

## Гиполипидемическая терапия у лиц сахарным диабетом.

### Что? Кому? Когда?

*Леонид Юльевич Моргунов, д.м.н., зав. эндокринологическим отделением  
ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева»*

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) — основная причина инвалидизации и смертности пациентов с сахарным диабетом (СД). Вероятность их развития существенно возрастает при метаболическом синдроме (МС), предиабете и СД 2-го типа, главным образом из-за сочетания нескольких факторов риска (ФР), таких как дислипидемия, гипертония, гипергликемия, ожирение и системное воспаление. Недавний систематический обзор 57 статей, включавших данные о 4 млн больных СД, показал общую распространенность АССЗ — 32,2%.

Наиболее убедительным объяснением высокой распространенности АССЗ как при МС, так и при СД 2-го типа является дислипидемия. Для нее характерны гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеинов (ЛП) высокой плотности (ХС ЛПВП), нормальный или слегка повышенный — холестерина ЛП низкой плотности (ХС ЛПНП), высокий — аполипопротеина В (апо-В) и накопление мелких плотных субфракций ЛПНП. Постпрандиальная дислипидемия, обусловленная энтероцитарной продукцией хиломикронов и их остатков, а также нарушением клиренса, не менее часто встречается при МС и СД 2-го типа.

Дислипидемия способствует задержке атерогенных ЛП протеогликанами в интиме артерий, после чего они подвергаются окислительной и ферментативной модификации, генерируя токсичные продукты, способствующие атерогенезу. ЛПНП легче удерживаются сосудистыми протеогликанами, содержат меньше холестерина на частицу, чем более крупные ЛПНП, и более восприимчивы к оксидативному стрессу (ОС), который играет важную роль в атерогенезе. Кроме того, при хронических воспалительных состояниях, таких как МС и диабет, ЛПВП способны трансформироваться в сывороточный амилоид А, присутствие которого ведет к связыванию ЛПВП с сосудистыми протеогликанами. После связывания они теряют свои противовоспалительные и антиатерогенные свойства, включая способность обратного транспорта холестерина. В интиме артерий ЛПВП могут подвергаться тем же модификациям и генерировать те же токсичные продукты, что и ЛПНП и ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности). ЛП, богатые триглицеридами (ТГ), также атерогенны. Кроме того, аполипопротеин С-III тоже способен вносить свой вклад в атерогенез, индуцируя адгезивные молекулы и стимулируя воспаление, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

Наиболее убедительные доказательства того, что дислипидемия играет причинную роль в патогенезе АССЗ при СД 2-го типа, предоставлены клиническими исследованиями, в которых гиполипидемические препараты, особенно статины, а также эзетимиб и пропротейн конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK-9), привели к благоприятным клиническим результатам у больных СД. Интересно, что эти препараты в первую очередь снижают уровень ЛПНП с минимальным или умеренным влиянием на ТГ, повышение уровня которых служит отличительной чертой диабетической дислипидемии. Ни один терапевтический подход не оказал более выраженного содействия профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при МС и СД 2-го типа, чем статины.

ОС, характеризующийся повышенной продукцией оксидантов в клетках, часто встречается при СД 2-го типа. Метаболические нарушения вызывают избыточную продукцию митохондриального супероксида в эндотелиальных клетках, что может активировать несколько путей, вовлеченных в патогенез осложнений при СД 2-го типа. Установленные факторы риска АССЗ, включая диабет, снижают выработку эндотелиального оксида азота, могут вызывать эндотелиальную дисфункцию и напрямую активировать NF-κB, который имеет несколько нисходящих мишеней, способных транспортировать макрофаги и Т-клетки к стенке артерии, тем самым усиливая воспаление и атеросклероз.

ОС может играть роль в атерогенезе путем окисления ЛП в стенке артерии. Окисленные ЛПНП активируют эндотелиальные клетки, вовлекая моноциты и Т-лимфоциты в интиму. Продукты перекисного окисления липидов в окисленных ЛПНП расщепляются до альдегидов, образующих аддукты с остатком лизина апо-В на ЛПНП, что приводит к снижению сродства к сосудистым протеогликанам и увеличению связывания с непротеогликановыми компонентами внеклеточного матрикса.

