пачке сигарет в сутки в течение 21 года. Бросил курить в 1973 г.

При инструментальном обследовании в 2003 г.: ЭКГ без особенностей. При проведении суточного мониторирования эпизодов депрессии сегмента ST выявлено не было. По данным ЭхоКГ, отмечалось уплотнение аорты, расширение выходного тракта правого желудочка, фракция выброса 60%. При дуплексном сканировании сосудов шеи выявлялись стенозы в бифуркациях правой и левой ОСА с сужением просвета артерии до 30%.

В 2003 г. больному рекомендовали соблюдать строгую гиполипидемическую диету, снизить вес тела, повысить уровень повседневной физической активности. Из препаратов были назначены аторвастатин в дозе 20 мг/сут и фенофибрат 200 мг.

Пациент наблюдался амбулаторно в течение последних 10 лет с периодичностью 1–2 раза в год. На повторных консультациях, помимо клинического обследования, проводились биохимические анализы крови, инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, суточное

мониторирование ЭКГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий), проводилась коррекция терапии.

За период наблюдения у больного было отмечено снижение веса тела на 8,5 кг (ИМТ 27 кг/м²) и стабилизация артериального давления (средние цифры – 130/80 мм рт. ст.). На фоне проводимой терапии аторвастатином 20 мг и фенофибратом (Липантил) 200 мг/сут позволило снизить уровни общего холестерина до 3,4 ммоль/л, триглицеридов до 4,73 ммоль/л, однако эти показатели не достигали намеченного целевого значения, в связи с чем в 2008 г. больному была назначена терапии более сильным статином – розувастатином 10 мг/сут в комбинации с фенофибратом 145 мг/сут. За время наблюдения (10 лет) пациент отметил почти полное прекращение приступов стенокардии. По данным суточного мониторирования ЭКГ, эпизодов депрессии сегмента ST не выявлено, нагрузочный тест отрицательный, по данным ЭхоКГ, без существенной динамики. При повторном проведении дуплексного сканирования сонных артерий значимых изменений брахиоцефального ствола (появление стенозов, утолщения комплекса интима-медиа) не отмечалось.

Дискуссия

Несмотря на существенный прогресс, полученный в результате лечения статинами и достижения целевых уровней липидов у больных с дислипидемиями и атеросклерозом во многих странах мира (исследования DYSIS, LTAP II), у значительной части таких пациентов (40–60%) на терапии статинами возникают повторные сердечно-сосудистые осложнения, относящиеся к категории резидуального (остаточного) риска [6]. В связи с этим в 2008 г. была создана международная научная организация кардиологов, эндокринологов, липидологов и нефрологов R³I (Residual Risk Reduction Initiative), изучающая научные и клинические аспекты проблемы остаточного риска во всем мире [7]. В сентябре

2013 г. вышли новые рекомендации по сахарному диабету, преддиабету и сердечно-сосудистой профилактике под эгидой Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) [29]. В них в очередной раз сделан акцент на приоритете немедикаментозной профилактики у больных с разными стадиями нарушений углеводного обмена и многофакторной медикаментозной профилактике. В частности, у лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском и СД 1-го и 2-го типа рекомендованы целевые уровни ХС ЛПНП не более 1,8 ммоль/л или 50%-ное снижение этого показателя от исходных значений (степень и уровень доказательности I A) [29]. Для достижения целевых уровней липидов таким больным необходимо титрование статинов до высоких доз, затем комбинированная терапия с эзетимибом или фибратами (класс IIa, уровень C). У пациентов с СД 2-го типа и больных с ожирением, в соответствии с новыми рекомендациями, потребление общих жиров не должно превышать 35% от суточного калоража, насыщенных жиров – не более 10%, мононенасыщенных – более 10% и пищевых волокон – больше 40 г в день.

В плане многофакторной профилактики основных факторов риска больным с СД 2-го типа необходимо поддерживать АД на уровне 140/85 мм рт. ст. и ниже, у лиц с нефропатией – систолическое АД не должно превышать 130 мм рт. ст. [29]. Контроль гликемии должен проводиться с достижением уровня глюкозы плазмы не более 7 ммоль/л, гликированного гемоглобина – 6,5–6,9%. В плане вторичной профилактики таким пациентам назначают антитромбоцитарную терапию (аспирин 75–160 мг в день), коррекцию избыточного веса тела.

Контроль атерогенной дислипидемии у больного М.

