

## Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом

Заключение Совета экспертов Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российской ассоциации эндокринологов и Национальной исследовательской лиги кардиологической генетики

**Президиум Совета экспертов:** Арутюнов Г.П. (Москва), Бойцов С.А. (Москва), Воевода М.И. (Новосибирск), Гуревич В.С. (Санкт-Петербург), Драпкина О.М. (Москва), Кухарчук В.В. (Москва), Мартынов А.И. (Москва), Сергиенко И.В.\* (Москва), Шестакова М.В. (Москва)

**Комитет Совета экспертов:** Алиева А.С. (Санкт-Петербург), Ахмеджанов Н.М. (Москва), Бубнова М.Г. (Москва), Галявич А.С. (Казань), Гордеев И.Г. (Москва), Ежов М.В. (Москва), Карпов Ю.А. (Москва), Константинов В.О. (Санкт-Петербург), Недогода С.В. (Волгоград), Нифонтов Е.М. (Санкт-Петербург), Орлова Я.А. (Москва), Панов А.В. (Санкт-Петербург), Сайганов С.А. (Санкт-Петербург), Скибицкий В.В. (Краснодар), Тарловская Е.И. (Нижний Новгород), Уразгильдеева С.А. (Санкт-Петербург), Халимов Ю.Ш. (Санкт-Петербург)

В заключении Совета экспертов приводится тактика ведения пациентов с гипертриглицеридемией (ГТГ). Демонстрируется, что ГТГ является распространенным состоянием у пациентов с избыточным весом и важным компонентом остаточного риска. ГТГ создает дополнительные условия для прогрессирования атеросклероза, поэтому уровень триглицеридов рекомендуется измерить у пациентов с высоким, очень высоким и экстремально высоким уровнем сердечно-сосудистого риска. Показанием к назначению препаратов, снижающих концентрацию триглицеридов, является их уровень более 2,3 ммоль/л. Статины являются препаратами выбора для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов высокого риска с гиперхолестеринемией и ГТГ. Для коррекции ГТГ применяется фенофибрат, а в случае его непереносимости или при недостижении целевого уровня триглицеридов – омега-3 этиловые эфиры полиненасыщенных жирных кислот в дозе 2-4 г/сут. У пациентов с ГТГ при уровне триглицеридов >5,6 ммоль/л препаратом выбора является фенофибрат.

**Ключевые слова:** гипертриглицеридемия, фенофибрат, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, сердечно-сосудистые заболевания, остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений.

**Для цитирования:** Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И., Гуревич В.С., Драпкина О.М., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Алиева А.С., Ахмеджанов Н.М., Бубнова М.Г., Галявич А.С., Гордеев И.Г., Ежов М.В., Карпов Ю.А., Константинов В.О., Недогода С.В., Нифонтов Е.М., Орлова Я.А., Панов А.В., Сайганов С.А., Скибицкий В.В., Тарловская Е.И., Уразгильдеева С.А., Халимов Ю.Ш. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российской ассоциации эндокринологов и Национальной исследовательской лиги кардиологической генетики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):282-288. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-282-288

### Correction of Hypertriglyceridemia as the Way to Reduce Residual Risk in Diseases Caused by Atherosclerosis

Conclusion of the Advisory Board of the Russian Society of Cardiology, the Russian Scientific Medical Society of Therapists, the Eurasian Association of Therapists, the Russian National Atherosclerosis Society, the Russian Association of Endocrinologists, and the National League of Cardiology Genetics

**Presidium of the Advisory Board:** Arutyunov G.P. (Moscow), Boytsov S.A. (Moscow), Voyevoda M.I. (Novosibirsk), Gurevich V.S. (St. Petersburg), Drapkina O.M. (Moscow), Kukharchuk V.V. (Moscow), Martynov A.I. (Moscow), Sergiyenko I.V.\* (Moscow), Shestakova M.V. (Moscow)

**Committee of the Advisory Board:** Aliyeva A.S. (St. Petersburg), Akhmedzhanov N.M. (Moscow), Bubnova M.G. (Moscow), Galyavich A.S. (Kazan), Gordeyev I.G. (Moscow), Ezhov M.V. (Moscow), Karpov Yu.A. (Moscow), Konstantinov V.O. (St. Petersburg), Nedogoda S.V. (Volgograd), Nifontov E.M. (St. Petersburg), Orlova Ya.A. (Moscow), Panov A.V. (St. Petersburg), Sayganov S.A. (St. Petersburg), Skibitskiy V.V. (Krasnodar), Tarlovskaya E.I. (Nizhniy Novgorod), Urazgildeyeva S.A. (St. Petersburg), Khalimov Yu.Sh. (St. Petersburg)

Tactics for the management of patients with hypertriglyceridemia (HTG) is provided in the conclusion of the Advisory Board. It is demonstrated that HTG is quite prevalent in patients with excessive body weight and is an important component of residual risk. HTG creates additional conditions for the progression of atherosclerosis, and thus it is recommended to test triglyceride in patients with high, very high and extremely high cardiovascular risk. The indication for the pharmacological treatment to reduce the triglycerides concentration is their level more than 2.3 mmol/l. Statins are drugs of choice aimed to decrease the cardiovascular risk in patients with hypercholesterinemia and HTG. Fenofibrate is used to correct HTG; in case of its intolerance or if the triglyceride target level is not reached, ethyl esters of omega-3 polyunsaturated fatty acid can be used in the dosage of 2-4 g daily. In patients with triglyceride level higher than 5.6 mmol/l, fenofibrate is the main option of treatment.

