

Стабильная ишемическая болезнь сердца: фокус на бляшку и гипертриглицеридемию

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0002

© А.В. Панов, В.Ю. Козулин, Ю.А. Кудаев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Абстракт

В обзоре представлены новые данные о патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС). Фундаментальные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют об отсутствии прямой связи между степенью стеноза коронарных артерий и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Все больше внимания в настоящее время уделяется общей распространенности атеросклеротического поражения коронарного русла – так называемому *plaque burden*, а также морфологическим характеристикам самих атеросклеротических бляшек. Концепция развития и прогрессирования ИБС смещается от гипотезы степени стеноза и ишемии в сторону системности атеросклеротического заболевания и гипотезы бляшки. Современные технологии визуализации коронарных артерий позволяют выделять анатомические и биофизические характеристики так называемых бляшек высокого риска. Исходя из представленных данных, актуализируется стратегия лечения ИБС, основанная на системном васкулопротективном подходе с обязательным включением в комплексную терапию базисных гиполипидемических и антиишемических средств. Однако, несмотря на достижение целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), общего холестерина, достижение нормотензии и нормализацию гликемического профиля, у больного сохраняется риск развития сердечно-сосудистых осложнений – так называемый резидуальный риск. Среди компонентов резидуального риска выделяют воспалительный, тромботический связанный с повышенными уровнями ХС ЛНП, липопротеина (а) и триглицеридов. Подробно рассматривается влияние повышенного уровня триглицеридов на механизмы развития атеросклероза, в том числе бляшек высокого риска, а также современные подходы к лечению. Особое значение при стабильной ИБС в условиях гипертриглицеридемии придается применению омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3-ПНЖК). Представлены результаты исследований с омега-3-ПНЖК, свидетельствующие о многообразии благоприятных эффектов препаратов при ИБС, включая стабилизацию атеросклеротической бляшки.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, триглицериды, бляшка высокого риска, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Для цитирования: Панов Алексей Владимирович – ORCID 0000-0003-3356-3873; Козулин Викентий Юрьевич – ORCID 000-0002-5457-2683; Кудаев Юрий Анатольевич – ORCID 0000-0002-2111-0765. Стабильная ишемическая болезнь сердца: фокус на бляшку и гипертриглицеридемию. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):18–26. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0002.

Stable coronary artery disease: focus on the plaque and hypertriglyceridemia

A.V. Panov, V.Yu. Kozulin, Yu.A. Kudaev

"Almazov National Medical Research Center", St. Petersburg, Russia

Abstract

This work deals with new data concerning the pathogenesis of coronary heart disease. Fundamental works and clinical studies report no direct relationships between the severity of coronary artery lesions and the risk of adverse cardiovascular events. Currently more attention is focused on the total extension of atherosclerotic process within coronary arteries as well as morphological features of the plaques. The modern concept of coronary artery disease is constantly moving from the theory of ischemia and lesion severity as key prognostic determinants to morphological and biological changes occurring inside the atherosclerotic plaque which are responsible of the plaque destabilisation and occurrence of acute events. Up to date visualisation modalities capable to distinguish stable and unstable plaques based on their morphological features and to exactly describe high risk plaque. According to the modern total cardiovascular risk concept the patient suffering cardiovascular disease should be treated to achieve target levels of total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, blood pressure, glycaemic profile and other risk factors. But achievement of this target levels doesn't eliminate the risk completely, residual risk is comprised of prothrombotic factors, systemic inflammation process, lipoprotein (a) and triglycerides levels. The purpose of this work is to analyse relationships between elevated triglycerides levels and atherogenesis including the formation of high risk plaques as well as to overview current pharmacological treatment modalities using omega-3 free fatty acids drugs.

Keywords: coronary artery disease, triglycerides, high risk plaque, omega-3 free fatty acids

For citation: Panov Alexey Vladimirovich – ORCID 0000-0003-3356-38733; Kozulin Vikenty Yurievich – ORCID 000-0002-5457-2683; Kudaev Yuri Anatolyevich – ORCID 0000-0002-2111-0765. Stable coronary artery disease: focus on the plaque and hypertriglyceridemia. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;4(53):18–26. DOI: 110.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0002.

Поступила /Received: 03.08.2023

Рецензия получена /Review received: 13.10.2023

Принята в печать /Accepted: 18.10.2023

Классические представления о патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) исходят из представлений о том, что индуцируемая ишемия миокарда и стенокардия развиваются вследствие тяжелой обструкции просвета коронарных артерий. Данные представления предполагают, что исключительно обструктивные поражения ответственны за развитие осложнений ИБС (так называемая «гипотеза ишемии» или «гипотеза стеноза») [1]. Соответственно, стратификация риска больных ИБС в настоящее время направлена преимущественно на выявление пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, ответственными за формирование большой площади преходящей ишемии миокарда, поскольку они с наибольшей вероятностью получают пользу от коронарной реваскуляризации для уменьшения ишемии и, таким образом, предотвращения осложнений ИБС [2].

