

# Изменение представлений о роли комбинированной терапии статином и фибратом у пациентов с гипертриглицеридемией

С.Р. Гиляревский<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, [sgilarevsky@rambler.ru](mailto:sgilarevsky@rambler.ru)

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

## Резюме

Статья посвящена современной тактике снижения концентрации триглицеридов (ТГ) в крови. Необходимость обсуждения показаний к использованию гиполипидемической терапии у пациентов с гипертриглицеридемией обусловлена появлением новой доказательной информации. В статье приводятся данные о связи повышенной концентрации ТГ в крови с риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также панкреатита. Рассматриваются механизмы метаболизма ТГ, которые могут обуславливать связь между повышенным уровнем ТГ в крови и риском развития осложнений ССЗ. Обсуждаются результаты крупных рандомизированных клинических исследований, в том числе недавно завершённых, на которых основываются современные клинические рекомендации по использованию препаратов, снижающих концентрацию ТГ. Рассматриваются показания к использованию фибратов у пациентов с повышенным уровнем ТГ в крови в различных клинических ситуациях. В статье подчеркивается, что в настоящее время в Российской Федерации недоступен препарат эфир а-икозапента, который в соответствии с последними вариантами международных рекомендаций считается препаратом первого ряда для снижения риска развития осложнений ССЗ у пациентов с установленным диагнозом ССЗ (т. е. с целью вторичной профилактики). В такой ситуации в нашей стране значение фенофибратов как средства для снижения концентрации ТГ в крови может оставаться достаточно высоким, в том числе и при вторичной профилактике осложнений ССЗ. Появление на фармацевтическом рынке Российской Федерации комбинированного препарата, содержащего розувастатин и фенофибрат, позволит повысить приверженность терапии при необходимости добавления фибрата к статину.

**Ключевые слова:** триглицериды, фенофибрат, сердечно-сосудистые заболевания, остаточный риск, первичная профилактика, вторичная профилактика, панкреатит

**Для цитирования:** Гиляревский СР. Изменение представлений о роли комбинированной терапии статином и фибратом у пациентов с гипертриглицеридемией. *Медицинский совет.* 2023;17(16):33–40. <https://doi.org/10.21518/ms2023-268>.

**Конфликт интересов:** статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Эббот», это никак не повлияло на мнение автора.

## Changing perceptions about the role of combination therapy with statin and fibrate in patients with hypertriglyceridemia

Sergey R. Gilyarevskiy<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, [sgilarevsky@rambler.ru](mailto:sgilarevsky@rambler.ru)

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1<sup>st</sup> Leonov St., Moscow, 129226, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

## Abstract

The article discusses the modern therapeutic approach to lowering blood triglyceride levels. The need to consider indications for the use of lipid-lowering therapy in patients with hypertriglyceridemia is caused by the emergence of new evidence-based information. The article describes how elevated blood TG levels are associated with the risk of developing cardiovascular (CV) complications, as well as pancreatitis. The mechanisms of TG metabolism that may regulate the relationship between elevated blood TG levels and the risk of developing CV complications are considered. The findings of large randomized clinical trials, including recent ones, which laid the foundation for the current clinical guidelines for the use of drugs to lower triglyceride levels, are discussed. Indications for fibrate therapy in patients with elevated blood TG levels in various clinical situations are considered. The article emphasizes that the icosapent ethyl ester drug is not currently available in the Russian Federation. According to the latest versions of international guidelines, it is considered a first-line drug to reduce the risk of developing CV complications in patients with an established diagnosis of CVD (i.e. for the purpose of secondary prevention). In this context, the significance of fenofibrate as a drug to lower blood triglyceride levels, specifically in secondary

prevention of CV complications, can remain quite high in our country. The appearance of a rosuvastatin and fenofibrate combination drug on the pharmaceutical market of the Russian Federation will increase adherence to the therapy, if a fibrate is required to be added to statin therapy.

**Keywords:** triglycerides, fenofibrate, cardiovascular disease, residual risk, primary prevention, secondary prevention, pancreatitis

**For citation:** Gilyarevskiy SR. Changing perceptions about the role of combination therapy with statin and fibrate in patients with hypertriglyceridemia. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):33–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-268>.

**Conflict of interest:** the article was prepared with the support of the pharmaceutical company Abbott, this did not affect the opinion of the author in any way.

## ВВЕДЕНИЕ

### *Классификация гипертриглицеридемии по уровню триглицеридов в крови*

Гипертриглицеридемия (ГТГ) может быть определена как концентрация триглицеридов (ТГ) в крови натощак, которая превышает 95-й перцентиль, для лиц соответствующего возраста и пола в популяции [1]. Группы экспертов произвольно выбрали определенные концентрации ТГ в крови натощак для оценки тяжести ГТГ. В соответствии с такой градацией уровень ТГ, превышающий 1,7 ммоль/л, считается патологическим. При уровне 1,7–2,3 ммоль/л ГТГ считается слабовыраженной, при уровне 2,3–5,5 – умеренной, 5,5–10 – тяжелой и более 10 – очень тяжелой. Крайне выраженной считают ГТГ при концентрации ТГ в крови, которая превышает 20 ммоль/л.

