



# Сложные и нерешенные вопросы кардиологии. Мнения экспертов

На симпозиуме, посвященном актуальным вопросам современной кардиологии, эксперты рассмотрели основные факторы риска атеросклероза, обсудили принципы профилактики и лечения артериальной гипертензии и дислипидемии, проанализировали новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска, основанные на данных клинических исследований и реальной практики.



Профессор, д.м.н.  
Я.А. Орлова

Симпозиум открыла д.м.н., заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра, профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова Яна Артуровна ОРЛОВА. Она рассказала о терапевтических свойствах полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Наиболее ценными из них считаются альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая. Омега-3 ПНЖК –

## Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: неизвестное об известном

незаменимые кислоты, которые практически не синтезируются в организме человека. Их основными источниками служат пищевые продукты (рыба, водоросли, растительные масла и др.). ПНЖК характеризуются рядом полезных свойств. Они оказывают противовоспалительное действие, обеспечивают вазоконстрикцию, агрегацию тромбоцитов и усиливают пролиферацию. Доказано, что омега-3 ПНЖК благоприятно воздействуют на профилактику и течение ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Сегодня в условиях роста заболеваемости и смертности от данных заболеваний указанное свойство ПНЖК приобретает особую актуальность. Результаты многочисленных исследований подтверждают роль морской рыбы в снижении сердечно-сосудистого риска. Еще в 1980-е гг. были опубликованы работы, подтверждавшие эффективность омега-3 ПНЖК в снижении заболеваемости и смертности

от сердечно-сосудистых заболеваний<sup>1</sup>.

В исследовании F.V. Hu и соавт. продемонстрировано, что, чем больше жирной рыбы, богатой омега-3 ПНЖК, употребляет человек, тем меньше вероятность сердечно-сосудистой и общей смертности<sup>2</sup>.

Больше всего омега-3 ПНЖК в дикой рыбе: сельди (2040 мг/100 г), тунце, лососе, скумбрии, карпе, палтусе, угре, плотве. Рыба, выращенная на фермах, не содержит такого количества омега-3 ПНЖК. Кроме того, в процессе хранения, длительной заморозки, термической обработки рыбы происходит окисление омега-3 ПНЖК с потерей 20–40% полезных свойств и образованием потенциально опасных для здоровья перекисей и альдегидов.

Омега-3 ПНЖК широко распространены в виде биологически активных добавок. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлен единственный рецептурный препарат

<sup>1</sup> Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J. et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death // JAMA. 1998. Vol. 279. № 1. P. 23–28.

<sup>2</sup> Hu F.B., Bronner L., Willett W.C. et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women // JAMA. 2002. Vol. 287. № 14. P. 1815–1821.

## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

Омакор, в состав которого входят омега-3 кислот этиловые эфиры 90. Омакор применяется в целях вторичной профилактики инфаркта миокарда, гипертриглицеридемии. В многоцентровом исследовании GISSI Prevenzione изучали влияние омега-3 ПНЖК, витамина E, а также их комбинации на клинические исходы у больных, перенесших инфаркт миокарда. Применение высокоочищенных этиловых эфиров омега-3 ПНЖК (Омакор) сопровождалось снижением относительного риска общей смерти на 20%, сердечно-сосудистой смерти – на 30%, внезапной смерти – на 45%<sup>3</sup>. Метаанализ исследований влияния омега-3 ПНЖК на сердечно-сосудистые исходы при вторичной профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) показал, что на фоне применения препарата омега-3 ПНЖК риск инфаркта снижается на 25%, сердечно-сосудистой смерти – на 32%<sup>4</sup>. В исследовании ASCEND оценивали эффективность профилактического употребления омега-3 ПНЖК (Омакор 1 г/сут) у 15 480 пациентов с сахарным диабетом (СД). Пациенты были случайным образом разделены на группы приема омега-3 ПНЖК и плацебо, а также аспирина и плацебо. В группе пациентов, принимавших Омакор, наблюдалось статистически значимое снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 18%<sup>5</sup>. В исследовании VITAL изучали влияние витамина D<sub>3</sub> и/или

омега-3 ПНЖК на снижение риска сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований у 25 871 взрослого пациента. Анализ результатов суммарного риска всех сердечно-сосудистых событий не продемонстрировал существенного снижения при добавлении омега-3 ПНЖК. Однако при употреблении рыбы менее 1,5 порции в неделю риск сердечно-сосудистых событий уменьшался на 19% у лиц, принимавших омега-3 ПНЖК<sup>6</sup>.

