УДК 615.153.915/.922-008.61-085:615.272

С.Н. Бельдиев, Е.В. Андреева, Е.И. Березина, Д.Ю. Платонов

ОБОСНОВАННОСТЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ФЕНОФИБРАТА И N-3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Кафедра терапии и кардиологии
ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

В статье обсуждается обоснованность российских и европейских рекомендаций (2017–2020 и 2016–2019 годов соответственно) по применению фибратов и n-3-полиненасыщенных жирных кислот (n-3-ПНЖК) у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, принимающих статины. Показано, что в настоящее время российские рекомендации 2017 г. по применению фенофибрата и европейские рекомендации 2019 г. по применению n-3-ПНЖК в наибольшей степени соответствуют результатам рандомизированных контролируемых исследований.

Ключевые слова: *фенофибрат, n-3-полиненасыщенные жирные кислоты, омега-3 кислот этиловые эфиры 90, икозапент этил.*

VALIDITY OF RECOMMENDATIONS ON THE USE OF PHENOFIBRATE AND N-3-POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN HIGH CARDIOVASCULAR RISK PATIENTS

S.N. Bel'diev, E.V. Andreeva, E.I. Berezina, D.Yu. Platonov
Tver State Medical University

The article discusses the validity of Russian and European recommendations (2017–2020 and 2016–2019, respectively) on the use of fibrates and n-3-polyunsaturated fatty acids (n-3-PUFAs) in patients with high cardiovascular risk taking statins. It is shown that currently the 2017 Russian recommendations on fenofibrate use and the 2019 European recommendations on n-3-PUFAs use are most consistent with the results of randomized controlled trials.

Key words: *fenofibrate, n-3-polyunsaturated fatty acids, omega-3-acid ethyl esters 90, icosapent ethyl.*

Введение

В 2019 г. группой отечественных экспертов был разработан согласительный документ, в котором предлагалось использовать необоснованно широкий с точки зрения доказательной медицины подход к назначению фенофибрата и препарата n-3 (омега-3) полиненасыщенных жирных кислот (n-3-ПНЖК) Омакор с целью снижения остаточного сердечно-сосудистого риска (ССР) у пациентов с гипертриглицеридемией (ГТГ) [1, 2]. В 2020 г. опубликованы российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (VII пересмотр), в которых в отличие от предыдущего VI пересмотра (2017) существенно расширены показания к назначению фенофибрата и n-3-ПНЖК [3, 4].

Рассмотрим, насколько обоснованы эти показания.

Фенофибрат

Напомним, что с точки зрения доказательной медицины эффективность препарата считается доказанной, если в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), оценивающем влияние препарата на исходы заболевания, продемонстрирован положительный результат, под которым подразумевается положительное влияние на первичную конечную точку (ПКТ) [5]. При этом если исследование в целом не продемонстрировало положительного влияния препарата на ПКТ, обнаружение такого влияния при *post hoc* анализе в подгруппах не считается надежным доказательством эффективности препарата у соответствующей категории больных, так как его преимущества перед контролем, выявленные при множественных сравнениях, могут оказаться случайными [6]. Кроме того, согласно принципам доказательной медицины, результаты конкретного РКИ применимы только к таким же больным, как и те, что в нем участвовали, и не могут быть распространены на более широкие категории больных [5]. И наконец, положительные результаты, полученные для одного представителя класса, не могут быть перенесены на других представителей того же класса и тем более на препараты с иным механизмом действия [5].

В VI пересмотре отечественных рекомендаций (2017) показания к назначению фенофибрата и n-3-ПНЖК составлены с учетом этих принципов. Так, в разделе «Медикаментозная терапия ГТГ» отмечается: «Если уровень триглицеридов (ТГ) ≥5,6 ммоль/л, первоочередной задачей является предупредить развитие панкреатита, а затем уже решать задачу целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). Если уровень ТГ не удается контролировать при исполь-

зовании статинов или фибратов, можно прибегнуть к назначению ПНЖК в дозе 2–4 г/сут для снижения уровня ТГ» [4]. Вместе с тем в таблице, содержащей ключевые рекомендации по лекарственной терапии ГТГ (табл. 1), о ПНЖК уже ничего не сказано, а показания к назначению фенофибрата ограничены сравнительно узкой категорией, включающей только пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, у которых на фоне терапии статинами сохраняется высокий (>2,3 ммоль/л) уровень ТГ в сочетании с низким (<0,8 ммоль/л) уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) [4].

Таблица 1

Отечественные рекомендации по лекарственной терапии ГТГ (2017) [4]

Рекомендации	Класс	Уровень
Фибраты наиболее эффективно снижают уровень ТГ	I	B
Лекарственную терапию начинать у пациентов высокого риска с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л	IIa	B
Статины являются препаратами выбора для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов высокого риска и с ГТГ	IIb	B
У пациентов с СД 2-го типа с уровнем ТГ > 2,3 и уровнем ХС ЛВП < 0,8 ммоль/л к терапии статинами рекомендуется добавить фенофибрат	IIb	C

Отсутствие в таблице n-3-ПНЖК объясняется тем, что к 2017 г. не было получено убедительных доказательств способности данных препаратов при назначении в дозах, рекомендованных для коррекции ГТГ (2–4 г/сут), снижать не только уровень ТГ, но и частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов, принимающих статины. В то же время еще в 2010 г. были опубликованы результаты двойного слепого РКИ ACCORD-Lipid, в котором изучалось влияние фенофибрата на риск развития ССО у таких пациентов [7, 8].

