

Коррекция гипертриглицеридемии и пути улучшения прогноза пациентов

Канорский С.Г.¹, Мамедов М.Н.²

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия.

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Канорский Сергей Григорьевич*, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-1510-9204

Мамедов Мехман Ниязи оглы, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7131-8049

Среди людей с высоким уровнем триглицеридов риск преждевременного сердечно-сосудистого заболевания остается высоким, несмотря на снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. В обзорной статье представлены причины гипертриглицеридемии (ГТГ) и ее связь с атеросклерозом. Обсуждаются немедикаментозные и фармакологические средства коррекции ГТГ. Рассматриваются результаты основных рандомизированных исследований фибратов, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, никотиновой кислоты с оценкой эффективности, безопасности и влияния лечения на сердечно-сосудистые исходы. Представлены первые данные клинических исследований новых препаратов для лечения ГТГ.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, статины, фибраты, омега-3 полиненасыщенные жирные кис-

лоты, ингибиторы аполипопротеина С-III, ингибиторы ангиопоэтин-подобного белка 3.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 10.03.2024

Принята: 12.05.2024



Для цитирования: Канорский С.Г., Мамедов М.Н. Коррекция гипертриглицеридемии и пути улучшения прогноза пациентов. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 11(42): 39-48. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-39-48

Correction of hypertriglyceridemia and ways to improve the prognosis of patients

Kanorskiy S.G.¹, Mamedov M.N.²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

AUTHORS:

Sergey G. Kanorskiy*, MD, PhD, Professor, Head of the Therapy department, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-1510-9204

Mekhman N. Mamedov, MD, PhD, Professor, Head of the Secondary Prevention of Noncommunicable Diseases Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7131-8049

Individuals with high triglyceride levels remain at high risk for premature cardiovascular disease despite reductions in low-density lipoprotein cholesterol levels. This review discusses the causes of hypertriglyceridemia (HTG) and its association with atherosclerosis. Non-pharmacologic and pharmacologic means of correcting HTG are presented. The results of the major randomized trials of fibrates, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and nicotinic acid are reviewed to assess the efficacy, safety, and impact of treatment on cardiovascular outcomes. The first data from clinical trials of new drugs for the treatment of HTG are reported.

Keywords: hypertriglyceridemia, statins, fibrates, omega-3 polyunsaturated fatty acids, apolipoprotein C-III inhibitors, angiopoietin-like protein 3 inhibitors.

Conflict of interests: none declared.

Received: 10.03.2024

Accepted: 12.05.2024

For citation: Kanorskiy S.G., Mamedov M.N. Correction of hypertriglyceridemia and ways to improve the prognosis of patients. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(42): 39–48. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-39-48

Список сокращений

АнгПБ-3 — ангиопоэтин-подобный белок 3
АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
ГТГ — гипертриглицеридемия
ДГК — докозагексаеновая кислота
ИМ — инфаркт миокарда
ЛБТГ — липопротеины, богатые триглицеридами
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ОП — острый панкреатит
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
СД — сахарный диабет
ТГ — триглицериды
ХС — холестерин
ЭПК — эйкозапентаеновая кислота
apoB — аполипопротеин В
apoC-III — аполипопротеин C-III
МАСЕ — серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события

Введение

В настоящее время уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) из-за доказанной прямой связи с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) представляет собой главную мишень для большинства доступных гиполипидемических методов лечения [1]. В последние годы уровень триглицеридов (ТГ) также стал важным объектом внимания исследователей и клиницистов, поскольку по мере его повышения увеличивается частота инфаркта миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии и необходимости реваскуляризации

артерий [2]. Более того, среди людей с высоким уровнем ТГ риск преждевременного ССЗ остается высоким, несмотря на снижение уровня ХС ЛПНП [3].

Нормальным считается уровень ТГ в крови натощак <1,7 ммоль/л, легко/умеренно повышенным — 1,7–5,6 ммоль/л; тяжелую гипертриглицеридемию (ГТГ) констатируют при уровне показателя ≥5,7 ммоль/л [4]. При этом ГТГ ассоциируется с линейным увеличением риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), а тяжелая ГТГ (особенно >10 ммоль/л) — с риском развития острого панкреатита (ОП) [5, 6]. ГТГ лег-

кой и умеренной степени встречается у $1/3-1/4$ населения, примерно у половины больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, требует лечения с целью первичной и вторичной профилактики [7]. Как правило, у людей с ГТГ имеется сочетание генетических причин и модифицируемых факторов, чаще таких как ожирение, резистентность к инсулину, СД 2 типа.