В исследовании REDUCE-IT с участием 8179 пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный острый инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации), получавших статины, на фоне применения омега-3 ПНЖК 4 г/сут риск всех сердечно-сосудистых осложнений снижался на 25%. Пациенты, включенные в исследование, имели повышенные уровни триглицеридов (ТГ) и по крайней мере еще один определенный фактор риска сердечно-сосудистого заболевания (ИБС, СД). Через 4,9 года наблюдения в отличие от пациентов, получавших плацебо, у пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК, сердечно-сосудистая смертность снизилась на 20% и не коррелировала со степенью снижения ТГ.

Эффект омега-3 ПНЖК у пациентов с невысоким уровнем ТГ обусловлен не столько их снижением, сколько дополнительными биотропными эффектами. Авторы исследования отметили, что полученные результаты не могут быть экстраполированы на другие биологически активные пищевые добавки, содержащие омега-3 ПНЖК. Речь идет о средствах с непостоянным и неконтролируемым составом, лишенных клинической пользы<sup>7</sup>. В итальянском исследовании GISSI-HF Омакор снижал смертность и частоту госпитализации пациентов с сердечной недостаточностью, сопровождавшейся клиническими проявлениями. В этом исследовании впервые было установлено, что при использовании этиловых эфиров омега-3 ПНЖК может повышаться фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ)<sup>8</sup>.

Согласно последним данным, препараты омега-3 ПНЖК (Омакор) могут не только электрически, но и структурно стабилизировать мембрану кардиомиоцитов. В ряде исследований доказано дозозависимое влияние Омакора на ФВЛЖ при хронической сердечной недостаточности (ХСН)<sup>9</sup>.

Данные метаанализа продемонстрировали, что влияние омега-3 ПНЖК на повышение фракции выброса при ХСН наблюдается на фоне длительной (более четырех месяцев) терапии<sup>10</sup>.

<sup>3</sup> Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione // Circulation. 2002. Vol. 105. № 16. P. 1897–1903.

<sup>4</sup> Casula M., Soranna D., Catapano A.L., Corrao G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials // Atheroscler. Suppl. 2013. Vol. 14. № 2. P. 243–251.

<sup>5</sup> Bowman L., Mafham M., Stevens W. et al. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes // Am. Heart J. 2018. Vol. 198. P. 135–144.

<sup>6</sup> Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M. et al. Marine n-3 Fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. P. 23–32.

<sup>7</sup> Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M. et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 1. P. 11–22.

<sup>8</sup> Ghio S., Scelsi L., Latini R. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial // Eur. J. Heart Fail. 2010. Vol. 12. № 12. P. 1345–1353.

<sup>9</sup> Moertl D., Hammer A., Steiner S. et al. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study // Am. Heart J. 2011. Vol. 161. № 5. P. 915.e1–9.

<sup>10</sup> Wang C., Xiong B., Huang J. The Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials // Nutrients. 2016. Vol. 9. № 1. pii: E18.



### III Национальный конгресс «Кардионеврология»

По мнению экспертов Европейского общества кардиологии (European Society of Cardiology, ESC), подготовленные формы (этиловые эфиры 90) омега-3 ПНЖК могут применяться у больных с симптоматической ХСН для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций.

Докладчик отметила, что в связи с увеличением продолжительности жизни и возраста старения населения необходимы методы профилактики и лечения, направленные на предотвращение прогрессирования большинства возрастных заболеваний и сохранение качества жизни лиц пожилого возраста. В последнее десятилетие сформировалось новое междисциплинарное направление – геронаука, которая изучает биологию старения, механизмы развития возраст-ассоциированных болезней<sup>11</sup>.

Особый интерес исследователей вызывают биологические механиз-

мы старения и возможные пути его замедления. Индикаторами биологического возраста служат теломеры – концевые участки хромосом, выполняющие функцию защиты хромосом от слияния и повреждения. Они укорачиваются с каждым раундом репликации. Укорочение теломер до критических значений приводит к репликативному старению клетки. Отечественные исследования подтвердили связь длины теломер лейкоцитов с возрастом человека<sup>12-14</sup>.

