

делает их актуальными для определения АССЗ риска, тем более в связи с вышеуказанными доказательными исследованиями [74,75].

Рекомендуется применять один упрощенный тест на толерантность к жирам. По протоколу забор крови происходит на исходном уровне и через 4 часа после еды, и участникам разрешается покинуть лабораторию и заниматься обычной повседневной деятельностью, пока они не едят и не выполняют запланированные упражнения. В тесте на толерантность к жиру, тестовая еда состоит из кокосовых сливок, шоколадного сиропа и протеинового порошка (9 ккал/кг; 73% жира (86% насыщенных жиров)), что позволяет людям с пищевой аллергией и/или после веганской диеты, проходить данный тест [75].

5.2. Дополнительные исследования в диагностике и дифференциальной диагностике гипертриглицеридемии

— Сывороточная панкреатическая липаза: повышенные концентрации при гипертриглицеридемическом панкреатите

— Сердечно-сосудистые: неинвазивная визуализация преждевременного атеросклероза в коронарных, экстракраниальных сонных и периферических артериях.

— Желудочно-кишечные и печеночные: УЗИ брюшной полости для жирной печени при пониженных концентрациях ХС ЛПНП, гепатоспленомегалия при моногенной хиломикронемии.

— Исследование сыворотки на плазменные стеролы для подтверждения ситостеролемии (приводит к отложению стеролов в эндотелии сосудов и развитию ССЗ, с появлением ксантом под кожей).

— Липолитический анализ плазмы крови после гепарина для подтверждения дефицита ЛПНП.

Глава 6.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

6.1. Изменение образа жизни и гипертриглицеридемия

Врачи должны выявлять и устранять вторичные причины ГТГ, корректировать образ жизни, диетические режимы и назначать фармакотерапию. Для профилактики ССЗ доказала свое преимущество диета с высоким уровнем употребления фруктов, овощей, цельнозерновых злаков и клетчатки, орехов, рыбы, птицы и молочных продуктов с низким содержанием жира и ограниченным потреблением сладостей, сладких напитков и красного мяса. Рекомендуется использовать жиры растительных масел. Пациентам с СД 2 типа рекомендуется средиземноморская диета или рацион Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) [23] (Приложение. рис. 2, 3):

— употребление овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов, включая обезжиренные или нежирные молочные продукты, рыбу, птицу, бобовые, орехи и растительные масла;

— ограничение продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров, таких как жирное мясо, жирные молочные продукты и тропические масла, такие как кокосовое, пальмоядровое и пальмовое масла;

— ограничение сладких напитков и сладостей.

Немедикаментозные методы для снижения ТГ включают в себя снижение избыточной массы тела [целевой показатель ИМТ 20–25 кг/м², окружно-

сти талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины)], уменьшение потребления алкоголя (пациентам с ГТГ следует полностью воздержаться от приема алкоголя), увеличение регулярной физической активности (физические упражнения минимум 30 мин каждый день), ограничение в потреблении легкоусвояемых углеводов [23].

У лиц с ГТГ один сеанс длительных аэробных упражнений снижает уровень ТГ в крови через 24–48 часов после тренировки. Кроме того, выполнение одного упражнения перед приемом пищи с высоким содержанием жиров снижает постпрандиальную липемию, что может помочь предотвратить развитие ССЗ у здоровых людей. Кроме того, занятия физическими упражнениями могут снизить ППЛ у людей с повышенным риском ССЗ, таких как ожирение, метаболический синдром и гиперхолестеринемия, что может придавать физическим упражнениям клинически значимую роль.

В одном из метаанализов модальность упражнений (например, сердечно-сосудистые, упражнения с отягощениями, сочетание сердечно-сосудистых упражнений и упражнений с отягощением или стоя), тип сердечно-сосудистых упражнений (например, непрерывные, интервальные, одновременные или комбинированные) и время выполнения упражнений перед приемом пищи значитель-

но влияли на общий ответ снижения ТГ ($p < 0,001$). Кроме того, физические упражнения оказали умеренное влияние на увеличение площади под кривой для ответа по уровню ТГ (d Коэна = $-0,40$; $p < 0,0001$). Снижение постпрандиального уровня ТГ, по-видимому, во многом зависит от затрат энергии при физической нагрузке (~ 2 МДж) и времени выполнения упражнений. Влияние предшествующих упражнений на постпрандиальную реакцию ТГ, является временным; поэтому упражнения должны быть частыми, чтобы вызвать адаптацию [76]. У пациентов с СД 2 типа снижение массы тела на 5% сопровождается улучшением гликемического контроля, снижением инсулинорезистентности и снижением уровня ТГ [77]. Как правило, полезным для снижения массы тела является максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения) и сахаров; умеренное (в размере половины привычной порции) – продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков; неограниченное потребление – продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей) [77].

Меры по питанию должны быть адаптированы в соответствии с возрастом каждого пациента, фармакологическим лечением, уровнем липидов и состоянием здоровья [23]. В некоторых случаях может быть приемлемым выявление и устранение вторичной лекарственной ГТГ. Многие лекарственные препараты могут повышать уровень ТГ: наиболее часто используемые лекарственные средства включают тиазидные диуретики, бета-блокаторы, смолы желчных кислот, специфическую иммуномодулирующую терапию, ингибиторы протеаз, ретиноиды, атипичные нейролептики, глюкокортикоиды, эстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена [25].