Атерогенная дислипидемия (повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС ЛВП) – один из важ-

нейших компонентов резидуального риска, особенно у больных с СД 2-го типа. По данным наблюдательных исследований, до 77% больных с ишемической болезнью сердца имеют нормальный уровень ХС ЛПНП [8]. Повышение уровня триглицеридов и снижение уровня ХС ЛВП является важным предиктором сердечно-сосудистых осложнений, независимо от уровня ХС ЛПНП [9]. Наблюдательные исследования выявили, что у пациентов с комбинированной гиперхолестеринемией (высокие уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПОН) выше риск сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с изолированным повышением уровня ХС ЛПНП [10]. Таким образом, комбинированная гиперхолестеринемия сводится к достижению целевого уровня ХС-нелВП (менее 2,6 ммоль/л).

У пациента М. с 2003 г. на фоне комбинированной терапии статинами с фибратами уровни общего холестерина колебались в пределах 2,58–4,79 ммоль/л, триглицеридов – 2,35–6,73 ммоль/л, уровни ХС-ЛНП – 1,2–2,07 ммоль/л. Концентрация ХС-нелВП за последние 8 лет была также менее 2,6 ммоль/л (1,44–2,73 ммоль/л). Уровень ХС ЛВП в течение 2003–2009 гг. был снижен, однако с 2010 г. стал превышать 1,0 ммоль/л (табл. 1). Таким образом, за последние 10 лет у пациента М. на фоне комбинированной терапии статинами с фенофибратом (Липантил 200 мг; затем Трайкор 145 мг/сут) уровни общего ХС, ХС ЛПНП и ХС-нелВП, в соответствии с европейскими (2004–2011 гг.) и российскими рекомендациями (2008–2012 гг.) по дислипидемиям, достигли целевого значения.

Таблица 1.

Динамика липидов и некоторых биохимических показателей у больного М (1999–2013)

	2000 г. Исходные данные	2003 г.	2005 г.	2007 г.	2009 г.	2010 г.	2013 г.	*
ОХС, ммоль/л	6,7	4,79	3,4	2,63	2,8	2,56	2,58	<3,2
Тг, ммоль/л	18,9	6,73	4,73	3,88	3,09	2,24	2,35	<1,7
ХС ЛПНП, ммоль/л	-	2,07	-	0,17–0,47**			-	<1,8
ХС ЛВП, ммоль/л	-	0,63	0,67	0,70	0,58	1,06	-	>1,0
ХС-нелВП		4,16	2,73	1,9	2,2	1,44		
КФК, Ед/л		54	109	54	101	-	-	
АСТ, Ед/л	15,3	16	28	23	21	17	13	
АЛТ, Ед/л	19,0	16	29	31	35	14	17	
Креатинин, мкмоль/л	114,0	96,0	104,0	116,0	106,9	107,0	115,0	
Глюкоза, ммоль/л		6,3	6,9	6,5	6,56	6,87	5,38	<7,0
НbA1c,%					6,4	5,9	5,8	<8,0
АД, мм рт. ст.	160/100	145/80	130/80	135/80	130/80	135/80	135/80	<140/85
Липидснижающая терапия		Ф-200 А-20	Ф-200 Флу-40	Ф-200 Симвастатин-20	Ф-200 Р-10	Р-10 Ф-145	Р-10 Ф-145	

Примечание. А – аторвастатин, Ф200 – фенофибрат (Липантил 200 М), Флу – флувастатин, Р – розувастатин (Мертенил), Ф145 – фенофибрат (Трайкор 145 мг).

* Рекомендуемые уровни согласно РНОА 2012 и EAS 2011.

** При низких значениях ХС ЛПНП формула Фридвальда не применима [30].

За время наблюдения на фоне приема различных доз и комбинаций препаратов к 2007 г. удалось добиться значимого улучшения показателей липидного спектра.

Безопасность комбинированной гиполипидемической терапии

Один из серьезных барьеров более широкого применения комбинированной терапии статинов с фибратами в повседневной клинической практике – боязнь потенциальных побочных эффектов, в первую очередь осложнения со стороны мышц (миопатии и рабдомиолиза). Вместе с тем риск потенциальных побочных эффектов в каждом конкретном случае зависит как от выбора статина, так и от выбора фибрата [11].

