

Эффективность применения эфира икозапента у лиц с гипертриглицеридемией: результаты рандомизированного исследования REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial)

Источник: *Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812792. [Epub ahead of print]*

У лиц с повышенной концентрацией триглицеридов в крови, несмотря на прием статинов, риск развития осложнений, обусловленных ишемией, включая смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, при приеме эфира икозапента по 2 г 2 раза в день был статистически значимо меньше, чем при приеме плацебо.

АСБ	— атеросклеротические бляшки
ДГК	— докозагексаеновая кислота
ЖК	— жирные кислоты
ИМ	— инфаркт миокарда
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
НЯ	— нежелательные явления
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	— триглицериды
ХС	— холестерин
ЭИ	— эфир икозапента
ЭПК	— эйкозапентаеновая кислота

Предпосылки к проведению исследования

У лиц, имеющих факторы риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и принимающих лекарственные препараты с целью вторичной или первичной профилактики осложнений ССЗ, частота развития таких осложнений остается высокой [1–3]. Даже при соответствующем применении статинов сохраняется достаточно высокий остаточный риск [4]. Результаты эпидемиологических исследований и исследований с использованием менделевской рандомизации позволяли предполагать, что в таких случаях повышенная концентрация триглицеридов (ТГ) в крови может быть независимым маркером риска развития осложнений, обусловленных ишемией [5–9]. В ходе выполнения РКИ применение препаратов, снижающих концентрацию ТГ в крови, например никотиновой кислоты с замедленным высвобождением действующего вещества и фибратов, не приводило к снижению частоты развития осложнений ССЗ при назначении этих препаратов в дополнение к приемлемой лекарственной терапии, включая статины [10]. Результаты недавно выполненных исследований и мета-анализов исследований по оценке применения ω -3 жирных кислот (ЖК) свидетельствовали об отсутствии преимуществ их использования у лиц, принимающих статины [11–13].

В ходе выполнения исследования РКИ JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study), включавшего 18 645 жителей Японии с гиперхолестеринемией, которых распределяли в группу низкоинтенсивного режима приема статина в сочетании с 1,8 г эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) в день или группу изолированного приема статина (в отсутствие группы плацебо), было отмечено статистически значимое снижение риска развития тяжелых осложнений коронарной болезни сердца на 19% в группе сочетанного применения

статины и ЭПК по сравнению с группой изолированного приема статина [14].

Такие данные стали основанием для разработки исследования REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial). Эфир икозапента (ЭИ) представляет собой высокоочищенный и стабильный эфир ЭПК, применение которого приводит к снижению концентрации ТГ в крови и который используется в дополнение к изменению пищевых привычек у взрослых лиц с уровнем ТГ в крови 5,64 ммоль/л или более [15, 16]. Кроме того, применение ЭИ может оказывать противовоспалительное, антиоксидантное действие, а также влиять на стабилизацию атеросклеротических бляшек (АСБ) и мембран [17–20].

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что при использовании ЭИ по сравнению с плацебо будет снижаться риск развития осложнений ССЗ у лиц с повышенной концентрацией ТГ в крови, который был маркером остаточного риска таких осложнений, несмотря на прием статинов.

Структура исследования

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое было выполнено в 473 исследовательских центрах, расположенных в 11 странах; медиана продолжительности наблюдения 4,9 года.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 45 лет и старше с установленным диагнозом ССЗ или больных в возрасте 50 лет и старше с сахарным диабетом и наличием хотя бы одного дополнительного фактора риска развития осложнений ССЗ. Для включения в исследование концентрация ТГ должна была быть в диапазоне от 1,7 до 5,63 ммоль/л, концентрация холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в диапазоне от 1,06 до 2,59 ммоль/л и больные должны были принимать стабильную дозу статина в течение не менее 4 нед; ввиду индивидуальной вариабельности концентрации ТГ в первоначальном варианте протокола допускался уровень ТГ в крови на 10% меньше нижней допустимой для включения границы концентрации ТГ, что позволяло включать больных, у которых уровень ТГ в крови был не более 1,52 ммоль/л. В соответствии

с первыми поправками к протоколу, принятыми в мае 2013 г., приемлемая для включения концентрация ТГ была увеличена с 1,7 до 2,26 ммоль/л в отсутствие допущения вариабельности. В исследование не включали больных с тяжелой сердечной недостаточностью, активным тяжелым заболеванием печени и повышением уровня гликированного гемоглобина более 10%, а также при предполагаемом инвазивном вмешательстве или хирургической операции и наличии в анамнезе острого или хронического панкреатита или гиперчувствительности к рыбе, моллюскам либо ингредиентам ЭИ или плацебо. Подробно исходные характеристики участников исследования представлены в **таблице**.

