

## Триглицерид-снижающая терапия при гипертриглицеридемии. Обзор литературы

А. В. Шомин<sup>1</sup>, Е. К. Серезина<sup>1,2</sup>, А. Г. Обрезан<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,

Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

<sup>2</sup> Группа компаний «Мой медицинский центр»,

Российская Федерация, 191186, Санкт-Петербург, ул. Малая Конюшенная, 8

**Для цитирования:** Шомин А. В., Серезина Е. К., Обрезан А. Г. Триглицерид-снижающая терапия при гипертриглицеридемии. Обзор литературы // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2024. Т. 19. Вып. 2. С. 118–127. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.202>

Гипертриглицеридемия — полиэтиологическое нарушение обмена липидов, характеризующееся повышенным резидуальным риском атеросклероз-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии. В данном обзоре литературы представлены современные взгляды касательно аспектов медикаментозной терапии дислипидемии, которые позволяют более комплексно подойти к стратегиям лечения этого заболевания. В основе проведенного анализа литературы лежат современные источники, материалы которых были опубликованы с 2010 по 2024 г. на русском и английском языках в международных научных онлайн-библиотеках. Рассмотрены основные группы препаратов для лечения обсуждаемой патологии: ниацин, фибраты, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Проведенный анализ результатов исследований указывает на то, что назначение лекарственных препаратов, призванных снизить уровень триглицеридов, — перспективное направление в передовой липидологии. Наиболее многообещающими лекарственными средствами на данный момент следует считать омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, препараты фибровой кислоты, эвинакумаб. Также в статье освещены особенности назначения фармакологической коррекции высокого уровня триглицеридов и перспективные терапевтические направления.

**Ключевые слова:** гипертриглицеридемия, дислипидемия, триглицериды, липидология, статины, фибраты, ниацин, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

### Введение

Связь между триглицеридами (ТГ) и сердечно-сосудистым риском (ССР) довольно четко установлена на основании результатов эпидемиологических исследований [1], полногеномного анализа ассоциаций [2] и исследований с использованием менделеевской рандомизации [3]. Примечательно, что Американская ассоциация сердца провозгласила ТГ важным биологическим маркером риска атеросклероз-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии [1]. В то же время рандомизированные контролируемые клинические исследования стратегий лечения гипертриглицеридемии (ГТГ), которые первостепенно снижают уровень ТГ в сыворотке крови, не показали последовательного снижения частоты развития сердечно-сосудистых событий [4]. Ряд авторов высказал предположение о том, что

ТГ сами по себе могут и не быть атерогенными частицами, а скорее являются маркером повышенной концентрации атерогенных субстанций — частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) [5].

В настоящее время существует три основных терапевтических класса фармакологических препаратов, которые преимущественно снижают именно уровень ТГ в крови или ЛОНП: фибраты, ниацин и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) морского происхождения, такие как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) [6].

Большинство исследований, направленных на оценку эффективности фибратов, ниацина и ПНЖК, кроме двух, не продемонстрировали статистически значимого снижения частоты возникновения основных сердечно-сосудистых событий (ОССС) [7]. Однако генетические исследования показывают, что более низкие уровни ТГ, когда они сопровождаются более низкими уровнями аполипопротеина В, связаны с меньшим ССР. Примечательно, что при расчете ТГ в миллиграммах на децилитр связь их элевации с ОССС оказалась менее сильной, чем связь холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) с ОССС [5].

Таким образом, предыдущие клинические исследования лекарственных препаратов, которые первостепенно снижают уровень ТГ, возможно, не имели достаточной статистической выборки в отношении степени снижения уровня ТГ или холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности (не-ЛВП), чтобы показать статистически значимое преимущество. Важно отметить, что было высказано предположение о снижении риска сосудистых событий за счет нелипидных механизмов некоторых групп перечисленных выше препаратов, особенно омега-3 ПНЖК [8].