Контроль гликемии также может благотворно влиять на уровень липидов в плазме, особенно у пациентов с очень высоким уровнем ТГ и плохим контролем гликемии [77]. Препараты сульфонилмочевины, ингибиторы НГЛТ2, тиазолидиндионы, агонисты ГПП1, ингибиторы ДПП-4, метформин могут существенно снижать уровень ТГ [77]. Модификация образа жизни остается основой терапии ГТГ. Сочетание диетического регулирования и физических упражнений может снизить уровень триглицеридов до 60% [31]. Кроме того, потеря веса на 5–10% от исходной массы тела снижает уровень ТГ на 25% и увеличивает уровень холестерина ЛПВП на 8% [31]. Ряд диетических подходов может быть эффективным для сниже-

ния уровня ТГ; однако ключевым является отказ от продуктов с высоким гликемическим индексом, что не менее важно с точки зрения диабета. Диета с очень низким содержанием жиров становится важной только тогда, когда активность ЛПЛ серьезно нарушена, например, у пациентов с синдромом семейной хиломикронемии, или когда ТГ очень повышены (например, >10 ммоль/л). Когда ЛПЛ недостаточно или она функционально нарушена, может произойти быстрое накопление ТНЛ с участием пищевых жиров [31], отсюда и обоснование снижения потребления жиров. Однако для пациентов с функционирующей ЛПЛ и менее тяжелой ГТГ (<10 ммоль/л) потеря веса и диета с низким гликемическим индексом более эффективны для снижения ТГ, чем диета с низким содержанием жиров [31], за счет снижения циркулирующих незатерифицируемых жирных кислот (НСЖК) и блокирования липогенеза *de novo* в печени.

6.2. Медикаментозное лечение гипертриглицеридемии

Лечение ГТГ у лиц с высоким или очень высоким риском АССЗ следует начинать с интенсивной модификации образа жизни и терапии статинами. Рекомендации европейского научного общества кардиологов / европейского научного общества атеросклероза (ESC/EAS) 2019 года по лечению дислипидемии признают, что риск АССЗ увеличивается при уровнях ТГ $>1,7$ ммоль/л (>150 мг/дл), но рекомендуют начинать фармакотерапию только у пациентов с высоким риском, если ТГ $>2,3$ ммоль/л (>200 мг/дл) после исключения вторичных причин [24]. Распространенность пограничной ТГ и ГТГ составила 20,0% и 19,5% соответственно у лиц, принимавших статины, и 20,1% и 25,3% соответственно у лиц, не принимавших статины ($p < 0,0001$) по данным Национального исследования здоровья и питания (NHANES) в США [78]. Среди лиц, получавших статины, с достигнутым уровнем ХС ЛПНП $<1,4$ ммоль/л мг/дл пограничная распространенность ТГ составляла 16,8%, а распространенность ГТГ — 16,7%. Примерно у 77,5% пациентов с ГТГ оценочный 10-летний риск АССЗ составлял $\geq 7,5\%$, при этом почти 40% пользователей статинов имели риск АССЗ $\geq 20\%$. Остаточный ГТГ встречается более чем у 1/5 ($\sim 5,5$ млн) взрослых в США с диабетом, в том числе у тех, кто принимает статинотерапию и с хорошо контролируемым уровнем ХС ЛПНП [78].

Лицам, получающим максимально переносимые статинотерапевтические препараты, с концентрацией ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л рекомендуется добавить фибраты или высокие дозы омега-3 жирных кислот для дости-

жения желаемого уровня apoB или ХС не-ЛПВП, и отсюда Икосапент этил можно рассмотреть к применению у лиц с высоким или очень высоким риском АССЗ [20]. На уровень ТГ плазмы крови оказывают влияние беременность и липодистрофии различного генеза. По мнению экспертов, уровень ТГ оценивают в клинической практике лишь у 30% пациентов, которым необходим его мониторинг, а концентрацию холестерина, не относящегося к ЛПВП (ХС не-ЛПВП), где большую часть составляют богатые ТГ частицы, — лишь у 11% [79]. В то же время, при анализе крупных когортных исследований Copenhagen City Heart Study и Copenhagen General Population Study установлено, что уровень ТГ линейно связан с риском сердечно-сосудистых осложнений как у мужчин, так и у женщин, и целевым уровнем ТГ следует считать показатель $\leq 1,7$ ммоль/л, при этом уровень $\geq 1,7$ ммоль/л определяется примерно у 25% взрослых в США страдающих ГТГ [66, 80].

В клинической практике необходимо, прежде всего, оценить фенотип пациента. Так, в исследовании European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice (EURIKA) среди пациентов, которым была показана первичная профилактика, у 20,8% пациентов найдена чистая ГТГ ($\geq 2,6$ ммоль/л); у 22,1% обследо-

ванных нашли изолированное снижение концентрации ХС ЛПВП; у 9,9% пациентов была комбинация ГТГ с низким уровнем ХС ЛПВП. В то же время существенное повышение уровня ТГ (> 5 ммоль/л) нашли у 1,9% пациентов, а выше 10 ммоль/л — лишь в 0,3% случаев [81].