В частности, в комбинированной терапии при выборе статина у больного М. в прошлом десятилетия мы применяли как аторвастатин, так и флувастатин. При прочих равных условиях, если у больного назначается много разных препаратов, а также присутствует такой предиктор миопатий, как пожилой возраст, предпочтение следует отдавать гидрофильным статинам (флувастатин или розувастатин). Гемфиброзил (в РФ не зарегистрирован) повышает максимальную концентрацию (C_{max}) симвастина в 2,1 раза, розувастатина – в 2,2 раза и ловастатина – в 2,8 раза, поэтому этот препарат не рекомендовано назначать вместе со статинами. Наоборот, максимальная концентрация фенофибрата (Трайкор) при назначении со всеми статинами практически не повышает концентрацию последних [11].

В исследовании ACCORD [12], где изучалось влияние комбинированной терапии симвастина 20–40 мг/сут с фенофибратом, частота «классических» лабораторных отклонений от нормы в группе комбинированной терапии ($n = 2765$) крайне редка. Повышение активности КФК более 10 верхних пределов нормы (ВПН) было у 10 человек (0,4%), АЛТ > 3 ВПН – у 52 пациентов (1,9%); средние уровни креатинина за 5 лет наблюдения в группах комбинированной терапии (симвастатин + фенофибрат) и монотерапии симвастином не отличались (1,10 и 1,04 мг/дл, различия не достоверны). Таким образом, у больных СД

с высоким сердечно-сосудистым риском добавление фенофибрата к симвастину не привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, кроме небольшой когорты лиц с высоким уровнем триглицеридов 230 мг/дл и низким содержанием ХС-нЛВП, у которых добавление к терапии фибратов оправданно.

Результаты рандомизированного клинического исследования SAFARI, в котором использовалась комбинация фенофибрата 200 мг с симвастином у больных с комбинированной ГЛП и СД 2-го типа, показали, что данная комбинация позволяет эффективно и безопасно добиться дополнительного снижения уровней ТГ и ХС ЛПНП по сравнению с монотерапией симвастином [13].

В плацебо-контролируемом исследовании FIELD (5 лет, пациенты с СД 2-го типа и ГЛП) было показано положительное влияние терапии фенофибратом на микроциркуляцию и, как следствие, на частоту развития микрососудистых осложнений СД (достоверное снижение количества ампутаций на 47%, потребности в лазерном лечении диабетической ретинопатии – на 30%, микроальбуминурии – на 15% [14].

На длительной комбинированной липидснижающей терапии у больного старше 70 лет, наряду с высокой эффективностью снижения липидов, были получены убедительные данные как по хорошей переносимости и безопасности липидснижающей терапии по клиническим симптомам (отсутствие жалоб), так и по рутинному мониторингованию ферментов печени (АСТ, АЛТ). Ни в одном случае эти показатели не превышали 3 (для АЛТ, АСТ) и 5 (для КФК) ВПН. Так, в исследовании ACCORD в течение пятилетней терапии у пациентов со средним возрастом 59 лет переносимость комбинированной терапии статинами и фибратами была также хорошей. Максимальный возраст пациентов в исследовании был 79 лет.

Стоит отметить, что результаты исследования HPS-2 THRIVE и AIM-HIGH не смогли продемонстрировать какую-либо клиническую пользу от добавления никотиновой кислоты

к схеме лечения статинами [15, 16]. После четырехлетнего наблюдения этих больных данная комбинация не оказала значительного влияния на кумулятивный риск коронарной смерти, нефатального инфаркта миокарда, инсульта и частоту процедур по коронарной реваскуляризации по сравнению с монотерапией статинами. Исследование HPS-2 THRIVE выявило, что данный комбинированный препарат значительно увеличил риск нефатальных, но серьезных побочных эффектов [15].

Контроль других факторов сердечно-сосудистого риска у больного М.

В соответствии с международными рекомендациями для больных, относящихся к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, у больных с ИБС и СД 2-го типа, необходима многофакторная вторичная профилактика, включающая как немедикаментозные, так и медикаментозные методы лечения [1, 2, 4, 7, 17, 18, 27–29].

В исследовании STENO-2 был использован агрессивный многофакторный подход к лечению пациентов с СД 2-го типа. Главный итог STENO-2 – по сравнению с традиционным подходом интенсивная, многофакторная терапия СД 2-го типа способствует снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний на 53%. В отношении микрососудистых осложнений: у «интенсивных» пациентов на 60% снизился риск диабетической ретинопатии и нефропатии, но меньше – диабетической нейропатии [19].