Однако наиболее вероятный механизм содействия атерогенезу окисленных ЛПНП заключается в поглощении скавенджер-рецептором А, CD36 и LOX-1 на макрофагах, что приводит к образованию нагруженных липидами пенистых клеток (особенность поражения артериол). Поглощение LOX-1 может привести к образованию пенистых клеток среди гладкомышечных клеток сосудов. По мере созревания поражений макрофаги секретируют факторы, которые вызывают миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а также дальнейшую секрецию молекул внеклеточного матрикса. Гибель пенистых клеток, опосредованная окисленными ЛПНП, приводит к образованию некротического ядра, что часто встречается при запущенных поражениях и особенно часто при диабете. Наконец, окисленные ЛПНП могут участвовать в тромбогенезе как провозвестники клинических сердечно-сосудистых событий (ССС).

Мелкие плотные ЛПНП, ассоциированные с гипертриглицеридемией и характерные для МС и СД 2-го типа, более подвержены окислению *in vitro* по сравнению с более крупными ЛПНП. Последние показали повышенную восприимчивость к окислению у пациентов с СД, а уровни окисленных ЛПНП в плазме были повышены при СД и снижались при лечении инсулином. Таким образом, СД может усиливать многие неблагоприятные эффекты окисленных ЛПНП на стенку артерии.

Воспаление давно известно как неотъемлемая часть атеросклеротического процесса. Недавнее клиническое исследование эффективности препарата канакинумаб Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) впервые показало, что ингибирование воспаления с помощью антител к интерлейкину-1 $\beta$  снижает ССС. Это еще раз напоминает нам о важности воспаления при атеросклерозе. Воспаление — отличительная черта висцерального ожирения, МС и СД 2-го типа, при которых повышен уровень воспалительных маркеров (С-реактивного белка и сывороточного амилоида А), что ассоциируется с риском ССЗ. Другое противовоспалительное средство, колхицин, также снижает частоту рецидивов ССЗ у недавно перенесших инфаркт миокарда.

Существуют и другие механизмы, посредством которых хронические воспалительные состояния, присутствующие при висцеральном ожирении, МС и СД 2-го типа, могут ускорять атеросклероз. Эти факторы, ассоциированные с СД (дислипидемия, гипергликемия, ОС и воспаление), способны оказывать неблагоприятное влияние на тромбообразование. Наконец, осложнения диабета связаны с еще большим ускорением развития ССЗ. Например, почечные осложнения и диабетическая ретинопатия ассоциируются с заметным увеличением риска ССЗ вследствие эндотелиальной дисфункции и дислипидемии.

### **Следуя рекомендациям**

Скрининг, оценка и лечение нарушений липидного обмена у пациентов с СД ведут к минимизации риска АССЗ. К наиболее полным руководствам, основанным на фактических данных, относятся рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейской ассоциации по изучению диабета (ESC/EASD), Европейского общества кардиологов/Европейского общества по атеросклерозу (ESC/EAS), Американской кардиологической ассоциации/Американской коллегии кардиологов (AHA/ACC). Все они рекомендуют пациентам вести здоровый образ жизни для первичной и вторичной профилактики АССЗ.

Хотя многие из этих рекомендаций не являются специфическими для больных СД, общая цель заключается в том, чтобы снижение риска АССЗ было одинаковым для пациентов с нарушениями обмена липидов/ЛП с диабетом или без него. Снижение уровня ЛПНП, ассоциированное с уменьшением употребления в пищу трансжиров (уровень А), насыщенных жиров и потерей килограммов при наличии избыточного веса или ожирения

(уровень А), а также снижение потребления ХС (уровень В) связаны с рядом диет, в первую очередь средиземноморской, рекомендуемой во всех трех руководствах.

Ограничение калорийности для снижения веса на 5–10 % приведет к умеренному уменьшению ЛПНП и ТГ, повышению ЛПВП и снизит артериальное давление (АД), уровни биомаркеров воспаления и гликемии у пациентов с СД 2-го типа, предиабетом и МС. К сожалению, несмотря на кардиометаболические преимущества снижения веса, все еще не доказано, что оно уменьшает риск АССЗ у пациентов с СД 2-го типа, а также смертность от них (или по любой другой причине). Физическая активность является частью здорового образа жизни, однако в руководящих принципах АНА/АСС и ESC/EAS нет конкретных рекомендаций для пациентов с СД в этом плане, тогда как изложенные ESC/EASD дают больше указаний для них.