Не следует забывать, что медикаментозное лечение ГТГ должно всегда проводиться наряду с радикальным изменением образа жизни пациента (строгая диета с ограничением не только животных жиров, но простых углеводов и любого алкоголя, систематические аэробные физические тренировки, снижение массы тела и др.) (табл. 5, 6) [82]. (Приложение. Рис. 4).

А. Статины

Показания. При легкой и умеренной гипертриглицеридемии ГМГ-КоА ингибиторы (статины) являются терапией первой линии после коррекции образа жизни. В случаях тяжелой ГТГ $> 5,6$ ммоль/л предпочтение следует отдать фибратам и омега-3 ПНЖК [23], однако есть и другие способы борьбы с этим состоянием.

Влияние на сердечно-сосудистый риск.

Статины, как известно, не столь эффективно снижают триглицериды, сколь уменьшают сердечно-сосудистый риск. Статины снижают уровень ТГ на 20–40%. Это снижение вероятно обусловлено

Таблица 5

Медикаментозные средства для лечения ГТГ

Препарат	Степень снижения ТГ	Механизмы действия
Фибраты	30–50%	Активация рецепторов, стимулируемых пероксисомным пролифератором (PPAR- α), увеличение скорости бета окисления жирных кислот, стимулирование функции ЛПЛ, уменьшение уровня ApoCIII.
Омега-3 ПНЖК	20–50%	Ингибирование секреции ЛПОНП и усиление скорости их выведения
Статины	10–30%	Уменьшение синтеза ЛПОНП, повышение активности ЛПНП-рецепторов, участвующих и в выведении из крови ремнантов ТГ

Таблица 6

Гиполипидемические препараты: эффективность, суточные дозы и побочные эффекты [23]

Код АТХ	Препараты и суточные дозы	Липидные эффекты	Побочные эффекты	Примечание
S10AA Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Симвастатин (20–40 мг) Аторвастатин (10–80 мг) Розувастатин 5–40 мг Питавастатин 1–4 мг	ХС ЛПНП \downarrow 20–60% ХС ЛПВП \uparrow 5–15% ТГ \downarrow 7–30% ХС не-ЛПВП \downarrow 15–50%	Миалгия Миозит Увеличение сывороточных трансаминаз	Редкие осложнения: рабдомиолиз, снижение когнитивных способностей, развитие СД
S10AX Другие гиполипидемические средства	Эзетимиб 10 мг	ХС ЛПНП \downarrow 15–22% ХС ЛПВП \uparrow 1–2% ТГ \downarrow 5–10% ХС не-ЛПВП \downarrow 14–19%	Головная боль Боль в мышцах	Эффективен в сочетании со статинами
S10AX Другие гиполипидемические средства	Эволюкумаб (140 мг (1 мл), подкожно, раз в 2 нед./420 мг (3 \times 1 мл), подкожно, раз в месяц) Алирокумаб (75 мг, подкожно, раз в 2 нед.); 150 мг (1 мл) раз в 2 нед./300 мг (2 \times 1 мл или 2 мл) раз в месяц ИНКЛИСИРАН (284 мг, подкожно, 1-й год — 3 инъекции, далее 2 инъекции в год)	ХС ЛПНП \downarrow 50–70% ХС ЛПВП \uparrow 4–7% ТГ \downarrow 6–19% ХС не-ЛПВП \downarrow 20–50%	Реакция в месте инъекции (5%)	Не влияет на уровень трансаминаз Требуется подкожная инъекция

уменьшением синтеза ЛПОНП и стимуляцией активности ЛНП-рецепторов на поверхности клеток, которые наряду с ХС ЛПНП захватывают из плазмы и богатые ТГ ремнантные частицы.

Б. Фибраты

Механизмы действия и риски. Фибраты стимулируют действие специфических рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPAR- α), что увеличивает бета-окисление жирных кислот и уменьшает их концентрацию, необходимую для синтеза частиц ЛПОНП в печени. Фибраты также стимулируют активность ЛПЛ и уменьшают концентрацию apoCIII, которые участвуют в метаболизме ТГ в плазме. Фибраты могут снижать уровень ТГ на 20–70%. Интересно, что **фенофибрат** уступая статинам по влиянию на ХЛ ЛПНП (–22% в среднем), избирательно снижает самую атерогенную их фракцию (мелкие и плотные ЛПНП) на 51% ($p < 0,001$) [83]. При комбинации некоторых фибратов со статинами может возрастать риск рабдомиолиза. Для комбинированной терапии статина и фибрата следует использовать только фенофибрат, где риск рабдомиолиза минимален [84].

Уменьшение сердечно-сосудистого риска.