Тем не менее недавние работы с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) и оптической когерентной томографии (ОКТ) продемонстрировали, что большинство тяжелых обструктивных поражений коронарных артерий, даже вызывающие распространенную ишемию миокарда, часто остаются в стабильном состоянии на протяжении многих лет наблюдения и не являются причиной развития острых форм ИБС [3]. С другой стороны, поражения коронарных артерий, которые впоследствии приводят к развитию инфаркта миокарда (ИМ), в большинстве случаев исходно не характеризуются критическим сужением просвета, то есть являются гемодинамически незначимыми [4]. Результаты клинических исследований с использованием коронарной реваскуляризации и интенсивной медикаментозной терапии (COURAGE, BARI-2D [5, 6]) продемонстрировали эквивалентную кумулятивную частоту событий при

консервативной и инвазивной стратегии лечения стабильной ИБС. Ограничением этих исследований является низкая частота использования стентов с лекарственным покрытием, отсутствие объективизации степени сужения и тяжести исходной ишемии миокарда, а также разделение на группы лечения только после проведения коронарографии.

Исследование ISCHEMIA [7] было организовано и проведено с целью избежать ограничений предыдущих крупномасштабных работ, посвященных месту реваскуляризации в лечении стабильной ИБС. Как и в большинстве других исследований, частота первичной конечной точки (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности или остановки сердца) прогрессивно возрастала по мере увеличения тяжести и распространенности атеросклеротического поражения коронарного русла по данным ангиографии. В среднем частота сердечно-сосудистых событий (ССС) составила 8,2% для больных с одно-артериальным поражением коронарных артерий, 11,9% – для двух- и 23,9% – для трех-артериального поражения за 3,2 года наблюдения. Вместе с тем неблагоприятные исходы не были связаны со степенью и тяжестью ишемии миокарда [7]. Более того, реваскуляризация ограничивающих кровотоков сужений не снижала частоту неблагоприятных событий по сравнению с консервативным лечением. Недавнее исследование COMBINE OCT-FFR [8] у 550 пациентов с сахарным диабетом (СД) и ИБС, в котором проводилась оценка состояния бляшки с помощью ОКТ и выполнялась чрескожное коронарное вмешательство в случае подтверждения функциональной значимости стеноза по данным фракционного резерва кровотока (ФРК), убедительно продемонстрировало, что бляшки с тонкой фиброзной крышкой (thin cap fibroatheroma – TCFA), обозначенные как бляшки высокого риска, в большей степени определяют прогноз пациентов по сравнению с критерием гемодинамической значимости. Больные, у которых были обнаружены бляшки высокого риска – с тонкой крышкой – имели в 5 раз более высокую частоту осложнений ИБС в течение 18-месячного наблюдения, несмотря на отсутствие ишемии и функционально значимых анатомических стенозов по данным ФРК.

Совокупность полученных экспериментальных данных и результатов клинических испытаний подтверждает, что локальные сужения коронарных артерий, традиционно являющиеся мишенью для реваскуляризации, не обязательно ассоциированы с риском осложнений ИБС. Более значимыми с точки зрения прогноза заболевания являются морфологические и биологические изменения в структуре бляшки, которые являются предикторами ее дестабилизации. Таким образом, с позиций современных представлений о кардиоваскулярном риске у больного со стабильной ИБС на первый план выходит не степень стенозирования просвета

коронарной артерии атеросклеротической бляшкой (гипотеза стеноза) и технические возможности устранения данного сужения, а качественные изменения морфологии поражения коронарного русла, для которых характерен высокий риск дестабилизации и развития осложнений ИБС (гипотеза бляшки).

Первые попытки идентифицировать бляшки, способные спровоцировать развитие острых форм ИБС (уязвимые бляшки, бляшки высокого риска), были основаны только на определении их морфологических характеристик – наличие большого липидного ядра с некрозом и активным воспалением, тонкая фиброзная крышка, микрокальцификация, позитивное ремоделирование артерии, ангиогенез с гемorragиями внутри бляшки [9]. В последние годы активно изучаются биомеханические составляющие формирования бляшки высокого риска, которые могут нарушать гомеостатические атеропротекторные свойства нормального эндотелия и стимулировать прогрессирование бляшки. Наружное перпендикулярное и осевое давление на бляшку, зависящие от ее контура, может способствовать механическому повреждению бляшки. Сила трения крови, протекающей через эндотелий, окружающий бляшку (напряжение сдвига эндотелия) является мощным провоспалительным, проатерогенным и протромботическим стимулом, нарушает сосудорасширяющие и другие атеропротективные функции эндотелия [9, 10].