Вмешательство

Больных распределяли в группу приема ЭИ по 2 г 2 раза в сутки во время еды (группа ЭИ) или группу плацебо, содержащего минеральное масло с целью имитации ЭИ по цвету и консистенции. Рандомизация выполнялась со стратификацией больных в зависимости от страты риска развития осложнений ССЗ (когорты вторичной профилактики или когорты первичной профилактики; предполагаемая доля участников, у которых будет применяться первичная профилактика, составляла 30% от общего числа участников), а также в зависимости от применения эзетимиба и географического региона.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель эффективности: частота развития (время до развития) таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от осложнений ССЗ, несмертельный инфаркт миокарда — ИМ (включая ИМ без клинических проявлений), несмертельный инсульт, реваскуляризация миокарда или нестабильная стенокардия. В июле 2016 г. члены управляющего комитета исследования в отсутствие информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики приняли вторые поправки к протоколу, в которых в качестве главного дополнительного показателя был принят комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта. После завершения анализа основного показателя эффективности был выполнен запланированный анализ дополнительных показателей эффективности с использованием иерархического подхода в такой последовательности: главный комбинированный показатель эффективности; комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты развития несмертельного ИМ; комбинированный показатель частоты развития смертельного или несмертельного ИМ; частоты выполнения неотложной или экстренной реваскуляризации миокарда; смертность от осложнений ССЗ; частота госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии; частота развития смертельного или несмертельного инсульта; общая смертность. Все указанные неблагоприятные клинические исходы подтверждались членами независимого комитета по подтверждению клинических исходов в отсутствие информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики и концентрации липидов в крови.

Методы статистического анализа

При планировании исследования, которое выполнялось до достижения определенного числа неблагоприятных клинических исходов, было рассчитано, что в целях

достижения 90% статистической мощности исследования для установления снижения основного комбинированного показателя в группе икозапента по сравнению с группой плацебо на 15% число развившихся неблагоприятных исходов, включенных в такой показатель, должно было достигнуть 1612. Было установлено, что для достижения такого числа исходов, включенных в основной показатель, в исследование следовало включить примерно 7990 участников. В ходе выполнения анализа основного показателя эффективности оценивали продолжительность периода между рандомизацией и развитием любого первого исхода, включенного в основной комбинированный показатель. В случае статистически значимого снижения риска развития исходов, включенных в основной комбинированный показатель, в группе икозапента по сравнению с группой плацебо при окончательном двустороннем уровне альфа 0,0437 предполагалась оценка главного дополнительного показателя и других заранее определенных показателей с использованием иерархического подхода при том же самом окончательном уровне альфа 0,0437. Все виды статистического анализа выполняли исходя из допущения, что все больные применяли назначенное лечение. Отношение рисков и 95% ДИ рассчитывали с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса с использованием группы определенной тактики как ковариаты и стратификации в зависимости от категории риска развития осложнений ССЗ, географического региона и применения эзетимиба. Для представления различий по продолжительности периода до развития неблагоприятных исходов в двух группах использовали значения r для лог-рангового критерия, которые рассчитывали с помощью анализа Каплана—Майера со стратификацией в зависимости от 3 рандомизационных факторов. О результатах анализа других показателей и анализа в подгруппах участников в зависимости от определенных характеристик сообщали с указанием 95% ДИ (без учета множественных сравнений). Члены независимого комитета по наблюдению за данными и безопасностью следили за ходом выполнения исследования и провели 2 запланированных промежуточных анализа эффективности применения исследуемых препаратов.

Результаты

В целом были обследованы 19 212 человек и в период между 28 ноября 2011 г. и 4 августа 2016 г. в 473 исследовательских центрах, расположенных в 73 странах, в целом в исследование были включены 8173 участника (т.е. 43% от общего числа обследованных). К моменту закрытия базы данных исследования о 99,8% участников имелась информация о том, живы ли они. Завершающее посещение центра отсутствовало у 1,9% участников и 7,1% больных отказались от продолжения участия в исследовании. Среди рандомизированных участников исследуемые препараты применяли с целью вторичной профилактики (т.е. при установленном диагнозе ССЗ) или первичной профилактики (т.е. при наличии сахарного диабета и хотя бы 1 дополнительного фактора риска) в 70,7 и 29,3% случаев соответственно. В целом медиана возраста участников составляла 64 года (28% женщины и 38,5% жители США). Медиана исходной концентрации ХС ЛПНП составляла 1,94 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности 1,03 ммоль/л и ТГ 2,44 ммоль/л.