Атерогенной дислипидемией принято называть нарушение соотношения липидов/липопротеинов, определяемое при уровне ТГ  $\geq 150$  мг/дл (1,7 ммоль/л), ЛПВП  $< 40$  мг/дл (1,0 ммоль/л) у мужчин и  $< 50$  мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин. Повышенная концентрация ЛПНП часто встречается при СД 2-го типа. Рекомендации АНА/АСС не касаются больных с атерогенной дислипидемией, тогда как ESC/ EAS и ESC/ESAD рекомендуют изменение образа жизни со снижением веса и ограничением быстро усваиваемых пищевых углеводов и алкоголя.

Препаратами первой линии при лечении нарушений липидного и липопротеинового обмена у пациентов с СД 2-го типа являются статины, воздействующие на уровень ЛПНП: эзетимиб, бемпедоевая кислота и моноклональные антитела к PCSK9 (эволокумаб и алирокумаб), а также малые интерферирующие РНК — siRNA (инклизиран). Они могут применяться по отдельности или в комбинации для снижения уровня атерогенных липопротеинов, содержащих апо-В.

Конкурентные ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-Ко-А-редуктаза) — статины — остаются краеугольным камнем лечения дислипидемии как у пациентов с СД 2-го типа, так и без него. Статины уменьшают риск АССЗ при диабете в среднем на 20 % на каждый 1 ммоль/л (39 мг/дл) снижения ЛПНП независимо от других характеристик. Данные метаанализа Cholesterol Treatment Trialists (испытаний в области борьбы с холестерином), а также работ CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study — «Совместное исследование сахарного диабета с применением аторвастатина») и HPS (Heart Protection Study — «Исследование по защите сердца») свидетельствуют в пользу статинов в качестве терапии первой линии для снижения ЛПНП и риска АССЗ.

Интенсивное лечение статинами, приводящее к снижению уровней ЛПНП, дает большую пользу, чем терапия в режимах низкой или умеренной интенсивности. Сравнение этих двух подходов в метаанализах продемонстрировало дополнительное снижение относительного риска ССС на 9 % при применении статинов в режиме высокой интенсивности. Существующие руководства рекомендуют титровать дозу статинов в этом режиме до максимально переносимой (например, аторвастатин — 40–80 мг в день, розувастатин — 20–40 мг в день). Статины, применяемые в режимах средней и высокой интенсивности, могут повышать риск развития СД, особенно у пациентов с МС, что компенсируется примерно в 10 раз большей пользой для основных сосудистых исходов.

Эзетимиб является высокоселективным ингибитором кишечной абсорбции ХС посредством взаимодействия со специфическим белком переноса Niemann-Pick C1-Like 1, что приводит к снижению концентрации ХС в печени и, следовательно, к улучшению регуляции рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов и снижению уровня ЛПНП в плазме. Основой его использования является комбинация со статинами, где эзетимиб снижает концентрацию ЛПНП в среднем еще на 20 %.

В подгруппе из 4933 пациентов с СД 2-го типа в исследовании IMPROVE-IT добавление эзетимиба к статину ассоциировалось с абсолютным снижением первичной конечной точки еще на 5,5 %, в то время как у участников без диабета этот показатель составил всего 0,7 %, что является важным обоснованием использования этой комбинации при СД. Более выраженный эффект эзетимиба у больных диабетом связан с влиянием на постпрандиальную гиперлипидемию, характеризующую липидный фенотип при СД.

Большинство пациентов с СД 2-го типа попадают в категории высокого и очень высокого риска ССЗ и, согласно рекомендациям, должны достичь очень низких уровней ЛПНП, что может быть затруднительно при монотерапии. Данные исследований DA VINCI и SANTORINI показывают, что из пациентов с высоким и очень высоким риском ССЗ, получающих гиполипидемическую терапию, только пятая часть достигает целей. В большой когорте итальянских больных СД лишь 10 % с высоким и 9 % с очень высоким ССР пришли к целевому уровню ЛПНП.

### **Альтернативные подходы**

Преодолеть досадную неспособность добиваться целевых показателей ЛПНП в реальной жизни помогут альтернативные подходы к снижению уровня липидов. Эффективные, простые в реализации и безопасные, они ассоциированы с приемлемой приверженностью. Поскольку пациентам с очень высоким риском часто требуется снижение ЛПНП более чем на 50 % для достижения целевых показателей при старте терапии, концепция предварительной комбинированной терапии (впервые предложенная Международной группой экспертов по липидам и в дальнейшем поддержанная консенсусом EAS) набирает обороты. Для реализации этих целей начальная терапия больных СД может включать два этапа.