В исследование включались пациенты с высоким ССР, обусловленным наличием СД 2-го типа в сочетании с клинически выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями, субклиническим поражением органов-мишеней или, как минимум, двумя факторами риска ССО. Все участники исследования исходно получали симвастатин, к которому добавлялся фенофибрат (основная группа) либо плацебо (контрольная группа). Всего было включено 5518 пациентов. Исходный уровень ТГ не входил в число критериев включения, поэтому только у 1822 (33%) участников отмечалась ГТГ ≥ 2,3 ммоль/л. В качестве ПКТ был выбран комбинированный показатель «первый нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний». Длительность наблюдения составила в среднем 4,7 года [7].

К моменту завершения исследования не удалось продемонстрировать преимуществ фенофибрата перед плацебо. Хотя частота ПКТ в основной группе оказалась на 8% ниже, чем в контрольной, различия не достигали уровня статистической значимости: относительный риск (ОР) – 0,92; 95% доверительный интервал (95% ДИ) – 0,79–1,08; p = 0,32 [7]. Статистически значимые различия были выявлены только при *post hoc* анализе в сравнительно небольшой подгруппе пациентов (941 человек – 17% от общего числа участников) с исходными показателями ТГ ≥ 2,30 ммоль/л (≥204 мг/дл) и ХС ЛВП ≤ 0,88 ммоль/л (≤34 мг/дл). В этой подгруппе прием фенофибрата по сравнению с приемом плацебо сопровождался снижением частоты ПКТ на 31%: ОР – 0,69; 95% ДИ – 0,49–0,97; p = 0,03 [7, 8]. Исследователи пришли к заключению, что полученные результаты не поддерживают рутинное применение комбинированной терапии фенофибратом и симвастатином для снижения ССР у большинства пациентов высокого риска с СД 2-го типа [7].

Как видим (табл. 1), приведенные в рекомендациях 2017 г. критерии для назначения фенофибрата в дополнение к статинам почти полностью совпадают с характеристиками подгруппы пациентов, у которых в РКИ ACCORD-Lipid на фоне комбинированной терапии «симвастатин + фенофибрат» отмечалось выраженное и статистически значимое снижение частоты ПКТ по сравнению с монотерапией симвастатином. Некоторые отличия состоят лишь в том, что в документе 2017 г. знаки ≤ и ≥ заменены соответственно на знаки > и <, а вместо величины ХС ЛВП – 0,88 ммоль/л указана величина 0,8 ммоль/л, тогда как по правилам округления следовало бы указать 0,9 ммоль/л.

Учитывая незначительность этих отличий, очевидно, что рекомендация по применению фенофибрата основана на результатах РКИ ACCORD-Lipid. Тем не менее, отечественные эксперты присвоили ей класс IIb и уровень доказанности C (табл. 1), которые в соответствии с принятыми определениями (табл. 2 и 3) означают, что это достаточно слабая рекомендация, основанная на соглашении экспертов [4].

В тексте документа 2017 г. не поясняется, почему для рекомендации по применению фенофибрата не были выбраны более высокие класс IIa и уровень доказанности B. Однако с точки зрения доказательной медицины выбор класса IIb и уровня доказанности C представляется вполне оправданным, так как доказательства эффективности фенофибрата получены при *post hoc* анализе в подгруппах, в связи с чем недостаточно надежны и требуют подтверждения в специально спланированном РКИ.

Примечательно, что в европейском руководстве 2016 г. по ведению пациентов с дислипидемией, с учетом содержания которого разработаны отечественные рекомендации 2017 г., в таблице, посвященной лекарственной терапии ГТГ, приведены более широкие показания к назначению фенофибрата, но тоже с классом IIb и уровнем доказанности C (табл. 4) [9]. Таким образом, российские эксперты существенно сузили показания к назначению фенофибрата, однако оставили без изменений класс IIb и уровень доказан-

ности С, продемонстрировав тем самым более высокую приверженность к принципам доказательной медицины, чем европейские коллеги.

Таблица 2

Классификация рекомендаций [3, 4]

Класс I	Рекомендуемое вмешательство и/или терапия несомненно полезны и эффективны
Класс IIa	Рекомендуемое вмешательство, скорее всего, полезно и эффективно
Класс IIb	Рекомендуемое вмешательство не получило убедительных данных своей эффективности и не сопровождается очевидной пользой
Класс III	Польза, эффективность рекомендуемого вмешательства и/или терапии не подтверждены в исследованиях и даже могут принести вред

Таблица 3

Уровни доказанности в рекомендациях [3, 4]

Уровень А	Данные получены из нескольких рандомизированных клинических исследований
Уровень В	Данные основываются на результатах одного рандомизированного исследования или нескольких нерандомизированных исследований
Уровень С	Рекомендуемые методы основаны на соглашении экспертов, на отдельных клинических наблюдениях, на стандартах оказания медицинской помощи

Таблица 4

Европейские рекомендации по лекарственной терапии ГТГ (2016) [9]

Рекомендации	Класс	Уровень
Лекарственную терапию следует рассматривать у пациентов высокого риска с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л	IIa	B
Статины можно рассматривать как препараты выбора для снижения риска ССО у пациентов высокого риска с ГТГ	IIb	B
У пациентов высокого риска с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, можно рассматривать присоединение к терапии фенофибрата	IIb	C

В отличие от рекомендаций 2017 г. в рекомендациях 2020 г. российские эксперты значительно расширили показания к назначению фенофибрата, повысив класс всех трех положений, в которых говорится о фенофибрате, с IIb до IIa, а уровень доказанности двух из трех этих положений – с С до В (табл. 5) [3].