Современные представления о роли коррекции ГТГ достаточно противоречивы. С одной стороны, в системе оценки сердечно-сосудистого риска SCORE-2/SCORE2-OP имеется показатель «ХС, не связанный с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП)» (разница между общим ХС и ХС ЛПВП), который теперь учитывает влияние на клинические исходы не только общего ХС (как в SCORE) и ХС ЛПНП, но и других липидных фракций — липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов промежуточной плотности, хиломикронов и их остатков, которые объединяются термином «липопротеины, богатые ТГ» (ЛБТГ), содержат атерогенный аполипопротеин В (апоВ) [8]. С другой стороны, даже в версии SCORE2-Diabetes для больных СД 2 типа нет упоминания ГТГ среди основных факторов сердечно-сосудистого риска [9]. Между тем, эксперты Европейского общества кардиологов и Европейского общества по борьбе с атеросклерозом в 2019 году отмечали, что уровень ТГ $>2,3$ ммоль/л является фактором риска развития ССЗ, и рекомендовали в таких случаях терапию, снижающую уровень ТГ [1]. В российском документе «Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023» проблеме ГТГ уделено достаточное внимание и содержатся подобные европейским принципы ведения таких пациентов [10].

В настоящем обзоре обсуждается влияние ГТГ на развитие атеросклероза и возможности ее коррекции, а также влияние доступных методов лечения на сердечно-сосудистые исходы.

Гипертриглицеридемия и атеросклероз

Влияние ГТГ, особенно в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП, на развитие атеросклероза и его осложнений реализуется путем нескольких механизмов. Во-первых, ГТГ отражает повышенные концентрации ЛБТГ в кровотоке, а ЛБТГ, как и другие липопротеины, содержащие аполипопротеин В, являются непосредственно атерогенными, легко проникают через эндотелий, благодаря малому размеру частиц (≥ 70 нм) [11]. Во-вторых, высокие концентрации ТГ в плазме крови способствуют нескольким характерным изменениям в профиле циркулирующих липопротеинов, которые связаны с усилением атерогенеза. ГТГ стимулирует

активность белка, переносящего эфиры ХС, который ремоделирует липопротеины путем обмена ТГ на эфиры ХС между ЛБТГ и липопротеинами, бедными ТГ. В результате образуются малые плотные частицы ЛПНП, которые являются более атерогенными, чем можно ожидать, исходя только из содержания в них ХС, поскольку на каждую единицу ХС приходится много молекул аполипоВ [11]. Мелкие частицы ЛПВП, обедненные ХС, быстрее выводятся почками, что еще больше снижает уровень ХС ЛПВП. В целом у лиц с ГТГ, несмотря на часто нормальный уровень ХС ЛПНП, уровни атерогенного ХС, не связанного с ЛВВП, и аполипоВ, как правило, повышены, что отражает высокий риск развития атеросклероза [12]. Показано, что ЛБТГ ассоциируются с атеросклерозом посредством усиления воспаления, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. ЛБТГ захватываются макрофагами путем фагоцитоза, что приводит к образованию в интиме артерий пенных клеток, содержащих большое количество ХС и формирующих первичное поражение. В эту зону мигрируют из медиа гладкомышечные клетки, в итоге образуется нестабильная атеросклеротическая бляшка [13]. Кроме того, ГТГ, ингибируя фибринолиз, повышает вязкость крови и способствует тромбообразованию [14].

Повышенные уровни ЛБТГ связаны с высоким риском МАСЕ как при первичной, так и при вторичной профилактике, даже среди пациентов, получающих статины [15]. В крупном ретроспективном исследовании участники групп как первичной ($n=373\ 389$), так и вторичной профилактики ($n=97\ 832$) с уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л на фоне терапии статинами, имели более низкий скорректированный риск смерти, но значительно более высокий риск МАСЕ [16]. У многих пациентов с СД, даже успешно контролируемых уровень ХС ЛПНП с помощью статинов, сохраняется повышенный риск МАСЕ, обусловленный ГТГ [17].

Причины гипертриглицеридемии

ГТГ легкой и умеренной степени тяжести обычно возникает из-за наследственности и факторов окружающей среды, поддающихся коррекции. Современные варианты питания, состоящие из богатых калориями, жирами, добавленным сахаром и ультраобработанных продуктов, напрямую способствуют ГТГ и косвенно влияют на развитие висцерального ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, резистентности к инсулину и СД 2 типа.

Моногенные нарушения, вызывающие ГТГ, встречаются примерно с частотой 0,01% в общей популяции и у 1–2% людей с наиболее тяжелой

ГТГ (уровни ТГ >10 ммоль/л) [18]. Генетическое тестирование, как правило, не рекомендуется для выявления или лечения ГТГ, учитывая, что гены, регулирующие уровни ТГ, часто являются рецессивными с неоднородностью пенетрантности [19]. Однако при подозрении на моногенные заболевания, такие как синдром семейной хиломикронемии, семейная липодистрофия и семейная дисбеталипопротеинемия, генетическое тестирование могут повлиять на прогноз, стратегии ведения и ожидания относительно ответа на изменения образа жизни и фармакотерапию.

При определении индивидуальной стратегии снижения уровня ТГ и сердечно-сосудистого риска необходимо оценивать и, при возможности, устранять потенциальные вторичные причины ГТГ, среди которых ряд заболеваний и лекарственных препаратов (табл. 1) [20].