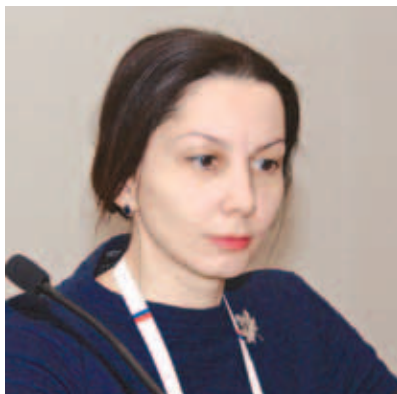
Ученые обнаружили, что на длину теломер положительно влияют такие факторы, как высокий уровень образования и социального статуса, физические нагрузки, полноценный сон, снижение массы тела, омега-3 ПНЖК в рационе питания. В ходе исследований удалось доказать, что, чем выше содержание омега-3 ПНЖК в крови, тем медленнее укорачиваются теломеры<sup>15</sup>. Показано также,

что омега-3 ПНЖК препятствуют укорочению теломер у пожилых пациентов<sup>16</sup>.

Омега-3 ПНЖК наделены и другими полезными в плане профилактики старения свойствами. В частности, они уменьшают воспаление. В одном из исследований на фоне применения омега-3 ПНЖК абсолютно достоверно снижался уровень интерлейкина 6 на 19%<sup>17</sup>.

Кроме того, омега-3 ПНЖК способствуют уменьшению выраженности боли и улучшению функции коленного сустава у пациентов с остеоартритом<sup>18</sup>.

Таким образом, данные многочисленных исследований подтверждают эффективность и безопасность регулярного применения высокоочищенных омега-3 ПНЖК в форме этиловых эфиров в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, деменции, СД, а также других возраст-ассоциированных заболеваний.



К.м.н.,  
Е.Н. Дудинская

#### Эффективные стратегии терапии пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела

Как отметила заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Екатерина Наильевна ДУДИНСКАЯ,

с возрастом распространенность метаболического синдрома увеличивается. При этом данный синдром нельзя назвать возраст-ассоциированным, поскольку его развитию в большей степени способствуют неправильный образ жизни, подразумевающий несбалансированное питание, вредные привычки, снижение физической

<sup>11</sup> Hayden E.S. Age research: a new angle on old // Nature. 2007. Vol. 450. № 7170. P. 603–605.

<sup>12</sup> Акашева Д.У., Плохова Е.В., Ткачева О.Н. и др. Возрастные изменения диастолической функции миокарда левого желудочка, уровня NT-ProBNP и изучение их связи с длиной теломер лейкоцитов // Кардиология. 2015. Т. 55. № 5. С. 59–65.

<sup>13</sup> Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Клеточные механизмы морфологических и функциональных изменений артериальной стенки с возрастом и роль терапии статинами в их профилактике // Кардиология. 2015. Т. 55. № 7. С. 89–96.

<sup>14</sup> Плохова Е.В., Акашева Д.У., Ткачева О.Н. и др. Возрастное ремоделирование миокарда левого желудочка: есть ли связь с клеточным старением? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14. № 2. С. 52–57.

<sup>15</sup> Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E.S. et al. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease // JAMA. 2010. Vol. 303. № 3. P. 250–257.

<sup>16</sup> O'Callaghan N., Parletta N., Milte C.M. et al. Telomere shortening in elderly individuals with mild cognitive impairment may be attenuated with ω-3 fatty acid supplementation: a randomized controlled pilot study // Nutrition. 2014. Vol. 30. № 4. P. 489–491.

<sup>17</sup> Custodero C., Mankowski R.T., Lee S.A. et al. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: A systematic review and meta-analysis // Ageing. Res. Rev. 2018. Vol. 46. P. 42–59.

<sup>18</sup> Hill C.L., March L.M., Aitken D. et al. Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 1. P. 23–29.



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

активности с последующим увеличением массы тела. Метаболический синдром называют болезнью сытой жизни.

Метаболический синдром – симптомокомплекс, проявляющийся нарушением углеводного обмена, избыточным весом, атеросклерозом, склонностью к тромбообразованию, артериальной гипертензией (АГ), повышением уровня мочевой кислоты, хроническим воспалением<sup>19</sup>.

С метаболическим синдромом связаны такие клинические состояния, как стеатоз печени, хроническая болезнь почек, синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного апноэ сна, подагра, гипогонадизм.

Из существующих на сегодняшний день диагностических критериев метаболического синдрома наиболее приемлемым в клинической практике считается консенсус по диагностическим критериям метаболического синдрома Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF). Согласно критериям IDF, метаболический синдром диагностируется при наличии центрального ожирения (окружность талии (ОТ) > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин) в сочетании с двумя из четырех факторов: увеличение уровня ТГ > 1,7 ммоль/л, снижение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение уровня артериального давления (АД)  $\geq$  130/85 мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной АГ, повышение глюкозы натощак в плазме ( $\geq$  5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный СД 2-го типа.