Примерно у 30% взрослых лиц имеется слабовыраженная или умеренная ГТГ, но ее тяжелые формы встречаются лишь в 1–2% случаев [2, 3]. У пациентов с коронарной болезнью сердца, включая принимающих статины, частота слабо или умеренно выраженной ГТГ превышает 30%. В таких случаях ГТГ может быть как при низком уровне холестерина (ХС) липопротеинов (ЛП) низкой плотности (ЛПНП), так и при его отсутствии [2, 4]. Более того, распространенность ГТГ у пациентов с сахарным диабетом (СД) достигает почти 50% [4, 5].

### *Связь между концентрацией триглицеридов и остаточным риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний*

Известно о наличии сильной связи между дислипидемией, характеризующейся повышенным уровнем ХС ЛПНП и ТГ, а также низким уровнем ХС ЛП высокой плотности (ЛПВП), с одной стороны, и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом (ССЗАО), – с другой [6]. Повышенный уровень ХС ЛПНП относится к причинным факторам развития коронарной болезни сердца. Результаты мета-анализа 21 рандомизированного клинического исследования (РКИ) по оценке эффектов применения гиполипидемической терапии, в которые были включены 184 012 пациентов, свидетельствовали о линейной связи между достигнутой концентрацией ХС ЛПНП и риском развития тяжелых осложнений ССЗ, т. е. чем ниже был уровень ХС ЛПНП, тем меньше был такой риск [7]. Более того, было отмечено увеличение преимуществ снижения уровня ХС ЛПНП при увеличении продолжительности периода, в течение которого

сохранялась достигнутая более низкая концентрация ХС ЛПНП. В то же время, несмотря на снижение уровня ХС ЛПНП с помощью статинов, эзетимиба (а также их сочетанного применения) и (или) ингибиторов фермента пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9-го типа, по данным соответствующих РКИ по оценке эффектов такой терапии, имеется существенный остаточный риск развития осложнений ССЗАО. Такой остаточный риск связывали либо с недостаточным снижением уровня ХС ЛПНП, либо с низким уровнем ХС ЛПВП и (или) повышенным уровнем ТГ [8], а также с действием такого нелипидного фактора, как хроническое воспаление в атеросклеротической бляшке [6].

По данным, полученным в ходе выполнения известного обсервационного исследования PESA, у лиц с низким или умеренным риском развития осложнений ССЗ ГТГ была статистически значимо связана с наличием субклинического атеросклероза и воспаления в сосудах [9]. О сходных данных сообщалось и у пациентов с нормальным уровнем ХС ЛПНП. Более того, авторы относительно недавно опубликованного систематического обзора, посвященного оценке риска, связанного с повышенной концентрацией ТГ в крови, предлагают считать такой уровень ТГ маркером повышенного риска развития осложнений ССЗ, а также считают вероятным преимущество интенсификации гиполипидемической терапии у пациентов с высокой концентрацией ТГ в крови [10]. В то же время неизвестно, может ли на уровень ТГ в крови распространяться известная тактика «чем ниже, тем лучше», принятая многими экспертами для уровня ХС ЛПНП.

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРИГЛИЦЕРИДОВ

Известно, что ГТГ может быть вызвана повышением образования ТГ, изменением трансформации и катаболизма ЛП с высоким содержанием ТГ (ЛПВСТГ), а также сниженным клиренсом ТГ [6]. Источник ТГ в крови представлен разными липидами. В связи с неполярными свойствами ТГ они нерастворимы в крови, что обуславливает их преимущественный транспорт в организме за счет образования ЛП. Количество ТГ во многом определяет плотность частиц ЛП, так что чем выше содержание ТГ, тем ниже плотности ЛП [6].

В клинической биохимии вначале оценивают общую концентрацию ХС и ТГ. Поскольку большая часть ХС в крови транспортируется в составе ЛПНП, имеется

сильная связь между концентрацией общего ХС в крови и уровнем ХС ЛПНП. В последующем усовершенствование методов оценки концентрации ХС ЛПНП позволило установить, что повышенную концентрацию ХС ЛПНП следует рассматривать как причинный фактор развития ССЗ. В то же время следует учитывать, что при оценке натошак уровень общего ХС в крови отражает суммарное содержание ТГ в ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛП промежуточной плотности (ЛППП) и ЛПНП [6]. Следовательно, повышенная концентрация ТГ в крови может быть обусловлена чрезмерным содержанием ТГ в любых перечисленных частицах ЛП.