**Первый шаг**, направленный на снижение уровня ЛПНП, предполагает использование комбинации статина и эзетимиба в качестве начальной терапии для снижения ЛПНП >50 %. Для минимизации числа принимаемых таблеток можно использовать фиксированные комбинации. Обобщенный анализ 27 клинических исследований при участии 21 тысячи пациентов, получавших терапию эзетимибом в сочетании со статином, продемонстрировал более выраженное снижение уровня ЛПНП, общего ХС, апо-В и ТГ, а также более частое достижение уровня ЛПНП <70 мг/дл (на 18,2 %) и <100 мг/дл (на 23,4 %),  $p < 0,0001$ . В под-группе больных СД в исследовании RACING комбинация средней дозы статинов и эзетимиба по сравнению с монотерапией статинами в режиме высокой интенсивности ассоциировалась с меньшим числом отказов от лечения вследствие непереносимости и большей долей пациентов с уровнем ЛПНП <70 мг/дл через 1, 2 и 3 года (81,0 %, 83,1 % и 79,9 % против 64,1 %, 70,2 % и 66,8 % соответственно, все  $p < 0,001$ ).

Более того, недавнее исследование при участии пациентов после чрескожного коронарного вмешательства показало, что комбинация статина в средней дозе и эзетимиба ассоциируется с более низкой частотой сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, реваскуляризации коронарной артерии, госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) или нефатального инсульта по сравнению с использованием высоких доз одних лишь статинов у пациентов с АССЗ. Если цель не будет достигнута с помощью начальной комбинированной терапии, в схему лечения можно добавить бемпедоевую кислоту, а у пациентов с крайне высоким ССР рассмотреть возможность терапии PCSK9.

**Второй шаг** связан с воздействием на остаточное повышение уровня ЛП, содержащих апо-В. Секвестранты желчных кислот (СЖК), холестирамин, колестипол и колесевелам, связываются с ЖК в кишечнике, образуя нерастворимый комплекс, и в конечном итоге снижают уровень ЛПНП на 15–18 %. СЖК улучшают гликемический контроль у больных СД 2-го типа, дополнительно снижая уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы в плазме натошак до 0,22 ммоль/л. Однако побочные эффекты со стороны ЖКТ, помимо умеренного снижения уровня ХС ЛПНП, ограничивают их применение.

Фармакологические подходы, основанные на ингибировании PCSK9, могут снизить уровень ЛПНП более чем на 50 % при использовании отдельно или в сочетании со статинами и/или эзетимибом. Доступные сегодня человеческие моноклональные антитела (МАТ), эволокумаб и алирокумаб, снижали частоту ССС у пациентов с высоким риском с установленным АССЗ в исследованиях FOURIER («Дальнейшее исследование сердечно-сосудистых исходов с ингибированием PCSK9 у пациентов с повышенным риском») и ODYSSEY OUTCOMES («Оценка сердечно-сосудистых исходов после острого

коронарного синдрома во время лечения алирокумабом»). Снижение первичной конечной точки было аналогичным у пациентов с СД, предиабетом или нормогликемией.

**Инклизиран** — малая интерферирующая РНК (siRNA), которая ингибирует синтез PCSK9. Действует избирательно, поскольку конъюгирована с триантенным N-ацетил- галактозамином (GalNAc), который обеспечивает высокоаффинное связывание с асиалогликопротеиновыми рецепторами гепатоцитов. Несколько исследований показали, что инклизиран хорошо переносится. Подкожные инъекции 300 мг каждые 6 месяцев снижали уровень ЛПНП примерно на 50 % в нескольких группах пациентов, в том числе с диабетом. Не наблюдалось никакого влияния на глюкометаболические параметры или распространенность впер- вые выявленного СД. Главное преимущество препарата заключается во введении дважды в год, что связано с лучшей приверженностью, хотя высокая стоимость может ограничивать его использование. Сейчас инклизиран проходит оценку в рамках ORION-4 (NCT03705234) — пятилетнего исследования сердечно-сосудистых исходов с участием примерно 15 тысяч пациентов с очень высоким риском, включая больных СД.