К этому времени не появилось новых РКИ, в которых изучалось влияние фенофибрата на риск развития ССО. Были опубликованы только результаты РКИ REDUCE-IT, продемонстрировавшие превосходство комбинированной терапии статинами и n-3-ПНЖК над монотерапией статинами у широкого круга пациентов с высоким ССР [10]. Поскольку в отечественных рекомендациях 2020 г. два из трех положений, посвященных фенофибрату, содержат также сведения о целесообразности применения n-3-ПНЖК, можно предполагать, что данные об эффективности n-3-ПНЖК, полученные в РКИ REDUCE-IT, перенесены на фенофибрат, что противоречит принципам доказательной медицины.

Таблица 5

Отечественные рекомендации по лекарственной терапии ГТГ (2020) [3]

Рекомендации	Класс	Уровень
При уровне ТГ > 2,3 ммоль/л начать терапию статинами	I	B
С целью вторичной профилактики у пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, но с ТГ > 2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат	IIa	B
У больных 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 добавить n-3-ПНЖК 2 г × 2 раза в день	IIa	B
У больных высокого риска, достигших целевого уровня ХС ЛНП и ТГ > 2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат; при его непереносимости добавить n-3-ПНЖК 2 г × 2 раза в день	IIa	C

В европейском руководстве 2019 г. по ведению дислипидемий, с учетом которого разработаны отечественные рекомендации 2020 г., такого противоречия нет. В таблице, посвященной лекарственной терапии ГТГ, рекомендации по применению n-3-ПНЖК приведены отдельно от рекомендаций по применению фенофибрата, при этом последние по-прежнему, как и в 2016 г., имеют класс IIb (табл. 6) [11]. Правда, европейские эксперты повысили уровень доказанности одной из двух рекомендаций по применению фенофибрата с С до В, добавив в обе рекомендации еще один препарат из класса фибратов – безафибрат (табл. 6) [11]. Безафибрат изучался в двух РКИ – BIP (2000) и LEADER (2002), но в обоих исследованиях не назначался в комбинации со статинами и не продемонстрировал преимуществ перед плацебо по влиянию на частоту развития ПКТ [12]. Поэтому повышение уровня доказанности одной из двух рекомендаций по применению фенофибрата с С до В представляется неоправданным.

По-видимому, о классе рекомендаций IIa и уровне доказанности В применительно к представителю фибратов можно будет говорить в 2022 г., когда завершится проводимое в настоящее время РКИ PROMINENT [13]. В исследование включено около 10 тыс. пациентов высокого ССР с СД 2-го типа, у которых на фоне терапии статинами уровень ТГ оставался в диапазоне 2,26–5,64 ммоль/л (200–499 мг/дл), а уровень ХС ЛВП составлял ≤1,03 ммоль/л (40 мг/дл). Все пациенты в дополнение к статинам получают новый препарат из класса фибратов – пемафибрат либо плацебо. В качестве ПКТ выбран комбинированный показатель «нефатальный

инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, требующей срочной коронарной реваскуляризации или сердечно-сосудистая смерть» [13]. Если в исследовании будет получен положительный результат, то появятся убедительные основания рекомендовать пемафибрат с целью снижения риска ССО всем пациентам с СД 2-го типа, отвечающим критериям включения в РКИ PROMINENT (класс рекомендаций – IIa, уровень доказанности B). Естественно, что в случае положительного результата распространение показаний к назначению пемафибрата на более широкий круг пациентов или перенос результатов исследования на другие фибраты будет означать отступление от принципов доказательной медицины и потребует понижения класса соответствующих рекомендаций до IIb и уровня доказанности – до C.

Таблица 6

Европейские рекомендации по лекарственной терапии ГТГ (2019) [11]

Рекомендации	Класс	Уровень
Статины – препараты выбора для снижения риска ССО у лиц с высоким ССР и уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л	I	B
У пациентов высокого (или выше) риска с уровнем ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, следует рассмотреть прием n-3-ПНЖК (икозапент этил 2 г × 2 раза в день) в комбинации со статином	IIa	B
Для первичной профилактики у пациентов с уровнем ХС ЛНП в целевом диапазоне, но уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л могут быть рассмотрены фенофибрат или безафибрат в комбинации со статином	IIb	B
У пациентов высокого риска с уровнем ХС ЛНП в целевом диапазоне, но уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л могут быть рассмотрены фенофибрат или безафибрат в комбинации со статином	IIb	C

Препараты n-3-полиненасыщенных жирных кислот

Как уже отмечалось выше, основанием для пересмотра места n-3-ПНЖК в лекарственной терапии ГТГ стали результаты РКИ REDUCE-IT [10]. В нем участвовали 8189 пациентов с высоким ССР, обусловленным наличием сердечно-сосудистых заболеваний и/или факторов риска ССО, в том числе СД 2-го типа, у которых исходно на фоне терапии статинами уровень ХС ЛНП находился в диапазоне 1,06–2,59 ммоль/л (41–100 мг/дл), а уровень ТГ – 1,52–5,63 ммоль/л (135–499 мг/дл). Пациенты получали в дополнение к статинам препарат n-3-ПНЖК икозапент этил (icosapent ethyl; высокоочищенный этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты – ЭПК; 960 мг в капсуле массой 1 г) по 2 г × 2 раза в день либо плацебо [10, 14].