По данным литературы, в рандомизированных контролируемых исследованиях снижение уровня ТГ было ассоциировано с меньшим риском серьезных сердечно-сосудистых событий, в том числе и после корректировки на снижение уровня холестерина ЛНП, но эта взаимосвязь ослабляется при исключении исследования REDUCE-IT. К тому же польза ПНЖК морского происхождения, особенно высоких доз ЭПК, по-видимому, потенцирует их гиполипидемический эффект [4].

По результатам других исследований было продемонстрировано, что триглицерид-снижающая терапия связана с уменьшением возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности, но не с инсультом и смертностью от основных заболеваний в популяции [9].

## Материалы и методы

В основе данного обзора литературы лежат современные литературные источники, тексты которых были опубликованы с 2010 по 2024 г. на русском и английском языках в научных онлайн-библиотеках: Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com>), Oxford Medicine Online (<https://academic.oup.com>), Springer (<https://link.springer.com>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), eLibrary (<https://www.elibrary.ru/defaultx.asp>). Отбор публикаций проводился при помощи систематического поиска по следующим ключевым словам: «гипертриглицеридемия» (hypertriglyceridemia), «лечение гипертриглицеридемии» (treatment of hypertriglyceridemia), «омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты» (omega-3 polyun-

saturated fatty acids), «триглицерид-снижающая терапия» (triglyceride-lowering therapy), «фибраты» (fibrates). Критерии включения: доступность полного текста информационного ресурса и акцент повествования на триглицерид-снижающую терапию. Было отобрано и изучено 32 источника по данной проблематике, 75 % из них были опубликованы за последние 5 лет. Анализировались согласительные документы, мета-анализы, литературные обзоры, научные статьи.

## Триглицерид-снижающие препараты

Агенты, снижающие уровень холестерина ЛНП, такие как статины, эзетимиб и ингибиторы белка Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), понижают уровень ТГ на 5–15 %, тогда как специфические субстанции, уменьшающие показатель ТГ крови (фибраты, омега-3 ПНЖК и ниацин), сокращают концентрацию ТГ в сыворотке крови на 25–45 % [10]. Первым шагом перед назначением триглицерид-снижающей терапии является определение ССР и достижение соответствующего целевого уровня холестерина ЛНП. После оптимизации показателя холестерина ЛНП можно рассмотреть возможность добавления специального лекарственного препарата, снижающего уровень ТГ, для дальнейшего уменьшения риска атеросклероз-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии (АСАССП) [10].

В настоящее время существует недостаточно доказательств, демонстрирующих снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний или острого панкреатита при добавлении данных препаратов к статинам [11]. Однако анализ подгрупп пациентов с ГТГ и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП) показал пользу от добавления к данной терапии фибрата [12].

Если обратиться к Российским клиническим рекомендациям «Нарушения липидного обмена» от 2023 г., утвержденным Минздравом Российской Федерации и одобренным на заседании Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации<sup>1</sup>, у пациентов любой категории ССР целевой уровень ТГ составляет менее 1,7 ммоль/л (менее 150 мг/дл). Важным является тот факт, что фармакологическую триглицерид-снижающую терапию следует назначать при отсутствии эффекта от методов немедикаментозной коррекции ГТГ [13]. Статины рекомендуются в качестве препаратов первого ряда в лечении ГТГ, а при сохранении повышенного уровня ТГ в сыворотке крови более 2,3 ммоль/л следующий шаг — добавление фенофибрата к схеме терапии [14]. Также есть возможность назначения фенофибрата при элевации ТГ до уровня 1,7–2,3 ммоль/л. Еще одним способом коррекции данной дислипидемии при сывороточном уровне ТГ более 5,0 ммоль/л является эскалация гиполипидемической терапии за счет добавления препарата омега-3 ПНЖК два раза в сутки в дозировке до 2 г и фенофибрата [15].

По данным систематического анализа литературы, снижение уровня холестерина не-ЛВП, показателя атерогенных частиц ЛНП и ЛОНП, было тесно связано с более низким риском серьезных сердечно-сосудистых событий независимо от класса гиполипидемических препаратов. По данным литературных источников, снижение уровня ТГ на 1 ммоль/л связано с редукцией ССР примерно на 50 % [4, 5].