Результаты большого метаанализа с участием 45058 пациентов показали, что терапия фибратами снижает риск больших сердечно-сосудистых событий на 10% (95% ДИ 0–12, $p < 0,048$) и на 13% (95% ДИ 7–19, $p < 0,0001$) — риск ИБС, по сравнению с плацебо [85]. По данным метаанализа 6 крупных рандомизированных клинических исследований эффективности фенофибрата, уменьшение уровня ТГ на 1 ммоль/л ассоциировалось со снижением сердечно-сосудистого риска на 54% [80]. Еще один метаанализ (включавший только исследования с фибратами) продемонстрировал доказательства защитного эффекта фибратов по сравнению с плацебо в отношении комплексной цели несмертельного инсульта, нефатального ИМ и смерти сердечно-сосудистого происхождения (коэффициент риска 0,88, с 95% ДИ от 0,83 до 0,94; у 16 064 человек, включенных в 12 исследований). Таким образом, результаты показали, что при умеренном уровне доказательности фибраты могут быть эффективны во вторичной профилактике. [86].

Препарат **Фенофибрат** (микронизированная форма) — доказано снижение ХС ЛПНП на 22%, и значительное снижение ТГ — на 56% в дозе 200 мг 1 раз в сутки. В исследовании, в группе применения фенофибрата, выявлено значительно меньшее увеличение процентного диаметра стеноза, чем в группе плацебо (в среднем 2,11% против

3,65% $p = 0,02$) и значительно меньшее уменьшение минимального диаметра просвета (–0,06 против –0,10 мм, $p = 0,029$) [85].

Результаты исследования Pemaafibrate to Reduce Cardiovascular Risk (PROMINENT) (немафибрат для снижения сердечно-сосудистых исходов за счет снижения уровня ТГ у пациентов с СД), показали, что некоторые фибраты могут не снижать риск АССЗ у лиц с СД 2 типа с высоким уровнем ТГ и низким уровнем ХЛ ЛПВП, несмотря на снижение уровня ТГ. По данным исследования PROMINENT снижение уровня ТГ без снижения концентрации других атерогенных липопротеинов в плазме крови вряд ли снизит риск ССЗ [87]. Отсюда можно сделать вывод о важности комбинированной терапии фибратов со статинами.

В. Комбинация статинов и фибратов

В ряде рандомизированных клинических исследований была показана эффективность комбинированной терапии статинами и фибратами по снижению ХС не-ЛПВП и ТГ. У пациентов с гиперхолестеринемией и СД 2 типа терапия статинами в средних дозах в комбинации с фенофибратом обеспечивала пятикратное увеличение числа больных, достигавших целевых значений apoB и ХС не-ЛПВП [88]. В другом исследовании [89] у пациентов с умеренным повышением ХС ЛПНП и ТГ комбинированная терапия розувастатином и фенофибратом приводила к большему снижению ХС не-ЛПВП, чем использование монотерапии симвастатином. Среди пациентов с метаболическим синдромом, которые получали фенофибрат в комбинации со статинами, риск сердечно-сосудистых событий был на 36% ниже, чем среди больных, которые получали статины в качестве монотерапии (ОШ = 0,64, 95% ДИ 0,47–0,87, $p=0,005$).

Г. Омега-3 ПНЖК

Препараты, содержащие омега-3 ПНЖК, такие как докозагексоеновая (ДГК) и эйкозапентаеновая (ЭПК) кислоты могут снижать ТГ. Действие ПНЖК связано с ингибированием секреции ЛПОНП и ускорением выведения этих частиц. Обычно используются большие дозы (2–4 г/д) этих препаратов для оптимального снижения ТГ. ПНЖК обычно хорошо переносятся пациентами и могут применяться в комбинации со статинами или фибратами при тяжелой ГТГ. Было показано, что ПНЖК улучшают функцию эндотелия, уменьшают агрегацию тромбоцитов, способствуют вазодилатации и обладают антиаритмическим эффектом [90].

У пациентов с ГТГ добавление омега-3 ПНЖК к терапии статинами приводило к существенному усилению гиполипидемического действия в отно-

шении ТГ и ХС ЛПНП, а также к удвоению частоты достижения целевых уровней ХС не-ЛПВП [91].

В исследовании «Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia» (REDUCE-IT) приняли участие 8179 взрослых, получавших терапию статинами, с умеренно повышенным уровнем ТГ (1,52–5,63 ммоль/л, средний уровень 2,44 ммоль/л), у которых были либо установленные АССЗ (когорты вторичной профилактики), либо СД плюс по крайней мере еще один фактор сердечно-сосудистого риска (когорты первичной профилактики — 70% больных с ССЗ и 30% с СД 2 типа + 1 и более риск-фактор), с достигнутым на статинах уровнем ХЛ ЛПНП — от 1,03 ммоль/л до 2,6 ммоль/л. Пациенты были рандомизированы для приема 2 г икозапентаэтил (этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты высокой очистки) два раза в день (общая суточная доза 4 г) или плацебо. В группах активного лечения и плацебо доля пациентов с СД 2 типа составила 57,9 и 57,8%, соответственно. Первичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии. Ключевой вторичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или нефатального инсульта. Медиана снижения уровня ТГ составила 19,7% по сравнению с плацебо. Исследование продемонстрировало снижение риска первичной конечной точки на 25% ($p < 0,001$), снижение риска наблюдалось у пациентов с СД или без него исходно. Совокупный показатель сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ или нефатального инсульта был снижен на 26% ($p < 0,001$). Дополнительные конечные точки были значительно ниже в группе, принимавшей икозапентэтил, чем в группе плацебо, включая сердечно-сосудистую смертность, которая была снижена на 20% ($p = 0,03$). Доля пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления и серьезные побочные явления, была одинаковой в группах активного лечения и плацебо. Исследователи подчеркивают, что результаты исследования не следует переносить на другие препараты омега-3 ПНЖК (ДГК, смеси омега-3 жирных кислот) [92]. Таким образом, доказана эффективность омега-3 ПНЖК не только для снижения уровня ТГ, но и существенного уменьшения сердечно-сосудистого риска.