Таблица 1

Основные причины вторичной гипертриглицеридемии

Вторичные нарушения	Лекарственные препараты
Ожирение	β-адреноблокаторы
Метаболический синдром	Тиазидные диуретики
Сахарный диабет	L-аспарагиназа
Гипотиреоз	Секвестранты желчных кислот
Хроническое заболевание печени	Атипичные нейролептики
Хроническое заболевание почек	Росиглитазон
Нефротический синдром	Сиролимус
Липодистрофия	Циклофосфамид
Аутоиммунные нарушения	Изотретиноин
Беременность (3 триместр)	Пероральные эстрогены
Увеличение веса после потери веса	Тамоксифен
Ревматоидный артрит	Глюкокортикоиды
Болезни накопления гликогена	Ретиноиды
Псориаз	Ралоксифен
Сепсис	Циклоспорин
Множественная миелома	Интерферон
Системная красная волчанка	Такролимус
Синдром Кушинга	Пропофол

Лечение гипертриглицеридемии**Немедикаментозное лечение**

Учитывая тесную связь ГТГ с образом жизни и метаболическим синдромом, многие из принципов лечения инсулинорезистентности, СД 2 типа, ожирения, ССЗ и неалкогольной жировой болезни печени могут быть с успехом применены в лечении пациентов с ГТГ. Изменения образа жизни, которые могут привести к значительному снижению уровня ТГ, включают потерю >5 % веса (возможное уменьшение ТГ

на ≥70%), изменения в рационе питания (снижение на ≥70%) и физическую активность (снижение на ≤30%) [21, 22].

Основные выполнимые задачи при изменении рациона питания включают: отказ от продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов; включение морепродуктов, особенно жирной рыбы; увеличение потребления продуктов, богатых клетчаткой (фруктов, овощей и цельного зерна); отказ от чрезмерного употребления алкоголя; замену насыщенных животных жиров (мяса) моно- и полиненасыщенными в виде высококачественного растительного масла. Потребление энергии следует скорректировать для достижения и поддержания здоровой массы тела [1, 10]. Лицам с тяжелой ГТГ и гиперхиломикронемией (ТГ >10 ммоль/л) следует снизить общее содержание жира в рационе и использовать нежирные морепродукты [23].

Учитывая недавние результаты исследования PURE, по-видимому, не следует исключать цельномолочные продукты [24]. Интересно отметить, что вегетарианская и веганская диеты снижают уровни общего ХС, ХС ЛПНП и апоВ, уменьшая риск ССЗ, но не влияют на уровень ТГ в крови [25].

Распространенность ГТГ значительно выше среди регулярно принимающих алкоголь [26]. У лиц с уже существующей ГТГ избыточное употребление алкоголя существенно повышает риск ОП. Поэтому пациентам с тяжелой ГТГ рекомендуется полностью воздерживаться от приема алкоголя.

Аэробные и силовые тренировки способны значимо снижать уровень ТГ, но их эффект зависит от исходного уровня показателя, расхода калорий, регулярности, интенсивности и продолжительности физической активности [27].

Статины

Несмотря на то, что статины в основном известны своей ролью в снижении уровня ХС ЛПНП и уменьшении риска МАСЕ, они также обеспечивают дозозависимое снижение уровня ТГ у пациентов с ГТГ на 10–30%, а при тяжелой ГТГ даже на 40% [28]. Согласно действующим рекомендациям, у пациентов с легкой и умеренной ГТГ предлагается изменять образ жизни и рассматривать терапию статинами в зависимости от индивидуального сердечно-сосудистого риска [10, 29]. При ГТГ можно достичь значимого снижения риска МАСЕ с помощью терапии статинами. Поэтому американские эксперты рассматривают уровень ТГ ≥2 ммоль/л в качестве фактора, повышающего сердечно-сосудистый риск, способствующего назначению терапии статинами

у лиц с низким или пограничным 10-летним риском МАСЕ [4]. Однако среди пациентов, получающих статины, у которых уровень ХС ЛПНП контролируется, повышенный уровень ТГ может составлять значительную долю их остаточного риска повторного сердечно-сосудистого события. В объединенном анализе 10 клинических исследований ($n=5724$) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), получавших статины, остаточный ХС, содержащийся в ЛБТГ, при многофакторном анализе достоверно коррелировал с изменениями объема атеромы на фоне лечения ($p<0,001$) независимо от уровня ХС ЛПНП, апоВ, С-реактивного белка, ХС ЛПВП и клинических факторов риска. Более высокие уровни остаточного ХС также коррелировали с более высоким риском МАСЕ. Эти данные поддерживают дальнейшие исследования мероприятий по снижению уровня остаточного ХС у пациентов, получавших статины, с остаточным сердечно-сосудистым риском [30].

Наиболее изученными в отношении возможностей коррекции ГТГ с предполагавшимся влиянием на сердечно-сосудистые исходы являются фибраты и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК).