Таким образом, фундаментальные и клинические исследования последних лет, направленные на снижение риска коронарных событий, фокусируют внимание не только на локальные стенозированные участки коронарных артерий, но также и на суммарный объем атеросклеротического поражения коронарного русла – так называемый показатель *atherosclerotic plaque burden* (может быть обозначен как «бремя атеросклероза»). Согласно современным представлениям чем выше суммарный объем атеросклеротического поражения коронарного русла (то есть бремя атеросклероза), тем выше риск развития осложнений ИБС. Подобный взгляд на коронарный атеросклероз подразумевает активное применение нефармакологической и фармакологической коррекции и повышение приверженности к системным васкулопротективным стратегиям. К ним относятся все компоненты здорового образа жизни, базисные препараты для лечения ИБС, артериальной гипертензии, СД и дислипидемий. В настоящее время устойчиво сформировалась концепция остаточного или резидуального риска, то есть сохранение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), несмотря на применение стандартно рекомендованных методов профилактики и лечения. Выделяют остаточный холестеринорис, включая риск, ассоциированный с липопротеидом (а), воспалительный, тромботический риски. Отсюда новые стратегии лечения – внедрение инновационных гиполипидемических препаратов, комбинирован-

ная антитромботическая терапия с включением ривароксабана в «сосудистой» дозе, реальные перспективы применения противовоспалительных препаратов. В связи с высокой распространенностью и значимостью участия в формировании уязвимых бляшек особый интерес представляет остаточный риск, связанный с повышенным уровнем триглицеридов (ТГ).

Значение гипертриглицеридемии в развитии атеросклероза и формировании бляшек высокого риска

Достижения в области генетики человека, а также большое количество результатов эпидемиологических, доклинических и клинических исследований убедительно подтверждают наличие причинно-следственной связи между ТГ, липопротеидами, богатыми ТГ, – ЛПБТГ (к ним относятся хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности – ЛОНП, липопротеиды промежуточной плотности – ЛПП) и так называемыми ремнантами (остатками) ЛПБТГ с повышенным риском заболеваний, связанных с атеросклерозом. В одной из последних работ – Копенгагенском общем популяционном исследовании с включением 106 937 пациентов и сроком наблюдения до 15 лет повышенный уровень ремнантов ЛПБТГ был ассоциирован с четырехкратным увеличением риска ИМ (скорректированное ОР 4,2; 95% ДИ: 2,9–6,1), двукратным увеличением риска ишемического инсульта (ОР 1,8; 95% ДИ: 1,4–2,5) и пятикратным увеличением риска развития заболеваний периферических артерий (ОР 4,8; 95% ДИ: 3,1–7,5) [11]. Повышенные уровни ТГ и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности синергично увеличивают риск ССО у пациентов с уже достигнутым целевым уровнем ХС ЛНП [12, 13].

Основная роль ЛПБТГ заключается в транспортировке ТГ в жировую ткань для хранения, а в скелетную и сердечную мышцу – для производства энергии. Метаболизм аполипопротеид (апо) В-содержащих ЛП является неотъемлемой частью этих функций. Во время всасывания жира из пищи энтероцитами в тонкой кишке генерируются хиломикроны, которые перемещаются по лимфатическим путям и попадают в кровоток. Образование первичной частицы, содержащей апоВ48 (укороченная форма апоВ100, вырабатываемая исключительно в кишечнике), опосредуется микросомальным белком-переносчиком ТГ с использованием ТГ, синтезируемых из абсорбированных жирных кислот. Аналогичным образом в печени с использованием различных источников для синтеза ТГ вырабатывается крупный ЛОНП, богатый ТГ и содержащий апоВ100. Хиломикроны и ЛОНП конкурируют за один и тот же липолитический механизм. Фермент липопротеинлипаза (ЛПЛ) прикрепляется к люминальной поверхности капиллярного эндотелия в скелетных мышцах и жировой

ткани, гидролизует ТГ, высвобождая жирные кислоты в подлежащее тканевое ложе. Аполипопротеид СII является активатором (необходимым кофактором) ЛПЛ, тогда как аполипопротеид СIII является ингибитором фермента и захвата остатков частиц [14].

При повышенных уровнях ТГ в плазме наблюдается повышенная секреция больших ТГ-обогащенных ЛОНП и хиломикронов из печени и тонкого кишечника, что в сочетании с субоптимальным действием ЛПЛ при ожирении, инсулинорезистентности и/или СД приводит к избыточному образованию и накоплению ремнантов хиломикронов, ЛПП и ЛОНП. Эти остаточные частицы могут содержать в четыре раза больше холестерина на частицу, чем ЛНП [15]. Из-за своего размера (<70 нм) эти ремнанты ЛПБТГ могут проникать в стенку артерии путем трансцитоза через эндотелиальный слой. При повышенных уровнях в плазме скорость притока превышает скорость выхода, что приводит к накоплению частиц в субэндотелиальном пространстве. Эти ЛП-частицы могут прикрепляться к внеклеточному матриксу, деградация этих частиц высвобождает биоактивные липиды, которые вызывают эндотелиальную дисфункцию и воспаление [16]. Для выведения депонированных остатков ЛП из кровотока рекрутируются моноциты-макрофаги, поглощение ЛП, обогащенных холестерином, приводит к образованию пенистых клеток и появлению ранних атеросклеротических поражений. При повторяющихся циклах проникновения липопротеидов и миграции макрофагов образуется жировая полоса. Дальнейшие клеточные изменения включают миграцию гладкомышечных клеток в область поражения с окончательным формированием атеросклеротической бляшки. Поскольку ЛНП является конечным продуктом ЛОНП, изменения в метаболизме ЛОНП влияют на структуру и функцию ЛНП. ТГ плазмы изменяют размер и состав ЛНП; более высокие уровни ТГ приводят к образованию небольших плотных ЛНП, которые могут быть обогащены биоактивными воспалительными субстанциями [17]. Наконец, гипертриглицеридемия приводит к значительным нарушениям метаболизма ЛВП и, как прямое следствие, к субнормальным уровням холестерина ЛВП. Это приводит к ослаблению васкулопротекторных функций ЛВП, включая обратный транспорт холестерина, ингибирование окисления и противовоспалительную активность [17, 18].