Аполипопротеин В (Апо-В) представляет собой молекулярный компонент ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП. Таким образом, Апо-В отражает уровень в крови как ЛПВСТГ, так и ЛПНП, предоставляя информацию об общем количестве частиц независимо от содержания в них ТГ. Хиломикроны в физиологических условиях выявляются в крови только после приема пищи.

Концентрация ЛП в крови регулируется за счет их удаления из крови путем захвата, осуществляемого рецепторами ЛПНП, а также другими механизмами [11]. В отличие от такого механизма элиминации ЛПНП, ТГ, содержащиеся в хиломикронах и поступающие из кишечника, как и ТГ в составе ЛПОНП, которые секретируются в печени, подвергаются гидролизу преимущественно за счет фермента липопротеинлипазы в скелетных мышцах и жировой ткани, а также печеночной липазы, что приводит к высвобождению жирных кислот, которые окисляются в клетках различных типов и хранятся в жировой ткани [12].

ЛПВСТГ представляют собой наиболее крупные частицы (при оценке натошак) и характеризуются очень высокой гетерогенностью, отличаясь по размеру, плотности, составу и связи с определенным риском развития осложнений ССЗ [13]. Ремнантные ЛПВСТГ удаляются из кровотока за счет захвата рецепторами ЛПНП, а также с помощью белка, подобного рецептору ЛПНП, и гепарансульфатных протеогликанов [14]. Таким образом,

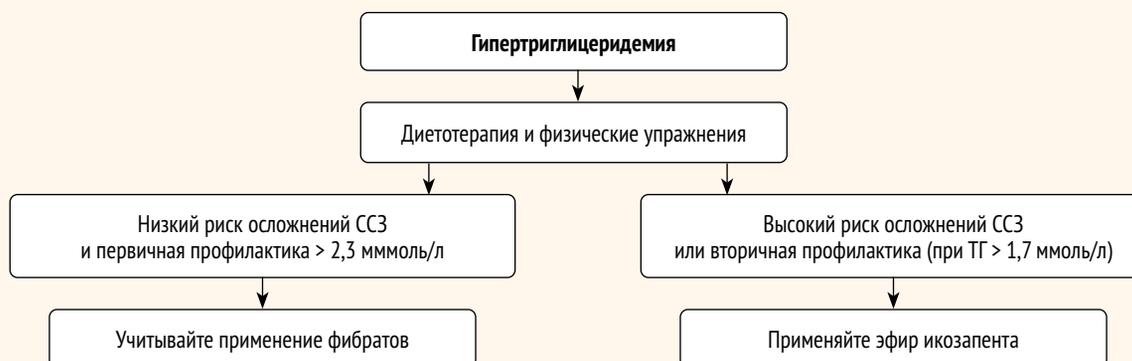
концентрация ТГ в крови во многом зависит от ферментных гидролитических путей, а измерение уровня ТГ в крови в целом отражает те ТГ, которые транспортируются ЛП, относящимися к разным классам [6].

## СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА КОРРЕКЦИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

В соответствии с мнением экспертов, как изменение состава пищи, так и физические упражнения могут существенно снизить концентрацию ТГ. В частности, в европейских рекомендациях по тактике лечения дислипидемии в качестве обязательных подходов к лечению ГТГ указано снижение избыточной массы тела, чрезмерного потребления алкоголя, а также количества потребляемых с пищей углеводов и увеличение повседневной физической активности [15]. В целом сочетанное применение таких нелекарственных методов позволяет снизить концентрацию ТГ почти на 60% [1]. Следует отметить, что такие вмешательства влияют и на другие факторы риска развития осложнений ССЗ, а не только на снижение концентрации ТГ, так что положительное влияние на риск развития осложнений ССЗ будет не только за счет снижения уровня ТГ в крови. Кратко рекомендуемые в настоящее время подходы к лечению пациентов с ГТГ представлены на *рисунке*.

В соответствии с клиническими рекомендациями разных групп экспертов и профессиональных обществ применение фибратов однозначно считается тактикой первого ряда у пациентов с очень тяжелой ГТГ (хиломикронемия), которая считается фактором риска развития панкреатита [3, 4, 16–18]. Такое же мнение отражено и в европейских рекомендациях по тактике лечения дислипидемий 2019 г. [15]. В то же время мнение экспертов о роли фибратов для профилактики осложнений ССЗ у пациентов с повышенным уровнем ТГ не столь однозначно. При высоком риске развития осложнений ССЗ и концентрации ТГ в диапазоне 1,7–5,6 ммоль/л, несмотря на прием статинов, считается обоснованным (класс