Фибраты

Монотерапия фибратами снижает уровень ТГ на 20–50%, одновременно уменьшая уровень ХС ЛПНП на 5–20% с увеличением размеров частиц ЛПНП на 50% и повышая уровень ХС ЛПНП на 10–20% [10]. Известен ряд клинических исследований фибратов с целью определения их возможностей в снижении сердечно-сосудистого риска: HHS (Helsinki Heart Study), VA-HIT (VA HDL Intervention Trial), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study), BIP (Bezafibrate Infarction Prevention). Систематический обзор и мета-регрессионный анализ, включавший 9 исследований фибратов ($n=41\ 520$), показал, что эти препараты способны обеспечивать уменьшение риска МАСЕ путем снижения уровня ЛБТГ без влияния на уровень ХС ЛПНП. Однако следует тщательно учитывать риск повышения уровня трансаминаз, миопатии и рабдомиолиза при добавлении фибратов, особенно гемфиброзила (но не фенофибрата), к терапии статинами [31].

Новый представитель класса фибратов — селективный модулятор альфа-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, пемафибрат в дозе 0,2 мг 2 раза в день оценивался в двойном слепом рандомизированном плацебо-контроли-

руемом исследовании PROMINENT у 10 497 больных с СД 2 типа, ГТГ легкой или умеренной степени (уровень ТГ 2,3–5,7 ммоль/л), уровнем ХС ЛПВП ≤ 1 ммоль/л и ХС ЛПНП $\leq 2,6$ ммоль/л на фоне приема статинов. При медиане периода наблюдения 3,4 года при снижении уровней ТГ, остаточного ХС и аполипопротеина С-III (апоС-III) на 1/4, но апоВ всего на 4,8% сумма событий первичной конечной точки эффективности (нефатальный ИМ, ишемический инсульт, коронарная реваскуляризация или смерть от сердечно-сосудистых причин) отмечалась с равной частотой в группе пемафибрата и плацебо. Общая частота серьезных нежелательных явлений в группах существенно не различалась, но применение пемафибрата ассоциировалось с более высокой частотой нежелательных явлений со стороны почек, венозной тромбоэмболии и более низкой частотой неалкогольной жировой болезни печени [32].

В ретроспективных и вторичных анализах исследований фибратов отмечалось, что получающие их пациенты с ГТГ и низким уровнем ХС ЛПВП могут достигать улучшения сердечно-сосудистых исходов, несмотря на нейтральные результаты исследований в целом, что послужило гипотезой для крупного проспективного проекта [33]. Однако в исследовании PROMINENT именно у такой популяции пациентов подтвердилось предположение о том, что фибраты способны снижать риск МАСЕ при использовании в качестве монотерапии, но не при их добавлении к статинам. Терапия, снижающая уровень ТГ, вероятно, сможет уменьшать риск МАСЕ, если будет увеличивать клиренс ЛБТГ, а не просто превращать остатки липопротеинов в ЛПНП. Снижения уровня ТГ без уменьшения уровня апоВ недостаточно для улучшения сердечно-сосудистых исходов, поэтому фибраты не следует применять для снижения риска МАСЕ у лиц, получающих статины, хотя они все еще могут использоваться для снижения риска ОП, связанного с тяжелой ГТГ [34]. Исходя из этих представлений, комбинация статин плюс фибрат не рекомендована экспертами Американской диабетической ассоциации больным СД 2 типа для снижения риска неблагоприятных атеросклеротических сердечно-сосудистых исходов [35]. Недавний метаанализ подтвердил отсутствие улучшения сердечно-сосудистых исходов при добавлении фибратов к статинам у больных с СД 2 типа [36].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Омега-3 ПНЖК, включая смеси эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК),

очищенную ЭПК (икозапент этил), снижают высокий уровень ТГ на 20–45%, не однонаправленно влияя на уровень ХС ЛПНП [10]. Широко известен ряд клинических исследований, изучавших роль омега-3 ПНЖК в снижении риска МАСЕ: GISSI-P (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-Prevenzione), JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study), ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention), ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial), VITAL (the Vitamin D and Omega-3 Trial), STRENGTH (A Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia) и OMEMI (Omega-3 Fatty Acids in Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction). По данным мета-регрессионного анализа, включавшего 42 исследования омега-3 ПНЖК (n=149 359), введение каждого 1 г/сутки ЭПК ассоциировалось со снижением относительного риска ИМ на 9% [37].

В исследовании GISSI-P у пациентов с недавним ИМ (<3 мес) ЭПК/ДГК в дозе 1 г/сутки снижали риск МАСЕ, однако лишь небольшая подгруппа участников работы получала статины [38]. В дальнейшем при фоновом лечении статинами низкие дозы ЭПК/ДГК в исследованиях ASCEND, VITAL и OMEMI не обеспечивали значительного снижения частоты МАСЕ [39–41].