<sup>1</sup> Российские клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена, утвержденные Минздравом России (2023 г.) // Минздрав РФ. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1) (дата обращения: 20.02.2024).

В частности, снижение холестерина ЛНП на 40 мг/дл должно привести к уменьшению ССР приблизительно на 20 %, но аналогичное снижение на 40 мг/дл ТГ связано с редукцией ССР лишь примерно на 4–5 % [5].

### **Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты**

Представленные недавно результаты исследования REDUCE-IT возродили интерес к снижению уровня ТГ, особенно за счет применения омега-3 ПНЖК. В данном исследовании 2019 г. оценивалось влияние приема 4 гр ЭПК у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий со стойким повышением уровня ТГ, несмотря на терапию статинами. Было продемонстрировано резкое снижение числа случаев АСАССП в среднем за 4,9 года (отношение рисков — 0,75) [7]. Наблюдаемая клиническая польза от сокращения относительного риска на 25 % значительно превосходила уменьшение риска приблизительно на 9 %, ожидаемое при снижении уровня холестерина не-ЛВП на 0,41 ммоль/л. Сложно однозначно утверждать, связаны ли преимущества, наблюдаемые в этом исследовании, с более высокой дозой ЭПК (4 г в сутки), выбранной конкретной лекарственной формой или выбранной популяцией исследования.

Важно учитывать предполагаемые плеiotропные механизмы ЭПК, включающие противовоспалительные, антиаритмические и антиагрегантные эффекты [16].

Возможно, что величина клинической пользы, наблюдаемая в REDUCE-IT, может отражать комбинацию как более низких ТГ, так и более низкого уровня высокочувствительного С-реактивного белка в группе ЭПК по сравнению с группой сравнения, использовавшей минеральное масло.

В то же время в исследовании STRENGTH (исследование результатов для оценки снижения остаточного риска статинов при применении Ерапова у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и гипертриглицеридемией) тестировалась доза ЭПК 2000 мг плюс 2000 мг ДГК в сутки по сравнению с плацебо из кукурузного масла. Выяснилось, что среди пациентов с высоким ССР, получавших статины, добавление омега-3 ПНЖК по сравнению с кукурузным маслом к обычной фоновой терапии не привело к существенным различиям в совокупном исходе основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Эти результаты не подтверждают применимость данной лекарственной формы омега-3 ПНЖК для снижения основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов из группы высокого риска [17]. Данное исследование было прекращено до завершения, так как вероятность, что препарат продемонстрирует клиническую пользу у пациентов с дислипидемией, была слишком мала.

### **Фибраты и ниацин**

Большинство исследований сердечно-сосудистых исходов при применении препаратов, снижающих ТГ, таких как ниацин и фибраты, не продемонстрировали клинической пользы. Ни одно из этих исследований не стремилось рандомизировать пациентов с ГТГ, и ни одно из двух исследований, оценивающих эффективность сочетания ниацина со статинами, не продемонстрировало снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий. Исследователи, проводившие кли-

ническое испытание «Вмешательство при атеросклеротическом тромбозе при метаболическом синдроме с низким уровнем ЛВП/высоким уровнем ТГ: влияние на глобальные результаты здравоохранения» (AIM-HIGH), изучали эффект ниацина у пациентов с повышенными уровнями ТГ и низкими уровнями холестерина ЛВП, которые получали терапию статинами [18]. В группе ниацина средний уровень ТГ снизился со 164 мг/дл исходно до 120 мг/дл через три года наблюдения, в то время как средний показатель холестерина ЛВП увеличился с 35 до 42 мг/дл. Несмотря на улучшение липидного профиля плазмы при приеме ниацина, не было различий между группами лечения по комбинированной первичной сердечно-сосудистой конечной точке. Однако в подгруппе пациентов с уровнями ТГ  $\geq 200$  мг/дл и уровнями холестерина ЛВП менее 32 мг/дл риск сердечно-сосудистых событий снизился при приеме ниацина по сравнению с плацебо ( $p = 0,032$ ) [18].