**Keywords:** hypertriglyceridemia, fenofibrate, omega-3 polyunsaturated fatty acid, cardiovascular diseases, residual risk of cardiovascular complications.

**For citation:** Arutyunov G.P., Boytsov S.A., Voyevoda M.I., Gurevich V.S., Drapkina O.M., Kukharchuk V.V., Martynov A.I., Sergiyenko I.V., Shestakova M.V., Aliyeva A.S., Akhmedzhanov N.M., Bubnova M.G., Galyavich A.S., Gordeyev I.G., Ezhov M.V., Karpov Ya.A., Konstantinov V.O., Nedogoda S.V., Nifontov E.M., Orlova Ya.A., Panov A.V., Sayganov S.A., Skibitskiy V.V., Tarlovskaya E.I., Urazgildeyeva S.A., Khalimov Y.S. Correction of Hypertriglyceridemia as the Way to Reduce Residual Risk in Diseases Caused by Atherosclerosis. Conclusion of the Advisory Board of the Russian

15 февраля 2019 г. в г. Санкт-Петербург было проведено экспертное совещание на тему «Место фибратов и препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в терапии атерогенной смешанной дислипидемии», целью которого явилось обсуждение и выработка совместной экспертной позиции по проблемам дислипидемии, резидуального риска и подходам к терапии.

### Актуальность проблемы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смерти во всех развитых странах. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) намного опережает смертность от инфекционных и онкологических болезней. По подсчетам ВОЗ к 2030 г. от ССЗ ежегодно будут умирать около 23,6 млн человек [1]. Ежегодная общая частота случаев смерти населения по разным данным составляет 1,2-2,4%, при этом частота случаев смерти от ССЗ – 0,6-1,4%, частота нефатального инфаркта миокарда (ИМ) – от 0,6% (по данным исследования RITA-2) до 2,7% (по данным COURAGE) [2-8]. При этом у больных очень высокого риска ежегодная частота случаев смерти увеличивается до 3,8%, в то время как у больных с гемодинамически незначимым атеросклерозом коронарных артерий частота находится на уровне 0,63% (данные регистра REACH) [9].

По данным исследования SWEDHEART с 1995 по 2009 гг. после внедрения новых лечебных методик, таких как чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), двойная антиагрегантная терапия, назначение препаратов из группы статинов и ингибиторов АПФ, произошло существенное снижение ежегодной смертности при ИМ – с 25% до 15%. Однако в течение последних 6-8 лет уровень смертности вышел на плато и остается неизменным [10], в связи с чем актуален поиск дополнительных возможностей по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и прогрессирования атеросклероза.

### Остаточный риск и его связь с триглицеридами

В последнее время становится очевидно, что даже при достижении целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов сохраняется остаточный риск ССО. Немаловажными причинами остаточного риска являются высокий уровень триглицеридов (ТГ) и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) в плазме крови.

Так, по данным крупнейшего эпидемиологического исследования (Framingham Study) уровень ТГ > 1,7 ммоль/л

означает статистически значимо более высокий риск развития ССО [11]. Например, даже при достижении целевого уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л, риск ССО у пациентов с ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л на 64% выше, чем у пациентов с ХС ЛВП ≥ 1,4 ммоль/л [12].

Повышенные уровни ТГ и низкий уровень ХС ЛВП синергично увеличивают риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с уже достигнутыми целевыми уровнями ХС ЛНП (< 2,1 ммоль/л) [13]. Показано, что у пациентов с ТГ > 2,3 ммоль/л и одновременно ХС ЛВП менее 0,8 ммоль/л риск ССО увеличивается в 10 раз по сравнению с пациентами с нормальными значениями ТГ и ХС ЛВП [13, 14].

Научные сообщества по-разному определяют понятие гипертриглицеридемии (ГТГ) и выраженной ГТГ. Несмотря на наличие эпидемиологических данных о росте сердечно-сосудистого риска при повышении уровня ТГ > 1,7 ммоль/л, тем не менее, существующие клинические исследования лекарственной терапии подтверждают ее эффективность при применении у пациентов с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л.

Поэтому по данным NCEPATRIII нормальное значение ТГ определяется уровнем менее 1,7 ммоль/л, промежуточно-высокий уровень ТГ – от 1,7 до 2,3 ммоль/л, ГТГ – от 2,3 до 5,6 ммоль/л включительно, выраженная ГТГ – более 5,6 ммоль/л [15]. Российские и Европейские рекомендации 2016 г. рекомендуют начинать медикаментозную терапию при уровне ТГ > 2,3 ммоль/л у пациентов высокого риска [16, 17]. В связи с этим мы считаем целесообразным инициировать медикаментозное лечение пациентов при уровне > 2,3 ммоль/л с целевым уровнем достижения ТГ < 1,7 ммоль/л. Уровень ТГ в диапазоне 1,7-2,3 ммоль/л требует немедикаментозной коррекции.