К моменту завершения исследования (медиана наблюдения – 4,9 года) частота ПКТ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация или нестабильная стенокардия) в основной группе оказалась на 25% ниже, чем в контрольной: ОР – 0,75; 95% ДИ – 0,68–0,83; $p < 0,001$ [10]. Обсуждая достигнутый положительный результат, исследователи отметили, что он может объясняться высокой дозой препарата (4 г/сут), которая не применялась в проведенных ранее РКИ, не продемонстрировавших преимуществ n-3-ПНЖК перед плацебо по влиянию на риск развития ССО. Исследователи также отметили, что полученные данные об эффективности икозапент этила не могут быть распространены на препараты n-3-ПНЖК смешанного состава, в которых наряду с ЭПК содержатся другие n-3-ПНЖК, в частности, докозагексаеновая кислота (ДГК), так как последняя, в отличие от ЭПК, повышает уровень ХС ЛНП [10].

В европейском руководстве 2019 г. по ведению дислипидемий результаты РКИ REDUCE-IT и особенности использованного в нем препарата n-3-ПНЖК учтены. Во-первых, назначению n-3-ПНЖК в дополнение к статинам отдан приоритет по сравнению с назначением фенофибрата или безафибрата, что подчеркивается порядком расположения соответствующих рекомендаций в таблице и присвоенным им классом: IIa – для рекомендации по применению n-3-ПНЖК и IIb – для рекомендаций по применению фибратов (табл. 6) [11]. Во-вторых, рекомендация по применению n-3-ПНЖК содержит в скобках пояснение, что речь идет о конкретном препарате – икозапент этиле (табл. 6) [11].

В отличие от европейского руководства 2019 г. в отечественных рекомендациях 2020 г. результаты РКИ REDUCE-IT и особенности использованного в нем препарата n-3-ПНЖК не нашли должного отражения. Во-первых, в таблице, посвященной лекарственной терапии ГТГ (табл. 5), всем рекомендациям, в которых говорится о фенофибрате и/или n-3-ПНЖК, присвоен одинаковый класс – IIa, при этом указано, что к статинам сначала следует добавить фенофибрат и лишь потом, при его недостаточном эффекте и/или непереносимости – n-3-ПНЖК [3]. Во-вторых, ни в таблице, ни в остальной части текста не упоминается название «икозапент этил». При этом в разделе «Терапия ГТГ и атерогенной дислипидемии» сообщается: «Этиловые эфиры n-3-ПНЖК эффективно снижают концентрацию ТГ и риск сердечно-сосудистых событий. Недавно завершилось исследование REDUCE-IT с участием 8179 пациентов, которое продемонстрировало снижение ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 25% ($p < 0,001$) в группе пациентов, принимавших n-3-ПНЖК в дозе 4 г/сут в сравнении с плацебо» [3]. Поскольку речь идет об «этиловых эфирах n-3-ПНЖК» (во множественном числе), эффективно снижающих риск сердечно-сосудистых событий, создается впечатление, что в исследовании REDUCE-IT использовался не однокомпонентный, а комбинированный препарат n-3-ПНЖК.

Указанные особенности могут объясняться тем, что икозапент этил (торговое наименование препарата – Vascepa [14]) в России не зарегистрирован,

в связи с чем составители отечественных рекомендаций считают вполне допустимым использовать вместо него зарегистрированный и хорошо известный в России препарат высокоочищенных n-3-ПНЖК Омакор [15]. Однако следует учитывать, что Омакор (международное непатентованное наименование: омега-3 кислот этиловые эфиры 90) не может служить альтернативой икозапент этилу, поскольку в его состав наряду с этиловым эфиром ЭПК входит этиловый эфир ДГК (суммарное количество обоих в капсуле массой 1 г – 840 мг) [15]. При этом доказательная база способности Омакора снижать риск ССО представлена только двумя РКИ – GISSI-HF (2008) и GISSI-Prevenzione (1999) [16, 17], положительные результаты которых рассматриваются как недостаточно убедительные [18].

В РКИ GISSI-HF участвовали 6975 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической и неишемической этиологии, 1579 (23%) из которых получали статины. За время наблюдения (медиана – 3,9 года) прием Омакора по 1 г в день, по сравнению с приемом плацебо, сопровождался статистически незначимым снижением частоты двух ПКТ («время до наступления смертельного исхода» и «время до наступления смертельного исхода или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам») соответственно на 7% (ОР – 0,93; 95,5% ДИ – 0,852–1,021; p = 0,124) и на 6% (ОР – 0,94; 99% ДИ – 0,869–1,022; p = 0,059) [16]. Лишь при пересчете с поправкой на некоторые, ретроспективно выявленные, исходные различия между группами удалось продемонстрировать статистически значимые преимущества Омакора перед плацебо – снижение риска обеих ПКТ соответственно на 9% (ОР – 0,91; 95,5% ДИ – 0,833–0,998; p = 0,041) и на 8% (ОР – 0,92; 99% ДИ – 0,849–0,999; p = 0,009) [16]. Как отмечают эксперты Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA), такой пересчет может использоваться только при выполнении поискового анализа, поэтому статистическая значимость выявленных преимуществ Омакора перед плацебо остается под вопросом [18]. Характерно, что продемонстрированные при пересчете положительные результаты не стали основанием для пересмотра инструкции к Омакору, в которой так и не появилось соответствующее показание к назначению (снижение риска смерти и/или госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам у пациентов с ХСН) [15].