Исследование HPS2-THRIVE, в котором изучали ниацин в сочетании с ларопипрантом при добавлении к симвастатину и/или к эзетимибу, также не продемонстрировало клинической пользы ниацина в отношении развития ОССС ( $p = 0,29$ ) [19]. Предварительный анализ HPS2-THRIVE в подгруппах у пациентов с низким уровнем холестерина ЛВП и уровнем ТГ более 151 мг/дл показал, что ниацин не связан со снижением частоты крупных сосудистых событий [20].

Исследования эффективности фибратов дали неоднозначные результаты. Клиническое испытание «Действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете» (ACCORD), в котором фенофибрат добавлялся к симвастатину у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, показало, что, хотя в группе препарата фибровой кислоты наблюдалось среднее снижение уровня ТГ на 42 мг/дл, не было соответствующего улучшения исходов в соответствии с первичной комбинированной сердечно-сосудистой конечной точкой ( $p = 0,32$ ) [20]. Однако наблюдалась положительная тенденция у пациентов, получавших фенофибрат, у которых уровни ТГ были в верхнем тертиле ( $\geq 204$  мг/дл) и уровни холестерина ЛВП в нижнем тертиле ( $\leq 34$  мг/дл) ( $p = 0,057$ ) [20].

В исследовании «Вмешательство фенофибратом и снижение событий при диабете» (FIELD) пациентов с сахарным диабетом 2-го типа рандомизировали на две группы: первая группа получала фенофибрат, а вторая — плацебо. Через четыре месяца наблюдалось снижение уровня ТГ на 29%, повышение уровня холестерина ЛВП на 5% и снижение уровня холестерина ЛНП на 12%. Первичная сердечно-сосудистая конечная точка (первый случай нефатального острого инфаркта миокарда или смерть от ишемической болезни сердца) значимо не различалась между группами:  $p = 0,16$ . На общие результаты исследования FIELD, вероятно, повлиял тот факт, что большее число пациентов в группе плацебо (17%) получали неисследуемый гиполипидемический препарат (в основном статины) на любом этапе исследования, чем в группе фенофибрата (8%). Наблюдалось значительное снижение общего числа ОССС ( $p = 0,035$ ), что было обусловлено уменьшением частоты нефатальных острых инфарктов миокарда и случаев коронарной реваскуляризации [21].

Если обратиться к корейскому популяционному когортному исследованию, сфокусированному на влиянии добавления фенофибрата к терапии статинами на смертность от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции пациентов с повышенным уровнем ТГ, то его результаты демонстрируют,

что в среднем за четыре года наблюдения частота смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин на 1000 человеко-лет была ниже у пациентов, получавших комбинированную терапию (фенофибрат + статин), чем у пациентов, принимающих только статины [22].

По данным ретроспективного отчета об эффективности и безопасности применения фибратов при ГТГ в течение примерно пяти лет было выявлено значительное снижение уровня ТГ на 88,2 % и уровня холестерина не-ЛВП на 73,2 % [23].

## Перспективы в лечении гипертриглицеридемии

Как известно, ангиопоэтин-подобный белок 3-го типа (ANGPTL3) ингибирует активность липопротеинлипазы, увеличивая уровень ТГ и других липидов. Эвинакумаб, ингибитор ANGPTL3, эффективно снижает уровень ТГ у здоровых добровольцев и у лиц с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией [24].

Другой возможной точкой фармакологического воздействия может являться аполипопротеин С-III, который отрицательно влияет на липолиз за счет блокирующего воздействия на липопротеинлипазу. Препарат Воланесорсен представляет собой антисмысловый олигонуклеотид, вводимый подкожно, который нарушает трансляцию матричной рибонуклеиновой кислоты аполипопротеина С-III.

Рассмотрим рандомизированное контролируемое исследование APPROACH длительностью 52 недели с участием 66 пациентов с наследственной гиперхиломикронемией [25]. На фоне терапии Воланесорсеном уровень ТГ снизился на 77 % по сравнению с 18 % в группе, принимавшей плацебо. К основным нежелательным реакциям от применения препарата относятся реакции в месте инъекции и тромбоцитопения, потенциально связанная с составом препарата. В результате тромбоцитопении Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединенных Штатов Америки не одобрило Воланесорсен для применения при наследственной гиперхиломикронемии, в то время как Европейское агентство по лекарственным средствам рекомендовало условное разрешение данного лекарственного препарата на продажу [25].