- **Рисунок.** Тактика снижения уровня триглицеридов при гипертриглицеридемии
- **Figure.** Approaches to lowering triglyceride levels in hypertriglyceridemia



Помните, что снижение концентрации ХС ЛПНП остается тактикой первого ряда для профилактики развития осложнений ССЗ

рекомендаций IIa, уровень доказательности B) применение омега-3 полиненасыщенных кислот (эфир икозапента<sup>1</sup> (ЭИ) по 2 г 2 раза в день) в сочетании со статином [15]. Такое мнение основано на результатах крупного РКИ REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial) [19], которые свидетельствуют о том, что у лиц с повышенной концентрацией ТГ в крови, несмотря на прием статинов, риск развития осложнений, обусловленных ишемией, включая смерть от осложнений ССЗ, при приеме ЭИ по 2 г 2 раза в день был статистически значимо меньше, чем при приеме плацебо. В ходе выполнения такого РКИ в течение 1 года концентрация ТГ в крови умеренно снижалась в группе ЭИ на 18,3% (0,44 ммоль/л) и повышалась на 2,2% (на 0,05 ммоль/л) в группе плацебо. В то же время убедительность данных о влиянии приема ЭИ на риск развития осложнений ССЗ подвергалась сомнению, так как за счет эффектов минерального масла в капсуле плацебо (с целью имитации ЭИ) снижалась биодоступность статинов, что сопровождалось увеличением концентрации ХС ЛПНП. Медиана увеличения концентрации ХС ЛПНП в группах ЭИ и плацебо достигала 3,1 и 10,2% соответственно (увеличение на 0,05 и 0,18 ммоль/л соответственно), т. е. в группе ЭИ концентрация ХС ЛПНП увеличивалась на 6,6% меньше, чем в группе плацебо ( $p < 0,001$ ).

В тех случаях когда при проведении первичной профилактики достигнут целевой уровень ХС ЛПНП, но сохраняется повышенная концентрация ТГ (более 2,3 ммоль/л), можно учитывать применение фибратов (в частности, фенофибрата) в сочетании со статинами (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C). Такие рекомендации основаны на результатах РКИ, в ходе выполнения которых были получены данные о том, что применение фенофибрата приводит к снижению риска выполнения реваскуляризации миокарда и ампутации конечностей, а также замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии [20, 21]. Следует, однако, отметить, что такие исходы в обоих РКИ не были включены в основной комбинированный показатель. Более того, результаты длительного наблюдения за участниками исследования ACCORD (ACCORDION study) свидетельствовали о снижении смертности пациентов, которые в исходном исследовании были рандомизированы в группу приема фенофибрата (при его сочетании со статином; стандартизованное отношение риска 0,65, 95% доверительный интервал 0,45–0,94;  $p = 0,02$ ) [22]. Такие данные позволяют предположить, что для оценки позитивного влияния приема фибратов на риск развития осложнений ССЗ у пациентов с атерогенной дислипидемией необходим более длительный период наблюдения, а также сочетание фибратов со статинами [6].

На основании результатов исследования ACCORDION, а также нескольких дополнительных анализов данных об участниках РКИ польские эксперты в 2021 г. повысили класс рекомендаций до IIa (уровень доказательности B) для профилактики осложнений ССЗ с помощью

фибратов у пациентов с высоким риском развития таких осложнений [23]. Следует, однако, отметить, что снижение концентрации ХС ЛПНП остается главной целью терапии, направленной на снижение риска осложнений ССЗ как при первичной, так и при вторичной профилактике их развития, а лечение ГТГ следует рассматривать в качестве следующего этапа терапии [24].

Такая тактика отражена и в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению пациентов с нарушениями липидного обмена, в соответствии с которыми применение комбинированной терапии статином и фенофибратом показано при уровне ТГ более 2,3 ммоль/л, несмотря на прием ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы [25]. В таких случаях к лечению рекомендовано добавить фенофибрат (предпочтительно в виде комбинированного препарата, содержащего розувастатин и фенофибрат (недавно такой препарат зарегистрирован в нашей стране)), или препарат омега-3 ПНЖК в дозе до 2 г 2 раза в день.

Несмотря на то что применение фибратов для снижения риска развития осложнений ССЗ при повышенном уровне ТГ считается обоснованным только с целью первичной профилактики, в Российской Федерации и некоторых других странах в связи с отсутствием ЭИ использование фибратов в сочетании со статинами для снижения риска развития осложнений ССЗ при ТГ может быть более обоснованным у достаточно широкого круга пациентов с ГТГ.

