



Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Пациент с гипертриглицеридемией: чем может помочь поликлиника и аптека?

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 03.03.2025

Принята: 21.04.2025

Контакты: golubev2000@yahoo.com

Резюме

В данном научно-практическом обзоре, ориентированном на потребности амбулаторной медицинской и фармацевтической помощи, приведены современные научные данные о биологической роли омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в поддержании сердечно-сосудистого здоровья. Кратко представлено современное понимание проатерогенных эффектов повышенного уровня триглицеридов в крови, охарактеризована клиничко-прогностическая значимость гипертриглицеридемии, приведены подходы к ее выявлению, оценке и контролю в амбулаторной практике. Обсуждены механизмы кардио- и вазопротекторного действия омега-3 ПНЖК. Дана сравнительная характеристика препаратов омега-3 ПНЖК на современном фармацевтическом рынке Республики Беларусь и предложена их классификация на основе содержания биологически активных веществ. Обоснована необходимость ранней нутритивной поддержки сердечно-сосудистого здоровья у лиц с гипертриглицеридемией с применением высокодозных препаратов омега-3 ПНЖК. Предложен оптимизированный алгоритм ведения таких лиц с обоснованием места современных антигипертриглицеридемических лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, сердечно-сосудистая профилактика, амбулаторная практика, фармацевтическая помощь

Sergey A. Golubev
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Hypertriglyceridemic Patients: How Can Outpatient Clinics and Pharmacies Do to Help Them?

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 03.03.2025

Accepted: 21.04.2025

Contacts: golubev2000@yahoo.com

Abstract

This scientific and practical review, focused on the needs of outpatient medical and pharmaceutical care, summarizes current scientific evidence on biological role of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in maintaining cardiovascular health. A current understanding of proatherogenic effects of elevated blood triglyceride levels is briefly presented, the clinical and prognostic significance of hypertriglyceridemia is described, and approaches for its determination, assessment, and control in outpatient practice are outlined. Mechanisms of cardio- and vasoprotective action of omega-3 PUFA are discussed. A comparative characteristic of omega-3 PUFA preparations on the modern pharmaceutical market of the Republic of Belarus is given, and their classification based on biologically active substances content is proposed. The need for early nutritional support of cardiovascular health in individuals with hypertriglyceridemia by using high-dose omega-3 PUFA preparations is substantiated. An optimized algorithm for managing such individuals is proposed with justification of the place of modern antihypertriglyceridemic drugs and biologically active food supplements.

Keywords: omega-3 polyunsaturated fatty acids, triglycerides, hypertriglyceridemia, cardiovascular prevention, outpatient practice, pharmaceutical care

■ ВВЕДЕНИЕ

Примерно у 15–20% пациентов, посещающих медицинские и аптечные учреждения, имеет место гипертриглицеридемия – повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови, причем эти отклонения от нормы зачастую выявляются случайно [1]. Учитывая рост распространенности сахарного диабета, метаболического синдрома и ожирения, можно полагать, что распространенность гипертриглицеридемии также увеличивается. Долгое время повышение уровня триглицеридов (ТГ) находилось в тени других нарушений липидного обмена, прежде всего повышения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), и не являлось приоритетным при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. В настоящее время ситуация изменилась, гипертриглицеридемия признана значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых и иных осложнений, что требует разработки и реализации на практике алгоритмов ее выявления и коррекции в условиях реальной амбулаторной практики.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

С указанных выше позиций представить практикующему врачу и провизору обзор актуальной научной информации по клинико-прогностической значимости гипертриглицеридемии, практическим аспектам ее диагностики и коррекции с учетом возможностей поликлинической практики и реалий фармацевтического рынка.

■ ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Гипертриглицеридемия тесно связана с наличием ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета. Например, до 50% пациентов с диабетом 2-го типа имеют сопутствующую гипертриглицеридемию [2]. Считается, что в ее основе лежит генетическая предрасположенность в сочетании с факторами образа жизни. Взаимосвязи врожденных и приобретенных факторов варьируют от полигенной предрасположенности, приводящей к гипертриглицеридемии только при наличии значительного избыточного веса и/или чрезмерного потребления алкоголя, до очень редких серьезных мутаций (например, липопротеинлипазы и аполипопротеинов A5, CII и CIII), клиническим проявлением которых уже в детском возрасте становится крайне тяжелая гипертриглицеридемия даже при отсутствии дополнительных внешних факторов (например, синдром семейной хиломикронемии, опосредованной дефектом фермента липопротеинлипазы) [3, 4].

Деление дислипидемий (гиперлипидемий) на первичную и вторичную формы восходит к 60-м годам прошлого века, прежде всего к классическим работам американского ученого Д. Фредриксона, предложившего классификацию фенотипов нарушений липидного обмена [5]. Первичная, или семейная, гиперлипидемия характеризуется выраженными, генетически обусловленными нарушениями липидного обмена, что ведет к ускоренному развитию атеросклероза и его осложнений уже в раннем возрасте. Для вторичных (приобретенных) гиперлипидемий, вызванных прежде всего образом жизни и/или наличием определенных заболеваний, присущи легкие и умеренные нарушения, при этом их распространенность в популяции намного выше, что и объясняет их высокую клинико-прогностическую значимость. Повторно заметим, однако, что для того, чтобы у пациентов развилась явная гипертриглицеридемия в результате таких вторичных причин, обычно требуется наличие базовой генетической предрасположенности.

Гипертриглицеридемию также подразделяют на первичную (генетически обусловленную, семейную) форму и вторичные (приобретенные) варианты (табл. 1). Среди последних, по нашему мнению, следует отдельно рассматривать повышение уровня ТГ, опосредованное ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, ввиду общности патогенеза и широкой распространенности данных состояний. Следует помнить и о других заболеваниях, проявлением которых (отнюдь не единственным) может быть повышение уровня ТГ. В любом случае практический смысл выделения вторичных гипертриглицеридемий состоит в том, что первоочередной задачей становится выявление и адекватное лечение заболеваний и патологических состояний, а также возможная коррекция лекарственных назначений, обуславливающих нарушение липидного обмена.

Таблица 1
Основные причины развития вторичной гипертриглицеридемии
Table 1

Main causes of secondary hypertriglyceridemia

- Избыточный вес / ожирение
- Метаболический синдром
- Сахарный диабет
- Увеличенное потребление алкоголя
- Чрезмерное потребление калорий (в виде жиров или быстро усваиваемых углеводов)
- Гипотиреоз
- Заболевания почек (особенно нефротический синдром)
- Парапротеинемии
- Системная красная волчанка
- Нервная анорексия
- Гликогенозы
- Сепсис
- Беременность
- Лекарственные препараты: стероиды, эстрогены, анаболики, тамоксифен, тиазиды, бета-блокаторы, циклофосфамид, циклоспорин, ингибиторы протеазы, секвестранты желчных кислот, клозапин, атипичные антипсихотики, антидепрессанты и др.

■ КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

С клинической точки зрения гипертриглицеридемия имеет значение по двум причинам. Во-первых, пациенты с гипертриглицеридемией подвержены более высокому риску атеросклероза и его осложнений с причинно-следственной, дозозависимой ассоциацией для концентраций ТГ вплоть до 1000 мг/дл (11,4 ммоль/л) [6]. При еще более высоких уровнях ТГ дальнейшего увеличения уже явно повышенного риска атеросклероза не отмечается. Повышенный риск отражает тот факт, что липопротеины, богатые ТГ, содержат аполиipoprotein В (apoB); на основании имеющихся в настоящее время доказательств все липопротеины, содержащие apoB, оказывают выраженное атерогенное воздействие [7]. Поскольку при уровне ТГ >10 ммоль/л в первую очередь увеличивается нагрузка ТГ, но не количество липопротеинов, атерогенность далее не увеличивается [3]. Из-за своего размера липопротеины, очень богатые ТГ, теряют способность проникать в субэндотелиальное пространство и оказывать атерогенное воздействие.

Большинство пациентов с гипертриглицеридемией также имеют более низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), и долгое время предполагалось, что повышенный риск атеросклероза связан именно с пониженным уровнем ЛПВП-холестерина [8]. Однако теперь ясно, что повышенный сердечно-сосудистый риск опосредован повышенными уровнями apoB-содержащих липопротеинов, богатых ТГ [3, 9], поскольку такие липопротеины содержат не только ТГ и apoB, но и различные количества холестерина (остаточного, или ремнантного, холестерина, также известного как холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)), а концентрация последнего также связана с атеросклерозом [9].

Во-вторых, у пациентов с очень высоким уровнем ТГ (приблизительно 10 ммоль/л и более) может развиваться острый панкреатит, опосредованный выраженной хиломикронемией. Эпидемиологические данные показывают, что риск панкреатита увеличивается даже при более низких уровнях ТГ, хоть и менее выражен в абсолютных

цифрах [1]. Имеется консенсус в отношении положения, что уровни ТГ выше 10 ммоль/л значительно увеличивают вероятность панкреатита [3]. Этот риск особенно высок у пациентов с синдромом семейной хиломикронемии.

■ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Долгое время считалось, что необходимо измерять уровень ТГ в крови натощак. Этот подход отражает тот факт, что постпрандиальные уровни ТГ сильно колеблются, что затрудняет их интерпретацию. Однако последние данные показали, что постпрандиальные липопротеины также оказывают атерогенное воздействие и, таким образом, их использование для оценки риска является перспективным [10, 11]. К сожалению, в настоящее время не существует установленного «теста на толерантность к жиру» (по аналогии с тестом на толерантность к глюкозе), который позволил бы стандартизировать оценку постпрандиального ответа ТГ. Тем не менее известно, что уровни ТГ обычно достигают пика через 4–6 ч после приема жирной пищи. У метаболически здоровых людей уровень ТГ редко поднимается выше 400 мг/дл (4,6 ммоль/л) даже после приема пищи, богатой жирами [12].

При оказании первичной медицинской помощи измерение уровня липидов не натощак считается достаточным для первоначального скрининга. Однако следует учитывать, что суточные колебания уровня ТГ более выражены, чем для холестерина ЛПНП. В случае получения данных об уровне ТГ в пробе крови, взятой не натощак, следует обращать внимание на уровень ТГ, превышающий 5 ммоль/л, что диктует необходимость исключения гипертриглицеридемии натощак [13].

Кроме того, долгое время отсутствовала возможность измерять уровень ЛПНП-холестерина напрямую; вместо этого для его оценки использовалась и продолжает использоваться формула Фридвальда с применением значений общего холестерина, холестерина ЛПВП и ТГ [14]. Предпосылкой для использования этого уравнения является забор крови натощак. Отметим, что в настоящее время возможно и прямое измерение холестерина ЛПНП, на что целесообразно обращать внимание при оценке данных той или иной лаборатории.

Помимо общего холестерина, ТГ, ЛПВП- и ЛПНП-холестерина, полный липидный профиль должен включать рассчитанную концентрацию не-ЛПВП-холестерина (общий холестерин минус ЛПВП-холестерин). Помимо уровня ТГ, у пациентов с гипертриглицеридемией обычно повышен общий холестерин, снижен ЛПВП-холестерин при различных уровнях ЛПНП-холестерина. Увеличение общего холестерина в ситуациях, когда уровень холестерина ЛПНП не повышен, объясняется тем, что все липопротеины, богатые ТГ, также содержат холестерин, что вносит вклад в повышение уровня общего холестерина. Показатель «не-ЛПВП-холестерин» учитывает количество холестерина, связанного с липопротеинами, богатыми ТГ (ЛПОНП-холестерин). Преимущество расчета этого показателя заключается в том, что концентрацию всех атерогенных липопротеинов можно оценить по одной величине. Уровень не-ЛПВП-холестерина более тесно коррелирует с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, чем уровень ТГ, поскольку он также включает ЛПНП-холестерин. Более того, как уже отмечалось, атерогенность увеличивается с ростом уровня ТГ только в том случае, если присутствует больше атерогенных липопротеинов, а не тогда, когда существующие липопротеины нагружены дополнительными ТГ [9, 15].

Таблица 2
Консенсусные определения нормо- и гипертриглицеридемии Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) [16]
Table 2
European Atherosclerosis Society (EAS) Consensus Panel for definitions of normo- and hypertriglyceridemia [16]

Категория	Уровень триглицеридов, ммоль/л (мг/дл)
Оптимальный уровень	<1,2 (< ~100)
Пограничный уровень	1,2–1,7 (100–150)
Умеренное повышение	1,7–5,7 (150–500)
Тяжелое повышение	5,7–10,0 (500–880)
Экстремальное повышение	>10 (>880)

Прочие исследования (концентрация апоВ, фенотип аполипопротеина Е, генетическое тестирование и др.) следует резервировать для особых ситуаций (подозрение на первичную гипертриглицеридемию, оценка новых подходов к лечению), поскольку в целом их результаты не влияют на принятие клинических решений в широкой клинической практике.

■ ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Степень выраженности гипертриглицеридемии широко варьирует в популяции, и на сегодняшний день единая классификация этого состояния не установлена. Еще больше усложняют ситуацию часто наблюдаемые индивидуальные колебания уровня ТГ. В табл. 2 приведены новые дифференцированные определения нормо- и гипертриглицеридемии, предложенные Европейским обществом по изучению атеросклероза (EAS) в 2021 г. [16].

Большинство лиц с отклонениями от нормальных величин (80–90%) имеют умеренно повышенные уровни ТГ [1]. В очень редких случаях выявляются запредельно высокие (экстремальные) уровни ТГ, что требует углубленного генетического обследования на предмет выявления причин первичной (наследственной) гипертриглицеридемии.

При интерпретации концентраций ТГ следует помнить, что приведенные в табл. 2 пороговые значения относятся к уровням ТГ натощак. Уровни циркулирующих ТГ после еды могут колебаться как по величине, так и по продолжительности повышения, пороговые значения для постпрандиального периода пока не установлены.

■ ЦЕЛИ И ПРИОРИТЕТЫ В УПРАВЛЕНИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ

Всякий раз, когда у пациента диагностируется факт и определяется степень выраженности гипертриглицеридемии, следующим шагом является выяснение ее причин (см. выше).