Алипоген типарвовек представляет собой генную терапию дефицита липопротеинлипазы, доступную в Европе до 2017 г. (спонсор отказался продлевать лицензию для продажи препарата). В ходе испытаний было показано, что на фоне терапии данным медикаментом уровни ТГ нормализовались через 12 недель, однако затем уровни вернулись к исходному показателю через шесть месяцев терапии [26].

Препарат «Прадигагат» является пероральным ингибитором диацилглицерол О-ацилтрансферазы, которая регулирует всасывание жиров и синтез ТГ в кишечнике. Стоит отметить, что побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта оказались серьезной проблемой при использовании этой лекарственной субстанции [26].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов и общества по атеросклерозу 2019 г. было сообщено о положительном влиянии берберина — алкалоида, содержащегося в барбарисе, — на статистически достоверное снижение уровня ТГ [27].

Перспективным представляется препарат пемафибрат — первое лекарственное средство группы селективных модуляторов альфа-рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (selective peroxisome proliferator-activated

receptors-alpha modulator — SPPARM $\alpha$ ), разработанное на основе новой концепции. Было показано, что оно обладает высокой селективностью в отношении альфа-рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors-alpha — PPAR $\alpha$ ), и имеет явные отличия от обычных фибратов. В отношении пемафибрата не зарегистрировано каких-либо лекарственных взаимодействий со статинами, и его одновременное применение с любыми ингибиторами гидроксигидрокси-метилглутарил-КоА-редуктазы безопасно. Пемафибрат характеризуется лучшим балансом риска и пользы, в сравнении с другими существующими фибратами и считается более безопасным лекарственным средством для пациентов с ограниченным ответом на доступные препараты фиброевой кислоты, включая пациентов, принимающих статины, и пациентов с нарушенной функцией почек или стеатозом печени [28]. Клинические испытания в Японии установили превосходство пемафибрата по снижению уровня ТГ в сыворотке крови и повышению уровня холестерина ЛВП, а также по безопасности в сравнении с другими фибратами [29]. Однако масштабное исследование пемафибрата PROMINENT, в котором участвовали пациенты с дислипидемией и сахарным диабетом 2-го типа не продемонстрировало значимого влияния на риски развития ОССС [30, 31].

## Заключение

Таким образом, в настоящее время активно продолжается изучение триглицерид-снижающей терапии, ее эффективности в отношении уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений в условиях клинической практики. В данной статье продемонстрированы результаты литературного обзора современных международных информационных источников, касающихся аспектов медикаментозной терапии гипертриглицеридемии, которые позволяют более комплексно подойти к стратегиям лечения данного нарушения липидного обмена. Анализ результатов многих исследований показывает, что применение лекарственных препаратов, направленных на снижение уровня ТГ, — значимое направление развития липидологии. Наиболее перспективными лекарственными средствами на данный момент являются омега-3 ПНЖК, препараты фиброевой кислоты, эвинакумаб. Фенофибрат и омега-3 жирные кислоты следует применять в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Последующие исследования в данной области кардиологии с целью оптимизации лечения гипертриглицеридемии представляют большой интерес.

## Литература/References

1. Miller M., Stone N. J., Ballantyne C., Bittner V., Criqui M. H., Ginsberg H. N., Goldberg A. C., Howard W. J., Jacobson M. S., Kris-Etherton P. M., Lennie T. A., Levi M., Mazzone T., Pennathur S. American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, vol. 123, pp. 2292–2333. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182160726>