Распространенность ожирения в мире достигла высокого уровня и стала тяжелым экономическим бременем для многих стран. Ожирение является компонентом метаболического синдрома и связано с нарушением работы органов и систем организма, снижением

подвижности, инвалидизацией. При этом диагностика метаболического синдрома в амбулаторных условиях затруднений не вызывает: можно измерить ОТ с помощью сантиметровой ленты, определить натошак липидный профиль и уровень глюкозы в крови, измерить уровень АД. ОТ > 94 см у мужчин и 80 см у женщин свидетельствует о наличии абдоминального ожирения. Однако некоторые ученые считают, что ожирение может быть безопасным и даже полезным. Этот феномен называют парадоксом ожирения. Дело в том, что ожирение может быть разным. При сходных показателях ОТ, индекса массы тела (ИМТ), уровня общего жира у одних людей жир накапливается в брюшной полости, печени, скелетных мышцах и приводит к инсулинорезистентности, у других – в подкожном депо и обладает высокой чувствительностью к инсулину. Ожирение, патогенетически связанное с инсулинорезистентностью, является одним из ключевых компонентов метаболического синдрома. Среди лиц с ожирением процент людей с метаболически положительным ожирением невысок.

Что касается популяции пожилых лиц, определенного параметра (ИМТ, ОТ, процентное содержание жировой массы) и референсных значений, с помощью которых можно было бы оценивать риски и прогноз ожирения, не существует. Расчет ИМТ нередко затруднен. Как известно, по сравнению с лицами молодого и среднего возраста у пожилых людей повышение ИМТ до 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> связано со снижением риска смерти. Несмотря на то что относительный риск смерти уменьшается при повышении ИМТ в возрасте старше 60 лет, абсолютный риск смерти с увеличением ИМТ среди лиц старше 75 лет возрастает.

Ожирение – основная причина развития старческой астении.

Функциональная активность у тучных пожилых снижена за счет уменьшения мышечной массы и силы. Важен возраст дебюта ожирения. При дебюте ожирения в более позднем возрасте вероятность, что смерть наступит до развития осложнений собственно ожирения, существенно выше. Кроме того, такие факторы, как курение, вариабельность массы тела, запланированное снижение веса, могут быть более опасны для здоровья, чем стойкое повышение ИМТ.

Парадокс ожирения у пожилых лиц проявляется по-разному. Так, у пожилых людей с повышенным ИМТ выше минеральная плотность кости и ниже риск развития остеопороза и переломов бедренной кости вследствие дополнительного смягчающего эффекта жировой прослойки в области бедра при падении. Преимущества ожирения в повседневной жизни заключаются в увеличении скелетной и мышечной массы, силы длинных костей, снижении рисков переломов при падении, выживании при гипотермии и голоде. Кроме того, у полного человека лицо при старении более привлекательное. К преимуществу ожирения относится также более высокая выживаемость при хирургических операциях (при заболеваниях периферических артерий, аневризме брюшной аорты, гастрэктомии, протезировании клапанов сердца и др.). Однако в отношении гематологии избыточная масса тела и связанная с ней инсулинорезистентность – главные причины развития саркопении. Саркопения напрямую связана с увеличением риска смерти у пожилых лиц.

При повышенном ИМТ выживаемость пациентов всех возрастных категорий, в частности, при стрессах и хирургических операциях выше по сравнению с лицами с нормальной массой тела.

<sup>19</sup> Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease // Physiol. Rev. 1995. Vol. 75. № 3. P. 473–486.



### III Национальный конгресс «Кардионеврология»

Аналогичная тенденция прослеживается и в пожилом возрасте: показатели ИМТ 22–35 кг/м<sup>2</sup> ассоциированы с низким риском смерти<sup>20</sup>. При этом снижение массы тела в пожилом возрасте приводит к повышению риска смерти. Важно, чтобы на протяжении жизни не было резких колебаний ИМТ<sup>21</sup>.