Среди первичных причин повышения ТГ следует упомянуть наследственные механизмы [гиперпродукция липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), дефект гидролиза ТГ, дефект клиренса ремнантов ТГ в печени]. При этом ведущим клиническим проявлением семейной ГТГ является острый панкреатит [18].

Современный практикующий врач должен иметь представление о том, что вторичная ГТГ **встречается значительно чаще первичной**, и может быть обусловлена, в первую очередь, инсулинорезистентностью и связанными с ней состояниями: сахарным диабетом (СД) 2 типа, метаболическим синдромом и ожирением. В данном случае характерным проявлением дислипидемии наравне с высоким уровнем ХС ЛНП является высокий уровень ТГ и ЛОНП, а также

низкий уровень ХС ЛВП. Такое состояние принято называть **смешанной или комбинированной дислипидемией** [14]. Смешанная дислипидемия является чрезвычайно распространенным состоянием, и ее значимость обычно недооценена практикующими врачами. По данным исследования NHAMES такая ситуация отмечается у 62% кардиологических больных [19]. Среди 22063 пациентов, получающих монотерапию статинами в Европе и Канаде, повышенный уровень ТГ и сниженный уровень ХС ЛВП наблюдался у 38,8% и 26%, соответственно [20]. Другими причинами для повышения уровня ТГ могут быть хронические заболевания почек, гипотиреоз, избыточное употребление алкоголя, системная красная волчанка, применение препаратов для лечения ВИЧ и кортикостероидов [21].

Преобладающим механизмом, лежащим в основе атеросклеротического процесса при ГТГ, является перепроизводство в печени частиц ЛОНП. Отмечено, что при атерогенной смешанной дислипидемии происходит перенос ТГ из ЛОНП в ЛНП, и, одновременно с этим, перенос эфиров ХС из ЛНП в ЛОНП. Это явление приводит к появлению **дополнительного пути атерогенеза**: ЛОНП, потерявшие часть ТГ в обмен на ХС, становятся более мелкими, что значительно повышает их атерогенность (способность проникать в стенку сосуда) [22].

Кроме того, у пациентов с атерогенной смешанной дислипидемией повышено содержание малых плотных липопротеинов низкой плотности (млЛНП), которые еще легче проникают в сосудистую стенку из-за малых размеров, более подвержены перекисному окислению, чаще задерживаются в сосудистой стенке, способствуют развитию дисфункции эндотелия, за счет увеличения синтеза тромбосана повышают активность тромбоцитов, не связываются с рецепторами печени, следовательно – медленнее выводятся из кровотока, приводя к ускорению атерогенеза [22,23].

В связи с этим у пациентов с ожирением и СД 2 типа значительно большую информацию для оценки сердечно-сосудистого риска несет не-ЛВП холестерин, рассчитываемый по формуле: не-ЛВП=ОХС-ЛВП, где ОХС – общий холестерин [24]. По данным некоторых исследований показатель не-ЛВП ХС имеет более высокий уровень прогностической значимости по сравнению с ЛНП у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [25]. Международные рекомендации предлагают рассматривать не-ЛВП ХС в качестве вторичной цели после достижения целевого уровня ХС ЛНП [15, 26].

Несмотря на наличие большого количества эпидемиологических данных о вкладе высокого уровня ТГ в атеросклеротический процесс, достаточно долгое время не существовало убедительных доказательств того, что при уменьшении ТГ происходит снижение частоты сердечно-сосудистых событий. Точку в вопросе о роли ТГ в атерогенезе поставили исследования ACCORD-LIPID (субанализ данных пациентов с повышенным уровнем ТГ) и исследование REDUCE-IT, результаты которых будут рассмотрены ниже [27, 28].

## Подходы к терапии ГТГ и атерогенной смешанной дислипидемии

ЛНП являются наиболее атерогенными частицами плазмы, вследствие чего лечение пациента с дислипидемией должно начинаться с препаратов, направленных на снижение именно этого показателя – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Препаратами второго ряда, предназначенными для достижения целевых значений ЛНП, являются ингибитор абсорбции холестерина (эзетимиб) и ингибиторы PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб).

При выявлении повышенного уровня ТГ > 5,6 ммоль/л рекомендовано начать терапию фенофибратом. При уровне ТГ 2,3-5,6 ммоль/л к терапии статинами следует подключить линию препаратов, направленных на снижение ТГ: фибраты (производные фиброевой кислоты) и этиловые эфиры омега-3 ПНЖК.

Механизм действия фибратов заключается в активации альфа-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator activated receptor- $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ). Данные рецепторы расположены в печени, мышцах, жировой ткани, сердце, почках, макрофагах и тромбоцитах. Основная роль PPAR $\alpha$  рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и липопротеинов, воспаления, функции эндотелия. Активированные PPAR $\alpha$  рецепторы связываются со специфическими участками ДНК, стимулируя или угнетая основные гены, кодирующие метаболические процессы. При этом необходимо отметить, что из класса фибратов только фенофибрат может использоваться в комбинации со статинами [17, 29].