В исследованиях JELIS и REDUCE-IT изучались эффекты только ЭПК в умеренных и высоких дозах соответственно. В JELIS 18 645 пациентам с повышенным уровнем ХС ЛПНП, получавшим статины, после рандомизации открытым способом добавляли ЭПК в дозе 1,8 г/сутки или проводили обычное лечение. Средний исходный уровень ТГ в плазме исходно был нормальным (1,7 ммоль/л), а общее снижение этого показателя на фоне лечения составляло всего 9%. При среднем периоде наблюдения 4,6 года в группе ЭПК наблюдалось относительное уменьшение риска основных коронарных событий на 19% (p=0,011) [42], причем среди пациентов группы лечения ЭПК с исходными ГТГ и низким уровнем ХС ЛПВП риск серьезных кардиальных событий снижался на 53% (p=0,043) [43]. В JELIS участники с высокими (≥ 150 мкг/л) концентрациями ЭПК в плазме под действием лечения имели значительно более низкий риск развития МАСЕ, чем участники с низкими (<87 мкг/л) ее концентрациями [44].

Целью проекта REDUCE-IT стало подтверждение результатов JELIS с устранением его ограничения в двойном слепом рандомизированном

плацебо-контролируемом исследовании у 8179 пациентов с установленным ССЗ или СД и другими факторами риска, которые получали терапию статинами, с использованием более высокой дозы (по 2 г 2 раза в день) очищенной ЭПК — икозапент этила. Исходный уровень ТГ натощак составлял 1,52–5,63 ммоль/л, а уровень ХС ЛПНП — 1,06–2,59 ммоль/л. При медиане наблюдения 4,9 года икозапент этил по сравнению с плацебо снижал риск событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация или нестабильная стенокардия) на 25% (p<0,001). Одновременно снижались риск смерти от ССЗ на 20%, ИМ на 31% и инсульта на 28%. В группе икозапент этила чаще, чем в группе плацебо, наблюдались госпитализации по поводу фибрилляции или трепетания предсердий (3,1% против 2,1%, p=0,004) [45]. Не выявлено связи между снижением уровня ТГ при лечении икозапент этилом и уменьшением частоты неблагоприятных событий. Однако более высокие уровни ЭПК в плазме после лечения были тесно связаны со снижением риска МАСЕ. В этой связи можно предположить важную роль плейотропного действия икозапент этила с итогом в виде замедления прогрессирования атеросклеротических бляшек и изменения их структуры [46].

В исследовании STRENGTH у 13 078 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, ГТГ и низким уровнем ХС ЛПВП добавление к статинам ЭПК/ДГК в дозе 4 г/день не снижало риск МАСЕ по сравнению с плацебо [47]. Возможные объяснения расхождения результатов исследований REDUCE-IT и STRENGTH включают: 1) различия применявшихся препаратов омега-3 ПНЖК (ЭПК и ЭПК/ДГК) сроков наблюдения (STRENGTH остановлено досрочно из-за бесперспективности) долей пациентов с установленным АССЗ различий использовавшегося плацебо (минеральное масло и кукурузное масло) [29]. Последний пункт вызывает беспокойство, так как использование в REDUCE-IT в качестве плацебо минерального масла сопровождалось неблагоприятным воздействием на липидные и воспалительные биомаркеры, уменьшало всасывание статинов [48]. Однако различие риска МАСЕ в группах на 25% слишком велико, чтобы его можно было объяснить только негативным влиянием выбранного плацебо.

Ингибиторы аполиipoproteина С-III

У людей с повышенным уровнем апоС-III, входящим в ЛБТГ, снижается поглощение печенью частиц,

богатых ТГ, в результате чего наблюдается ГТГ, ускоряется развитие атеросклероза и значительно увеличивается риск его осложнений. Поэтому апоС-III представляет собой одну из основных целей разрабатываемых методов лечения тяжелой ГТГ для снижения риска МАСЕ и ОП [49]. Первый ингибитор апоС-III воланесорсен эффективно снижал уровень ТГ у 77 % пациентов с синдромом семейной хиломикронемии, у которых обычно неэффективны фибраты, омега-3 ПНЖК и статины, но в половине случаев вызывал тромбоцитопению [50]. Олезарсен, нацеленный на матричную рибонуклеиновую кислоту апоС-III в печени для ингибирования синтеза апоС-III, применялся подкожно в течение 6–12 месяцев в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 2 у 114 пациентов с уровнем ТГ в сыворотке натощак 2,26–5,65 ммоль/л, отличаясь хорошей переносимостью [51]. Олезарсен дозозависимо снижал уровень ТГ на 23–60 %, одновременно наблюдалось значительное уменьшение уровня апоС-III, ХС липопротеинов очень низкой плотности, ХС, не связанного с ЛПВП, и апоВ. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование апоС-III может обеспечить снижение уровня ТГ в популяции с установленным АССЗ или высоким риском его развития. Кроме того, благоприятное воздействие такой терапии на другие атерогенные липопротеины при добавлении к стандартному лечению может указывать на возможность уменьшения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Ингибиторы ангиопоэтин-подобного белка 3

Ангиопоэтин-подобный белок 3 (АнгПБ-3) ингибирует как липопротеинлипазу, так и эндотелиальную липазу у людей, что может приводить к повышению уровней ТГ и ХС ЛНП в плазме крови с увеличением риска АССЗ. В этой связи АнгПБ-3 может являться еще одной целью новой липидмодифицирующей терапии [52]. Вупанорсен, ингибирующий синтез АнгПБ-3 в печени, сопоставлялся в рандомизированном исследовании фазы 2 с плацебо в отношении эффективности и безопасности у 286 пациентов с уровнями ХС, не связанного с ЛПНП, $\geq 2,6$ ммоль/л и ТГ 1,7–5,7 ммоль/л при терапии статинами [53]. В группе вупанорсена наблюдалось снижение уровня ХС, не связанного с ЛПВП на 22,0–27,7 % и ТГ на 41,3–56,8 %, но апоВ — только на 6,0–15,1 %. Более высокие дозы вупанорсена приводили к значительному повышению уровней аланинаминотрансферазы или аспаратаминотрансферазы и увеличению фракции жира в печени, что требует тщательной оценки безопасности этого нового препарата.