В РКИ GISSI-Prevenzione участвовали 11 324 больных, недавно (≤3 месяцев назад) перенесших инфаркт миокарда. Статины или другие препараты для коррекции дислипидемии исходно получали около 5%, а к моменту завершения исследования – около 25% больных. Омакор назначался в дозе 1 г/сут. Для оценки эффективности лечения использовались две ПКТ: 1) «смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт»; 2) «смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт». Через 3,5 года наблюдения частота первой ПКТ не различалась статистически значимо в группах Омакора и плацебо: ОР – 0,89; 95% ДИ – 0,80–1,01; p = 0,053. Однако риск развития второй ПКТ оказался статистически значимо ниже (на 10%) при приеме Омакора, чем при приеме плацебо: ОР – 0,90; 95% ДИ – 0,82–0,99; p = 0,048. При анализе вторичных показателей у принимавших Омакор было также выявлено выраженное (на 26%) статистически значимое снижение риска внезапной сердечной смерти: ОР – 0,74; 95% ДИ – 0,58–0,93; p < 0,001 [17, 18].

Учитывая сравнительно малое число пациентов, принимавших статины, десятилетие спустя было выполнено РКИ OMEGA, в котором ставилась задача проверить, сохраняется ли эффективность Омакора (1 г/сут), если все пациенты, перенесшие инфаркт миокарда в предшествующие 3–14 дней, получают терапию статинами [19]. В качестве ПКТ был выбран показатель, на который Омакор наиболее выраженно повлиял в РКИ GISSI-Prevenzione, – внезапная сердечная смерть. Количество участников исследования составило 3851 человек, продолжительность наблюдения – 1 год. Преимуществ Омакора перед плацебо по влиянию на риск развития ПКТ продемонстрировать не удалось (ОР – 0,95; 95% ДИ – 0,56–1,60; p = 0,84). При этом на фоне приема Омакора отмечалась статистически незначимая тенденция к увеличению частоты ССО (ОР – 1,21; 95% ДИ – 0,96–1,52; p = 0,10) и смертей от всех причин (ОР – 1,25; 95% ДИ – 0,90–1,72; p = 0,18) [19].

С учетом этих данных в конце 2018 г. эксперты EMA приняли решение удалить из инструкций к Омакору и его аналогам, зарегистрированным в странах Евросоюза, существовавшее ранее показание к применению, основанное на результатах РКИ GISSI-Prevenzione (вторичная профилактика ССО после инфаркта миокарда), и оставить только одно показание – лечение ГТГ [18, 20, 21]. Следует отметить, что в отечественную инструкцию к Омакору соответствующие изменения пока не внесены, и в ней по-прежнему сохраняется показание к применению, отсутствующее в современных европейских инструкциях – «вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии: в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента)» [15].

Разумеется, можно предполагать, что на фоне терапии статинами Омакор не сумел превзойти плацебо из-за низкой суточной дозы, а ее увеличение до 2 г × 2 раза в день, рекомендованной для лечения ГТГ (табл. 5), позволило бы достичь положительного результата. Однако против этого предположения косвенно свидетельствует недавно прекращенное исследование, в котором изучалась эффективность высокой дозы другого комбинированного препарата n-3-ПНЖК – Эпанова (Epanova). Препарат разработан компанией AstraZeneca и зарегистрирован в России с апреля 2017 г. [22], но не внедрен в отечественную практику. В каждой капсуле содержит-

ся по 1 г n-3-ПНЖК в форме карбоновых кислот, из которых на ЭПК и ДГК приходится 750 мг [23]. Хотя суммарное содержание обеих кислот несколько меньше, чем в Омакоре, их биодоступность выше, поэтому Эпанова в дозе 4 г/сут обеспечивает более выраженное повышение плазменных концентраций ЭПК и ДГК, чем препарат Lovaza (под таким торговым наименованием Омакор зарегистрирован в США) [24, 25]. С октября 2014 г. проводилось РКИ STRENGTH с участием 13 086 пациентов высокого ССР, у которых на фоне терапии статинами уровень ТГ составлял ≥2,0 и <5,6 ммоль/л (≥180 и <500 мг/дл), а уровень ХС ЛВП < 1,1 ммоль/л (<42 мг/дл) у мужчин и <1,2 ммоль/л (<47 мг/дл) у женщин [26]. Пациенты в дополнение к статинам получали Эпанова по 4 г × 1 раз в день либо плацебо. В качестве ПКТ использовался комбинированный показатель «время до наступления сердечно-сосудистой смерти или первого сердечно-сосудистого события – инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации либо госпитализации по поводу нестабильной стенокардии» [26]. В январе 2020 г. компания AstraZeneca известила о досрочном прекращении РКИ STRENGTH, так как независимый комитет по мониторингу данных пришел к выводу о низкой вероятности продемонстрировать преимущество Эпанова перед плацебо [27].