Подходы к лечению гипертриглицеридемии. Место омега-3-полиненасыщенных жирных кислот

Пациентам любой категории риска рекомендован целевой уровень ТГ 1,7 ммоль/л. Первые шаги для лечения гипертриглицеридемии – изменение диеты и снижение массы тела. Диетические цели включают отказ от продуктов с высоким

содержанием рафинированных углеводов, увеличение потребления морепродуктов, особенно жирной рыбы, продуктов, богатых клетчаткой (фрукты, овощи и цельнозерновые), отказ от чрезмерного употребления алкоголя и замена животных жиров (мяса и молочных продуктов) моно- и полиненасыщенными жирами (в основном из растительных масел и орехов).

В настоящее время можно выделить три основных подхода медикаментозной регуляции метаболизма липопротеидов, богатых ТГ, и их ремнантов:

1. Стимуляция липолиза – фибраты, таргетные ингибиторы АроСIII и ангиопоэтинподобного белка 3 – ANGPTL3 (активаторы ЛПЛ)
2. Снижение обогащения ремнантов эфирами холестерина – ингибиторы белка, переносящего эфиры холестерина – CETP (эвацетрапиб, анацетрапиб)
3. Ингибирование продукции липопротеинов – ингибиторы секреции апоВ100- и апоВ48-липопротеинов (мипомерсен, ломитапид), омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК).

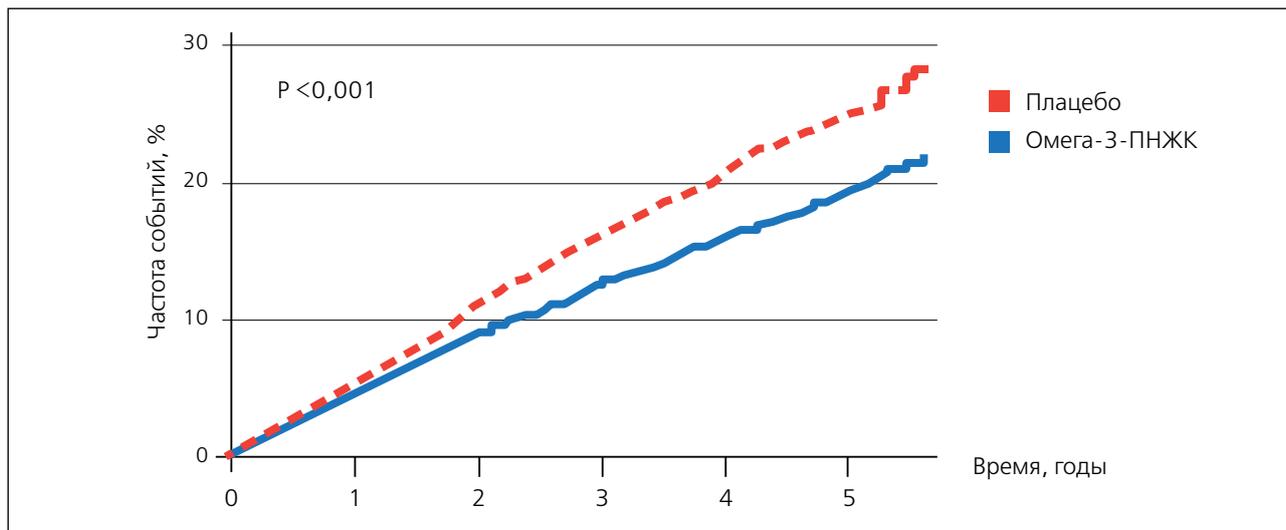
В Российской Федерации (РФ) доступны фенофибрат и омега-3-ПНЖК. В общем случае базисными препаратами для первичной и вторичной профилактики атеросклероза и его осложнений являются статины. Согласно утвержденным Министерством здравоохранения РФ рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) пациентам высокого и очень высокого риска, достигшим на терапии статином уровня ТГ 1,7–2,3 ммоль/л, рекомендовано добавить препарат омега-3-ПНЖК в дозе до 2 г два раза в день. Пациентам с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л на терапии статином рекомендовано добавить фенофибрат или препарат омега-3-ПНЖК в дозе до 2 г два раза в день. Пациентам с уровнем ТГ >5,0 ммоль/л рекомендовано назначить фенофибрат и препарат омега-3-ПНЖК в дозе до 2 г два раза в день [19].