2. Willer C.J., Schmidt E.M., Sengupta S., Peloso G.M., Gustafsson S., Kanoni S., Ganna A., Chen J., Buchkovich M.L., Mora S. Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet*, 2013, vol. 45, pp. 1274–1283. <https://doi.org/10.1038/ng.2797>
3. Varbo A., Benn M., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*, 2013, vol. 128, pp. 1298–1309. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003008>
4. Marston N.A., Giugliano R.P., Im K., Silverman M.G., O'Donoghue M.L., Wiviott S.D., Ference B.A., Sabatine M.S. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes. A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation*, 2019, vol. 140, pp. 1308–1317. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998>
5. Ference B.A., Kastelein J.J.P., Ray K.K., Ginsberg H.N., Chapman M.J., Packard C.J., Laufs U., Oliver-Williams C., Wood A.M., Butterworth A.S., Di Angelantonio E., Danesh J., Nicholls S.J., Bhatt D.L., Sabatine M.S., Catapano A.L. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA*, 2019, vol. 321, pp. 364–373. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20045>
6. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M., Christen W., Bassuk S.S., Mora S., Gibson H., Albert C.M., Gordon D., Copeland T., D'Agostino D., Friedenberg G., Ridge C., Bubes V., Giovannucci E.L., Willett W.C., Buring J.E. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 380, pp. 23–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811403>
7. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B., Doyle R.T., Juliano R.A., Jiao L., Granowitz C., Tardif J.-C., Ballantyne Ch.M. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 380, pp. 11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
8. Acharya P., Talahalli R.R. Aging and hyperglycemia intensify dyslipidemia-induced oxidative stress and inflammation in rats: assessment of restorative potentials of ALA and EPA + DHA. *Inflammation*, 2019, vol. 42, pp. 946–952. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0949-6>
9. Xiu Hong Yang, Qian Ming Tu, Li Li, Yong Ping Guo, Nian Song Wang, Hui Min Jin. Triglyceride-lowering therapy for the prevention of cardiovascular events, stroke, and mortality in patients with diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, 2023, vol. 0021-9150, pp. 117187. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117187>
10. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Böck M., Benetos A., Biffi A., Boavida J.-M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H., Desormais I., Di Angelantonio E., Franco O.H., Halvorsen S., Hobbs F.D.R., Hollander M., Jankowska E.A., Michal M., Sacco S., Sattar N., Tokgozoglu L., Tonstad S., Tsioufis K.P., van Dis I., van Gelder I.C., Wanner Ch., Williams B. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J*, 2021, vol. 42, no. 34, pp. 3227–3337. <https://www.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
11. Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C., Crouse J.R. 3<sup>rd</sup>, Leiter L.A., Linz P., Friedewald W.T., Buse J.B., Gerstein H.C., Probstfield J., Grimm R.H., Ismail-Beigi F., Bigger J.T., Goff D.C. Jr., Cushman W.C., Simons-Morton D.G., Byington R.P. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 2010, vol. 362, pp. 1563–1574.
12. Jun M., Foote C., Jicheng L., Neal B., Patel A., Nicholls S.J., Grobbee D.E., Cass A., Chalmers J., Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010, vol. 375, pp. 1875–1884.
13. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.-R., Tokgozoglu L., Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J*, 2020, vol. 41, no. 1, pp. 111–188. <https://www.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
14. Kukharchuk V. V., Ezhov M. V., Sergienko I. V., Arabidze G. G., Balakhonova T. V., Gurevich V. S., Zelveyan P. A., Murataliev T. M., Myrzakhmetova G. Sh., Sudzhaeva O. A., Shek A. B., Azizov V. A., Gornyakova N. B., Kachkovsky M. A., Malyshev P. P., Pokrovsky S. N., Sokolov A. A., Sumarokov A. B., Obrezan A. G., Shaposhnik I. I., Antsiferov M. B., Ansheles A. A., Aronov D. M., Akhmedzhanov N.M., Barbarash O. L., Boytsov S. A., Bubnova M. G., Voevoda M. I., Galstyan G. R., Galyavich A. S.,



- Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Eregin S. Ya., Karpov R. S., Karpov Yu. A., Koziolova N. A., Kononov G. A., Konstantinov V. O., Kosmacheva E. D., Nedogoda S. V., Oleinikov V. E., Ragino Yu. I., Skibitsky V. V., Smolenskaya O. G., Khalimov Yu. Sh., Chazova I. E., Filippov A. E., Shestakova M. V., Yakushin S. S. Clinical recommendations of the Eurasian Association of Cardiologists (EAC) *Evraziiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2020, no. 2, pp. 6–29. (In Russian)
15. Oscarsson J., Onnerhag K., Riserus U., Sundén M., Johansson L., Jansson P. A., Moris L., Nilsson P. M., Eriksson J. W., Lind L. Effects of free omega-3 carboxylic acids and fenofibrate on liver fat content in patients with hypertriglyceridemia and non-alcoholic fatty liver disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J. Clin. Lipidol.*, 2018, vol. 12, no. 6, pp. 1390–1403.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.08.003>
  16. Preston Mason R. New insights into mechanisms of action for omega-3 fatty acids in atherothrombotic cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2019, vol. 21, pp. 2. <https://doi.org/10.1007/s11883-019-0762-1>
  17. Nicholls S. J., Lincoff A. M., Garcia M., Bash D., Ballantyne Ch. M., Barter Ph. J., Davidson M. H., Kastelein J. J. P., Koenig W., McGuire D. K., Mozaffarian D., Ridker P. M., Ray K. K., Katona B. G., Himmelmann A., Loss L. E., Rensfeldt M., Lundström T., Agrawal R., Menon V., Wolski K., Nissen S. E. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 22, pp. 2268–2280. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>
  18. Boden W. E., Probstfield J. L., Anderson T., Chaitman B. R., Desvignes-Nickens P., Koprowicz K., McBride R., Teo K., Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 365, pp. 2255–2267.
  19. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, pp. 203–212.
  20. Toth P. P., Shah P. K., Lepor N. E. Targeting hypertriglyceridemia to mitigate cardiovascular risk: A review. *American Journal of Preventive Cardiology*, 2020, vol. 3, no. 2666–6677, pp. 100086. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100086>
  21. Abera T., Peterson E. D., Pagidipati N. J., Mulder H., Wojdyla D. M., Philip S., Granowitz C., Navar A. M. The association between triglycerides and incident cardiovascular disease: What is “optimal”? *J. Clin. Lipidol.*, 2020, vol. 14, no. 4, pp. 438–447.e3.
  22. Kim K. S., Hong S., Han K., Park C. Y. Fenofibrate add-on to statin treatment is associated with low all-cause death and cardiovascular disease in the general population with high triglyceride levels. *Metabolism*, 2022, vol. 137, pp. 155327. <https://www.doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155327>
  23. Kayıkçıoğlu M., Shahbazova S., İbrahimov F., Can L. H. Cumulative non-HDL-cholesterol burden in patients with hypertriglyceridemia receiving long-term fibrate therapy: Real life data from a lipid clinic cohort. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.*, 2020, vol. 48, no. 4, pp. 359–367. <https://www.doi.org/10.5543/tkda.2019.25169>
  24. Ahmad Z., Banerjee P., Hamon S., Chan K. C., Bouzelmat A., Sasiela W. J., Pordy R., Mellis S., Dansky H., Gipe D. A., Dunbar R. L. Inhibition of Angiopoietin-Like Protein 3 With a Monoclonal Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia. *Circulation*, 2019, vol. 140, pp. 470–486. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039107>
  25. Witztum J. L., Gaudet D., Freedman S. D., Alexander V. J., Digenio A., Williams K. R., Yang Q., Hughes S. G., Geary R. S., Arca M., Stroes E. S. G., Bergeron J., Soran H., Civeira F., Hemphill L., Tsimikas S., Blom D. J., O’Dea L., Bruckert E. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 381, pp. 531–542.
  26. Laufs U., Parhofer K. G., Ginsberg H. N., Hegele R. A. Clinical review on triglycerides. *Eur. Heart J.*, 2020, vol. 41, pp. 99–109.
  27. Guo Y. Y., Li H. X., Zhang Y., He W. H. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: progress on disease mechanisms and treatment modalities. *Discov. Med.*, 2019, vol. 27, no. 147, pp. 101–109.
  28. Yamashita S., Masuda D., Matsuzawa Y. Pemafibrate, a New Selective PPARα Modulator: Drug Concept and Its Clinical Applications for Dyslipidemia and Metabolic Diseases. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2020, vol. 22, no. 5. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-0823-5>
  29. Ogawa S. I., Tsunenari Y., Kawai H., Yamazaki H. Pharmacokinetics and metabolism of pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor-α modulator, in rats and monkeys. *Biopharm. Drug Dispos.*, 2019, vol. 40, no. 1, pp. 12–17.