Таким образом, препараты n-3-ПНЖК, в состав которых входит не только ЭПК, но и ДГК, не могут рассматриваться в настоящее время как вполне допустимая альтернатива икозапент этилу ввиду отсутствия доказательств их способности снижать риск ССО у пациентов, принимающих статины. Поскольку в отечественных рекомендациях 2020 г. по лекарственной терапии ГТГ не уточняется, что под n-3-ПНЖК подразумевается икозапент этил, а не n-3-ПНЖК в целом (табл. 5), рекомендации способны подтолкнуть врачей к необоснованно широкому применению не только фенофибрата, но и препаратов Омакор, Эпанова (если последний будет внедрен в практику), а возможно, и пищевых добавок, содержащих невысокие дозы ЭПК и ДГК (Омеганол, Омегатрин и др. [28]).

В связи с этим необходимо напомнить, что недостаточно корректно составленные рекомендации уже становились одной из причин добавления к терапии статинами препаратов, предположительно повышающих ее эффективность и/или безопасность, например, урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [29, 30], в то время как соответствующие «доказательства» были получены в исследованиях низкого методологического качества [31, 32]. Подобное отступление от принципов доказательной медицины было допущено, в частности, в IV пересмотре российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (2009), где УДХК была представлена как эффективное гиполипидемическое средство, показанное для применения в комбинации со статинами у пациентов с высоким ССР и сопутствующими хроническими заболеваниями печени [33]. При этом в рекомендациях приводились результаты исследования, малоубедительные с точки зрения доказательной медицины [34]. В опубликованном спустя три года V пересмотре рекомендаций (2012) УДХК уже не упоминалась [35]. Не появилась она и в последующих пересмотрах (2017 и 2020 гг.) [3, 4]. Остается надеяться, что очередной, восьмой по счету, пересмотр не заставит себя ждать и предложенные в 2020 г. рекомендации по лекарственной терапии ГТГ будут приведены в соответствии с принципами доказательной медицины.

Заключение

Отечественные рекомендации 2020 г. по применению фенофибрата и n-3-ПНЖК у пациентов с ГТГ, принимающих статины, не в полной мере соответствуют результатам РКИ ACCORD-Lipid и REDUCE-IT. Поэтому в практической работе предпочтительно придерживаться рекомендаций 2017 г. в слегка модифицированном варианте, согласно которому фенофибрат может быть назначен пациентам высокого риска с СД 2-го типа, принимающим статины в оптимальных или максимально переносимых дозах, если на фоне такой терапии сохраняется уровень ТГ ≥ 2,3 ммоль/л в сочетании с уровнем ХС ЛВП ≤ 0,88 ммоль/л (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C). В случае регистрации в России препарата икозапент этила (Vascepa) его назначение можно будет рассматривать как приоритетное по отношению к фенофибрату и показанное всем пациентам высокого риска, у которых на фоне терапии статинами в оптимальных или максимально переносимых дозах уровень ТГ составляет 1,5–5,6 ммоль/л (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B). Назначение таким пациентам Омакора или других препаратов, содержащих в своем составе ЭПК и ДГК, нецелесообразно ввиду отсутствия доказательств благоприятного влияния на прогноз.

Литература/References

1. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российской ассоциации эндокринологов и Национальной исследовательской лиги кардиологической генетики / Г.П. Арутюнов, С.А. Бойцов, М.И. Воевода [и др.]. – Текст: непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15. – № 2. – С. 282–288.

Korrekcija gipertrigliceridemii s cel'ju snizhenija ostatochnogo riska pri zabolevanijah, vyzvannyh aterosklerozom. Zakljuchenie Soveta jekspertov Rossijskogo kardiologicheskogo obshhestva, Rossijskogo nauchnogo medicinskogo obshhestva terapevtov, Evrazijskoj associacii terapevtov, Nacional'nogo obshhestva po izucheniju ateroskleroza, Rossijskoj associacii jendokrinologov i Nacional'noj issledovatel'skoj ligi kardiologicheskoj genetiki / G.P. Arutjunov, S.A. Bojcov, M.I. Voevoda [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. – 2019. – T. 15. – № 2. – S. 282–288.

2. Обоснованность отечественных рекомендаций 2019 года по лекарственной терапии гипертриглицеридемии // Я.Ю. Комиссарова, П.Ю. Рюмина, Е.В. Андреева [и др.]. – Текст: непосредственный // Молодежь и медицинская наука: материалы VII Всероссийской межвузовской науч.-практ. конф. молодых ученых с международным участием (5 дек. 2019). – Тверь: РИЦ Твер. гос. мед. ун-та, 2020. – С. 305–310.

Obosnovannost» otechestvennyh rekomendacij 2019 goda po lekarstvennoj terapii gipertrigliceridemii // Ja.Ju. Komissarova, P.Ju. Rjumina, E.V. Andreeva [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Molodezh' i medicinskaja nauka: materialy VII Vserossijskoj mezhvuzovskoj nauch. – prakt. konf. molodyh uchenyh s mezhdunarodnym uchastiem (5 dek. 2019). – Tver': RIC Tver. gos. med. un-ta, 2020. – S. 305–310.

3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VII пересмотр) / В.В. Кухарчук, М.В. Ежов, И.В. Сергиенко [и др.]. – Текст: непосредственный // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 1 (38). – С. 7–42.

Diagnostika i korrekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii (VII peresmotr) / V.V. Kuharchuk, M.V. Ezhov, I.V. Sergienko [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Ateroskleroz i dislipidemii. – 2020. – № 1 (38). – S. 7–42.

4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр) / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Д.М. Аронов [и др.]. – Текст: непосредственный // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 3 (28). – С. 5–22.