Применение омега-3-ПНЖК при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) представляет особый интерес. Благоприятное влияние этой группы препаратов в первичной и вторичной профилактике в разных популяциях пациентов показано достаточно широко. В 2021 г. представлен метаанализ всех рандомизированных клинических исследований по применению омега-3-ПНЖК у больных с сердечно-сосудистой патологией и различным профилем риска (суммарно 40 рандомизированных исследований, включены 135 267 пациентов) [20]. Следует учитывать, что в данный метаанализ включены исследования пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией, а также с применением разных дозировок и лекарственных форм омега-3-ПНЖК. К тому же эффекты препаратов омега-3-ПНЖК могут различаться в зависимости от применяемой дозы и категории пациентов. По данным этого метаанализа, на фоне применения омега-3-ПНЖК

отмечено достоверное снижение частоты случаев ИМ, а также летальности от сердечно-сосудистых причин.

В исследовании REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial) выполнена оценка эффективности назначения омега-3-ПНЖК (в форме этилового эфира эйкозапентеновой кислоты – ЭПК) в дозе 4 г у больных очень высокого и высокого риска ССС, имеющих повышение уровня ТГ и находящихся на терапии статинами [21]. В работе приняли участие 8179 пациентов, в большинстве случаев препарат назначался в дополнение к основной терапии в рамках вторичной профилактики (71%), при этом доля больных, страдающих СД, составила 60%. На этапе включения в исследование уровень ХС ЛНП находился в рамках целевых значений (медиана – 1,94 ммоль/л), уровень ТГ умеренно повышен (медиана – 2,44 ммоль/л). Продолжительность наблюдения составила 4,9 года. Первичная конечная точка в исследовании – сумма случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии в течение периода наблюдения. Частота первичной конечной точки в группе омега-3-ПНЖК составила 17,2% против 22,0% в группе плацебо, что соответствует снижению риска ССС на 25%. Кривые накопления конечных точек представлены на рисунке 1.

Следует заметить, что полученные в исследовании результаты оказались сюрпризом для многих исследователей. В первую очередь, в данной работе продемонстрирован выраженный эффект приема ЭПК в отношении клинических конечных точек у больных очень высокого и высокого риска. Другой особенностью данной работы является отсутствие четкой связи между гиполипидемическим эффектом приема омега-3-ПНЖК в отношении уровня ТГ и снижением риска ССС. Так, снижение риска смерти, ИМ и инсульта продемонстрировано в подгруппах пациентов, у которых целевые значения ТГ не были достигнуты. Данные наблюдения позволяют сделать вывод, что само по себе снижение уровня ТГ не определяет уменьшение риска ССО, вероятно, большее значение могут иметь другие эффекты омега-3-ПНЖК, включая противовоспалительный. В подтверждение этому следует отметить, что в группе приема препарата отмечалось достоверное снижение уровня С-реактивного белка. В реализации позитивного действия омега-3-ПНЖК в отношении ССО рассматриваются и другие фармакодинамические особенности препаратов. Результаты исследования GISSI-HF [22] позволяют предположить антиаритмическое действие омега-3-ПНЖК, в том числе в случае желудочковых нарушений ритма на фоне электрической нестабильности поврежденной мембраны кардиомиоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В этом исследовании оценивали эффективность применения препарата

Рисунок 1. Кривые накопления конечных точек в исследовании REDUCE-IT

омега-3-ПНЖК омакора (1 г этиловых эфиров ЭПК и докозагексаеновой кислоты – ДГК) у пациентов с ХСН. По данным исследования назначение препарата сопровождалось снижением как общей смертности на 9% ($p=0,041$), так и комбинированной конечной точки (частота случаев смерти и госпитализаций по поводу ССС) на 8% ($p=0,009$). Кроме того, в группе лечения снижался риск госпитализации по причине развития желудочковых нарушений ритма на 28% ($p=0,013$), а по данным анализа в подгруппах исследования, применение препарата по сравнению с плацебо снижало риск срабатывания имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов ($p=0,0372$) [23]. В экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях установлен антитромботический эффект омега-3-ПНЖК [24], а также благоприятное действие на морфологические характеристики атеросклеротической бляшки.