Целью коррекции гипертриглицеридемии, как и любого другого нарушения липидного обмена, становится снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, а также панкреатита. Поэтому европейские медицинские общества определили целевые уровни липидов в соответствии с общим сердечно-сосудистым риском (табл. 3) [17]. Для пациентов с гипертриглицеридемией применимы те же стандартные целевые уровни холестерина ЛПНП, что и для лиц без гипертриглицеридемии.

Таблица 3
Мишени и цели коррекции гипертриглицеридемии согласно рекомендациям Европейских обществ по кардиологии и изучению атеросклероза (ESC/EAS 2019 г.) [17]
Table 3
Targets and goals for hypertriglyceridemia correction according to the recommendations of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society (ESC/EAS 2019) [17]

Сердечно-сосудистый риск*	Первичные цели		Степень рекомендации / уровень доказательств	Вторичные цели		
	ЛПНП-холестерин			Не-ЛПВП-холестерин		апоВ
	мг/дл	ммоль/л		мг/дл	ммоль/л	мг/дл
Низкий	<116	<3,0	IIb/A			
Умеренный	<100	<2,6	IIa/A	<130	<3,4	<100
Высокий	<70	<1,8	I/A	<100	<2,6	<80
Очень высокий	<55	<1,4	I/A	<85	<2,2	<65

Примечание: *определение сердечно-сосудистого риска на основе клинических параметров и оценки риска Европейского общества кардиологов (10-летний риск фатального сердечно-сосудистого заболевания); например, «очень высокий риск» при наличии атеросклеротического заболевания или «высокий риск» при сахарном диабете без признаков поражения органов-мишеней.

Холестерин не-ЛПВП и апоВ представляют собой вторичные цели снижения липидов, поскольку соответствующие доказательства из рандомизированных клинических исследований слабее, чем для холестерина ЛПНП. Это связано с тем, что дизайн и статистический анализ большинства крупных исследований режимов снижения липидов был сосредоточен на холестерине ЛПНП.

Тем не менее не следует забывать об этих вторичных целях лечения, в качестве которых в широкой практике выступают целевые уровни не-ЛПВП-холестерина, отраженные в современных европейских рекомендациях по лечению дислипидемий (табл. 3) [17]. Как следует из приведенных цифр, у пациентов без гипертриглицеридемии уровень холестерина не-ЛПВП не должен превышать уровень холестерина ЛПНП более чем на 0,8 ммоль/л.

■ **СОВРЕМЕННЫЙ АРСЕНАЛ СРЕДСТВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОВЫШЕННОГО УРОВНЯ ТРИГЛИЦЕРИДОВ: ПРИОРИТЕТЫ И ВОЗМОЖНОСТИ**

В табл. 4 приведены основные виды вмешательств при дислипидемии и отражен их потенциал влияния на уровень ТГ в крови. Поскольку имеются убедительные доказательства того, что снижение уровня холестерина ЛПНП является мощным фактором улучшения сердечно-сосудистого прогноза, первым шагом в лечении пациентов с гипертриглицеридемией становится попытка достижения целевого уровня холестерина ЛПНП [18]. Для этого следует использовать одобренные стратегии с учетом их доступности: изменение образа жизни, применение лекарственных препаратов – статинов, эзетимиба, ингибиторов PCSK9, принимая во внимание общий сердечно-сосудистый риск [19–21]. Хотя вышеупомянутые препараты оказывают слабое влияние на уровень ТГ, они имеют первоочередные показания для снижения общего сердечно-сосудистого риска (см. предыдущий раздел). Однако по мере развертывания схемы лечения статинами, при необходимости с присоединением эзетимиба, у пациентов с гипертриглицеридемией особое значение необходимо придавать немедикаментозным мерам по коррекции образа жизни,

Таблица 4
Возможности лечебно-профилактических вмешательств по снижению повышенного уровня триглицеридов (адаптировано из: [1])
Table 4
Opportunities of therapeutic and preventive interventions to reduce elevated triglyceride levels (adapted from: [1])

Вмешательство	Степень снижения уровня триглицеридов
Изменение образа жизни	Переменная; до 70%
Снижение массы тела	Переменная; до 70%
Контроль за уровнем глюкозы в крови (при сахарном диабете)	Переменная; до 70%
Назначение омега-3 жирных кислот (в качестве компонента диеты, биологически активной добавки к пище или лекарственного препарата)	Переменная – в зависимости от суточной дозы; 30–50%
Назначение фибратов	30–50%
Назначение статинов	10–20%
Назначение эзетимиба	5–10%
Назначение ингибиторов PCSK9*	10–20%

Примечание: * PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

включая питание. Это позволит достичь лучшего результата в контроле за уровнем ТГ, когда будет достигнут целевой уровень холестерина ЛПНП согласно клиническим рекомендациям.

■ **КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА С ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

Изменения образа жизни имеют первостепенное значение при лечении пациентов с гипертриглицеридемией [22–25]. Важно учитывать то, что метаболический ответ на изменения образа жизни значительно отличается у разных людей, даже при высокой приверженности рекомендуемым мероприятиям.

Диета является ключевым компонентом управления гипертриглицеридемией. Первоочередными мерами становятся отказ от алкоголя и значительное сокращение потребления быстро метаболизируемых углеводов, особенно напитков, содержащих сахар. Кроме того, следует ограничить потребление животных жиров. Не менее важным является увеличение физической активности до 2,5–5 часов в неделю, аэробных упражнений средней интенсивности [26]. У пациентов с избыточным весом цель заключается в его снижении, а у пациентов с сахарным диабетом – в достижении хорошего контроля за уровнем сахара в крови.

Предлагая ограничения в диете, нужно учитывать тот факт, что питание современного человека сталкивается с новыми вызовами в связи с цивилизационными изменениями. Снижение двигательной активности и уменьшение соответствующих энергозатрат привели к необходимости ограничения общего калоража диеты вплоть до 1800–2100 ккал/сутки. При таком рационе адекватное потребление многих нутриентов с пищей не может быть обеспечено; с другой стороны, увеличение общего объема потребления пищи и калоража диеты повышает риск ожирения, гипертриглицеридемии и связанных с ними серьезных клинических проблем. Дефицит нутриентов

ведет к снижению адаптивных возможностей организма, что может проявляться клинически в различные периоды жизни, в том числе в тяжелых случаях в виде развития разного рода заболеваний [27]. Таким образом, диета как профилактическое мероприятие должна содержать и элементы обогащения эссенциальными (не синтезирующимися в организме человека) компонентами, в том числе за счет замещения вредных ингредиентов. Так, риск ишемической болезни сердца (ИБС) снижается при изокалорийной замене насыщенных жиров в рационе полиненасыщенными жирами (–25%), мононенасыщенными жирами (–15%) и в меньшей степени углеводами из цельного зерна (–9%) [28].