Фенофибрат увеличивает синтез АпоА1, АпоА2, активность липопротеинлипаз, снижает синтез АпоСIII, АпоВ100 и концентрацию млЛНП. Соответственно, это ведет к увеличению уровня ХС ЛВП на 10-30%, ускорению превращения хиломикронов в их ремнанты, снижению уровня ХС ЛНП на 25%, млЛНП – на 50%, уменьшению синтеза ТГ и ЛОНП. Уровень ТГ может снижаться в среднем до 50% [30-32].

В табл. 1 приводятся механизмы действия и сравнительная эффективность фенофибрата, статинов и эзетимиба по влиянию на липидный профиль [15, 30, 33-35].

Помимо влияния на обмен липидов, фенофибрат снижает уровень мочевой кислоты в среднем на 25%, фибриногена – на 21%, С-реактивного белка – на 34% [30-32].

Важными являются клинические исследования, доказывающие влияние терапии фенофибратом на суррогатные и твердые конечные точки. Одно из первых исследований этой категории – исследование DAIS, по результатам которого было доказано положительное влияние терапии микронизированным фенофибратом в дозе 200 мг/сут на размер атеросклеротической бляшки [36]. Результаты исследований ACCORD и FIELD оказались еще более значимыми [27,37].

Первым крупнейшим исследованием у больных с СД 2 типа было исследование FIELD [37, 38]. Целью этого ран-

доминированного клинического исследования было оценить влияние приема фенофибрата на смертность от ССЗ у больных СД 2 типа (n=9795). Критериями включения были: наличие в анамнезе СД 2 типа, возраст 50-75 лет, уровень ОХС от 3,0 до 6,5 ммоль/л, соотношение уровней ОХС/ХС ЛВП $\geq$ 4 или уровень ТГ от 1,0 до 5,0 ммоль/л. Первичная конечная точка – ИМ или смерть от ССО. Пациенты были рандомизированы в группы терапии фенофибратом 200 мг или плацебо, длительность наблюдения составила в среднем 5 лет. В группе фенофибрата по сравнению с плацебо количество случаев ИМ и сердечно-сосудистой смерти было снижено на 11%, хотя различие было статистически незначимо (p=0,16). Однако в группе фенофибрата частота развития нефатального ИМ статистически значимо снизилась на 24% (p=0,01), количество случаев реваскуляризации – на 21% (p=0,035), также были значимо меньше случаи ССО (p=0,003). При этом частота случаев общей смертности, некоронарной смертности и инсультов значимо не менялась. Следует отметить, что исследуемым пациентам разрешалось применять статины, и к концу исследования наблюдалась диспропорция в количестве пациентов, которые их получили (17% в группе плацебо и 8% в группе фенофибрата; p<0,0001). По мнению авторов, данный факт мог «размыть» результат в основной группе исследования [37,38].

В последующее исследование ACCORD Lipid были включены 5518 больных с СД 2 типа. В отличие от предыдущего исследования, в этой программе все пациенты принимали симвастатин в дозе 20-40 мг/сут, и были рандомизированы в группу терапии фенофибратом 160 мг/сут или плацебо. Длительность наблюдения составила в среднем 4,7 лет. Первичная конечная точка – первое ССО (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть). Вторичная конечная точка – разница в исходах на фоне различных схем терапии, общая смертность, микрососудистые осложнения, качество жизни, соотношение «эффективность-стоимость». Первичной конечной точки достигли: 2,4% пациентов/год в группе плацебо и 2,2% пациентов/год – в группе фенофибрата [относительный риск (ОР) 0,92, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,79–1,08; p=0,32]. Сердечно-сосудистая смертность составила 0,72% в год в группе фенофибрата и 0,83% в год – в

группе плацебо (p=0,26). Общая смертность 1,47% в год в группе фенофибрата и 1,61% в год – в группе плацебо (p=0,33) [27]. Основным результатом исследования был тот факт, что терапия фенофибратом привела снижению макрососудистых событий (риска ССЗ) в группе пациентов с атерогенной смешанной дислипидемией (ТГ $\geq$ 2,3 ммоль/л и ХС ЛВП $\leq$ 0,9 ммоль/л) на 31%. При этом комбинированная терапия фенофибратом с симвастатином хорошо переносилась. Следовательно, в исследовании ACCORD, сердечно-сосудистый риск оставался повышенным, несмотря на терапию статинами, и был связан с ГТГ и сниженным уровнем ХС ЛВП. Результаты ACCORD Lipid поддержали современные рекомендации по лечению липидных нарушений: дополнительно назначать препараты из группы фибратов пациенту, принимающему монотерапию статинами, при уровне ТГ > 2,3 ммоль/л.

В рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена Европейского общества кардиологов, Европейского общества по изучению атеросклероза (European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, ESC/EAS) 2016 г. и Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) 2017 г. приводятся следующие немедикаментозные методы снижения ТГ: снизить избыточную массу тела (индекс массы тела 20-25 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии <94 см [мужчины] и <80 см [женщины]), уменьшить потребление алкоголя (пациентам с ГТГ следует полностью воздержаться от приема алкоголя), увеличить регулярную физическую активность (физические упражнения минимум 30 мин каждый день), снизить потребление углеводов, соли (до 5 г/день), увеличить потребление омега-3 ПНЖК, снизить потребление моно- и дисахаридов, трансжиров (<1% от общего потребления) и насыщенных жиров (<10% от общего потребления), заменить насыщенные жиры моно- и полиненасыщенными [16,17]. Стратегия ведения пациентов со смешанной дислипидемией представлена ниже (рис. 1).