Кокрейновский метаанализ 2020 года [93], включавший 86 рандомизированных клинических исследований (РКИ) со 162 796 участниками показал, что ПНЖК омега-3 из жирной рыбы (длинно-

цепочечные омега-3), включая ЭПК и ДГК оказывают незначительное влияние или отсутствие влияния на смертность от всех причин (ОР: 0,97, 95% ДИ от 0,93 до 1,01; 143 693 участника; 11 297 смертей в 45 РКИ; высокая степень достоверности), сердечно-сосудистую смертность (ОР: 0,92, 95% ДИ от 0,86 до 0,99; 117837 участников; 5658 смертей в 29 РКИ; доказательства средней определенности), сердечно-сосудистые события (ОР: 0,96, 95% ДИ от 0,92 до 1,01; 140 482 участника, а именно, развитие инсульта (ОР: 1,02, 95% ДИ от 0,94 до 1,12; 138888 участников; 2850 инсультов в 31 РКИ; доказательства средней определенности) или аритмии (ОР: 0,99, 95% ДИ от 0,92 до 1,06; 77 990 участников; в 30 РКИ у 4586 человек наблюдалась аритмия; доказательства низкой определенности). Омега-3 ПНЖК, как оказалось, могут немного снизить смертность от ИБС (ОР: 0,90, 95% ДИ от 0,81 до 1,00; 127 378 участников; 3598 смертей от ИБС в 24 РКИ, доказательства низкой определенности) и события, связанные с ИБС (ОР 0,91, 95% ДИ от 0,85 до 0,97; 134 116 участников; у 8791 человека наблюдались события ИБС в 32 РКИ, доказательства низкой определенности).

Еще один метаанализ, опубликованный в 2021 г., оценивал влияние Омега-3 ПНЖК, таких как ЭПК и ДГК, на сердечно-сосудистые исходы. У 149 051 вошедших в метаанализ пациента омега-3 ПНЖК были связаны со снижением сердечно-сосудистой смертности (ОР: 0,93 [0,88–0,98]; $p = 0,01$), нефатального ИМ (ОР: 0,87 [0,81–0,93]; $p = 0,0001$), снижением развития событий, связанных с ИБС (RR 0,91 [0,87–0,96]; $p = 0,0002$), с развитием MACE (RR 0,95 [0,92–0,98]; $p = 0,002$) и снижением реваскуляризации (RR, 0,91 [0,87–0,95]; $p = 0,0001$) [94] (Приложение).

Д. Новые лекарственные средства для лечения гипертриглицеридемии.

Анти-АРОС3 антисмысловая терапия (volanesorsen; АКСЕА-АРОСIII-LRx) [95]: Действуя через рибонуклеазу H1, воланесорсен индуцирует деградацию мРНК-мишени и, таким образом, ингибирует продукцию АроС-III. Антисмысловые терапевтические олигонуклеотиды, конъюгированные с N-ацетилгалактозамин-конъюгированными (GalNAc) аддуктами (то есть, лигандом рецептора азиогликобелка печени). Они очень эффективны в снижении экспрессии ароС3 [96]. Например, результаты исследования «Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-APOCIIIrx) in Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome» (APPROACH), его 52-недельного рандомизированного двойного слепого этапа 3 у 66 пациентов с синдромом семейной хиломикронемии, показали, что препарат привел

к впечатляющему снижению уровня ТГ в плазме на 77% [97]. Антисмысловый олигонуклеотид, модифицированный GalNac, снижает как ТГ плазмы, так и ХС ЛПНП (на 63,1% и 32,9% соответственно) [98]. Интересно, что результаты мышиных моделей показывают, что антисмысловый олигонуклеотид, по-видимому, уменьшает стеатоз печени. Помимо снижения ТГ, уровень ХС ЛПВП увеличивается, а ХС ЛПОНП дозозависимо снижался. Все эти многообещающие эффекты сопровождались хорошим профилем безопасности. В другом исследовании воланесорсен по сравнению с плацебо ассоциировался примерно с 80% ($82,3 \pm 11,7\%$, $81,3 \pm 15,7\%$ и $80,8 \pm 13,6\%$) снижением apoC-III, apoB100, apoC-III-Lp(a) и липопротеинов apoC-III-apo AI соответственно через 92 дня наблюдения [99]. При использовании воланесорсена были высказаны некоторые опасения по поводу безопасности, в основном связанные с возникновением тромбоцитопении. Из-за потенциальной серьезности побочных эффектов необходима определенная осторожность, прежде чем подтверждать долгосрочную полезность этого препарата [100].