Среди полиненасыщенных жиров наибольшее биологическое значение придают омега-3 жирным кислотам. Они представляют собой семейство полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), характеризующихся наличием конечной двойной связи, которая расположена на расстоянии 3 атомов углерода от терминальной метильной группы (омега, или хвостовой части). Среди омега-3 ПНЖК выделяют альфа-линоленовую кислоту, не синтезирующуюся в организме человека и поступающую в него с растительной пищей (льняное семя и масло, соевое масло, рапсовое масло, грецкие орехи и др.), а также наиболее изученные и биологически значимые длинноцепочечные омега-3 ПНЖК – эйкозапентаеновую кислоту (ЭПК, или EPA) и докозагексаеновую кислоту (ДГК, или DHA). Хотя названные омега-3 ПНЖК теоретически могут превращаться друг друга в человеческом организме, интенсивность этих биохимических процессов является низкой и не восполняет потребность в поступлении ЭПК и ДГК извне [29]. Наиболее важным диетическим источником ЭПК и ДГК является жирная морская рыба (например, лосось, тунец, сельдь, сардины, скумбрия), обеспечивающая приблизительно 1,5–3,0 г этих жирных кислот на порцию для взрослого человека [30]. Имеющиеся данные о пищевых привычках свидетельствуют о том, что типичное потребление альфа-линоленовой кислоты среди взрослых в западных странах составляет от 0,5 до 2 г в день, в то время как среднее потребление длинноцепочечных омега-3 ПНЖК (т. е. ЭПК и ДГК) в странах Северной и Восточной Европы, Северной Америки и Австралии обычно не превышает 0,1–0,2 г в день. Популяции, где жирную рыбу потребляют более регулярно и в больших количествах, чем в большинстве западных популяций (например, жители Японии, Скандинавии, коренное население Гренландии, Северной Канады и Аляски, население других регионов, не полностью адаптированное к западным пищевым привычкам), в среднем больше потребляют длинноцепочечные омега-3 ПНЖК, что коррелирует с лучшими показателями сердечно-сосудистого здоровья в этих популяциях [30]. Потребление ЭПК и ДГК тесно связано с уровнями этих жирных кислот в крови, которые могут быть определены в эпидемиологических исследованиях [31].

Полезная модификация широкого спектра факторов риска, вероятно, объясняет защитный эффект длинноцепочечных омега-3 ПНЖК в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. Это включает прежде всего влияние на концентрацию триглицеридов в крови, а также артериальное давление, склонность к тромбозу, сердечную функцию, сосудистую функцию и процессы воспаления [30]. Что касается модуляции концентрации липидов в крови, имеются неопровержимые доказательства того, что как ЭПК, так и ДГК вызывают снижение уровня ТГ, по-видимому, с немного более сильным воздействием для ДГК [32, 33]. Что касается воспаления, продемонстрировано, что как ЭПК, так и ДГК снижают концентрацию протромботических и



провоспалительных эйкозаноидов в крови (например, тромбоксана B2 и лейкотриена B4) [34], С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа [35, 36]. В дополнение к противовоспалительным эффектам, ЭПК и ДГК, по-видимому, играют антиоксидантную роль и регулируют антиоксидантные сигнальные пути [37]. Отмечено снижение агрегации тромбоцитов при приеме длинноцепочечных омега-3 ПНЖК, причем более выраженное при исходных нарушениях, а также значительное улучшение функции эндотелия сосудов за счет увеличения дилатации, опосредованной потоком крови [38–40]. ЭПК и ДГК несколько снижают систолическое и диастолическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений [41, 42]. В целом имеются веские доказательства того, что как ЭПК, так и ДГК благотворно влияют на ряд факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, и это, скорее всего, объясняет снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них при увеличении содержания этих биологически активных веществ в организме человека.

Признание полезных свойств длинноцепочечных омега-3 ПНЖК привело к разработке различными государственными, неправительственными и профессиональными организациями рекомендаций по употреблению рыбы, а точнее, по потреблению ЭПК и ДГК [30]. Так, Научный консультативный комитет по питанию / Комитет по токсичности Великобритании установил диетические рекомендации для взрослых в общей популяции, согласно которым им следует потреблять не менее 2 порций рыбы в неделю, по крайней мере одна из которых должна быть жирной, что считается эквивалентным 450 мг ЭПК + ДГК в день. Международное общество по изучению жирных кислот и липидов установило целевой показатель в 500–650 мг ЭПК + ДГК в день для общей популяции. Аналогичным образом Французское агентство по продовольствию, охране окружающей среды, гигиене труда и технике безопасности установило норму потребления 400–500 мг ЭПК + ДГК в день и не менее 100–120 мг ДГК в день. Наконец, Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций рекомендует суточную норму потребления не менее 250 мг ЭПК + ДГК. Следует понимать, что приведенные рекомендации носят усредненный характер для общей популяции и отражают минимально необходимый уровень потребления.

■ МЕСТО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК К ПИЩЕ, СОДЕРЖАЩИХ ОМЕГА-3 ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, В УПРАВЛЕНИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ПРОГНОЗОМ

Для эффективного решения проблемы дефицита эссенциальных макро- и микронутриентов в организме целесообразно обогащать диету биологически активными добавками. Лекарственные препараты, по определению, для этих целей не предназначены. Поэтому все экономически развитые страны мира идут по пути производства и рационального использования биологически активных добавок к пище [27]. Это в полной мере относится к обсуждаемой в данном сообщении проблеме повышения потребления жизненно важных омега-3 ПНЖК.

Учитывая явные преимущества для здоровья длинноцепочечных омега-3 ПНЖК [30], необходимо определить и реализовать стратегии по увеличению их

потребления. В этом контексте не только увеличение потребления морепродуктов, но и использование пищевых добавок, содержащих ЭПК и ДГК, должно играть свою роль как средство нутритивной поддержки сердечно-сосудистого здоровья организма, прежде всего у лиц с гипертриглицеридемией и другими сердечно-сосудистыми факторами риска.

Типичное содержание ЭПК и ДГК в пищевых добавках и лекарственных препаратах показано в табл. 5. К таким добавкам относятся рыбный подкожный жир, рыбий печеночный жир, масло криля и масла некоторых водорослей. Фармацевтическая промышленность постоянно совершенствует производственные процессы с целью повышения концентрации и чистоты активных ингредиентов; такие концентрированные фармацевтические препараты длинноцепочечных омега-3 ПНЖК могут иметь регуляторный статус биологически активной добавки к пище или лекарственного препарата (примеры последних на мировом фармацевтическом рынке приведены в табл. 5).

Морепродукты являются основным источником масла, используемого для производства препаратов длинноцепочечных омега-3, что представляет собой две проблемы. Первая – это стабильность источника, прежде всего его устойчивость к окислению; вторая – возможное содержание токсичных веществ, которые могут накапливаться через пищевую цепь «водоросли – планктон – рыба» из-за загрязнения среды обитания [43]. В целом современные производственные процессы, происходящие при извлечении, очистке и обработке масел, способны удалять токсичные вещества [44].