Риск смерти при метаболическом синдроме крайне высок, особенно у лиц старше 70 лет. Инсулинорезистентность служит ключевым механизмом в развитии ожирения и АГ. Снижение инсулинорезистентности продлевает активное долголетие. Первое правило активного долголетия – правильное питание. Энергетическая ценность пищевого рациона в возрасте старше 75 лет – 1600 ккал для женщин и 1800 ккал для мужчин. Общий водный режим – не менее 2 л (с учетом блюд и продуктов рациона), при этом на питьевой режим в чистом виде должно приходиться не менее 800 мл. Потребление простых углеводов следует минимизировать. Потребность в белке у пожилых лиц выше, чем у лиц молодого и среднего возраста. Различные витаминные

и минеральные добавки хорошо влияют на общий статус пожилых. Им назначают препараты кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (800–1000 мг/сут).

Лицам пожилого возраста не рекомендуется резко ограничивать потребление соли, животных жиров. Растительные и животные жиры, особенно ПНЖК, снижают риск смерти.

Диета в комплексе с физической активностью – залог продления жизни, залог активного долголетия. Физическая нагрузка положительно влияет на когнитивные функции не только в пожилом возрасте, но и в популяции в целом и особенно полезна для профилактики болезни Альцгеймера. Принципиально важным компонентом тактики ведения пожилых пациентов с метаболическим синдромом является эффективный контроль АД. Подход к лечению АГ в пожилом и старческом возрасте определяется старческой астенией. У лиц пожилого возраста с повышенным ИМТ эффективен препарат Физиотенз. Он снижает не только уровень АД, но и инсулинорезистентность. В одном из исследова-

ний антигипертензивный эффект Физиотенза у пациентов с высоким ИМТ превышал таковой других препаратов. Физиотенз способствовал снижению АД до целевых значений и уменьшению ИМТ<sup>22</sup>.

В исследовании ALMAZ сравнивали влияние Физиотенза и метформина на гликемический контроль у пациентов с избыточным весом, мягкой АГ, резистентностью к инсулину и нарушением толерантности к глюкозе или бессимптомным СД. Результаты исследования показали, что Физиотенз и метформин статистически достоверно повышают чувствительность к инсулину после нагрузки глюкозой: метформин – влияя на уровень глюкозы, а Физиотенз – на уровень инсулина<sup>23</sup>.

Подводя итог, Е.Н. Дудинская отметила, что при лечении пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо учитывать функциональный статус. Следует стремиться не только к достижению контроля уровня АД, снижению уровня полипрагмазии или избыточной массы тела, но и повышению качества жизни.



Профессор, д.м.н.  
И.В. Сергиенко

#### Дислипидемия – мировая эпидемия? Фибраты и их место на земле

Ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза Национального медицинского исследовательского центра кардиологии, директор Национального общества по изучению атеросклероза, д.м.н., профессор Игорь Владимирович СЕРГИЕНКО акцентировал внимание участников симпозиума на проблеме дислипидемии. Группа

заболеваний, связанных с нарушением липидного обмена, многочисленна.

При гипертриглицеридемии (ГТГ) в крови повышается уровень ТГ. Различают первичную и вторичную ГТГ. Первичная развивается при нарушении липидного обмена, вторичная связана с СД, гипотиреозом, хронической почечной недостаточностью, ме-

<sup>20</sup> Adams K.F., Schatzkin A., Harris T.B. et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. № 8. P. 763–778.

<sup>21</sup> Strandberg T.E., Strandberg A.Y., Salomaa V.V. et al. Explaining the obesity paradox: cardiovascular risk, weight change, and mortality during long-term follow-up in men // Eur. Heart J. 2009. Vol. 30. № 14. P. 1720–1727.

<sup>22</sup> Abellán J., Leal M., Hernández-Menárguez F. et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients // Kidney Int. Suppl. 2005. Vol. 93. P. S20–24.

<sup>23</sup> Чазова И.Е., Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Моксонидин улучшает гликемический контроль у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела в сравнении с метформином: исследование ALMA3 // Обзоры клинической кардиологии. 2007. № 9. С. 36–47.



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

табolicеским синдромом, алкоголизмом, стеатозом печени и т.д. Повышение уровня триглицеридов приводит к гиперпродукции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и уменьшению их фракционного катаболизма, нарушаются гидролиз ТГ, функция липопротеинлипазы, а также клиренс ремнантов ТГ в печени. Хиломикроны, ЛПОНП, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП содержат разное количество ТГ. Риск, связанный с повышенным уровнем ТГ, зависит от того, в какие липопротеины они «упакованы».