На основании выработанной совместной позиции Совет экспертов предлагает уточнить медикаментозные методы снижения уровня ТГ, представленные в рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена ESC/EAS 2016 г. и НОА 2017 г., а именно: возможность назначения омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в дозе 2-4 г/сут при отсутствии

**Table 1. Comparison of the efficacy of fenofibrate, statins and ezetimibe [adapted from 15, 30,31,33-35]**

**Таблица 1. Сравнение эффективности фенофибрата, статинов и эзетимиба [адаптировано из 15, 30,31,33-35]**

Механизм действия	Фенофибрат	Статины	Эзетимиб
	Активирует работу клеточных PPAR $\alpha$ рецепторов, которые нормализуют метаболизм липидов	Ингибируют фермент ГМГ-КоА-редуктазу, который участвует в синтезе холестерина	Селективно ингибирует абсорбцию холестерина и некоторых растительных стероидов в кишечнике
Снижение концентрации ХС ЛНП [15]	5-20%	18-55%	15-30%
Снижение уровня триглицеридов [15]	20-50%	7-30%	не изменяет
Увеличение уровня ЛВП [15]	10-20%	5-15%	3-5%
Увеличение размеров частиц ЛНП [30,35]	50%	нет	нет

эффекта немедикаментозной терапии при уровне ТГ 1,7-2,3 ммоль/л, а также при непереносимости фенофибрата или при недостижении целевого уровня ТГ < 1,7 ммоль/л; целесообразность добавления фенофибрата к терапии статинами у пациентов высокого, очень высокого и экстремального риска; определить фенофибрата как препарат первой линии при уровне ТГ ≥ 5,6 ммоль/л (табл. 2).

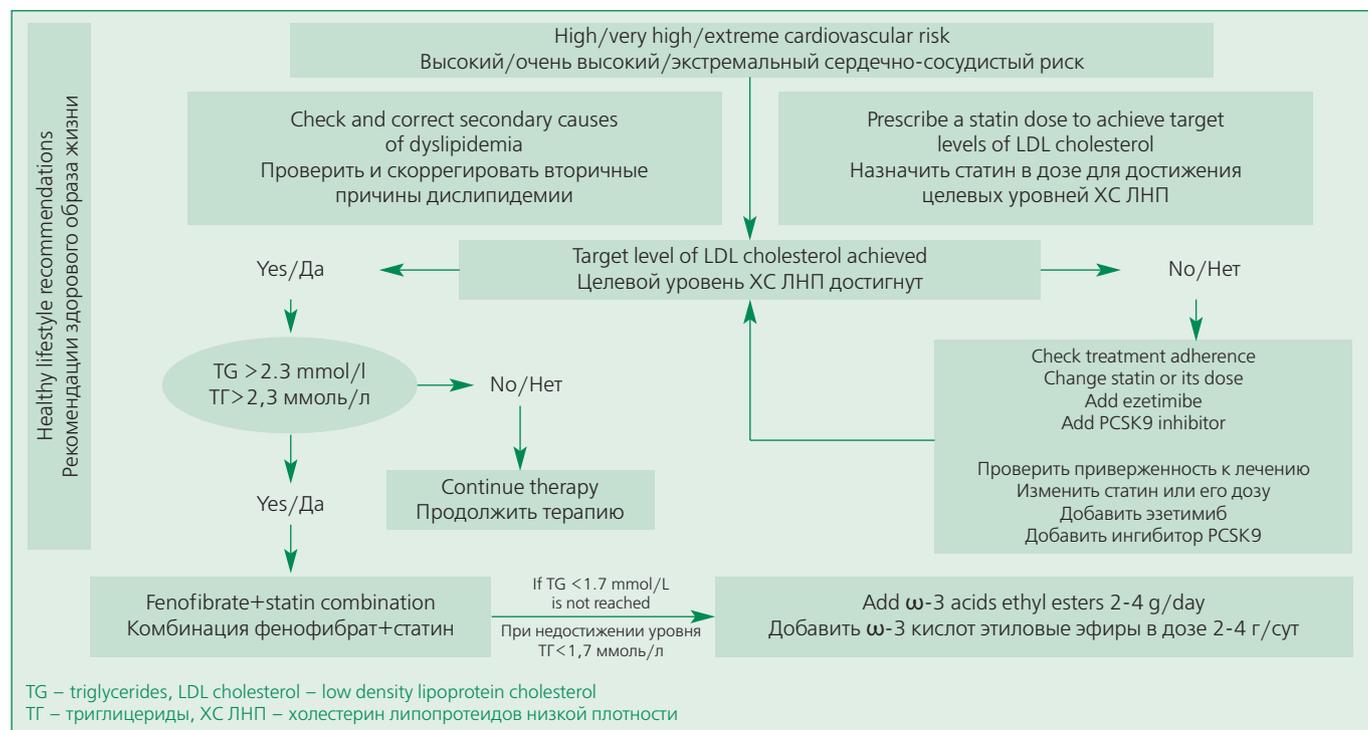
Препаратами 2-й линии для снижения уровня ТГ являются омега-3 кислот этиловые эфиры 90 (Омакор). Недавно завершилось исследование REDUCE-IT с участием 8 тыс. пациентов, доказавшее влияние омега-3 ПНЖК на твердые конечные точки [31]. Критериями включения были: установленные в анамнезе ССЗ (~70% пациентов) или СД 2 типа плюс более одного фактора риска, уровень ТГ ≥ 2,3 ммоль/л и < 5,6 ммоль/л, достигнутый целевой уровень ЛНП > 1,03 ммоль/л и ≤ 2,6 ммоль/л. Первичной конечной точкой являлось время от рандомизации до первого события: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ишемический инсульт, реваскуляризация, нестабильная стенокардия. Было продемонстрировано снижение относительного риска развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 25% (p < 0,001) в группе пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК (эфиры полиненасыщенных кислот 4 г/сут) в сравнении с плацебо.