Также было показано, что антисмысловые терапевтические олигонуклеотиды заметно снижают уровни apoC-III и ТГ в плазме у пациентов с тяжелой или неконтролируемой ГТГ [99] и у пациентов с диабетической дислипидемией [101]. Интересно, что вмешательство не только улучшило диабетическую дислипидемию, но и улучшило чувствительность всего организма к инсулину (на 57%).

Таким образом, анти-ANGPTL3 терапия (эвинакумаб; IONIS-ANGPTL3-LRx) снижает как выраженную ГТГ (снижение примерно на 75%), так и сильно повышенный уровень ХС ЛПНП у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (снижение примерно на 23%) [102, 103].

Ингибитор синтеза ApoB. Другое, похожее по механизму действия лекарственное средство **Мипомерсен**, ингибирует трансляцию apoB матричной РНК. Результатом этого является снижение синтеза атерогенных apoB, содержащих липопротеинов включая ЛПНП, ЛПП и ЛПОНП. В настоящее время препарат используется для подавления продукции ХЛ ЛПНП (при семейной гиперхолестеринемии), однако исследования показали и снижение уровня ТГ на 14% по сравнению с плацебо при назначении в дозе 200 мг подкожно раз в неделю (или 160 мг еженедельно для пациентов с массой тела менее 50 кг) [104].

Ингибитор ANGPTL3. Лекарственное средство Эвинакумаб — моноклональное антитело, связывающееся с ангиопоэтин-подобным белком

3 типа (ANGPTL3). При этом ANGPTL3 ингибирует ЛПЛ и эндотелиальную липазу, что приводит к накоплению ЛПОНП. Эвинакумаб, связавшийся с ANGPTL3, приводит к повышению активности ЛПЛ и эндотелиальной липазы и к активированию рецептор-ЛНП независимого клиренса ЛПОНП. Эвинакумаб, так же как и мипомерсен в настоящее время используется для подавления продукции ХС ЛПНП (при семейной гиперхолестеринемии), однако в исследованиях показано, что эвинакумаб может снижать уровень ТГ более чем на 50%, что свидетельствует о его перспективах в контексте лечения выраженной ГТГ [105, 106].

Ж. Генная терапия? направленная на ЛПЛ (LPL) «Alipogene tiparvovec (Glybera)» — нереплицирующийся аденоассоциированный вирусный вектор, который доставляет копии гена ЛПЛ в мышечную ткань, что ускоряет клиренс липопротеинов, богатых ТГ, тем самым снижая чрезвычайно высокие уровни ТГ.

Этот препарат был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам в Европе, но только для взрослых пациентов с диагнозом семейной недостаточности ЛПЛ и наличием в анамнезе множественных или тяжелых эпизодов панкреатита, у которых диетическая терапия оказалась неэффективной. Применение осуществляется внутримышечно, и хотя причинно-следственная связь не может быть установлена, и, несмотря на ограниченное число обследованных лиц, результаты относительно недавно опубликованного исследования показывают, что лечение этим веществом было связано с более низкой частотой и тяжестью явлений панкреатита [107].

3. Прадигастат является новым ингибитором диацилглицерол-ацилтрансферазы 1 (DGAT1), который существенно снижает чрезвычайно высокие уровни ТГ и, по-видимому, перспективен для лечения редкого синдрома семейной хиломикронемии (ССХ). Поскольку DGAT1 катализирует заключительную стадию синтеза ТГ и в высокой степени экспрессируется в энтероцитах тонкого кишечника, где он играет ключевую роль в абсорбции пищевого жира, ингибирование DGAT1 является привлекательной стратегией для снижения синтеза и секреции ТГ и, таким образом, снижения уровня плазмы ТГ. Важно подчеркнуть, что пради-гастат, как правило, хорошо переносился пациентами с ССХ, которые находились на диете с очень низким содержанием жиров в суточных дозах до 40 мг в течение 3-х недель, и у них были только легкие или умеренные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диа-

рея, метеоризм и боль в животе. После перорального приема один раз в день равновесная экспозиция достигалась к 14 дню. Наблюдалось примерно пропорциональное дозе увеличение экспозиции прадигастата в изученных дозах. Прадигастат вызывал снижение уровня ТГ натошак на 41 % (20 мг) и 70 % (40 мг) за 21 день лечения. Снижение ТГ натошак почти полностью объяснялось снижением ТГ ХМ. Лечение прадигастатом также приводило к существенному снижению постпрандиального ТГ, а также аро-48 (как натошак, так и после приема пищи). Прадигастат был безопасен и хорошо переносился, вызывая лишь легкие преходящие нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта [107, 108].

Е. Ингибиторы МТР. Ломитапид — ингибитор микросомального триглицерид-транспортного протеина (МТР) одобрен FDA в США для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии. В дополнение к снижению ХС ЛПНП клинические исследования показали его способность снижать уровень ТГ на 45 % [109, 110].