#### **Влияние результатов исследования PROMINENT на представления о выборе определенного фибрата с целью снижения концентрации триглицеридов**

Пемафибрат<sup>2</sup> представляет собой селективный модулятор PPAR $\alpha$ -рецепторов [26, 27]. Результаты международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ III фазы PROMINENT (Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes) [28] было выполнено с целью оценки эффективности применения пемафибрата – более мощного фибрата по сравнению с фенофибратом – на частоту развития и рецидивирования осложнений ССЗ у пациентов с высоким уровнем ТГ в крови (2,26–5,6 ммоль/л) и низкой концентрацией ХС ЛПВП (1,0 ммоль/л и менее). Пемафибрат применялся по 0,2 мг/сут в сочетании со статинами. В исследование были включены 10 497 пациентов, а медиана продолжительности наблюдения за ними достигала 3,4 года. Прием пемафибрата по сравнению с применением плацебо снижал концентрацию ТГ в крови на 26,2% и повышал уровень ХС ЛПВП на 5,1%, но такие эффекты сопровождалось увеличением концентрации ХС ЛПНП на 12,3%. Соответственно, концентрация ХС ЛП всех типов, кроме ЛПВП, так называемый ХС нЛПВП (считается маркером риска осложнений ССЗ, который отражает уровень дислипидемии в целом), была сходной в группах пемафибрата и плацебо.

Результаты РКИ PROMINENT свидетельствуют о том, что частота развития таких неблагоприятных

<sup>1</sup> Лекарственный препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

<sup>2</sup> Лекарственный препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель, как инфаркт миокарда, ишемический инсульт, реваскуляризация миокарда и смерть от осложнений ССЗ, была сходной в группе пемифибрата и группе плацебо. Отсутствовали и явные преимущества приема пемифибрата по данным анализа в подгруппах пациентов в зависимости от определенных характеристик. Более того, несмотря на то что частота нежелательных явлений в целом была сходной в обеих группах, в группе пемифибрата чаще развивались нарушения функции почек и венозные тромбозомболические осложнения, но была ниже частота развития неалкогольной жировой болезни печени. Исследование было завершено досрочно в связи с отсутствием эффективности приема пемифибрата. В недавно опубликованной в журнале *European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy* заметке, посвященной обсуждению результатов исследования PROMINENT, ее авторы вспомнили нейтральные результаты исследований других гиполипидемических средств – никотиновой кислоты и ингибиторов белка – переносчика эфиров холестерина, называя такую ситуацию «потерей парадиза», что отражает разочарования в эффективности таких препаратов после многолетних надежд [29].

В ходе выполнения исследования PROMINENT прием пемифибрата приводил к увеличению концентрации ХС ЛПНП и Апо-В. Наблюдаемое увеличение уровня ХС ЛПНП могло быть обусловлено увеличением конверсии ремнанных ЛП в ЛПНП [30]. Следовательно, преимущества снижения концентрации ТГ и повышения уровня ХС ЛПВП за счет приема пемифибрата могли нивелироваться отрицательными последствиями повышения ХС ЛПНП, приводя к противоположному влиянию на риск развития осложнений ССЗ. Такой отрицательный эффект мог быть обусловлен ускоренным катаболизмом ЛПОНП. Таким образом, для эффективного снижения риска развития осложнений ССЗ будет необходимо разработать средства, которые в большей степени повышают клиренс и удаление ремнанных частиц ЛП, содержащих ХС, а не превращают ЛПВСТГ в ЛПНП [31].

Можно ли распространять на фенофибрат данные, полученные для пемифибрата? Несмотря на то что прием фенофибрата и пемифибрата оказывает сходное по направленности влияние на уровень каждого из липидов в крови, распространенность и выраженность такого влияния существенно различаются [32]. Следовательно, по мнению экспертов, нельзя распространять результаты исследования PROMINENT на такой фибрат, как фенофибрат. Кроме того, при использовании фибрата с целью первичной профилактики у пациентов, не имеющих показаний к приему статинов, положительные эффекты от снижения уровня ТГ и повышения концентрации ХС ЛПВП могут быть более выражены, чем отрицательные последствия повышения уровня ХС ЛПНП [6].

Наконец, нейтральные результаты исследования PROMINENT еще раз напоминают о том, что любая тактика лечения должна иметь надежную доказательную базу. Напомним, что одной из главных предпосылок

исследования PROMINENT были результаты анализа в подгруппах участников исследований по оценке эффектов приема фибратов, которые позволяли предположить о существенных преимуществах применения фибратов у пациентов с СД 2-го типа со слабовыраженной и умеренной ГТГ и низкой концентрацией ХС ЛПВП [33, 34]. В связи с этим важно напомнить, что анализ в подгруппах участников даже крупных РКИ не имеет достаточной статистической мощности и поэтому, как в данном случае, могут быть ложноположительные результаты. Любые данные, полученные в ходе выполнения вторичного анализа, до внедрения в клиническую практику должны быть подтверждены в исследованиях, имеющих достаточную статистическую мощность [35].