Таким образом, схему лечения ГТГ можно представить следующим образом (рис. 2):

Комбинированная терапия смешанной дислипидемии статинами и фенофибратам давно вошла в клиническую практику и рекомендована международными и российскими ассоциациями кардиологов [16, 17]. В клинических иссле-

дованиях эффективность фенофибрата оценивалась в комбинации с симвастатином [27], розувастатином [40,41], аторвастатином [40] и правастатином [42,43]. Использование комбинации фенофибрата и статинов позволило в 5 раз чаще достигать целевого уровня ХС ЛНП, ХС не-ЛВП и ТГ по сравнению с монотерапией статинами в средних дозах [44].

Ввиду целесообразности использования комбинированной терапии особого внимания заслуживают данные по безопасности совместного применения статинов и фенофибрата. Фенофибрата является единственным препаратом данной группы, который можно комбинировать со статинами. Фенофибрата, в отличие от статинов, метаболизируется под действием уридинглюкуронилтрансферазы (UGT) без участия цитохромов, и пути их метаболизма не пересекаются [29]. Соответственно, совместное использование фенофибрата с различными статинами не приводит к повышению их плазменной концентрации и площади под кривой «концентрация-время» (C<sub>max</sub> и AUC) [29]. Известно, что комбинированная терапия не приводит к риску возникновения миозита или рабдомиолиза в сравнении с монотерапией статинами [27,29]. В исследовании ACCORD-Lipid использование комбинации симвастатина и фенофибрата в течение 4,7 лет не проводило к увеличению риска миозита или рабдомиолиза по сравнению с симвастатином [27]. По данным службы фармаконадзора FDA частота развития рабдомиолиза при применении комбинации статин-фибрата составляет 0,58 на 1 миллион пациентов [29]. В клинических исследованиях у 3-4% пациентов возможно повышение уровня печеночных ферментов выше трех норм [29].



**Figure 1. Management strategy for patients with mixed dyslipidemia**

**Рисунок 1. Стратегия ведения пациентов со смешанной дислипидемией**

**Table 2. Recommendations of the Advisory Board on Hypertriglyceridemia Pharmacotherapy**

**Таблица 2. Рекомендации Совета экспертов по лекарственной терапии гипертриглицеридемии**

При уровне ТГ 1,7-2,3 ммоль/л следует проводить немедикаментозную терапию. При отсутствии эффекта рассмотреть возможность назначения омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в дозе 2-4 г/сут
Лекарственную терапию начинать у пациентов с уровнем триглицеридов >2,3 ммоль/л
Статины являются препаратами первой линии терапии для снижения риска ССЗ у пациентов высокого риска с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией
У пациентов высокого, очень высокого и экстремального риска с уровнем триглицеридов >2,3 ммоль/л, несмотря на лечение статинами, к терапии следует добавить фенофибрат
При уровне ТГ ≥5,6 ммоль/л первоочередной задачей является предупреждение развития панкреатита с помощью фенофибрата
В случае непереносимости фенофибрата или при недостижении целевого уровня ТГ <1,7 ммоль/л целесообразно использовать омега-3 кислот этиловые эфиры 90 в дозе 2-4 г/сут