6.3. Коррекция гипертриглицеридемии и гипергликемии

Общепринятым терапевтическим подходом у пациентов с СД 2 типа и повышенным уровнем ТГ является лечение гипергликемии и ее микрососудистых осложнений, прежде всего диабетической нефропатии. Целенаправленное воздействие на высокий уровень ТГ у лиц с СД является необходимым, но менее эффективным при высоком уровне НвА1С, в отсутствие физической активности, ограничения жиров, легко усвояемых углеводов, а так же при сопутствующем ожирении. И хотя появились новые терапевтические стратегии в лечении ГТГ, такие как агонисты PPAR-альфа рецепторов, а также двойные агонисты PPAR, так называемых глитазары, контроль гликемического статуса у пациентов с СД сохраняет свои преимущества.

За последнее десятилетие результаты международных РКИ по сердечно-сосудистым исходам у пациентов с диабетом привели к внедрению новых сахароснижающих препаратов, существенно влияющих на сердечно-сосудистый прогноз. Применение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (SGLT2), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), а также новых нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов, таких как финеренон, значительно расширили терапевтические возможности кардиологов, что привело к многочисленным

научно обоснованным рекомендациям по ведению таких пациентов.

Особое внимание уделяется многофакторному подходу к ведению пациентов с СД [23]:

1. Статины рекомендованы при СД 1 типа лицам с высоким и очень высоким риском.

2. Пациентам с СД 2 типа, на фоне терапии статином, но с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л, рекомендовано добавление фенофибрата к терапии статином, предпочтительно в одной таблетке (зарегистрирован розувастатин+фенофибрат).

3. Если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут, рекомендовано к статину добавить эзетимиб (в том числе, *статины с эзетимибом в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин+эзетимиб и аторвастатин+эзетимиб)*).

4. Рекомендуется назначение других гиполипидемических средств, таких как ингибиторы — алирокумаба, эволокумаба или инклизирана всем пациентам с СД 2 типа высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточным снижением ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимых доз статинов и эзетимиба для достижения целевого уровня ХС ЛПНП и снижения риска ССЗ.

5. Терапия статинами может быть назначена пациентам с СД 1 типа и СД 2 типа <30 лет с поражением органов-мишеней и/или уровнем ХС ЛПНП > 2,5 ммоль/л.

6. ХС нЛПВП или ароВ являются хорошими маркерами при метаболическом синдроме и СД и могут быть вторичной целью терапии [107].

7. Пациенткам с СД до наступления менопаузы и планирующим беременность или не принимающим контрацептивы не рекомендована терапия статином.

Ограниченное число исследований проведено на популяции с преобладанием пациентов, имеющих указания на высокий риск АССЗ/множественные факторы риска ССЗ.

В российских клинических рекомендациях существует персонализация выбора гипогликемических препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы (табл. 7, 8) [77]:

В крупных РКИ, выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2 типа, иНГЛТ-2 показали следующие результаты:

- Эмпаглифлозин в исследовании «Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes» (EMPA-REG Outcome) (98 % участников с АССЗ): снижение на 14 % комбинированной первичной конечной точки ЗР-МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ин-

Таблица 7

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c [77]

Наличие ACC3	Возраст			Функционально зависимые	
	Молодой возраст	Средний/пожилой возраст	Функционально независимые	Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция
Есть ACC3 и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%	< 8,0%	< 8,5%

Таблица 8

Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы [77]

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Указания на высокий риск ACC3**** (возраст ≥55 лет с наличием стеноза коронарных артерий или каротидных артерий или артерий нижних конечностей или гипертрофия ЛЖ)	Эффективны в качестве первичной профилактики • аГПП-1* — обладают дополнительными преимуществами • иНГЛТ-2**	метформин • препараты сульфонилмочевины • иДПП-4 • ТЗД (Пиоглитазон***) • инсулины	
ACC3	• аГПП-1 (лираглутид, семаглутид, дулаглутид*) • иНГЛТ-2** • пиоглитазон*** (потенциально имеет преимущества)	Метформин • препараты сульфонилмочевины • Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) • аГПП-1 • инсулины	препараты сульфонилмочевины (глибенкламид)
ХСН	• иНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами в соответствующей популяции 5 (наибольшая доказанность при любой ФВ: дапаглифлозин, эмпаглифлозин)	• метформин • препараты сульфонилмочевины (осторожность при выраженной декомпенсации) • иДПП-4 • аГПП-1 • инсулины (осторожность на старте)	• • препараты сульфонилмочевины (глибенкламид) • иДПП-4 (саксаглиптин) • ТЗД

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1)

*Дулаглутид в исследовании REWIND (69% участников с указаниями на высокий риск ACC3: возраст ≥55 лет с наличием стеноза коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей или гипертрофия ЛЖ) показал снижение числа событий первичной конечной точки на 12% по сравнению с плацебо.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2)

** Дапаглифлозин в исследовании DECLARE-TIMI 58, в котором у 60% участников имелись множественные факторы риска ACC3 показал снижение комбинированной конечной точки (снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу ХСН) на 17%.

Агонист рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (PPAR-γ) —

***Пиоглитазон в исследовании «Pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes» (PROactive) при повторном анализе показал снижение риска комбинированной конечной точки MACE, включающей смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инсульт и нефатальный инфаркт миокарда, на 18%, снижение риска повторного инфаркта миокарда на 28% и инсульта на 47%.