СД значительно меняет липидный профиль и влияет на уровень как ТГ, так и холестерина ЛПНП. Липидный профиль больного СД 2-го типа может быть в норме. Нормальный уровень холестерина ЛПНП при СД иногда вводит в заблуждение. Дело в том, что у пациента с СД на фоне терапии снижается уровень гликированного гемоглобина до целевого уровня, уровень общего холестерина. При этом уровень ЛПВП остается низким, уровень ТГ – высоким. Сказанное означает, что даже при лечении СД выявляется высокий уровень ТГ<sup>24, 25</sup>.

Повышение уровня ТГ у пациентов с СД связано с развитием осложнений, таких как диабетическая ретинопатия, нефропатия. СД ассоциирован с дислипидемией, которая характеризуется высоким уровнем ТГ, повышенным уровнем холестерина ЛПНП и сниженным уровнем ЛПВП.

При СД нарушается обмен хиломикронов, ЛПОНП и ЛПВП. Снижается уровень холестерина ЛПВП. Повышение ТГ при СД сопровождается увеличением количества мелких плотных частиц ЛПНП, которые считаются особенно атерогенными и повышают риск развития ИБС. Эти частицы ЛПНП агрессивно проникают в сосудистую стенку из-за малых размеров. Они в большей степени подвержены перекисному окислению, легко задерживаются в сосудистой стенке, способствуют развитию дисфункции эндотелия. Кроме того, мелкие частицы ЛПНП повышают активность тромбоцитов за счет увеличения синтеза тромбосана. Мелкие плотные ЛПНП не связываются с рецепторами печени, а значит, не выводятся из кровотока и не приводят к атерогенезу<sup>26</sup>.

Показано, что у больных с низкой концентрацией холестерина ЛПВП даже по достижении целевых значений холестерина ЛПНП остается риск осложнений. При достижении целевого уровня холестерина ЛПНП < 1,8 ммоль/л риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с уровнем холестерина ЛПВП < 1,0 ммоль/л на 73% выше, чем у пациентов с уровнем холестерина ЛПВП ≥ 1,4 ммоль/л<sup>27</sup>.

Фибраты – препараты, которые, действуя на альфа-рецепторы, снижают уровень ТГ. Альфа-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR-альфа), – ядерные рецепторы,

находящиеся в печени, мышцах, жировой ткани, сердце, почках, макрофагах и тромбоцитах. Они активируются жирными кислотами, инсулином, лептином, глюкокортикостероидами. Доказана центральная роль альфа-рецепторов в регуляции метаболизма липидов и липопротеинов, воспаления и функции эндотелия<sup>28</sup>. При СД происходит переактивация этих рецепторов, они перестают выполнять свои функции.

Наиболее современным фибратом считается фенофибрат Трайкор – производное фиброевой кислоты, которая оказывает комплексное действие на липиды плазмы через активацию PPAR-альфа. Активированные PPAR-альфа связываются со специфическими участками ДНК, что приводит к активации или угнетению основных генов, участвующих в метаболизме липидов. Трайкор путем активации липопротеинлипазы и уменьшения синтеза аполипопротеина (Апо) СIII обеспечивает активное расщепление и снижение уровня ТГ и ЛПОНП. За счет увеличения синтеза АпоА1 и АпоА2 повышается уровень ЛПВП, улучшается выведение холестерина, а снижение синтеза АпоВ приводит к уменьшению уровня ЛПНП. Фенофибрат повышает клиренс ЛПНП и снижает содержание плотных и мелких частиц ЛПНП<sup>29</sup>. Препарат Трайкор имеет преимущество перед статинами: он характеризуется более выраженной способностью влиять на снижение уровня ТГ<sup>30</sup>.

<sup>24</sup> Walldius G., Jungner I. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. № 3. P. 210–212.

<sup>25</sup> Chahil T.J., Ginsberg H.N. Diabetic dyslipidemia // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2006. Vol. 35. № 3. P. 491–510.

<sup>26</sup> Reaven G.M., Chen Y.D., Jeppesen J. et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 92. № 1. P. 141–146.

<sup>27</sup> 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. Vol. 357. № 13. P. 1301–1310.

<sup>28</sup> Fruchart J.C., Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism // Drugs Today (Barc.). 2006. Vol. 42. № 1. P. 39–64.

<sup>29</sup> 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. Vol. 67. № 1. P. 121–153.

<sup>30</sup> Farnier M. Combination therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor and a fibric acid derivative: a critical review of potential benefits and drawbacks // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2003. Vol. 3. № 3. P. 169–178.