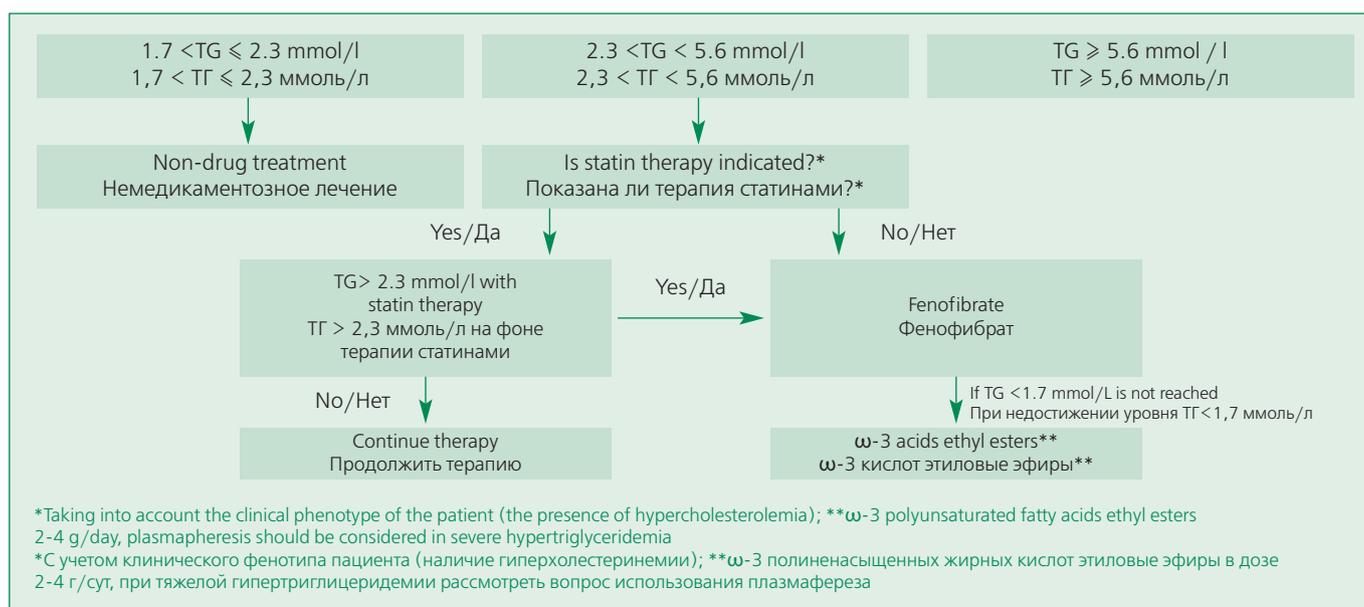
Следует отметить, что комбинированная терапия фенофибратом и различными статинами (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) используется в течение достаточно длительного периода времени, и соотношение «риск-польза» применения этой комбинации, безусловно, является позитивным для пациентов с гипертриглицеридемией [14, 29].

При уровне ТГ > 2,3 ммоль/л к лечению следует добавить фенофибрат или омега-3 кислот этиловые эфиры 90. ГТГ наиболее часто встречается у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью, СД 2 типа, метаболическим синдромом, хронической болезнью почек, а также у лиц, злоупотребляющих алкоголем. ГТГ существенно дополняет механизмы, влияющие на атерогенез, которые не могут быть в полной мере устранены с помощью статинов и эзетимиба. Совету экспертов представляется целесообразным повышение осведомленности практикующих врачей о роли ГТГ в патогенезе атеросклероза, важности оценки уровня ТГ у пациентов с высоким, очень высоким и экстремальным сердечно-сосудистым риском в рутинной практике врачей первичного звена (врачи общей практики, кардиологи,

терапевты, эндокринологи), и о возможных вариантах терапии. Последние данные об уровне ТГ в качестве независимого фактора риска ССЗ наряду с ЛНП и ОХС могут способствовать дальнейшему изучению методов коррекции ГТГ. Фенофибрат является основным препаратом в стратегии снижения уровня ТГ в дополнение к терапии статинами у пациентов с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л. Препаратами 2-й линии для снижения уровня ТГ являются омега-3 кислот этиловые эфиры 90 в дозе 2-4 г.

### Заключение. Стратегия ведения пациентов с гипертриглицеридемией

- У пациентов с высоким, очень высоким и экстремальным риском развития ССЗ атеросклеротического генеза и их осложнений требуется измерить уровень ТГ натощак;
- Необходимо рассмотреть возможные причины ГТГ и оценить общий сердечно-сосудистый риск;
- Достичь целевых значений уровня ЛНП в соответствии с категорией риска; для снижения ЛНП предназначены статины, эзетимиб и ингибиторы PCSK9;



**Figure 2. Treatment regimen of hypertriglyceridemia [adapted from 36-39]**

**Рисунок 2. Схема терапии гипертриглицеридемии [адаптировано из 36-39]**

- Достичь целевого уровня ТГ < 1,7 ммоль/л; уменьшение уровня ТГ является важной составляющей снижения сердечно-сосудистого риска;
- При уровне ТГ 1,7-2,3 ммоль/л следует проводить немедикаментозную терапию;
- При уровне ТГ > 2,3 ммоль/л необходимо назначить фенофибрат для их коррекции;
- При уровне ТГ ≥ 5,6 ммоль/л – фенофибрат является препаратом выбора для предупреждения развития панкреатита;
- В случае непереносимости фенофибрата или недостижения целевого уровня ТГ < 1,7 ммоль/л целесообразно использовать омега-3 кислот этиловые эфиры 90 в дозе 2-4 г/сут.