Медиана продолжительности наблюдения и максимальная его продолжительность составляли 4,9 и 6,2 года соответственно. Медиана концентрации ТГ в крови в те-

чение 1 года снижалась на 18,3% (0,44 ммоль/л) в группе ЭИ и повышалась на 2,2% (на 0,05 ммоль/л) в группе плацебо. Медиана снижения уровня ТГ в группе ЭИ по сравнению с группой плацебо достигала 19,7% (на 0,5 ммоль/л; $p < 0,001$). Медиана увеличения концентрации ХС ЛПНП в группе ЭИ и группе плацебо достигала 3,1 и 10,2% соответственно (0,05 и 0,18% ммоль/л соответственно), т.е. в группе ЭИ концентрация ХС ЛПНП увеличивалась на 6,6% меньше, чем в группе плацебо ($p < 0,001$).

В целом в ходе выполнения исследования развились 1606 подтвержденных неблагоприятных клинических исходов, включенных в основную показатель эффективности (частота развития таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от осложнений ССЗ, несмертельный ИМ, включая ИМ без клинических проявлений, несмертельный инсульт, реваскуляризация миокарда или нестабильная стенокардия): в группе ЭИ и группе плацебо у 17,2 и 22% участников соответственно (отношение риска 0,75 при 95% ДИ от 0,68 до 0,83; $p < 0,001$); абсолютное различие между группами по такому показателю составило 4,8% (при 95% ДИ от 3,1 до 6,5%); показатель ЧБНЛ для исходов, включенных в основную показатель, достигал 21 (при 95% ДИ от 15 до 33) при медиане продолжительности наблюдения 4,9 года. Частота развития неблагоприятных исходов, включенных в главный дополнительный комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта, в группе ЭИ и группе плацебо достигала 11,2 и 14,8% соответственно (отношение риска 0,74 при 95% ДИ от 0,65 до 0,83; $p < 0,001$); абсолютное различие между группами по такому показателю составляло 3,6% (95% ДИ от 2,1 до 5%), а ЧБНЛ 28 (при 95% ДИ от 20 до 47) при медиане продолжительности наблюдения 4,9 года.

Результаты анализа в подгруппах участников с заранее определенными характеристиками свидетельствовали об устойчивых преимуществах применения ЭИ в таких подгруппах. Следует отметить, что исходная концентрация ТГ (1,7 ммоль/л и более или менее 1,7 ммоль/л, а также 2,2 ммоль/л и более или менее 2,2 ммоль/л) не влияла на основную или главный показатель эффективности. Достижение концентрации ТГ в крови 1,7 ммоль/л и более или менее 1,7 ммоль/л через 1 год после рандомизации не влияло на эффективность применения ЭИ по сравнению с плацебо в отношении основного показателя или главного дополнительного показателя эффективности. В ходе выполнения вторичного анализа не удалось выявить существенные различия по преимуществам приема ЭИ по сравнению с плацебо в подгруппах больных в зависимости от наличия или отсутствия повышенной концентрации ХС ЛПНП через 1 год после рандомизации, а также наличия или отсутствия повышения либо снижения концентрации ХС ЛПНП через 1 год после рандомизации.

Результаты запланированного анализа клинических исходов, который выполняли с использованием иерархического подхода, свидетельствовали о статистически значимом снижении отдельных компонентов комбинированного показателя частоты развития неблагоприятных исходов, обусловленных ишемией, а также комбинированного показателя частоты развития таких исходов (кроме смерти от любой причины, т.е. последнего в иерархии дополнительных показателей) в группе ЭИ по сравнению с груп-

пой плацебо, включая смерть от осложнений ССЗ (такой исход в группе ЭИ и группе плацебо развился у 4,3 и 5,2% больных соответственно; отношение риска 0,80 при 95% ДИ от 0,66 до 0,98; $p = 0,03$). Смертность от любой причины в группе ЭИ и группе плацебо достигала 6,7 и 7,6% соответственно (отношение риска 0,87 при 95% ДИ от 0,74 до 1,02). Результаты анализа определенных клинических исходов, при выполнении которого не проводились множественные сравнения, свидетельствовали о том, что нестандартизованная смертность от осложнений заболевания сердца в группе ЭИ и группе плацебо составляла 1,5 и 2,1% соответственно (отношение риска 0,69 при 95% ДИ от 0,5 до 0,96), а частота остановки кровообращения — 0,5 и 1% соответственно (отношение риска 0,52 при 95% ДИ от 0,31 до 0,86).