Поиск новых средств коррекции моногенной гипертриглицеридемии

Дефицит липопротеинлипазы — редкое моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся мутациями в гене этого фермента, накоплением хиломикрон в крови и ГТГ. Дефицит липопротеинлипазы корректировали заместительной генной терапией с использованием в качестве вектора аденовируса. Внутримышечное ведение человеческого трансгена мышам обеспечивало эффективный перенос генов в скелетные мышцы и печень с нормализацией уровня ТГ в плазме в течение 6 месяцев [54]. Между тем, разработчики данной терапии надеются на возможность использовать ее в будущем не для лечения ГТГ, а для снижения уровня ХС ЛПНП.

Другой вариант коррекции синдрома семейной хиломикронемии, вызванного дефицитом липопротеинлипазы, — ингибирование диацилглицеролацилтрансферазы 1, которая опосредует синтез ТГ. Прадигастат, препарат с таким механизмом действия, после приема 6 пациентами внутрь 1 раз в день снижал уровень ТГ на 41 % в дозе 20 мг и на 70 % в дозе 40 мг. Прадигастат вызывал лишь незначительные преходящие побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и может рассматриваться в качестве перспективного средства лечения этой орфанной патологии [55].

Положения рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом 2023

Эксперты Европейского общества кардиологов упоминают известные, специфические для СД, изменения соотношения отдельных липидов в крови, нарушения структуры и функции липопротеинов. При этом больным СД в качестве препаратов первого выбора рекомендуются статины для достижения целевых уровней ЛПНП (или целевого уровня ХС, не связанного с ЛПВП), которые определяются на основе профиля сердечно-сосудистого риска (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). У пациентов с ГТГ может быть рассмотрено назначение икозапент этила в высокой дозе (по 2 г 2 раза в день) в сочетании со статинами (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B). Потенциальное использование фибратов для снижения уровня ТГ весьма ограничено из-за риска миопатии при назначении одновременно со статинами и незначительной выгодой, согласно данным рандомизированных исследований [56].

Положения стандартов помощи при диабете Американской диабетической ассоциации 2024

Эксперты Американской диабетической ассоциации рекомендуют у людей с уровнем ТГ натощак $\geq 5,7$ ммоль/л оценить наличие вторичных причин ГТГ и рассмотреть возможность медикаментозного лечения для снижения риска ОП (уровень доказательности С). У взрослых с умеренной ГТГ (2,0–5,6 ммоль/л натощак или не натощак) рекомендуется учитывать и корректировать факторы образа жизни (ожирение и метаболический синдром), вторичные факторы (СД, хроническое заболевание печени или почек и/или нефротический синдром, гипотиреоз) и лекарства, повышающие уровень ТГ (уровень доказательности С). У лиц с АССЗ или факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний с контролируемым статинами уровнем ХС ЛПНП, но повышенным уровнем ТГ (1,5–5,6 ммоль/л) добавление икозапент этила можно рассматривать для снижения сердечно-сосудистого риска (уровень доказательности А) [57].

Заключение

ГТГ часто выявляется у больных СД 2 типа и другими кардиометаболическими расстройствами, способствует повышению риска АССЗ и ОП, требует коррекции, что признается в действующих клинических рекомендациях. Ведение пациента с ГТГ предполагает исключение или возможное устранение вторичных ее причин, индивидуальное консуль-

тирование по образу жизни. При тяжелой ГТГ для уменьшения риска развития ОП должна проводиться фармакотерапия, снижающая уровень ТГ, наряду с изменением образа жизни. При высоком риске АССЗ показана терапия дислипидемии на основе статинов для снижения уровней ХС ЛПНП, ХС, не связанного с ЛПВП, и апоВ. Фибраты и омега-3 ПНЖК в низкой дозе (<1,5 г/сутки) не уменьшают риска МАСЕ у пациентов, принимающих статины, но могут быть полезны для снижения уровня ТГ у пациентов с тяжелой ГТГ для уменьшения риска ОП. Пациенты с ГТГ часто страдают СД 2 типа и должны получать оптимальную терапию с доказанной способностью снижать риск сердечно-сосудистых осложнений.