Важно отметить, что различные фармацевтические препараты обеспечивают разное количество ЭПК и ДГК в разных соотношениях и разных химических формах (табл. 5). В типичной стандартной добавке рыбьего жира ЭПК и ДГК составляют около 30% от присутствующих жирных кислот. Таким образом, капсула «обычного» рыбьего жира весом 1 г обеспечивает около 0,3 г ЭПК + ДГК, причем большинство стандартных рыбьих жиров содержит ЭПК и ДГК в соотношении 1,5 к 1. Однако, поскольку абсолютные и относительные количества ЭПК и ДГК отличаются в зависимости от рыбы, они могут варьироваться и в зависимости от используемого рыбьего жира. В настоящее время разработаны и доступны более концентрированные препараты; эти концентраты рыбьего жира могут обеспечивать 0,45–0,65 г ЭПК + ДГК и более на грамм масла. Также доступны различные химические формы длинноцепочечных омега-3 ПНЖК. В большинстве рыбьих жиров жирные кислоты присутствуют в форме ТГ. Однако теперь можно получить добавки, в которых длинноцепочечные омега-3 жирные кислоты частично присутствуют в виде фосфолипидов, например масло криля. Кроме того, доступны препараты этилового эфира и свободных жирных кислот, например высококонцентрированные лекарственные препараты. Остается неясным, имеет ли химическая форма какое-либо существенное клинико-фармакологическое значение. Обработка в процессе производства может использоваться как для стандартизации концентраций ЭПК и ДГК в фармацевтических препаратах, так и для контроля за соотношением этих жирных кислот, что может быть выгодно, в зависимости от предполагаемого использования добавки. Полагают, что более высокое содержание ЭПК по отношению к ДГК в первую очередь направлено на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, а препараты с более высоким содержанием ДГК в основном предназначены для определенных групп населения,

Таблица 5
Типичное содержание омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в фармацевтических препаратах [30]
Table 5
Typical content of omega-3 polyunsaturated fatty acids in pharmaceutical preparations [30]

Тип	Типичное содержание (мг) ЭПК + ДГК на грамм масла	Комментарии
Биологически активная добавка к пище		
Рыбий жир	200	Обычно больше ЭПК, чем ДГК, в основном в форме триглицеридов
Стандартный рыбий жир	300	Обычно больше ЭПК, чем ДГК, в основном в форме триглицеридов
Концентрат рыбьего жира	450–600	Обычно больше ЭПК, чем ДГК, в основном в форме триглицеридов
Масло тунца	460	Больше ДГК, чем ЭПК, в основном в форме триглицеридов
Масло криля	205	Обычно больше ЭПК, чем ДГК, часть в форме фосфолипидов
Масло водорослей	400	В основном ДГК
Льняное масло	0	Содержит альфа-линоленовую кислоту, а не ЭПК или ДГК
Лекарственный препарат		
Омакор*/Ловаза*	460+380	В форме этиловых эфиров
Эпанова*	550+200	В форме свободных жирных кислот
Васцера*	900+0	В форме этилового эфира ЭПК

Примечание: * в Республике Беларусь не зарегистрировано / отсутствует на фармацевтическом рынке.

таких как беременные и кормящие женщины, младенцы, и конкретных целей, например поддержания здоровья нервной системы [30].

■ СПЕЦИАЛЬНОЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Фармакотерапию, снижающую уровень ТГ, следует начинать только после изменения образа жизни, включая обсуждаемые выше аспекты коррекции диеты, и достижения контроля за диабетом. В целом только небольшая часть пациентов с гипертриглицеридемией (примерно 10%) нуждается в специфическом медикаментозном лечении для снижения уровня ТГ [1].

После достижения целевого уровня холестерина ЛПНП и с учетом общего сердечно-сосудистого риска следует принять решение о необходимости специальной фармакотерапии для достижения целевого уровня холестерина не-ЛПВП (вторичная цель). Это решение в первую очередь основывается на степени гипертриглицеридемии и абсолютном риске. Медикаментозное лечение всегда нужно рассматривать, если, несмотря на коррекцию питания и иных компонентов образа жизни, а также эффективное (в отношении холестерина ЛПНП) применение гиполипидемических средств первого выбора, уровень ТГ натошак превышает 4,7 ммоль/л [1]. При этом исходят из предположения, что еще более высокие уровни (иногда >10 ммоль/л) будут иметь место периодически (например, после обильного приема пищи или при употреблении алкоголя).

Фибраты известны своей способностью выраженно снижать уровень ТГ [45]. Некоторые исследования «достатиновой эры» показали, что лечение фибратами (гемфиброзилом) также приводило к снижению сердечно-сосудистого риска [46]. С тех пор гемфиброзил был выведен с рынка в связи с проблемами безопасности при его сочетании со статинами и другими лекарственными средствами. Клинические исследования, оценивавшие фибраты в сочетании со статинами, не обнаружили дополнительных преимуществ [47]. Окончательную негативную точку в этом вопросе поставили результаты клинического исследования PROMINENT, в котором у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, легкой и умеренной гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина ЛПВП и ЛПНП частота сердечно-сосудистых событий не была ниже среди тех, кто получал пемафибрат, чем среди тех, кто получал плацебо, хотя пемафибрат снижал уровни ТГ, холестерина ЛПОНП, остаточного холестерина и аполипопротеина CIII [48]. Таким образом, применение фибратов следует резервировать для пациентов с очень высоким уровнем ТГ в надежде на коррекцию риска панкреатита, для чего необходимо оценить индивидуальный ответ на их применение. Строгие клинические исследования, подтверждающие снижение риска развития панкреатита при лечении фибратами, отсутствуют, а представления об их пользе связаны с коррекцией тяжелой гипертриглицеридемии. Поэтому примерно через 4–6 недель применения фибрата (на локальном фармацевтическом рынке представлен исключительно фенофибрат) при строгом соблюдении рекомендованного образа жизни и ранее отработанной схемы фармакотерапии следует повторно оценить параметры липидограммы. Если при повторной оценке не обнаружено клинически значимого эффекта (снижение ТГ >30%), прием фибрата необходимо прекратить [1].

Напротив, недавнее исследование REDUCE-IT показало, что при применении очень большой дозы (4 г в сутки) лекарственного препарата, содержащего исключительно ЭПК в форме этилового эфира, частота сердечно-сосудистых событий значительно снизилась [49]. В этом исследовании, включавшем 8179 пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, получавших лечение статинами, было достигнуто относительное снижение риска на 25% и абсолютное снижение риска на 4,8% (число пациентов, которых необходимо было пролечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (NNT), составило 21 в течение 4,9 года). Остается неясным, за счет какого механизма был достигнут этот положительный эффект и была ли разница между результатами этого исследования и результатами других работ по оценке эффектов препаратов омега-3 жирных кислот обусловлена выбором другой популяции пациентов, введением большей дозы, использованием минерального масла в качестве компаратора или использованием определенной омега-3 жирной кислоты. На фоне неудачи фибратов данное исследование явилось драйвером возрождения интереса к препаратам омега-3 ПНЖК как средствам выбора для улучшения сердечно-сосудистого прогноза у пациентов, у которых маркером риска выступает остаточная гипертриглицеридемия. Интересно отметить, что в этом исследовании пациенты получили пользу от лечения, независимо от исходных уровней ТГ, что наводит на мысль о реализации множественных полезных влияний длинноцепочечных омега-3 ПНЖК, в отличие от фибратов, на различные факторы риска, что обсуждалось выше.



■ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ОМЕГА-3 ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, В УПРАВЛЕНИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ: ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА

Хотя имеются убедительные эпидемиологические и клинические данные о пользе введения в рацион омега-3 ПНЖК, интервенционные клинические исследования с активным назначением различных препаратов данного класса приводили к различным результатам. Объем данной публикации не позволяет представить детальный анализ этих многочисленных работ. Заметим только, что в последние 15 лет их результаты стали более гетерогенными. Причины несоответствий в результатах рандомизированных контролируемых исследований могут быть связаны с дозой используемых препаратов омега-3 ПНЖК, их точным составом и формулой; числом исследуемых, продолжительностью наблюдения и частотой событий в изучаемой популяции; фоновым потреблением изучаемых веществ с пищей и индивидуальными различиями в их биодоступности. Инструментом решения этих проблем с целью прояснения ситуации, как известно, является проведение систематического обзора клинических исследований с выполнением метаанализа данных. Причем первоочередного внимания заслуживают работы, включающие наиболее полный перечень исследований (пригодных по качеству) и одновременно адресно рассматривающие активные вмешательства по назначению препаратов омега-3 ПНЖК с учетом их дозы.

Такой метаанализ, выполненный Бернаскони и соавт., включал только те клинические исследования, в которых вмешательством было добавление ЭПК и/или ДГК от 0,4 до 5,5 г/день (средняя доза составила 1221 мг/день), а не диетические рекомендации [50]. Результаты не показали связи между добавками и снижением общего риска сердечно-сосудистых событий, но продемонстрировали статистически значимое снижение риска инфаркта миокарда (13%), фатального инфаркта миокарда (35%), частоты проявлений ИБС (10%) и смертности от ИБС (9%) (рис. 1). При этом было отмечено, что защитные влияния на риск ИБС и инфаркта миокарда значительно увеличивались с дозировкой. Метарегрессионный анализ продемонстрировал, что увеличение потребления ЭПК + ДГК на 1 г/день было связано со снижением риска сердечно-сосудистых событий на 5,8%. Касательно инфаркта миокарда, снижение риска также зависело от дозы, и каждый дополнительный 1 г/день омега-3 ПНЖК был связан со значимым снижением риска на 9%. Этот анализ не обнаружил статистически значимого преимущества приема только ЭПК по сравнению с ЭПК + ДГК или значимой связи между годом публикации исследования и общим влиянием ЭПК и/или ДГК на сердечно-сосудистые исходы.

Ризос и соавт. опубликовали новый метаанализ 17 рандомизированных клинических исследований по дополнительному приему длинноцепочечных омега-3 ПНЖК, который был специально спланирован для отдельной оценки влияний определенных доз (≤ 1 , 2, ≥ 3 капсул по 1 г/день) в течение определенного периода (≥ 1 года) [51]. При приеме 2 капсул в день было обнаружено статистически значимое снижение сердечной смерти, в то время как для приема ≥ 3 капсул в день наблюдалось значимое снижение сердечной смерти, внезапной смерти и инсульта. Не было выявлено никакой связи с каким-либо исходом сердечно-сосудистых заболеваний для доз менее 2 капсул в день (рис. 2).

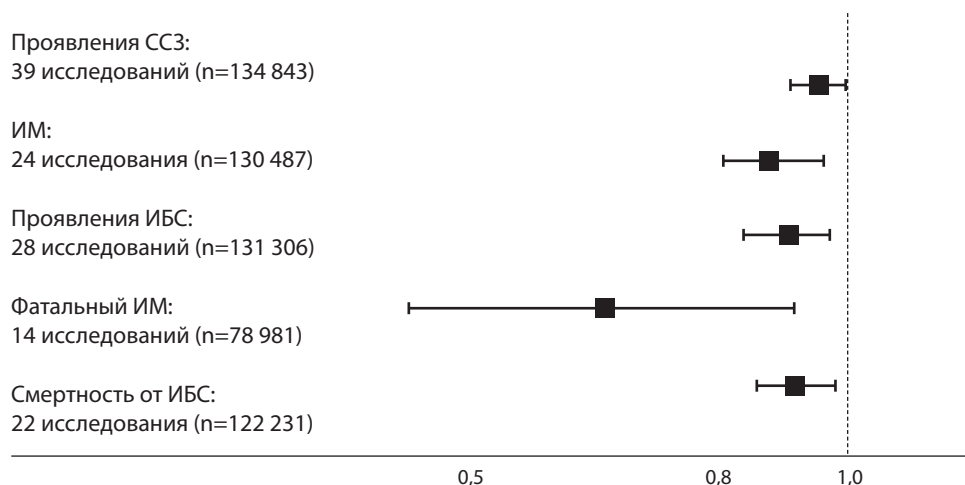


Рис. 1. Графическое представление метаанализа рандомизированных контролируемых исследований длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и сердечно-сосудистых исходов [50]

Fig. 1. Graphical representation of a meta-analysis of randomized controlled trials of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular outcomes [50]

Примечания: на рисунке показана объединенная оценка относительного риска и 95% доверительный интервал, а также количество исследований и объединенное количество участников. ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Важно отметить благоприятный профиль безопасности препаратов омега-3 ПНЖК, что делает соотношение польза/риск при их применении еще более привлекательным. Среди возможных нежелательных реакций отмечают диспепсические нарушения, связанные прежде всего со вкусовыми и иными органолептическими характеристиками рыбьего жира, что подтверждает тот факт, что современные капсулированные препараты хорошо переносятся. Высказывавшиеся теоретические опасения о провокации кровотечений вследствие антитромботического действия ЭПК и ДГК не находят клинического подтверждения [30]. Однако одна проблема, которая стала очевидной из клинических исследований длинноцепочечных омега-3 ПНЖК, заключается в небольшом, но статистически значимом увеличении риска фибрилляции предсердий (ФП), особенно когда данные препараты используются в больших дозах. Риск был отмечен в нескольких рандомизированных исследованиях и был подтвержден результатами метаанализов [30]. Этот эффект следует учитывать, хотя исследователи REDUCE-IT, сообщая о повышенном риске ФП, также сообщили о снижении риска ряда тяжелых сердечно-сосудистых исходов. Механизм, посредством которого большие дозы длинноцепочечных омега-3 ПНЖК увеличивают риск ФП, необходимо уточнить, чтобы выявить контингенты пациентов с повышенным риском и определить меры по его коррекции. Известно, что основной клинический риск ФП связан с провокацией ишемического тромбоэмболического инсульта. Однако обобщение данных 29 когортных исследований свидетельствует о том, что более высокие уровни омега-3 ПНЖК в организме связаны с