Предполагается, что разработка новых препаратов или других подходов к снижению концентрации ТГ, которые не будут сопровождаться одновременным повышением уровня ХС ЛПНП, позволит вернуться к тактике уменьшения уровня ТГ в крови с целью вторичной профилактики [6]. Подробнее перспективы гиполипидемической терапии, направленной на снижение уровня ТГ в крови, будут обсуждаться далее.

#### ***Тактика, направленная на профилактику развития панкреатита, при выраженной гипертриглицеридемии***

Риск развития панкреатита становится клинически значимым при концентрации ТГ, превышающей 10 ммоль/л, особенно при сочетании с семейной хиломикронемией [36, 37]. В таких случаях обязательны вмешательства, направленные на профилактику развития острого панкреатита [15]. Следует отметить, что примерно 10% всех случаев панкреатита обусловлены ГТГ, а также что панкреатит может развиваться и при концентрации ТГ в крови в диапазоне 5–10 ммоль/л. Результаты проспективного когортного исследования свидетельствовали о том, что риск развития острого панкреатита существенно повышается в подгруппах пациентов, у которых концентрация ТГ соответствует более высокому квартилю [38], что позволяет предположить непрерывное увеличение риска развития панкреатита с увеличением концентрации ТГ.

Любой фактор, который приводит к повышению ЛПОНП, может повышать риск развития панкреатита, а алкоголь считается наиболее значимым фактором риска. При развитии клинических проявлений панкреатита пациент госпитализируется, в таких случаях необходимо тщательное наблюдение за концентрацией ТГ в крови [15]. Обязательным считается ограничение энергетической ценности пищи и содержание в ней жиров (до 10–15%), а также полный отказ от употребления алкоголя.

Применение фибратов (фенофибрата) должно быть начато в сочетании с омега-3 полиненасыщенными кислотами (по 2–4 г/сут) в качестве дополнительного средства. В тяжелых случаях, по мнению экспертов, в терапии можно использовать ломитапид [15, 39].

У пациентов с СД необходимо начать применение инсулина с целью снижения уровня глюкозы в крови. В целом резкое снижение концентрации ТГ в крови

отмечается в течение первых 2–5 дней. В острых случаях выполнение плазмафереза позволяет еще быстрее снизить концентрацию ТГ в крови [40]. Европейское медицинское агентство одобрило использование воланесорсена в качестве дополнения к диетотерапии при лечении взрослых пациентов с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией и высоким риском развития панкреатита [15].

### БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Несмотря на то что повышенная концентрация ТГ в крови сопровождается увеличением риска развития осложнений ССЗ, остается неясным, может ли снижение уровня ТГ в крови уменьшать риск развития ССЗ [6]. В то же время результаты дополнительных анализов различных клинических исследований позволяли предположить, что снижение концентрации ТГ в крови приведет к уменьшению риска развития осложнений ССЗ. Более того, мутации потери функции в генах, которые подавляют активность липопротеинлипазы, таких как *APOC3* и *ANGPTL3*, сопровождаются антиатеросклеротическими эффектами.

Известно, что эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) оказывает антиатеросклеротическое действие за счет влияния на несколько факторов, а не только снижения уровня ТГ в крови. В течение последних десятилетий было получено много данных, подтверждающих важность снижения концентрации ХС ЛПНП за счет приема статинов с целью уменьшения риска развития осложнений ССЗ. Дальнейшее снижение риска было отмечено в ходе выполнения исследования REDUCE-IT при добавлении к статинам ЭПК [19]. В то же время нельзя не учитывать увеличение риска развития фибрилляции предсердий за счет приема ЭПК, особенно у пациентов, имеющих в анамнезе такую аритмию.

Апо-С-III, который экспрессируется как в кишечнике, так и в печени, находится в крови одновременно с ЛПВСТГ, в целом оказывает отрицательное влияние на метаболизм ЛП и по данным генетических исследований может быть целью терапии, направленной на снижение риска развития осложнений ССЗ. Воланесорсен представляет собой подкожно вводимый 2'-О-метоксиэтил химерный антисмысловой ингибитор второго поколения, который нарушает трансляцию матричной РНК апо-С-III [41, 42]. В ходе выполнения исследования II фазы применение воланесорсена по 300 мг 1 раз в неделю у пациентов с ГТГ приводило к снижению концентрации ТГ на 80% [43]. Была отмечена связь между снижением уровня С-III в крови более чем на 80% и благоприятным изменением концентрации многих частиц ЛП в отсутствие изменения концентрации ХС ЛПНП, а также отмечалось благоприятное влияние на метаболизм углеводов. Результаты метаанализа 4 РКИ, включавших пациентов с ГТГ, свидетельствовали о том, что

применение воланесорсена по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому снижению концентрации ТГ, ХС ЛПОНП, апо-В48 и ХС нЛПВП, а также к повышению уровня ХС ЛПВП. Эффективность препарата сопровождалась приемлемой безопасностью [44].