Влияние омега-3-ПНЖК на состояние атеросклеротической бляшки

В настоящее время в арсенале клиницистов доступны инвазивные и неинвазивные визуализирующие исследования, которые способны выявить те морфологические и биологические характеристики атеросклеротической бляшки, которые ответственны за развитие ССО и определяют профиль сердечно-сосудистого риска пациента. Неинвазивная КТ-коронарная ангиография (КТ-КГ) способна дать информацию о степени стенозирования коронарных артерий, наличии и количестве атеросклеротических бляшек, а также об их составе. Исследование CONFIRM (coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an international multicenter registry) является одной из первых работ, в которой установлена ценность КТ-КГ как метода оценки риска пациента на основе качественного состава бляшек, их локализации

и степени стенозирования коронарных артерий [25]. В опубликованном метаанализе 13 исследований проанализирована взаимосвязь между характеристиками поражения коронарного русла по данным КТ-КГ и частотой ССС. Установлено, что кроме общей распространенности атеросклеротического поражения коронарных артерий для оценки прогноза имеет значение наличие бляшек с низким затуханием рентгеновского излучения (low attenuation plaque), а также точечные включения кальция в бляшке [26]. Атеросклеротические бляшки с указанными характеристиками достоверно ассоциировались с развитием ССО у больных со стабильной ИБС. В данном метаанализе наиболее сильным предиктором оказалось наличие некальцифицированных бляшек в коронарном русле. В одном из последних исследований по данной проблематике SCOT-HEART показано, что из 1769 включенных пациентов со стабильной ИБС наличие бляшек с низким затуханием рентгеновского излучения является достоверным независимым фактором риска фатального и нефатального ИМ. При помощи ВСУЗИ с виртуальной гистологией установлено, что бляшки с низким затуханием сигнала характеризуются крупным некротическим ядром и наличием в составе жировых волокон.

Препараты омега-3-ПНЖК обладают способностью снижать уровень ТГ плазмы крови, кроме того, в последние годы установлено их влияние на морфологические характеристики атеросклеротических бляшек. Показано, что прием омега-3-ПНЖК сопровождается увеличением толщины фиброзной покрышки бляшки, а также снижением активности воспалительных процессов в бляшке, то есть положительно влияет на ключевые маркеры нестабильности бляшки [27].

В исследовании CHERRY (Randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins) изучено влияние этилового эфира ЭПК на качественный состав и объем

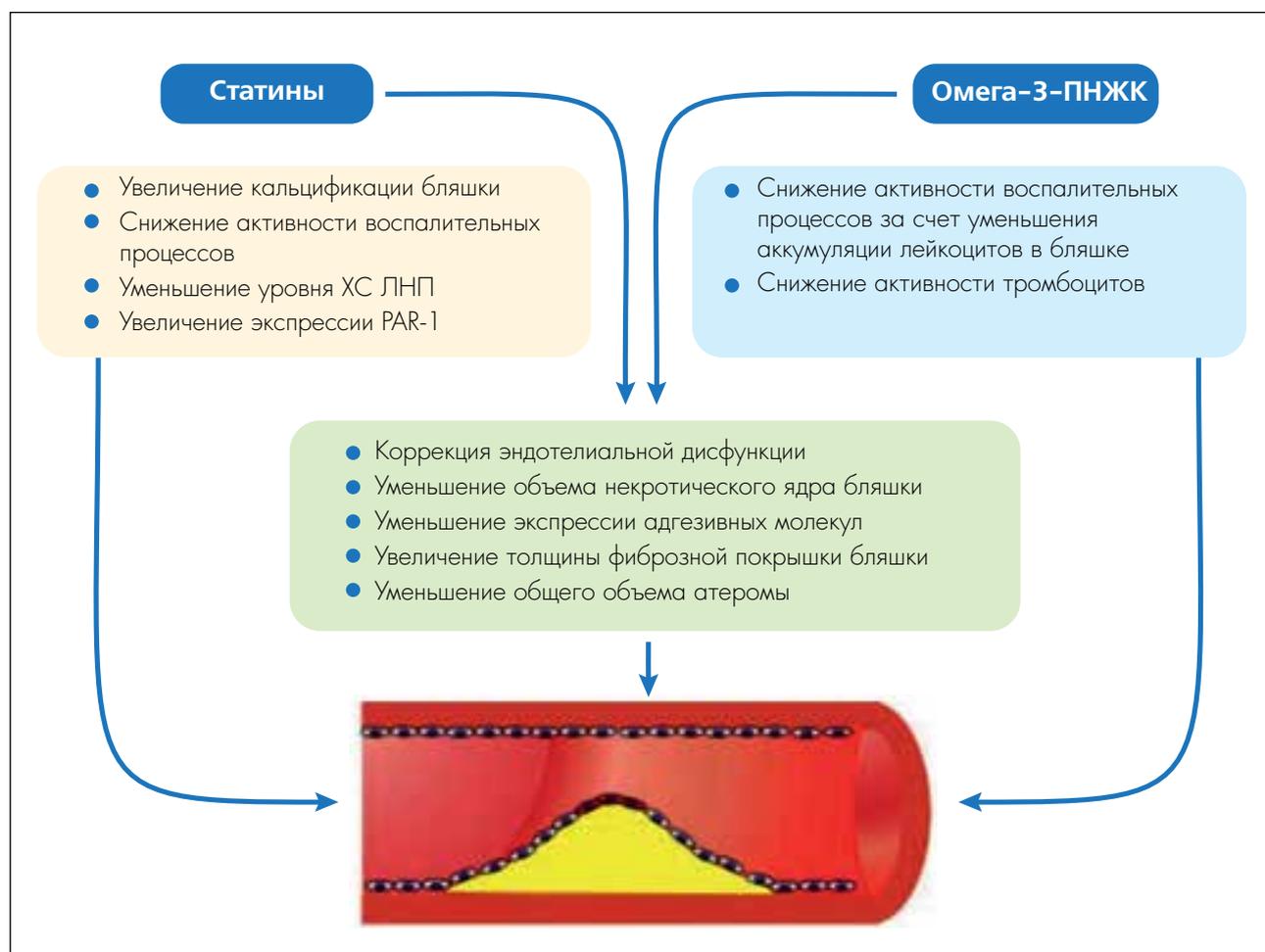
бляшек коронарных артерий при помощи ВСУЗИ. Все пациенты разделены на две группы: прием только питавастатина и прием питавастатина + ЭПК в дозе 1,8 г/сут. Период наблюдения составил 6–8 месяцев. По истечении периода наблюдения установлено достоверное снижение объема атеромы и содержания липидов в атероме в группе одновременного приема питавастатина и омега-3-ПНЖК по сравнению с приемом одного питавастатина. Отмечено быстрое накопление омега-3-ПНЖК в атеросклеротической бляшке, высокое содержание препарата в атероме сопровождается снижением уровня воспаления в тканях бляшки и увеличением ее стабильности [28].