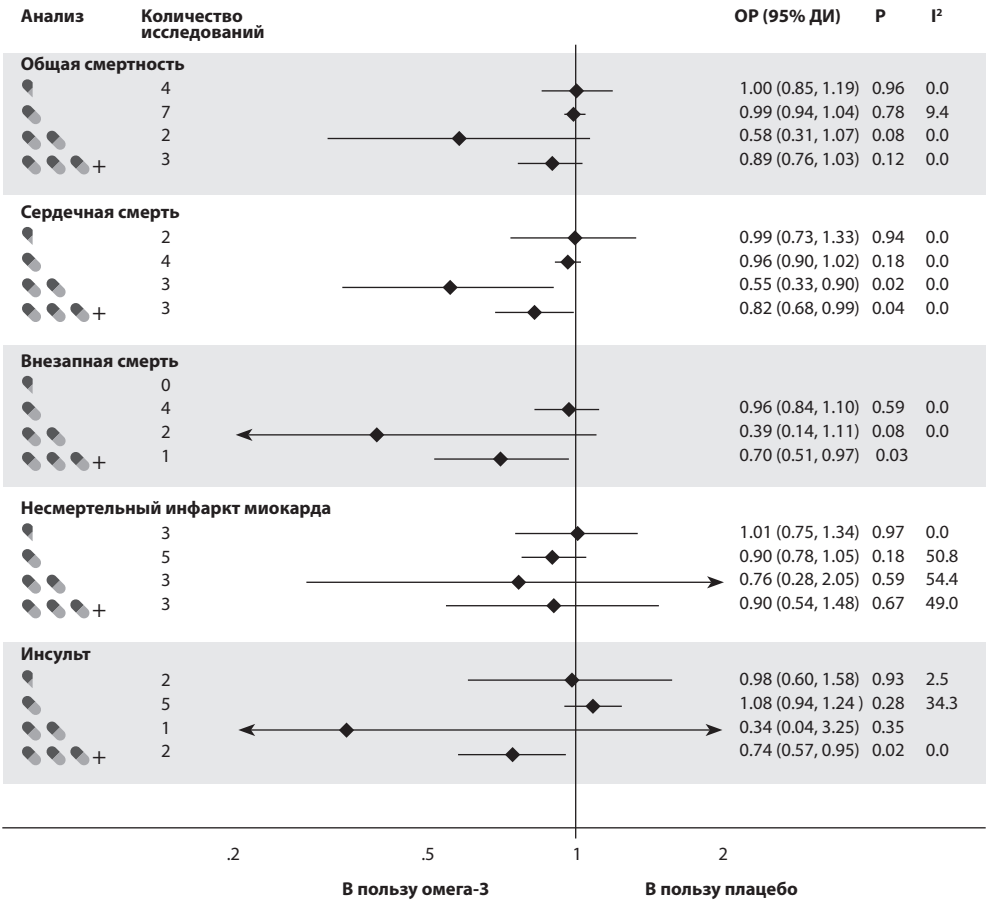


Рис. 2. Взаимосвязь дозы омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и влияния на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (по результатам метаанализа: [51])

Примечания: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; I² – степень гетерогенности.

Fig. 2. Correlation between doses of omega-3 polyunsaturated fatty acids and effects on cardiovascular morbidity and mortality (based on the meta-analysis results: [51])

более низким риском ишемического инсульта и не имеют связи с геморрагическим инсультом. Эти ассоциации не зависели ни от исходного анамнеза ФП, ни от наличия сердечно-сосудистых заболеваний [52].

■ ПРАКТИКО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КЛАССИФИКАЦИИ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ОМЕГА-3 ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

В табл. 6 приведены примеры препаратов, содержащих омега-3 ПНЖК и наиболее широко представленных на локальном фармацевтическом рынке. Все они имеют регуляторный статус биологически активных добавок к пище и существенно отличаются по содержанию ЭПК и ДГК в единице дозирования (капсуле). Поэтому

с учетом вышеизложенного мы полагаем целесообразным разделять современные препараты омега-3 жирных кислот на 2 группы (поколения) в зависимости от концентрации действующих веществ: 1) препараты с низким содержанием ЭПК и ДГК в капсуле (300–600 мг); 2) препараты с высоким содержанием ЭПК и ДГК в капсуле (от 800 мг). Очевидно, что в целях коррекции уровня ТГ и влияния на сердечно-сосудистое здоровье предпочтение следует отдавать препаратам второго поколения (высокодозным, или высококонцентрированным). Таким критериям в полной мере отвечает недавно появившийся на фармацевтическом рынке и в клинической практике препарат Триглицор, содержащий в 1 капсуле 470 мг ЭПК и 380 ДГК. Триглицор как высокодозный препарат омега-3 ПНЖК позволяет эффективно и удобно ввести в организм достаточное количество действующих веществ (1–2 г/сутки), необходимое, по современным представлениям, для коррекции липидного метаболизма и поддержания сердечно-сосудистого здоровья.

■ ВОЗМОЖНЫЙ АЛГОРИТМ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТУ С ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ

На основе вышеизложенного возможно предложить актуальный рабочий алгоритм выявления и коррекции гипертриглицеридемии в амбулаторных условиях с учетом современных данных доказательной медицины и реалий локального фармацевтического рынка (рис. 3). На момент подготовки настоящей статьи лекарственные препараты омега-3 ПНЖК отсутствовали на фармацевтическом рынке Республики Беларусь. Все это делает насущно необходимым понимание возможностей и использование на практике нутритивной поддержки пациентов с гипертриглицеридемией, генез которой связан с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, путем введения в рацион биологически активной добавки к пище, содержащей омега-3 жирные кислоты, в суточной дозе не менее 2 г. Эти немедикаментозные воздействия возможно и целесообразно осуществлять непосредственно после выявления гипертриглицеридемии на фоне коррекции диеты и образа жизни,

Таблица 6
Обзор локального фармацевтического рынка препаратов*, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты
Table 6
Overview of the local pharmaceutical market of preparations* containing omega-3 polyunsaturated fatty acids

Содержание в 1 капсуле	Триглицор	Омега-3 980	Омега Макс	Филингуд Омега-3	Омега-3 Форте	Доппельгерц Актив Омега-3 концентрат	Рыбий жир Фьорд Омега-3	Омега-3 Профи
ЭПК, мг	470	700	360	350	330	300	300	180
ДГК, мг	380	280	240	250	220	200	200	120
ЭПК + ДКГ, мг	850	980	600	600	550	500	500	300
Соотношение ЭПК:ДГК	4:3	7:3	1,5:1	1,4:1	1,5:1	1,5:1	1,5:1	1,5:1
Витамин Е, мг	12	3,3	2	5	10	14	–	10

Примечания: *перечень не является исчерпывающим. ЭПК – эйкозопентаеновая кислота; ДГК – докозагексаеновая кислота.