30. Pirillo A., Catapano A.L. How to Handle Elevated Triglycerides: Life after PROMINENT. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2023, vol. 25, no. 12, pp. 921–929. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01175-2>
31. Das Pradhan A., Glynn R.J., Fruchart J.C., MacFadyen J.G., Zaharris E.S., Everett B.M., Campbell S.E., Oshima R., Amarencu P., Blom D.J., Brinton E.A., Eckel R.H., Elam M.B., Felicio J.S., Ginsberg H.N., Goudev A., Ishibashi S., Joseph J., Kodama T., Koenig W., Leiter L.A., Lorenzatti A.J., Mankovsky B., Marx N., Nordestgaard B.G., Páll D., Ray K.K., Santos R.D., Soran H., Susekov A., Tendera M., Yokote K., Paynter N.P., Buring J.E., Libby P., Ridker P.M. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.*, 2022, vol. 387, no. 21, pp. 1923–1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>

Статья поступила в редакцию 11 марта 2024 г.;  
рекомендована к печати 13 мая 2024 г.

#### Контактная информация:

Шомин Александр Владимирович — аспирант; [survivorstar9@mail.ru](mailto:survivorstar9@mail.ru)  
Сережина Елена Константиновна — канд. мед. наук; [zlotnikova.elena.konst@gmail.com](mailto:zlotnikova.elena.konst@gmail.com)  
Обрезан Андрей Григорьевич — д-р мед. наук, проф.; [obrezan1@yandex.ru](mailto:obrezan1@yandex.ru)

### Triglyceride-lowering therapy for hypertriglyceridemia. Literature review

A. V. Shomin<sup>1</sup>, E. K. Serezhina<sup>1,2</sup>, A. G. Obrezan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State University,  
7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

<sup>2</sup> Group of Companies “My Medical Center”,  
8, ul. Malaya Konyushennaya, St. Petersburg, 191186, Russian Federation

**For citation:** Shomin A. V., Serezhina E. K., Obrezan A. G. Triglyceride-lowering therapy for hypertriglyceridemia. Literature review. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2024, vol. 19, issue 2, pp. 118–127. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.202> (In Russian)

Hypertriglyceridemia is a polyetiological lipid metabolism disorder, which is characterized by an increased residual risk of atherosclerosis-associated cardiovascular system pathology. This literature review presents current data on aspects of drug therapy for this dyslipidemia, which allows for a more comprehensive approach to the treatment strategies. This analysis is based on modern sources, the materials of which were published from 2010 to 2024 in Russian and English in international scientific online libraries. The article discusses the main drugs groups to consider the phenomenon under consideration: niacin, fibrates, omega-3 polyunsaturated fatty acids. The analysis of research results indicates that the prescription of drugs aimed at reducing triglyceride levels is a promising direction in advanced lipidology. The most promising drugs at the moment are omega-3 polyunsaturated fatty acids, fibric acid agents, and evinacumab. The pharmacological correction features of high triglyceride levels and promising therapeutic directions are highlighted.

**Keywords:** hypertriglyceridemia, dyslipidemia, triglycerides, lipidology, statins, fibrates, niacin, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Received: March 11, 2024  
Accepted: May 13, 2024

#### Authors' information:

Alexandr V. Shomin — Postgraduate Student; [survivorstar9@mail.ru](mailto:survivorstar9@mail.ru)  
Elena K. Serezhina — PhD in Medicine; [zlotnikova.elena.konst@gmail.com](mailto:zlotnikova.elena.konst@gmail.com)  
Andrey G. Obrezan — Dr. Sci. in Medicine, Professor; [obrezan1@yandex.ru](mailto:obrezan1@yandex.ru)