В исследовании ACCORD участвовали пациенты с СД 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском. В той части исследования, которая касалась оценки эффективности статинов и фибратов в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений, принимали участие 5518 больных. Они были рандомизированы на группы фенофибрата или плацебо. Кроме того, все пациенты получали симвастатин (20–40 мг/сут). Первичная конечная точка исследования включала все случаи нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, сердечно-сосудистой смерти<sup>31</sup>. В исследовании ACCORD Lipid сердечно-сосудистый риск у больных оставался повышенным, несмотря на терапию статинами, и был связан с повышенным уровнем ТГ и сниженным уровнем ЛПВП. Фенофибрат снижал риск сердечно-сосудистых заболеваний на 31%. Комбинация фенофибрата и статина хорошо переносилась пациентами<sup>32</sup>. Результаты исследования согласуются с современными рекомендациями по лечению липидных нарушений: при уровне ТГ > 2,3 ммоль/л к статину целесообразно добавлять фибрат. Таким образом, в исследовании ACCORD Lipid была подтверждена эффективность фенофибрата в снижении сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и др.) у пациентов со смешанной дислипидемией

(ТГ > 2,3 ммоль/л и ЛПВП < 0,8 ммоль/л)<sup>33</sup>.

В исследовании FIELD с участием 9795 пациентов в возрасте 50–75 лет с СД 2-го типа оценивали влияние фенофибрата на показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Первичная конечная точка исследования включала случаи инфаркта миокарда или смерть от сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты были разделены на группы фенофибрата 200 мг и плацебо<sup>34</sup>. Результаты исследования продемонстрировали достоверное снижение в группе фенофибрата частоты нефатального инфаркта миокарда на 24%, риска сердечно-сосудистых осложнений и реваскуляризации – на 11%. При этом эффекты фенофибрата не зависели от контроля гликемии, сопутствующей терапии или снижения АД. В ходе клинических исследований получены данные о хорошей переносимости и безопасности препарата Трайкор.

Согласно рекомендациям экспертов Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (American College of Cardiology, ACC/American Heart Association, АНА) по снижению уровня ТГ, при уровне ТГ ≥ 5,6 ммоль/л первоочередной задачей является предупреждение развития панкреатита с помощью фенофибрата. После этого решается задача достижения целевого уровня холестерина ЛПНП<sup>35</sup>.

Докладчик отметил необходимость коррекции уровня ТГ

для предотвращения развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений. ГТГ может привести к панкреонекрозу. Существуют способы немедикаментозного снижения уровня ТГ. Прежде всего следует снизить массу тела, потребление алкоголя, увеличить физическую нагрузку. Кроме того, высокие с повышенным уровнем ТГ должны придерживаться определенного рациона питания. Необходимо снизить потребление жиров, углеводов, моно- и дисахаридов, использовать препараты омега-3 ПНЖК в дозе 2–4 г в сутки.

Медикаментозная терапия при ГТГ предполагает назначение статинов и фенофибрата. У больных ИБС и пациентов с высоким риском часто монотерапия статинами оказывается недостаточно эффективной. Поэтому пациентам высокого риска с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л к терапии статинами добавляют фенофибрат (Трайкор).

В заключение профессор И.В. Сергиенко привел несколько клинических примеров.

*Пациент 52 лет.* Диагноз: ИБС, постинфарктный кардиосклероз, атеросклероз коронарных артерий. Состояние после чрескожного коронарного вмешательства передней нисходящей артерии со стентированием (2015 г.). Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий, АГ второй степени, очень высокий риск. Уровни холестерина – 5,2 ммоль/л, холестерина ЛПНП – 4,1 ммоль/л, ТГ – 2,7 ммоль/л. Пациент получает

<sup>31</sup> Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 17. P. 1575–1585.

<sup>32</sup> ACCORD Study Group, Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C. et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 17. P. 1563–1574.

<sup>33</sup> Elam M.B., Ginsberg H.N., Lovato L.C. et al. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes // JAMA Cardiol. 2017. Vol. 2. № 4. P. 370–380.

<sup>34</sup> Keech A., Simes R.J., Barter P. et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9500. P. 1849–1861.

<sup>35</sup> Smith S.C., Allen J., Blair S.N. et al. 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. Vol. 113. № 19. P. 2363–2372.



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

зофеноприл, бисопролол, аспирин, розувастатин. Адекватная тактика ведения такого пациента предусматривает увеличение дозы розувастатина (с 10 мг до 20 мг вечером) и добавление фенофибрата Трайкор в дозе 145 мг/сут (вечером).