Diagnostika i korrekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii (VI peresmotr) / M.V. Ezhov, I.V. Sergienko, D.M. Aronov [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Ateroskleroz i dislipidemii. – 2017. – № 3 (28). – S. 5–22.

5. *Марцевич, С.Ю.* Как решить проблему выбора препарата внутри одного класса с позиций доказательной медицины? / С.Ю. Марцевич. – Текст: непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15. – № 2. – С. 271–276.

Marcevich, S.Ju. Kak reshit' problemu vybora preparata vnutri odnogo klassa s pozicij dokazatel'noj mediciny? / S.Ju. Marcevich. – Tekst: neposredstvennyj // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. – 2019. – T. 15. – № 2. – S.271–276.

6. *Флетчер, Р.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с. – Текст: непосредственный.

Fletcher, R. Klinicheskaja jepidemiologija. Osnovy dokazatel'noj mediciny / R. Fletcher, S. Fletcher, Je. Vagner. – M.: Media Sfera, 1998. – 352 s. – Tekst: neposredstvennyj.

7. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. – Text: visual // N. Engl. J. Med. – 2010. – V. 362. – № 17. – P. 1563–1574.

8. Hypertriglyceridemia and low HDL–C predicts fenofibrate response in the ACCORD-Lipid trial. Abstract 19724 / M.B. Elam, L.C. Lovato, R.P. Byington [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2010. – V. 122. – Suppl. 21. – P. A19724.

9. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias / A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer [et al.]. – Text: visual // Eur. Heart J. – 2016. – V. 37. – № 39. – P. 2999–3058.

10. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia / D.L. Bhatt, P.G. Steg, M. Miller [et al.]. – Text: visual // N. Engl. J. Med. – 2019. – V. 380. – № 1. – P. 11–22.

11. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.]. – Text: visual // Eur. Heart J. – 2020. – V. 41. – № 1. – P. 111–188.

12. *Kim, N.H.* Fibrates revisited: potential role in cardiovascular risk reduction / N.H. Kim, S.G. Kim. – Text: visual // Diabetes Metab. J. – 2020. – V. 44. – № 2. – P. 213–221.

13. Rationale and design of the pemafibrate to reduce cardiovascular outcomes by reducing triglycerides in patients with diabetes (PROMINENT) study / A.D. Pradhan, N.P. Paynter, B.M. Everett [et al.]. – Text: visual // Am. Heart J. – 2018. – V. 206. – P. 80–93.

14. *Orringer, C.E.* National Lipid Association Scientific Statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very-high ASCVD risk / C.E. Orringer, T.A. Jacobson, K.C. Maki. – Text: visual // J. Clin. Lipidol. – 2019. – V. 13. – № 6. – P. 860–872.

15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Омакор (регистрационный номер – ЛС-000559; дата государственной регистрации – 02.06.2010; дата переоформления регистрационного удостоверения – 29.08.2019). – Текст: электронный / Государственный реестр лекарственных средств. – URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx (дата обращения: 06.08.2020).

Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Omakor (registracionnyj nomer – LS-000559; data gosudarstvennoj registracii – 02.06.2010; data pereoformlenija registracionnogo udostoverenija – 29.08.2019). – Tekst: jelektronnyj / Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. – URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx (data obrashhenija: 06.08.2020).

16. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / GISSI-HF investigators. – Text: visual // Lancet. – 2008. – V. 372. – № 9645. – P. 1223–1230.

17. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial / Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. – Text: visual // Lancet. – 1999. – V. 354. – № 9177. – P. 447–455.

18. Omega-3 acid ethyl esters – Assessment report following the re-examination procedure / European Medicines Agency. – Text: electronic. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/omega-3-acid-ethyl-esters-assessment-report-following-re-examination-procedure_en.pdf (first published: 13.06.2019).

19. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction / B. Rauch, R. Schiele, S. Schneider [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2010. – V. 122. – № 21. – P. 2152–2159.

20. Omega-3 fatty acid medicines no longer considered effective in preventing heart disease / European Medicines Agency. 14 December 2018. – Text: electronic. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/omega-3-fatty-acid-medicines-omega-3-fatty-acid-medicines-no-longer-considered-effective-preventing_en.pdf (дата обращения: 06.08.2020).

21. Omega-3 acid ethyl esters – containing medicinal products for oral in use in secondary prevention after myocardial infarction / European Medicines Agency. – Text: electronic. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/omega-3-acid-ethyl-esters-containing-medicinal-products-oral-use-secondary-prevention-after (дата обращения: 06.08.2020).

22. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эпанова (регистрационный

номер – ЛП-004261; дата государственной регистрации – 28.04.2017) / Государственный реестр лекарственных средств. – Текст: электронный. – URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx (дата обращения: 06.08.2020).

Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Jepanova (registracionnyj nomer – LP-004261; data gosudarstvennoj registracii – 28.04.2017) / Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. – Tekst: jelektronnyj. – URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx (data obrashhenija: 06.08.2020).

23. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American Heart Association / A.C. Skulas-Ray, P.W.F. Wilson, W.S. Harris [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2019. – V. 140. – № 12. – P. e673-e691.

24. A novel omega-3 free fatty acid formulation has dramatically improved bioavailability during a low-fat diet compared with omega-3-acid ethyl esters: the ECLIPSE (Epanova® compared to Lovaza® in a pharmacokinetic single-dose evaluation) study / M.H. Davidson, J. Johnson, M.W. Rooney [et al.]. – Text: visual // J. Clin. Lipidol. – 2012. – V. 6. – № 6. – P. 573–584.