Пациент с гипертриглицеридемией

- I. Выявите причины вторичной гипертриглицеридемии и приступите к их лечению¹
- II. Внедрите изменения в образ жизни пациента:
 - а) Повышение двигательной активности
 - б) Коррекция диеты:
 - исключение алкоголя, сахаросодержащих напитков
 - ограничение животных жиров
 - включение в диету препаратов омега-3 жирных кислот 2 г/сутки
- III. Определите целевой уровень холестерина ЛПНП и достигните его²
- IV. Определите целевой уровень холестерина не-ЛПВП и достигните его²

Исходно триглицериды <10 ммоль/л³

Исходно триглицериды ≥10 ммоль/л³

Основная цель – снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний

Требуется долгосрочный контроль уровня не-ЛПВП-холестерина с учетом общего риска сердечно-сосудистых осложнений, для чего:

- рассмотрите пути дальнейшего снижения уровня ЛПНП-холестерина⁴
- используйте высокодозные лекарственные препараты омега-3 жирных кислот⁵

Основная цель – профилактика панкреатита

Требуется интенсивное снижение уровня триглицеридов:

- рассмотрите возможность использования фибратов и/или высокодозных препаратов омега-3 жирных кислот⁵
- проконсультируйтесь у специалиста по диагностике и лечению нарушений липидного обмена

В динамике триглицериды <10 ммоль/л³

Рис. 3. Возможный алгоритм оказания медицинской и фармацевтической помощи пациенту с гипертриглицеридемией в амбулаторной практике (по: [1] с изменениями и дополнениями)
Fig. 3. Possible algorithm for providing medical and pharmaceutical care to hypertriglyceridemic patients in outpatient practice (according to: [1], with modifications and additions)

Примечания: следует учитывать, что цели «снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний» и «профилактика панкреатита» невозможно четко разделить. Общий риск обусловлен сердечно-сосудистыми осложнениями и может быть оценен с использованием шкалы риска ESC [17]. EAS – Европейское общество по изучению атеросклероза; ESC – Европейское общество кардиологов; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

¹ В табл. 2 приведен обзор вторичных причин.

² Целевые уровни ЛПНП согласно ESC и EAS приведены в табл. 3.

³ Данный верхний пороговый уровень определен ориентировочно.

⁴ При дальнейшем снижении уровня холестерина ЛПНП уровень холестерина не-ЛПВП также может снижаться.

⁵ В Республике Беларусь не зарегистрированы.

не дожидаясь развития эффектов лекарственных препаратов, направленных на коррекцию холестерина ЛПНП (статинов и эзетимиба). С другой стороны, актуальная информация о доказательной базе фибратов локализует их роль как средства коррекции выраженной гипертриглицеридемии в целях профилактики панкреатита.

Пациентов с осложненной гипертриглицеридемией, например при рецидивирующих эпизодах панкреатита, с крайне высоким уровнем ТГ, резистентным к мероприятиям в условиях обычной амбулаторной практики, следует направлять в специализированные кардиологические центры, способные провести развернутую лабораторную диагностику, генетическое тестирование и использовать при необходимости новые подходы к лечению.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parhofer KG, Laufs U. The diagnosis and treatment of hypertriglyceridemia. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116:825–32.
2. Leiter LA, Lundman P, da Silva PM, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabet Med.* 2011;28:1343–51.
3. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:655–66.
4. Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, et al. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atherosclerosis Supplements.* 2017;23:1–7.
5. Frederickson DS, Lee RS. A system for phenotyping hyperlipidemia. *Circulation.* 1965;31:321–7.
6. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1834–42.
7. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA.* 2019;321:364–73.
8. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302(18):1993–2000.
9. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;6:427–36.
10. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007;298:299–308.
11. Tushuizen ME, Diamant M, Heine RJ. Postprandial dysmetabolism and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Postgrad Med J.* 2005;81:1–6.
12. Parhofer KG, Barrett PH, Schwandt P. Atorvastatin improves postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4224–30.
13. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J.* 2016;37:1944–58.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499–502.
15. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;307:1302–9.
16. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, 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;42:4791–4806.
17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, 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.
18. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459–72.
19. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. 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.
20. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22.
22. Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: metaanalysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ.* 1999;319:1523–8.
23. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, et al. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev.* 2012;13:1048–66.
24. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, DelMar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD003817.
25. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2016;17:1001–11.
26. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for americans. *JAMA.* 2018;320:2020–8.
27. Tutelyan V, Onishchenko G, Gurevich K, Pogozheva A. (2023) *Healthy nutrition: the role of dietary supplements.* Moscow: GEOTAR-Media. (In Russian)

28. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–3337.
29. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n–3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1467S–76S.
30. Djuricic I, Calder PC. Pros and cons of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular health. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2023;63:383–406.
31. Browning LM, Walker CG, Mander AP, et al. Incorporation of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids into lipid pools when given as supplements providing doses equivalent to typical intakes of oily fish. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:748–58.
32. Harris W. Omega-3 long-chain PUFA and triglyceride lowering: minimum effective intakes. *Eur Heart J*. 2001;Suppl. 3:D59–61.
33. Innes JK, Calder PC. The differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiometabolic risk factors: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2018;19:532.
34. Jiang J, Li K, Wang F, et al. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on major eicosanoids: a systematic review and meta-analysis from 18 randomized controlled trials. *PLOS ONE*. 2016;11:e0147351.
35. AbuMweis S, Jew S, Tayyem R, Agraib L. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid containing supplements modulate risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised placebo-control human clinical trials. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31:67–84.
36. Li K, Huang T, Zheng J, et al. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor α : a meta-analysis. *PLOS ONE*. 2014;9:e88103.
37. Oppedisano F, Macri R, Gliozzi M, et al. The anti-inflammatory and antioxidant properties of n-3 PUFAs: their role in cardiovascular protection. *Biomedicines*. 2020;8:306.
38. Gao L-G, Cao J, Mao Q-X, et al. Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2013;226:328–34.
39. Wang Q, Liang X, Wang L, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;221:536–43.
40. Xin W, Wei W, Li X. Effect of fish oil supplementation on fasting vascular endothelial function in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*. 2012;7:e46028.
41. Miller PE, Van Elsland M, Alexander DD. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens*. 2014;27:885–96.
42. Hidayat K, Yang J, Zhang Z, et al. Effect of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on heart rate: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72:805–17.
43. Ho QT, Bank MS, Azad AM, et al. Co-occurrence of contaminants in marine fish from the North East Atlantic Ocean: implications for human risk assessment. *Environ Int*. 2021;157:106858.
44. Alfio VG, Manzo C, Micillo R. From fish waste to value: an overview of the sustainable recovery of omega-3 for food supplements. *Molecules*. 2021;26:1002.
45. Katsiki N, Nikolic D, Montalto G, et al. The role of fibrates treatment in dyslipidemia: an overview. *Curr Pharm Des*. 2013;19:3124–31.
46. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237–45.
47. Wang D, Liu B, Tao W, et al. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD009580.
48. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. PROMINENT Investigators. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1923–1934.
49. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22.
50. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, et al. Effect of omega-3 dosage on cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis and meta-regression of interventional trials. *Mayo Clin Proc*. 2021;96:304–13.
51. Rizos EC, Markozannes G, Tsapas A, et al. Omega-3 supplementation and cardiovascular disease: formulation-based systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Heart*. 2021;107:150–58.
52. O’Keefe JH, Tintle NL, Harris WS, et al. Omega-3 blood levels and stroke risk: a pooled and harmonized analysis of 183 291 participants from 29 prospective studies. *Stroke*. 2024;55:50–58.