****ACC3 — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания: ИБС (ИМ в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения; атеросклеротические заболевания артерий нижних конечностей (проявляющиеся клинически).

сульт), снижение общей смертности на 32%, сердечно-сосудистой смертности на 38%, снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 38%;

• Канаглифлозин в программе «Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes» (CANVAS) (65% участников с ACC3 и 35% с ФР) снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки 3P-MACE; снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 33%;

• Дапаглифлозин в исследовании «Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes» (DECLARE-TIMI 58) — 40% участников с ACC3 и 60% с ФР: тенденция к снижению комбинированной конечной точки 3-MACE, не достигшую статистической достоверности; снижение на 17% частоты развития событий комбинированной первичной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН и/или сердечно-сосудистая смерть). В субана-

лизе у больных с ИМ в анамнезе также было показано снижение комбинированной конечной точки 3P-MACE на 16 %;

- Эртуглифлозин в исследовании «eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety» (VERTIS CV) (99,9% участников с АССЗ): снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 30 %.

- Пиоглитазон является агонистом рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (PPAR- γ) и сильный сенсibilизатор инсулина с эффективным действием на ТГ. Пиоглитазон может снизить уровень ТГ до 0,5 ммоль/л и повысить уровень ХС ЛПВП на 0,13 ммоль/л, хотя уровень ХС ЛПНП также повышается. Однако важно отметить, что повышение уровня ХС ЛПНП не обязательно приводит к повышению сердечно-сосудистого риска. Фактически, увеличенное количество плотных частиц ЛПНП (ЛПНП-П) лучше отражает исключительную атерогенность маленьких плотных частиц ЛПНП, которые несут меньше холестерина, чем большие плавучие ЛПНП [40]. Пиоглитазон уменьшает плотные атерогенные частицы ЛПНП; поэтому вполне вероятно, что наблюдаемое повышение уровня холестерина ЛПНП отражает увеличение размера частиц ЛПНП, а не количества частиц (ЛПНП-П). В отличие от пиоглитазона, росиглитазон является агонистом PPAR- γ с менее благоприятным влиянием на липиды, поскольку в некоторых исследованиях сообщается о нейтральном эффекте, тогда как в других отмечается повышение уровня триглицеридов [31].

Новые средства, снижающие уровень глюкозы, продемонстрировали свою способность снижать

уровень ТГ. Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) уменьшают ГТГ как натощак, так и после приема пищи со средним снижением до 27 мг/дл, но без устойчивого влияния на уровни ЛВП. В отличие от агонистов рецептора GLP-1, которые обеспечивают супрафизиологические уровни циркулирующего GLP-1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (DPP4) повышают эндогенные уровни GLP-1. Таким образом, ингибиторы DPP-4 обычно оказывают более умеренное влияние на ТГ, хотя сообщалось о среднем снижении уровня ТГ до 26 мг/дл. По неясным причинам саксаглиптин является исключением из типичного эффекта ингибитора DPP-4, поскольку он всегда оказывается липид-нейтральным. Помимо снижения веса (только для агонистов рецептора GLP-1) и контроля гликемии, терапия на основе инкретина может снижать уровень триглицеридов, способствуя опосредованной GLP-1 задержке опорожнения желудка, снижению абсорбции ТГ в кишечнике и последующему снижению синтеза хиломикронов [31]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) повышают уровень ЛПВП и приводят к снижению уровня ТГ на 10%, но также повышают уровень ХС ЛПНП [31]. Несмотря на обеспокоенность по поводу повышения уровня холестерина ЛПНП, ингибиторы SGLT2 оказывают кардиопротективное действие при СД 2 типа [31] и, подобно пиоглитазону, уменьшают мелкие плотные частицы ЛПНП с последующим сдвигом в сторону крупных, плавучих и менее атерогенных ЛПНП.

Глава 7.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

ГТГ приводит к гипервязкости крови, дисфункции эндотелия сосудов, нарушению микроциркуляции крови, что в свою очередь вызывает снижение чувствительности (рефрактерности) к медикаментам. Это особенно важно у пациентов с СД и его осложнениях, таких как диабетическая стопа, диабетическая ретинопатия, диабетическая энцефалопатия, метаболический синдром, панкреатит и, конечно, при ИБС, ишемической болезни мозга и при многих других заболеваниях, сопровождающихся выраженной гипервязкостью, обусловленной гипертриглицеридемией и другими проявлениями дислипидемии.

7.1. Гипервязкость крови

Нормальная вязкость крови является необходимым условием для хорошей микроциркуляции крови, доставки кислорода тканям и нормального обмена веществ. Повышенная вязкость крови затрудняет кровоток в мелких сосудах, способствует повреждению эндотелия сосудов, формированию тромбов и ухудшению обменных процессов, является одним из факторов риска прогрессирования атеросклероза. Кроме того, в условиях гипервязкости снижается биодоступность лекарственных препаратов и эффективность лекарственной терапии существенно снижается. Коррекция гипервязкости важна практически во всех областях медицины. Особенно в кардиологии,