## References / Литература

1. WHO newsletter. Cardiovascular diseases [cited by Apr 20, 2019]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
2. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16. doi:10.1056/NEJMoa070829.
3. Chung S.C., Hlatky M.A., Faxon D., et al. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(8):810-9. doi:10.1016/j.jacc.2011.05.020.
4. Frye R.L., August P., Brooks M.M., et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2503-15. doi:10.1056/NEJMoa0805796.
5. Henderson R.A., Pocock S.J., Clayton T.C., et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1161-70. doi:10.1016/S0735-1097(03)00951-3.
6. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A., et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9437):849-57. doi:10.1016/S0140-6736(04)16980-8.
7. Steg P.G., Greenlaw N., Tardif J.C., et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2831-40. doi:10.1093/eurheartj/ehs289.
8. Daly C.A., De Stavola B., Sendon J.L., et al. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euroheart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ.* 2006;332(7536):262-7. doi:10.1136/bmj.38695.605440.AE.
9. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2007;297(11):1197-206. doi:10.1001/jama.297.11.1197.
10. Taylor J. SWEDHEART: Sweden's new online cardiac registry, the first of its kind. *Eur Heart J.* 2009;30:2165-73.
11. Castelli W.P. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol.* 1992;70(19):3H-9H. doi:10.1016/0002-9149(92)91083-G.
12. Barter P., Gotto A. M., LaRosa J. C., et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2007;357:1301-10. doi:10.1056/NEJMoa064278.
13. Carey V.J., Bishop L., Laranjo N., et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol.* 2010;106(6):757-63. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.002.
14. Aguiar C., Alegria E., Bonadonna R.C., et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl.* 2015;19:1-12. doi:10.1016/S1567-5688(15)30001-5.
15. Grundy S.M., Becker D., Clark L.T., et al. National Cholesterol Education Program. 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. September 2002. NIH Publication No. 02-5215.
16. Yezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis, Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2017;3:5-22 (In Russ.) [Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, Атеросклероз и Дислипидемии. 2017;3:5-22].
17. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
18. Hegele R.A., Ginsberg H.N., Chapman M.J., et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinology.* 2013;2(8):655-66. doi:10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
19. Ghandehari H., Kamal-Bahl S., Wong N.D. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am Heart J.* 2008;156 (1):112-9. doi:10.1016/j.ahj.2008.03.005.
20. Gitt A.K., Drexel H., Feely J., et al. DYSIS Investigators. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(2):221-30. doi:10.1177/1741826711400545.
21. Yuan G., Al-Shali K.Z., Hegele R.A. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ.* 2007;176 (8):1113-20. doi:10.1503/cmaj.060963
22. Aguiar C. Atherogenic dyslipidaemia: the importance of its management in high risk patients. *Clin Invest Arterioscl.* 2017;29(Supl 2):2-8.
23. Reaven G.M., Chen Y.D.L., Jeppesen J., et al. Insulin resistance and hypertriglyceridemia in an individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993;92:141.
24. Sarwar N., Sandhu M.S., Ricketts S.L., et al. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet.* 2010;375:1634-9. doi:10.1016/S0140-6736(10)60545-4.
25. Ridker P.M., Rifai N., Cook N.R., et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA.* 2005;294(3):326-33. doi:10.1001/jama.294.3.326.
26. International Atherosclerosis Society. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidaemia. *J Clin Lipidol.* 2014;8(1):29-60.
27. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-74. doi:10.1056/NEJMoa1001282.
28. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
29. Franssen R., Vergeer M., Stroes E.S., Kastelein J.J. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(2):89-94. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00917.x.
30. Fruchart J.C., Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs Today (Barc).* 2006;42(1):39-64. doi:10.1358/dot.2006.42.1.963528.
31. Keating G.M., Croom K.F. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2007;67(1):121-53. doi:10.2165/00003495-200767010-00013.
32. Feher M.D., Caslake M., Foxton J., et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15:395. doi:10.1002/(SICI)1520-7560(199911/12)15:6<395::AID-DMRR65>3.0.CO;2-N.
33. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
34. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
35. Mark L., Dani G., Fazekas O., et al. Effects of ezetimibe on lipids and lipoproteins in patients with hypercholesterolemia and different apolipoprotein E genotypes. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(7):1541-8. doi:10.1185/030079907199817.
36. DAIS investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet.* 2001;357:905-10. doi:10.1016/S0140-6736(00)04209-4.
37. The FIELD study investigators. 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):1849-61. doi:10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
38. Wierzbicki A.S. FIELD of dreams, fields of tears: a perspective on the fibrate trials. *Int J Clin Pract.* 2006;60(4):442-9. doi:10.1111/j.1368-5031.2006.00882.x.
39. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2006;113:2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174516.
40. Ballantyne C.M., Jones P.H., Kelly M.T., et al. Long-term efficacy of adding fenofibrates to moderate-dose statin therapy in patients with persistent elevated triglycerides. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25:59-67. doi:10.1007/s10557-011-6280-1.
41. Roth E.M., McKenney J.M., Kelly M.T., et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and fenofibrates combination therapy versus simvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10(3):175-86. doi:10.2165/11533430-000000000-00000.
42. Farnier M., Ducobu J., Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. *Am J Cardiol.* 2010;106:787-92. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.005.
43. Farnier M., Steinmetz A., Retterstøl K., et al. Fixed-dose combination fenofibrate/ pravastatin 160/40 mg versus simvastatin 20 mg monotherapy in adults with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia uncontrolled with simvastatin 20 mg: a double-blind, randomized comparative study. *Clin Ther.* 2011;33(1):1-12. doi:10.1016/j.clinthera.2011.02.006.
44. Jones P.H., Cusi K., Davidson M.H., et al. Efficacy and safety of fenofibrates co-administered with low- or moderate-dose statin in patients with mixed dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10(2):73-84. doi:10.2165/10061630-000000000-00000.