Что касается немедикаментозного лечения, пациент в течение многих лет придерживался низкохолестериновой и низкоуглеводной диеты и поддерживал достаточную степень физической активности, что позволило снизить вес тела на 8,5 кг.

Артериальная гипертензия также существенно способствует развитию и прогрессированию всех сосудистых осложнений диабета. Эти осложнения включают заболевания почек, ишемическую болезнь сердца, инсульт,

заболевания периферических сосудов, ампутации конечностей и ретинопатии. Клинические испытания продемонстрировали прямую взаимосвязь между кровяным давлением и диабетической нефропатией, так же как между сердечно-сосудистым событием и смертностью. Фактически в исследовании HOT (Hypertention Optimal Treatment) не выявили «J-кривую» у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, страдающих СД [20].

Артериальная гипертензия ускоряет развитие и прогрессирование диабетической кардиомиопатии, которая характеризуется левожелудочковой гипертрофией и обширным интерстициальным фиброзом. Таким образом, в дополнение к достижению гипогликемической цели, акцент должен быть в достижении уровня целевого артериального давления менее 140/85 мм рт. ст. [21].

Во время случайных измерений артериального давления по методу Короткова цифры АД у пациента М. колебались в районе 120–135/80–85 мм рт. ст., что соответствует Европейским рекомендациям ESH/ESC (2013) и Американским рекомендациям (2012) по артериальной гипертензии [21].

При выборе антигипертензивного препарата или гиполипидемического препарата важным фактором является его влияние на уровень глюкозы в крови или чувствительность к инсулину. Американская диабетическая ассоциация (ADA) и Американская ассоциация клинических эндокринологов установили критерии уровня глюкозы в крови (80–110 мг/дл) и гликированного гемоглобина (<7,0%), связанные с низким риском микрососудистых осложнений [17, 18]. В исследовании «Контроль и осложнения диабета» выявлена взаимосвязь между развитием и прогрессированием ретинопатии, нефропатии и нейропатии и уровнем гликированного гемоглобина во время четырехлетнего наблюдения у пациентов с СД 1-го типа [22]. Исследование Кумамото, проведенное в Японии, демонстрирует схожие результаты у пациентов с СД 2-го типа. Так, контроль уровня глюкозы

и уровни гликированного гемоглобина в диапазоне от 7 до 9,5% не только снижают микрососудистые осложнения, но и макрососудистые события (-5,2% за 3 года наблюдения) [23]. В то же время результаты крупных международных исследований ACCORD, ADVANCE и VADT [12, 24, 25] убедительно продемонстрировали опасность чрезмерно агрессивного достижения показателей, близких к нормогликемии у больных с СД 2-го типа. Таким образом, выраженная гипогликемия тесно связана с повышенным риском неблагоприятных клинических исходов. Тяжелая гипогликемия не только способствует неблагоприятным исходам, но и, как показало данное исследование, является маркером повышенного риска сосудистых событий и смерти. Главные положения «Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа» (2011 г.) регламентируют необходимость дифференцированного подхода к лечению пациента, стратификации целей и тактики терапии и темпов интенсификации лечения в зависимости от тяжести состояния, наличия осложнений, риска гипогликемии и исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Риск тяжелой гипогликемии влечет за собой значимое повышение риска сердечно-сосудистых событий и смертности [26]. Для пациента М. целевой уровень гликированного гемоглобина – менее 8,0% ввиду возраста и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. За время наблюдения пациенту неоднократно проводились контрольные исследования уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в плазме крови. Диапазон уровня глюкозы за годы наблюдения составил 5,38–6,9 ммоль/л, гликированный гемоглобин колебался в диапазоне 6,4–7,2%. Эти лабораторные показатели отражают хорошую степень контроля за углеводным обменом у конкретного больного.

Таким образом, в нашей статье приводится клинический случай длительной комбинированной липидснижающей терапии статинами и фенофибратами у пациента пожилого возраста,

относящегося к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска. С учетом СД 2-го типа этому больному необходима многофакторная профилактика, требующая достижения и поддержания целевых уровней липидов, артериального давления, компенсации углеводного обмена, а также эффективного использования немедикаментозных мер. В течение 10 лет наблюдения у пациента удалось добиться нормализации большинства «больших» факторов сердечно-сосудистого риска, что сопровождалось субъективным ослаблением сиенокардических болей, замедлением прогрессирования атеросклероза в брахиоцефальных артериях. За 10-летний период наблюдения у пациента не было повторных сердечно-сосудистых осложнений, значительно улучшилось качество жизни.