Результаты генетических исследований подтверждают гипотезу о том, что влияние на уровень белка, подобного ангиопоэтину 3-го типа, может быть целью при лечении пациентов с ГТГ для снижения риска развития осложнений ССЗ [45].

Имеются данные о том, что применение моноклонального антитела эвинакумаба и антисмыслового олигонуклеотида IONIS-ANGPTL3-LRx<sup>3</sup> снижает концентрацию белка, подобного ангиопоэтину 3-го типа, но за счет механизма, который пока остается неустановленным. Применение таких препаратов приводит к снижению как очень высокого уровня ТГ, так и крайне повышенного уровня ХС ЛПНП, которые обусловлены семейной гиперхолестеринемией. По данным исследований, выполненных для оценки эффективности разных доз эвинакумаба, было отмечено снижение концентрации ТГ и ХС ЛПНП на 75 и 23% соответственно [46]. Снижение уровня ХС ЛПНП не зависело от влияния на рецепторы ЛПНП.

Изучается и ряд других подходов к снижению уровня ТГ в крови, в частности генная терапия, направленная на изменение концентрации липопротеинлипазы, подавление фермента диацилглицерол-ацилтрансферазы [47]. Эффективность многих таких подходов еще предстоит оценить в ходе выполнения клинических исследований с оценкой частоты развития клинических исходов. Результаты таких исследований, вероятно, позволят ответить на вопрос о связи между клиническим эффектом снижения ТГ и снижением концентрации Апо-В.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время остается много вопросов, касающихся клинической значимости повышенной концентрации разных частиц ЛПВСТГ и их метаболизма, в том числе о важности повышенного образования ТГ или их сниженного катаболизма. Поскольку изменение образа жизни остается одним из главных подходов к лечению пациентов с ГТГ, считается необходимым усовершенствование подходов к внедрению таких вмешательств, а также наблюдению за пациентами с ГТГ и обеспечению приверженности применяемым вмешательствам, направленным на снижение концентрации ТГ.

Учитывая имеющуюся доказательную информацию, можно считать, что ниша для использования фибратов ограничивается их использованием с целью первичной профилактики для снижения остаточного риска, связанного с повышенным уровнем ТГ в крови, а также их использованием у пациентов с очень высокой концентрацией ТГ в крови с целью снижения риска развития панкреатита.

Несмотря на изменение роли фибратов при проведении вторичной профилактики осложнений ССЗ,

<sup>3</sup> Лекарственные препараты не зарегистрированы в Российской Федерации.

в отсутствие на фармацевтическом рынке препарата ЭЗК ЭИ, вероятно, есть основания в некоторых случаях рассматривать вопрос о применении фибрата и по таким показателям. В таких случаях наиболее обоснованным следует считать назначение фенофибрата как наиболее изученного препарата, относящегося к такому классу. Использование комбинированного препарата, содержащего

розувастатин и фибрат, можно считать наиболее обоснованной тактикой, так как это будет способствовать повышению приверженности терапии и достижению целевого уровня липидов в крови.



Поступила / Received 01.08.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2023  
Принята в печать / Accepted 16.08.2023