25. *Barter, P.* Effectiveness of combined statin plus omega-3 fatty acid therapy for mixed dyslipidemia / P. Barter, H.N. Ginsberg. – Text: visual // Am. J. Cardiol. – 2008. – V. 102. – № 8. – P. 1040–1045.

26. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Rationale and design of the STRENGTH trial / S.J. Nicholls, A.M. Lincoff, D. Bash [et al.]. – Text: visual // Clin. Cardiol. – 2018. – V. 41. – № 10. – P. 1281–1288.

27. Update on Phase III STRENGTH trial for Epanova in mixed dyslipidaemia / AstraZeneca Website. Published 13 January 2020. – Text: electronic. – URL: https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/update-on-phase-iii-strength-trial-for-epanova-in-mixed-dyslipidaemia-13012020.html (дата обращения: 06.08.2020).

28. Препараты омега-3 жирных кислот и их применение в медицине / В.Е. Васьковский, Т.А. Горбач, А.В. Есипов [и др.]. – Текст: непосредственный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 15–19.

Preparaty omega-3 zhirnyh kislot i ih primenenie v medicine / V.E. Vas'kovskij, T.A. Gorbach, A.V. Esipov [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. – 2010. – № 2. – S. 15–19.

29. *Осадчук, М.А.* Современные подходы к лечению гиперхолестеринемии у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с метаболическим синдромом и хроническим неалкогольным стеатогепатитом / М.А. Осадчук, Л.И. Буторова, К.С. Солоденкова, Г.М. Токмулина. – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 7. – С. 105–109.

Osadchuk, M.A. Sovremennye podhody k lecheniju giperholesterinemii u bol'nyh s ishemicheskoj bolezn'ju serdca v sochetanii s metabolicheskim sindromom i hronicheskim nealkogol'nym steatogepatitom / M.A. Osadchuk, L.I. Butorova, K.S. Solodenkova, G.M. Tokmulina. – Tekst: neposredstvennyj // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2014. – № 7. – S. 105–109.

30. Повышение эффективности гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС) / Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, О.В. Лерман [и др.]. – Текст: непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11. – № 3. – С. 297–303.

Povyshenie jeffektivnosti gipolipidemicheskoj terapii u pacientov vysokogo serdechno-sosudistogo riska s sochetannoj patologiej pecheni (rezul'taty dopolnitel'nogo analiza issledovanija RAKURS) / N.P. Kutishenko, S.Ju. Marcevich, O.V. Lerman [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. – 2015. – T. 11. – № 3. – S. 297–303.

31. *Бельдиев, С.Н.* Обоснование гиполипидемической эффективности урсодезоксихолевой кислоты в отечественных клинических рекомендациях: превращение пешки в ферзя / С.Н. Бельдиев, О.А. Лаздин, И.В. Егорова, Д.Ю. Платонов. – Текст: непосредственный // Верхневолжский медицинский журнал. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 37–41.

Bel'diev, S.N. Obosnovanie gipolipidemicheskoj jeffektivnosti ursodezoksiholevoj kisloty v otechestvennyh klinicheskih rekomendacijah: prevrashhenie peshki v ferzja / S.N. Bel'diev, O.A. Lazdin, I.V. Egorova, D.Ju. Platonov. – Tekst: neposredstvennyj // Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal. – 2017. – T. 16. – № 4. – S. 37–41.

32. Первые российские клинические рекомендации по ведению больных с коморбидной патологией: оцениваем уровень доказательности / Д.Ю. Платонов, С.Н. Бельдиев, И.В. Егорова [и др.]. – Текст: непосредственный // Верхневолжский медицинский журнал. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 23–32.

Pervye rossijskie klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh s komorbidnoj patologiej: ocenivaem uroven» dokazatel'nosti / D.Ju. Platonov, S.N. Bel'diev, I.V. Egorova [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal. – 2018. – T. 17. – № 3. – S. 23–32.

33. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр) / В.В. Кухарчук, А.В. Сусеков, М.Ю. Зубарева [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. – № 6 (S3). – С. 3–58.

Diagnostika i korrekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii (IV peresmotr) / V.V. Kuharchuk, A.V. Susekov, M.Ju. Zubareva [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. – 2009. – T. 8. – № 6 (S3). – S. 3–58.

34. *Бельдиев, С.Н.* Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что препятствует преодолению статинофобии? / С.Н. Бельдиев. – Текст: непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12. – № 3. – С. 325–330.

Bel'diev, S.N. Problema naznachenija statinov bol'nym s serdechno-sosudistymi zabolevanijami i soputstvujushhimi boleznjami pecheni. Chto prepjatstvuet preodoleniju statinofobii? / S.N. Bel'diev. – Tekst: neposredstvennyj // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. – 2016. – T. 12. – № 3. – S. 325–330.

35. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). – Текст: непосредственный // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 4 (9). – С. 5–52.

Diagnostika i korrekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii (V peresmotr). – Tekst: neposredstvennyj // Ateroskleroz i dislipidemii. – 2012. – № 4 (9). – S. 5–52.

Бельдиев Сергей Николаевич (контактное лицо) – к. м. н., доцент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-904-016-10-23; e-mail: sbeldiev@yandex.ru.