В исследовании EVAPORATE (Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy) [29] проанализирован эффект добавления к терапии статинами ЭПК в дозе 4 г/сут у больных со стабильной ИБС и высоким уровнем ТГ. В качестве методики оценки использована КТ-КГ с определением объема и состава атеросклеротических бляшек, а первичной конечной точкой был определен объем бляшки с низким затуханием сигнала через 18 месяцев наблюдения. Комбинированная терапия статинами + ЭПК достоверно ассоциировалась со

снижением суммарного объема бляшек с низким затуханием рентгеновского излучения, то есть бляшек высокого риска. Кроме того, на фоне терапии омега-3-ПНЖК отмечено уменьшение общего количества атеросклеротических бляшек, общего числа некальцифицированных бляшек, а также жировых и фибрино-жировых отложений в составе бляшек. Интересным представляется факт, что уровень ТГ достоверно не различался между группами омега-3-ПНЖК и плацебо. Данное обстоятельство может свидетельствовать о значимости вышеупомянутых плейотропных эффектов омега-3-ПНЖК – анти-тромботического, противовоспалительного и анти-оксидантного. Результаты исследования EVAPORATE хорошо согласуются с данными, полученными в проекте REDUCE-IT. Эффекты взаимодействия препаратов омега-3-ПНЖК и статинов на состояние атеросклеротической бляшки при их совместном назначении представлены на рисунке 2.

Таким образом, согласно данным наиболее поздних клинических и экспериментальных исследований, добавление к терапии статинами препаратов омега-3-ПНЖК приводит к стабилизации атеросклеротических бляшек. Следует отметить, что положительные свойства препаратов омега-3-ПНЖК реализуются при совместном назначении со

Рисунок 2. Эффекты взаимодействия статинов и препаратов омега-3-ПНЖК при их совместном назначении



статины, что указывает на важную роль омега-3-ПНЖК в снижении резидуального риска у больных стабильной ИБС на фоне приема статинов с достигнутым целевым значением ХС ЛНП и сохраняющейся гипертриглицеридемией.

Место омега-3-ПНЖК в клинических рекомендациях

В настоящее время согласно Российским и международным клиническим рекомендациям использование омега-3-ПНЖК можно рассматривать у следующих пациентов кардиологического профиля:

- гипертриглицеридемия в составе комбинированной терапии (Европейские рекомендации по профилактике ССЗ 2021 г. [30] и рекомендации РКО по нарушениям липидного обмена 2023 г. [19]).

Следует учитывать, что показания к применению препаратов согласно инструкции могут отличаться от показаний в клинических рекомендациях. Так, у единственного зарегистрированного в РФ лекарственного средства омега-3-ПНЖК – омакора показаниями к применению по инструкции являются следующие [31]).

- гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредриксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гипополипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредриксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов

- вторичная профилактика после ИМ (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента.

Особое значение в реализации клинических эффектов омега-3-ПНЖК у пациентов с сосудистыми атеросклеротическими заболеваниями, в том

числе при стабильной ИБС, имеет потенциальное благоприятное действие препаратов на состояние обструктивных и необструктивных атеросклеротических бляшек.

Заключение

В целом за последние 4 десятилетия концепция ИБС эволюционирует от подхода, ориентированного на стеноз и ишемию, к системному взгляду на состояние, связи прогноза с механизмами дестабилизации бляшек высокого риска. Перспективы лечения ИБС – персонализированные фармакоинвазивные стратегии на основании выделения ведущих компонентов резидуального риска. Важной составляющей резидуального риска при заболеваниях, связанных с атеросклерозом, является гипертриглицеридемия.