## Список литературы / References

1. Watts GF, Ooi EM, Chan DC. Demystifying the management of hypertriglyceridaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(11):648–661. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.140>.
2. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(20):2292–2333. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182160726>.
3. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143–3421. <https://doi.org/10.1161/circ.106.25.3143>.
4. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32(11):1345–1361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr112>.
5. Leiter LA, Lundman P, da Silva PM, Drexel H, Jünger C, Gitt AK. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabet Med.* 2011;28(11):1343–1351. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03360.x>.
6. Drexel H, Tamargo J, Kaski JC, Lewis BS, Saely CH, Fraunberger P et al. Triglycerides Revisited: is Hypertriglyceridaemia a Necessary Therapeutic Target in Cardiovascular Disease? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023;9(6):570–582. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad044>.
7. Wang N, Woodward M, Huffman MD, Rodgers A. Compounding Benefits of Cholesterol-Lowering Therapy for the Reduction of Major Cardiovascular Events: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2022;15(6):e008552. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008552>.
8. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(5):485–494. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.615>.
9. Raposeiras-Roubin S, Rosselló X, Oliva B, Fernández-Friera L, Mendiguren JM, Andrés V et al. Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(24):3031–3041. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.059>.
10. Vallejo-Vaz AJ, Corral P, Schreier L, Ray KK. Triglycerides and residual risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(2):95–103. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000530>.
11. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(4):431–438. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179564>.
12. Saeed A, Feofanova EV, Yu B, Sun W, Virani SS, Nambi V et al. Remnant-Like Particle Cholesterol, Low-Density Lipoprotein Triglycerides, and Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(2):156–169. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.050>.
13. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:171–183. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S104369>.
14. Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation. *Clin Chem.* 2021;67(1):143–153. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa252>.
15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
16. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg JJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2969–2989. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3213>.
17. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2013;29(2):151–167. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.11.032>.
18. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan – 2012 version. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(6):517–523. <https://doi.org/10.5551/jat.15792>.
19. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.
20. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849–1861. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2).
21. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3<sup>rd</sup>, Leiter LA, Linz P et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563–1574. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>.
22. Zhu L, Hayden A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01002-x>.
23. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, Dobrowolski P, Dudek D, Dyrbus K et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci.* 2021;17(6):1447–1547. <https://doi.org/10.5114/aoms.141941>.
24. Aversa M, Banach M, Bruckert E, Drexel H, Farnier M, Gaita D et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis.* 2021;325:99–109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039>.
25. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА и др. *Нарушения липидного обмена: клинические рекомендации.* М.; 2023. 103 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1).
26. Fruchart JC. Selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  modulators (SPPAR $\alpha$ ): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ -agonists. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:82. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-82>.
27. Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Clinical Applications of a Novel Selective PPAR $\alpha$  Modulator, Pemafibrate, in Dyslipidemia and Metabolic Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(5):389–402. <https://doi.org/10.5551/jat.48918>.
28. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2022;387(21):1923–1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>.
29. Drexel H, Saely CH, Agewall S. Fibrates: one more lost paradise in lipid treatment. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023;9(2):121. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac072>.
30. Virani SS. The Fibrates Story – A Tepid End to a PROMINENT Drug. *N Engl J Med.* 2022;387(21):1991–1992. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2213208>.
31. Sherratt SCR, Libby P, Budoff MJ, Bhatt DL, Mason RP. Role of Omega-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: the Debate Continues. *Curr Atheroscler Rep.* 2023;25(1):1–17. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01075-x>.
32. Arai H, Yamashita S, Yokote K, Arai E, Suganami H, Ishibashi S. Efficacy and Safety of Pemafibrate Versus Fenofibrate in Patients with High Triglyceride and Low HDL Cholesterol Levels: A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(6):521–538. <https://doi.org/10.5551/jat.44412>.

33. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(7):692–694. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1006407>.
34. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9729):1875–1884. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60656-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60656-3).
35. Drexel H, Pocock SJ, Lewis BS, Saely CH, Kaski JC, Rosano GMC et al. Subgroup analyses in randomized clinical trials: value and limitations. Review #3 on important aspects of randomized clinical trials in cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8(3):302–310. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab048>.
36. Moulin P, Dufour R, Aversa M, Arca M, Cefalù AB, Noto D et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis.* 2018;275:265–272. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814>.
37. Meyers CD, Tremblay K, Amer A, Chen J, Jiang L, Gaudet D. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis.* 2015;14:8. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0006-5>.
38. Lindkvist B, Appelros S, Regnér S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatol.* 2012;12(4):317–324. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.05.002>.
39. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):655–666. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70191-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70191-8).
40. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20(6):497–504. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283319a1d>.
41. Gryn SE, Hegele RA. Novel therapeutics in hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(6):484–491. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000231>.
42. Qamar A, Libby P, Bhatt DL. Targeting RNA to lower triglycerides: long strides from short molecules. *Eur Heart J.* 2019;40(33):2797–2800. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz321>.
43. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W et al. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2015;373(5):438–447. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400283>.
44. Calcaterra I, Lupoli R, Di Minno A, Di Minno MND. Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridaemia: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Invest.* 2022;52(11):e13841. <https://doi.org/10.1111/eci.13841>.
45. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE et al. ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(16):2054–2063. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.030>.
46. Wang Y, Gusarova V, Banfi S, Gromada J, Cohen JC, Hobbs HH. Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion. *J Lipid Res.* 2015;56(7):1296–1307. <https://doi.org/10.1194/jlr.M054882>.
47. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J.* 2020;41(1):99–109c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785>.

#### Информация об авторе:

**Гиляревский Сергей Руджерович**, д.м.н., профессор, руководитель кардиологического центра Российского геронтологического научно-клинического центра, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Researcher ID: AAN-4179-2021; SPIN-код: 1683-2709; [sgilarevsky@rambler.ru](mailto:sgilarevsky@rambler.ru)

#### Information about the author:

**Sergey R. Gilyarevskiy**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Cardiology Center of the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1<sup>st</sup> Leonov St., Moscow, 129226, Russia; Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Researcher ID: AAN-4179-2021; [sgilarevsky@rambler.ru](mailto:sgilarevsky@rambler.ru)