*Пациент 68 лет.* Диагноз: ИБС, стенокардия, атеросклероз коронарных артерий, атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий, гипертоническая болезнь второй степени, высокий риск. Нарушения ритма сердца, постоянная форма мерцательной аритмии. Уровни холестерина – 4,4 ммоль/л, холестерина ЛПНП – 2,9 ммоль/л, ЛПВП – 0,7 ммоль/л, ТГ – 2,2 ммоль/л. Пациент получает эналаприл, бисопролол, ривароксабан, розувастатин. В данном случае

препарат Трайкор не назначают, а дозу розувастатина увеличивают до 20 мг.

*Пациент 64 лет.* Диагноз: СД 2-го типа, субкомпенсация, атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей. Гипертоническая болезнь второй степени, высокий риск, диабетическая полинейропатия, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность стадии III. Уровни холестерина – 3,4 ммоль/л, глюкозы – 7,1 ммоль/л, креатинина – 168 мкмоль/л, ТГ – 2,4 ммоль/л. Получает валсартан, глимепирид, комбинацию метформина и ситаглиптина, аторвастатин, аспирин. Целесообразно добавление фенофибрата Трайкор (145 мг утром) и эмпаглифлозина.

*Пациент 38 лет.* Диагноз: дислипидемия, состояние после перенесенного панкреатита. Уровни холестерина – 26 ммоль/л, холестерина ЛПНП, ТГ – 23 ммоль/л. ЛПВП не определяется. Пациент получал терапию розувастатином (20 мг/сут). От генетического исследования отказался. Назначены розувастатин 40 мг/сут, Трайкор (145 мг вечером), Омакор (1 г утром и 1 г вечером). В перспективе предусмотрено проведение плазмафереза.

Согласно международным и российским рекомендациям, фенофибраты назначаются в первой или второй линии терапии для коррекции липидных нарушений у больных метаболическим синдромом и СД 2-го типа, ГТГ, сердечно-сосудистых заболеваний.

### Заключение

Одной из главных задач современной кардиологии является снижение сердечно-сосудистого риска и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Наряду с рекомендациями по изменению образа жизни пациентам с наличием факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений показано комбинированное медикаментозное лечение, в том числе препаратами разнонаправленного действия. По данным многочисленных исследований, лекарственные препараты омега-3 ПНЖК могут применяться как в профилактических целях у здоровых лиц, так и у больных с метаболическим синдромом, ГТГ, АГ, СД, после перенесенного инфаркта миокарда для снижения сердечно-сосудистого риска и смерти. Препарат Омакор («Эбботт Лэбораториз ГмБХ», Германия) – гиполипидемическое средство, в состав которого входят омега-3 кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) этило-

вые эфиры 90. Омакор снижает концентрацию ТГ вследствие уменьшения ЛПОНП, активно влияет на гемостаз. Доказано, что применение высокоочищенных этиловых эфиров омега-3 ПНЖК способно улучшать прогноз пациентов с сердечной недостаточностью. Омакор показан к применению в составе комбинированной терапии пациентам с ГТГ, в целях вторичной профилактики инфаркта миокарда.

В исследованиях последних лет убедительно доказана клиническая польза фенофибратов у разных категорий больных. Фенофибраты – гиполипидемические средства с преимущественным действием на ТГ и повышением уровня холестерина ЛПВП. Действующее вещество препарата Трайкор («Эбботт Лэбораториз») – фенофибрат является производным фиброевой кислоты. На фоне применения препарата снижается уровень общего холестерина и ТГ, а также повышается уровень холестерина

ЛПВП, если он был ниже нормы. Трайкор эффективен у пациентов с гиперхолестеринемией, как сопровождающейся, так и не сопровождающейся ГТГ. Фенофибрат снижает уровни маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, оказывает урикозурическое и антиагрегантное действие. Назначение препарата в комплексной терапии больным СД 2-го типа способствует замедлению прогрессирования проявлений диабетической нефропатии, невропатии, пролиферативной ретинопатии.

Физиотенз («Майлан Лэбораториз САС», Франция) – антигипертензивное средство, в состав которого входит моксонидин. Моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. На фоне применения моксонидина снижаются системное сосудистое сопротивление и АД. Результаты исследований подтверждают, что Физиотенз улучшает индекс чувствительности к инсулину у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью АГ. ☺

кардиология и ангиология