**Бемпедоевая кислота** является ингибитором фермента АТФ-цитратлиазы. В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании CLEAR Outcomes при участии 13 970 пациентов, 45 % из которых страдали диабетом и только 29 % принимали статины (в основном в режиме умеренной интенсивности), бемпедоевая кислота (180 мг в день) значительно снизила уровень ЛПНП (на 21,1 %) и смерти от сердечно- сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или коронарной реваскуляризации (на 13 %). Бемпедоевая кислота может использоваться у пациентов с диабетической дислипидемией в качестве дополнения или альтернативы статинам для достижения целевых уровней ЛПНП, особенно у больных с непереносимостью статинов.

Существует все больше доказательств того, что высокий уровень ТГ тесно ассоциирован с АССЗ, и их связь с атеротромботическими процессами, по-видимому, независима от ЛПНП. Более того, ТГ вносят вклад в остаточный риск АССЗ у пациентов, у которых эффективно снизился уровень ЛПНП. Было показано, что у больных СД и ИБС наблюдается легкое или умеренное повышение уровня ТГ и апо-В даже при крайне низких показателях ЛПНП. Поэтому представляется целесообразным рассмотреть комбинированную терапию, кото- рая воздействует как на ЛПНП, так и на ЛП, содержащие апо-В, богатые ТГ, чтобы снизить остаточный риск АССЗ.

**Фибраты**, представляющие собой агонисты альфа-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- $\alpha$ ), используются уже более пяти десятилетий. PPAR- $\alpha$  — это фактор транскрипции, управляемой свободными жирными кислотами, основной регулятор метаболизма липидов и ЛП в печени, отвечающий в том числе за повышенное окисление жирных кислот и снижение их синтеза, а также синтеза апо-С-III, ТГ и ЛПОНП, в то время как активность липопротеинлипазы (ЛПЛ) благодаря PPAR- $\alpha$  повышается.

В достатинтовую эпоху терапия гемфиброзилом приводила к снижению риска основных ССС у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых первичным нарушением липидного обмена был низкий уровень ХС ЛПВП, в исследовании VA-HIT. Постанализ нескольких исследова- ний показал, что лечение фибратами снижает ССС у пациентов с дислипидемией с ТГ >200 мг/дл (2,3 ммоль/л) и ХС ЛПВП

<34 мг/дл (0,9 ммоль/л). Однако первичные клинические конечные точки в более поздних исследованиях исходов при лечении фибратами, включая монотерапию фенофибратом и комбинацию статина и фенофибрата, а также высокоселективным модулятором рецепторов PPAR- $\alpha$  — пемафибратом, не смогли показать уменьшение числа событий АССЗ.

Тогда было инициировано исследование Prominent с пемафибратом, чтобы оценить потенциальную сердечно-сосудистую пользу добавления фибрата к статину у пациентов с СД 2-го типа и диабетической дислипидемией, у которых отмечались высокие уровни ТГ и низкие ЛПВП. Работа не показала клинической пользы от добавления пемафибрата к статину, несмотря на значительное снижение уровней ТГ и остаточного ХС. Уровни ЛПНП

и апо-В немного увеличились, что может частично объяснить наблюдаемое отсутствие эффективности препарата. Фибраты, как правило, не ассоциируются со значительным снижением уровней апо-В в плазме крови больных диабетом, однако фенофибрат как в качестве монотерапии, так и в сочетании с симвастатином оказывал благоприятное влияние на прогрессирование диабетической ретинопатии независимо от повышенных уровней ТГ (исследования FIELD и ACCORD EYE). Таким образом, фибраты могут быть использованы для профилактики ретинопатии, а также тяжелой гипертриглицеридемии и панкреатита у пациентов с умеренной или тяжелой гипертриглицеридемией (500–999 мг/дл).

**Основные омега-3 жирные кислоты рыбьего жира** — это эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты (ЭПК и ДГК). Они снижают ТГ и ЛПОНП при приеме в дозе 3–4 г в день; воздействие на другие ЛП незначительно. Тип омега-3 жирной кислоты и ее доза могут по-разному влиять на АССЗ. Лечение высоко-очищенным этилом икозапента (4 г в день) в исследовании Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl — Intervention Trial (REDUCE-IT, «Снижение сердечно-сосудистых осложнений с помощью этила икозапента — интервенционное исследование») привело к уменьшению на 25 % риска клинически значимой комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация и нестабильная стенокардия) в популяции, леченной статинами, с хорошо контролируемым исходным уровнем ЛПНП (73 мг/дл), в основном состоящей из больных диабетом (58%) с установленным ССЗ (71%).