Традиционные подходы к лечению ГТГ доступными препаратами не решают проблему остаточного риска МАСЕ у пациентов, получающих статины. Исследуемые в настоящее время новые лекарственные средства лечения ГТГ (ингибиторы апоС-III, АнгПБ-3, прадигастат, генная терапия) под контролем наиболее информативных биохимических маркеров (апоВ) потенциально могут обеспечить дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
2. Lawler P.R., Kotrri G., Koh M. et al. Real-world risk of cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridaemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies. *Eur Heart J.* 2020;41(1):86-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehz767
3. Xue Tian X., Chen S., Wang P. et al. Association of Multitrajectories of Lipid Indices With Premature Cardiovascular Disease: A Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(9):e029173. DOI: 10.1161/JAHA.122.029173
4. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082-e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
5. Ginsberg H.N., Packard C.J., Chapman M.J. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2021;42(47):4791-4806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab551
6. Mosztbacher D., Hanák L., Farkas N. et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. *Pancreatol.* 2020;20(4):608-616. DOI: 10.1016/j.pan.2020.03.018
7. Miao C.Y., Ye X.F., Zhang W. et al. Serum triglycerides concentration in relation to total and cardiovascular mortality in an elderly Chinese population. *J Geriatr Cardiol.* 2022;19(8):603-609. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.08.007
8. Vissere F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
9. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J.* 2023;44(28):2544-2556. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad260

10. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):54-71. Russian (Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):54-71). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ
11. Glavinovic T., Thanassoulis G., de Graaf J. et al. Physiological Bases for the Superiority of Apolipoprotein B Over Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Marker of Cardiovascular Risk. J Am Heart Assoc. 2022;11(20):e025858. DOI: 10.1161/JAHA.122.025858
12. Ganda O.P. Triglyceride-rich lipoproteins, remnant-cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol. 2023;34(3):105-113. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000875
13. Zhang B.H., Yin F., Qiao Y.N., Guo S.D. Triglyceride and Triglyceride-Rich Lipoproteins in Atherosclerosis. Front Mol Biosci. 2022;9:909151. DOI: 10.3389/fmolb.2022.909151
14. Liang H.J., Zhang Q.Y., Hu Y.T. et al. Hypertriglyceridemia: A Neglected Risk Factor for Ischemic Stroke? J Stroke. 2022;24(1):21-40. DOI: 10.5853/jos.2021.02831
15. Kristensen F.P.B., Christensen D.H., Mortensen M.B. et al. Triglycerides and risk of cardiovascular events in statin-treated patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a Danish cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2023;22(1):187. DOI: 10.1186/s12933-023-01921-5
16. Ambrosy A.P., Yang J., Sung S.H. et al. Triglyceride Levels and Residual Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events and Death in Adults Receiving Statin Therapy for Primary or Secondary Prevention: Insights From the KP REACH Study. J Am Heart Assoc. 2021;10(20):e020377. DOI: 10.1161/JAHA.120.020377
17. Fan W., Philip S., Granowitz C. et al. Residual Hypertriglyceridemia and Estimated Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk by Statin Use in U.S. Adults With Diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2014. Diabetes Care. 2019;42(12):2307-2314. DOI: 10.2337/dc19-0501
18. Carrasquilla G.D., Christiansen M.R., Kilpeläinen T.O. The Genetic Basis of Hypertriglyceridemia. Curr Atheroscler Rep. 2021;23(8):39. DOI: 10.1007/s11883-021-00939-y
19. Mszar R., Webb G.B., Kulkarni V.T. et al. Genetic Lipid Disorders Associated with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Molecular Basis to Clinical Diagnosis and Epidemiologic Burden. Med Clin North Am. 2022;106(2):325-348. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.11.009
20. Chait A. Hypertriglyceridemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2022;51(3):539-555. DOI: 10.1016/j.ecl.2022.02.010
21. Luna-Castillo K.P., Olivares-Ochoa X.C., Hernández-Ruiz R.G. et al. The Effect of Dietary Interventions on Hypertriglyceridemia: From Public Health to Molecular Nutrition Evidence. Nutrients. 2022;14(5):1104. DOI: 10.3390/nu14051104
22. Petridou A., Mougios V. Exercise to Lower Postprandial Lipemia: Why, When, What and How. Int J Sports Med. 2022;43(12):1013-1022. DOI: 10.1055/a-1810-5118
23. Bashir B., Ho J.H., Downie P. et al. Severe Hypertriglyceridaemia and Chylomicronaemia Syndrome-Causes, Clinical Presentation, and Therapeutic Options. Metabolites. 2023;13(5):621. DOI: 10.3390/metabo13050621
24. Mente A., Dehghan M., Rangarajan S. et al. Diet, cardiovascular disease, and mortality in 80 countries. Eur Heart J. 2023;44(28):2560-2579. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad269
25. Koch C.A., Kjeldsen E.W., Frikke-Schmidt R. Vegetarian or vegan diets and blood lipids: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2023;44(28):2609-2622. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad211
26. Ye X.F., Miao C.Y., Zhang W. et al. Alcohol intake and dyslipidemia in male patients with hypertension and diabetes enrolled in a China multicenter registry. J Clin Hypertens (Greenwich). 2023;25(2):183-190. DOI: 10.1111/jch.14638
27. Pearson R.C., Cogan B., Garcia S.A., Jenkins N.T. Effect of Prior Exercise on Postprandial Lipemia: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2022;32(6):501-518. DOI: 10.1123/ijsnem.2022-0043
28. Rosenson R.S., Shaik A., Song W. New Therapies for Lowering Triglyceride-Rich Lipoproteins: JACC Focus Seminar 3/4. J Am Coll Cardiol. 2021;78(18):1817-1830. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.051
29. Virani S.S., Morris P.B., Agarwala A. et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;78(9):960-993. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.011
30. Elshazly M.B., Mani P., Nissen S. et al. Remnant cholesterol, coronary atheroma progression and clinical events in statin-treated patients with coronary artery disease. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(10):1091-1100. DOI: 10.1177/2047487319887578
31. Marston N.A., Giugliano R.P., Im K. et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. Circulation. 2019;140(16):1308-1317. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998
32. Das Pradhan A., Glynn R.J., Fruchart J.C. et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2022;387(21):1923-1934. DOI: 10.1056/NEJMoa2210645
33. Hussain A., Ballantyne C.M., Saeed A., Virani S.S. Triglycerides and ASCVD Risk Reduction: Recent Insights and Future Directions. Curr Atheroscler Rep. 2020;22(7):25. DOI: 10.1007/s11883-020-00846-8
34. Virani S.S. The Fibrates Story — A Tepid End to a PROMINENT Drug. N Engl J Med. 2022;387(21):1991-1992. DOI: 10.1056/NEJMe2213208