Литература

1. *Catapano A., Reiner Z., De Backer G. et al.* EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the Europea Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)//Atherosclerosis. 2011. P. 1–44.
2. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)//Eur. J. Prev. Cardiol. 2012. № 19 (4). P. 585–667. Epub. 2012 Jul.
3. Клинические рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (V пересмотр). 2012.
4. *Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarenco P. et al.* European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for

- management//Eur. Heart.J. 2011. № 32 (11). P. 1345–1361.
5. *Robinson J.G. et al.* Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk//J. Am. Coll. Cardiol. 2009. № 53. P. 316–322.
 6. *Nittayanant W., Sritara P., Deerochanawong C. et al.* Lipid treatment assessment project II in Thailand (LTAP-II Thailand)//J. Med. Assoc. Thai. 2008. Vol. 91. № 6. P. 836–845.
 7. *Fruchart J.C., Sacks F., Hermans M.P. et al.* The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia//Am. J. Cardiology. 2008. № 102 (10 Suppl). P. 1–34.
 8. *Sachdeva A., Cannon C.P., Deedwania P.C., Labresh K.A. et al.* Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines//Am. Heart.J. 2009. № 157. P. 111–117.
 9. *Assmann G., Schulte H., Seedorf U. et al.* Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study//Int. J. Obesity. 2008. № 32. P. 11–16.
 10. *Wiesbauer F., Blessberger H., Azar D., Goliash G. et al.* Familial-combined hyperlipidemia in very young myocardial infarction survivors (<or=40 age)//Eur. Heart.J. 2009. № 30 (9). P. 1073–1079.
 11. *Franssen R. et al.* Diabetes, obesity, metabolism. 2009. № 11 (2). P. 89–94.
 12. The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes//N. Engl. J. Med. 2011. № 364. P. 818–828.
 13. *Grundy S.M., Vega G.L., Yuan Z. et al.* Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial)//Am. J. Cardiol. 2006. № 98 (3). P. 427–428.
 14. 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. P. 1849–1861.
 15. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo controlled trial in 25,673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment//Eur. Heart.J. 2013.
 16. *Michos E.D., Sibley C.T., Baer J.T., Blaha M.J., Blumenthal R.S.* Niacin and statin combination therapy for atherosclerosis regression and prevention of cardiovascular disease events: reconciling the AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) trial with previous surrogate endpoint trials//J. Am. Coll. Cardiol. 2012. № 59. P. 2058–2064.
 17. Standards of medical care for patients in diabetes – 2012//Diabetes Care. 2012. Vol. 35. (suppl. 1).
 18. *Handelsman Y. et al.* American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice//Endocr. Pract. 2011. № 17 (suppl 2).
 19. *Gæde P., Vedel P., Parving H.-H., Pedersen O.* Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study//Lancet. 1999. № 353. P. 617–622.
 20. *Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. HOT study Group//Lancet. 1998. № 351. P. 1755–1762.
 21. *Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension//Eur. Heart.J. 2013.
 22. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The diabetes Control and Complications Trial Research Group//N. Engl. J. Med. 1993. № 329. P. 977–986.
 23. *Obkubo Y., Kishikawa H., Araki E. et al.* Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study//

Diabetes Res. Clin. Pract. 1995. № 28. P. 103–117.
 24. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes//N. Engl. J. Med. 2008. № 358. P. 2560–2572.
 25. Duckworth W., Abairra C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes//N. Engl. J. 2009. № 360. P. 129–139.
 26. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2-го типа//Сахарный диабет. 2011. № 4. С. 6–17.
 27. Сусеков А.В. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и ремнантный холестерин нЛВП – нужна ли рокировка для

оценки сердечно-сосудистого риска?//Медицинский совет. 2013. № 9. С. 50–55.
 28. Grundy S., Arai H., Barter P., Bersot T., Betteridge J., Carmena R., Cuevas A., Davidson M., Genest J., Kasaniemi A., Sadikot S., Santos R., Susekov A., Sy R., Tokgozogly L., Watts G., Zhao D. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global Recommendation for the Management of Dyslipidaemia. Full Report. www.athero.org.
 29. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).
 30. Martin S.S., Blaha M.J., Elsbazly M.B., Brinton E.A. et al. Friedewald Estimated versus Directly Measured Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Treatment Implications//J. Am. Coll. Cardiol. 2013.