Использование минерального масла в качестве плацебо в исследовании REDUCE-IT было связано с умеренным ростом показателей ЛПНП и СРБ, что вызвало некоторую критику реальных клинических преимуществ. Важно отметить, что снижение событий АССЗ в REDUCE-IT не зависело от исходного уровня и достигнутых концентраций ТГ. Это значит, что любые преимущества для сердечно-сосудистой системы скорее обусловлены сопутствующим влиянием на воспаление, агрегацию тромбоцитов и стабилизацию бляшек, чем влиянием на ТГ, возможно, из-за снижения уровня провоспалительных эйкозаноидов и увеличения выработки противовоспалительных медиаторов.

Более того, снижение основных коронарных событий на 19% ранее наблюдалось в исследовании JELIS в популяции японских пациентов с анамнезом ИБС, получавших 1,8 г/день ЭПК. Исследования результатов приема смешанных препаратов ЭПК/ДГК, включая работы с оценкой остаточного риска S<sub>T</sub>atin с EpaNova у участников с высоким ССР и гипертриглицеридемией (STRENGTH), исследование жирных кислот омега-3 у пожилых с инфарктом миокарда (OMEMI) и исследование витамина D и омега-3 (VITAL), впоследствии не показали никакой пользы для событий АССЗ, хотя в OMEMI использовалась низкая доза жирных кислот омега-3 (1 г в день). Отсутствие пользы в STRENGTH от комбинации омега-3 карбоновых кислот со статинами поднимает вопрос о том, различаются ли влияния ДГК и ЭПК на АССЗ. Результаты исследования REDUCE-IT были включены в последние руководства, в которых рекомендуется добавлять омега-3 в дозе 4 г в день к статинам у пациентов с высоким риском и уровнем ТГ от 135 до 499 мг/дл.

Другой подход к снижению уровня ТГ в плазме заключается в усилении их катаболизма. Активность внеклеточных липаз контролируется несколькими белками, включая аро-С–III и ангиопоэтин-подобный белок 3 (ANGPTL3). Генетические исследования у пациентов с мутациями, вызывающими потерю функции этих двух белков, показали профиль с низким уровнем плазматических ТГ, что создает основу для исследования стратегий, нацеленных на аро-С–III или на ANGPTL3. Более того, последние данные свидетельствуют о существовании катаболических процессов, способствующих клиренсу ТГ, которые контролируются аро-С–III и ANGPTL3. Эти наблюдения создают основу для тестирования подавления гена аро-С–III (воланесорсен и олезарсен) или ингибирования ANGPTL3 с помощью МАТ (эвинакумаб) в качестве терапевтических подходов к снижению уровня ТГ. Эвинакумаб, антитело к ANGPTL3, снижал уровень ТГ у здоровых добровольцев, гомозиготных семейных пациентов с гиперхолестеринемией, пациентов с ТГ >150, но ≤450 мг/дл, а также у страдающих тяжелой гипертриглицеридемией со

снижением уровня ТГ в плазме до >70 %. Вупанорсен, антисмысловый олигонуклеотид (ASO), модифицированный GalNAc, который нацелен на ANGPTL3, при введении еженедельно в течение 6 недель снижал уровень атерогенных ЛП у добровольцев с повышенным уровнем ТГ. Сейчас он проходит дальнейшие клинические испытания.

Эти новые подходы, нацеленные на ANGPTL3, могут стать эффективным способом снижения нагрузки атерогенных ЛП, содержащих апо-В, как в ЛПНП, так и в богатых ТГ ЛПОНП и иных субфракциях.

Масштабные клинические исследования, в которых тестировалось применение ингибиторов белка-переносчика эфиров ХС, в целом не смогли снизить частоту ССС. Исследования анацетрапиба в сочетании со статином показали снижение уровня апо-В в плазме, ЛПОНП и ЛПНП, умеренное снижение уровня ТГ в плазме и частоты АССЗ. Совсем недавно аналогичные результаты были получены в отношении обицетрапиба, самого мощного доступного ингибитора белка-переносчика эфиров ХС на сегодня. Необходимы дальнейшие клинические испытания для оценки безопасности и влияния этих препаратов на АССЗ, особенно у пациентов с СД 2-го типа.