- 48 Канорский С.Г., Мамедов М.Н.
Коррекция гипертриглицеридемии и пути улучшения прогноза пациентов...
DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-39-48
-
35. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S179-S218. DOI: 10.2337/dc24-S010
36. Rodriguez-Gutierrez R., Garcia-Leal M., Raygoza-Cortez K. et al. Benefits and harms of fibrate therapy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2023;81(2):231-245. DOI: 10.1007/s12020-023-03401-y
37. Bernasconi A.A., Lavie C.J., Milani R.V., Laukkanen J.A. Omega-3 Benefits Remain Strong Post-STRENGTH. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(5):1371-1372. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.03.004
38. 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. *Lancet*. 1999;354(9177):447-455.
39. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L., Mafham M., Wallendszus K. et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1540-1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989
40. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M. et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(1):23-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403
41. Kalstad A.A., Myhre P.L., Laake K. et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2021;143(6):528-539. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209
42. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369(9567):1090-1098. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3
43. Saito Y., Yokoyama M., Origasa H. et al. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis*. 2008;200(1):135-140. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.003
44. Itakura H., Yokoyama M., Matsuzaki M. et al. Relationships between plasma fatty acid composition and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(2):99-107. DOI: 10.5551/jat.5876
45. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M. et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
46. Manubolu V.S., Budoff M.J., Lakshmanan S. Multimodality Imaging Trials Evaluating the Impact of Omega-3 Fatty Acids on Coronary Artery Plaque Characteristics and Burden. *Heart Int*. 2022;16(1):2-11. DOI: 10.17925/HI.2022.16.1.02
47. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M. et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(22):2268-2280. DOI: 10.1001/jama.2020.22258
48. Ridker P.M., Rifai N., MacFadyen J. et al. Effects of Randomized Treatment With Icosapent Ethyl and a Mineral Oil Comparator on Interleukin-18, Interleukin-6, C-Reactive Protein, Oxidized Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A REDUCE-IT Biomarker Substudy. *Circulation*. 2022;146(5):372-379. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410
49. Giammanco A., Spina R., Cefalù A.B., Averna M. APOC-III: a Gatekeeper in Controlling Triglyceride Metabolism. *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(3):67-76. DOI: 10.1007/s11883-023-01080-8
50. Witztum J.L., Gaudet D., Freedman S.D. et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381(6):531-542. DOI: 10.1056/NEJMoa1715944
51. Tardif J.C., Karwatowska-Prokopczuk E., Amour E.S. et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2022;43(14):1401-1412. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab820
52. Kim J.Y., Kim N.H. New Therapeutic Approaches to the Treatment of Dyslipidemia 1: ApoC-III and ANGPTL3. *J Lipid Atheroscler*. 2023;12(1):23-36. DOI: 10.12997/jla.2023.12.1.23
53. Bergmark B.A., Marston N.A., Bramson C.R. et al. Effect of Vupanorsen on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. *Circulation*. 2022;145(18):1377-1386. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059266
54. Mehta N., Gilbert R., Chahal P.S. et al. Preclinical Development and Characterization of Novel Adeno-Associated Viral Vectors for the Treatment of Lipoprotein Lipase Deficiency. *Hum Gene Ther*. 2023;34(17-18):927-946. DOI: 10.1089/hum.2023.075
55. Meyers C.D., Tremblay K., Amer A. et al. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis*. 2015;14:8. DOI: 10.1186/s12944-015-0006-5
56. Marx N., Federici M., Schütt K. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192
57. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S179-S218. DOI: 10.2337/dc24-S010