Имеется ряд экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о целесообразности применения омега-3-ПНЖК для улучшения ближайшего и отдаленного прогноза при ИБС, особенно в условиях гипертриглицеридемии. Особое значение в реализации клинических эффектов омега-3-ПНЖК у пациентов с сосудистыми атеросклеротическими заболеваниями, в том числе при стабильной ИБС, имеет потенциальное благоприятное действие препаратов на состояние обструктивных и необструктивных атеросклеротических бляшек. Для реализации позитивного действия омега-3-ПНЖК важна применяемая доза и форма продукта (предпочтителен лекарственный препарат, имеющий доказательную базу).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosures

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation*. 2012;125(9):1147-1156. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047431.
2. Doenst T, Haverich A, Serruys P, Bonow RO, Kappetein P, Falk V, et al. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):964-976. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.053.
3. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The Risk Continuum of Atherosclerosis and its Implications for Defining CHD by Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2467-2478. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.069.
4. Pijls NH. Acute myocardial infarction and underlying stenosis severity. *Am J Cardiol*. 2009;(103):1204-1205. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.027.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;12(356):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa070829.
6. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-2515. doi: 10.1056/NEJMoa0805796.

7. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922.
8. Kedbi E, Berta B, Roleder T, Hermanides RS, Fabris E, Ijsselmuiden AJJ, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial. *Eur Heart J.* 2021;42(45):4671-4679. doi: 10.1093/eurheartj/ehab433.
9. Nerlekar N, Ha FJ, Cheshire C, Rashid H, Cameron JD, Wong DT, et al. Computed Tomographic Coronary Angiography-Derived Plaque Characteristics Predict Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(1):e006973. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006973.
10. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009;6(1):16-26. doi:10.1038/ncpcardio1397.
11. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2446-2453. doi:10.1093/eurheartj/ehv251.
12. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, Granowitz CB, Fazio S. Increased Cardiovascular Risk in Hypertriglyceridemic Patients With Statin-Controlled LDL Cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):3019-3027. doi:10.1210/jc.2018-00470.
13. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, Miller M, Boden WE. Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(3):330-343. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.061.
14. Borün J, Packard CJ, Taskinen MR. The Roles of ApoC-III on the Metabolism of Triglyceride-Rich Lipoproteins in Humans. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;28(11):474. doi: 10.3389/fendo.2020.00474.
15. Gervaise N, Garrigue MA, Lasfargues G, Lecomte P. Triglycerides, apoC3 and Lp B:C3 and cardiovascular risk in type II diabetes. *Diabetologia.* 2000;43:703-708. doi: 10.1007/s0012500 51366.
16. Packard CJ, Boren J, Taskinen M-R. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. *Front. Endocrinol.* 2020;11:252. doi: 10.3389/fendo.2020.00252.
17. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384(9943):626-635. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6.
18. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res.* 2016;118(4):547-563. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
19. Ezhov MV, Kukharчук VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansbeles AA, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. In Russian. (Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелев А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471).
20. Khan SU, Lone AN, Khan MS, Virani SS, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021; 8(38):100997. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100997.
21. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792.
22. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R et al. GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9645):1223-1230. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
23. Finzi AA, Latini R, Barlera S, Rossi MG, Ruggeri A, Mezzani A, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter-defibrillators: A substudy of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) trial. *Am Heart J.* 2011;161(2):338-343. doi: 10.1016/j.ahj.2010.10.032.
24. Dimitrow PP, Jawien M. Pleiotropic, cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Mini Rev Med Chem.* 2009;9(9):1030-1039. doi:10.2174/138955709788922638.
25. Cho I, Al'Aref SJ, Berger A, Y Hartaigh B, Gransar H, Valenti V, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study. *Eur Heart J.* 2018;39(11):934-941. doi: 10.1093/eurheartj/ehx774.
26. Nerlekar N, Ha FJ, Cheshire C, Rashid H, Cameron JD, Wong DT, et al. Computed Tomographic Coronary Angiography-Derived Plaque Characteristics Predict Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(1):e006973. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006973.
27. Nelson JR, Wani O, May HT, Budoff M. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. *Vascu Pharmacol.* 2017;91:1-9. doi: 10.1016/j.vph.2017.02.004.
28. Watanabe T, Ando K, Daidoji H, Otaki Y, Sugawara S, Matsui M, et al.; CHERRY study investigators. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *J Cardiol.* 2017;70(6):537-544. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.07.007.
29. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Mublestein JB, Le VT, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J.* 2020;41(40):3925-3932. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa652.
30. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
31. State Register of Medicines. Registration certificate of the drug Omacor. Av. at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9f089875-e660-4bbf-ae28-d03332634a18. In Russian. (Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение препарата Омакор. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9f089875-e660-4bbf-ae28-d03332634a18).