В целом частота развития нежелательных явлений (НЯ) в ходе выполнения исследования и частота развития тяжелых НЯ, которые приводили к прекращению приема исследуемых препаратов, статистически значимо не различались между группами. Пневмония была единственным тяжелым НЯ, частота которого достигала хотя бы 2%: в группе ЭИ и группе плацебо частота такого НЯ составляла 2,6 и 2,9% соответственно ($p = 0,42$). Частота развития фибрилляции предсердий была статистически значимо выше в группе ЭИ по сравнению с группой плацебо, достигая 5,3 и 3,9% соответственно, как и частота развития периферических отеков, которые отмечались у 6,5 и 5% больных соответственно. Однако частота развития анемии была статистически значимо меньше в группе ЭИ по сравнению с группой плацебо, составляя 4,7 и 5,8% соответственно, как и частота развития диареи (у 9 и 11,1% участников соответственно) и осложнений, обусловленных поражением желудочно-кишечного тракта (у 33 и 35,1% участников соответственно).

Группы не различались статистически значимо по такому заранее определенному показателю, как подтвержденное развитие сердечной недостаточности, которое в группе ЭИ и группе плацебо отмечалось у 4,1 и 4,3% участников соответственно, но частота госпитализаций по поводу фибрилляции или трепетания предсердий была статистически значимо выше в группе ЭИ по сравнению с группой плацебо (по такой причине были госпитализированы 3,1 и 2,1% участников соответственно; $p = 0,004$).

В целом частота развития тяжелых кровотечений в период выполнения исследования в группе ЭИ и группе плацебо составляла 2,7 и 2,1% соответственно ($p = 0,06$), несмотря на отсутствие случаев смертельного кровотечения во всех группах. Не отмечалось также статистически значимых различий между группами по частоте развития подтвержденного геморрагического инсульта (частота такого исхода в группе ЭИ и группе плацебо составляла 0,3 и 0,2% соответственно; $p = 0,55$).

Вывод

У лиц с повышенной концентрацией триглицеридов в крови, несмотря на прием статинов, риск развития осложнений, обусловленных ишемией, включая смерть от осложнений ССЗ, был статистически значимо меньше при приеме ЭИ по 2 г 2 раза в день по сравнению с приемом плацебо.

Вопросы и комментарии

1. Какова была клиническая эффективность применения ЭИ в ходе выполнения исследования REDUCE-IT?

Основной комбинированный показатель частоты развития таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от осложнений ССЗ, несмертельный ИМ, несмертельный инсульт, выполнение реваскуляризации миокарда или нестабильная стенокардия, был на 25% статистически значимо меньше в группе ЭИ по сравнению с группой плацебо, что соответствовало абсолютному различию между группами по такому показателю 4,8, а показатель ЧБНЛ составлял 21. Более того, риск развития неблагоприятных исходов, включенных в главный дополнительный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта также снижался на 26% при приеме ЭИ по сравнению с плацебо, что соответствовало абсолютному различию между группами по такому показателю в 3,6% и показателю ЧБНЛ 28. Результаты анализа других дополнительных показателей, который выполнялся с использованием иерархического подхода, свидетельствовали о снижении риска развития разных смертельных и несмертельных осложнений, обусловленных ишемией, при применении ЭИ по сравнению с плацебо, в том числе снижение на 20% риска смерти от осложнений ССЗ. Причем преимущества приема ЭИ отмечались при добавлении его к терапии статином и при медиане исходной концентрации ХС ЛПНП около 2 ммоль/л.

2. Какова была частота развития нежелательных явлений при применении ЭИ по сравнению с плацебо?

В целом частота развития НЯ в группе ЭИ и группе плацебо была сходной. Частота развития тяжелых НЯ, обусловленных кровотечением, была выше в группе ЭИ по сравнению с группой плацебо, несмотря на то что в целом число таких НЯ было небольшим. Ни в одной из групп не было смертельных кровотечений, а частота развития таких НЯ, как подтвержденный геморрагический инсульт, тяжелые кровотечения в центральной нервной системе в группе ЭИ не была статистически значимо выше, чем в группе плацебо. Частота госпитализаций по поводу фибрилляции или трепетания предсердий была статистически значимо выше в группе ЭИ по сравнению с группой плацебо, несмотря на то что в целом такая частота была низкой. Частота развития НЯ и тяжелых НЯ, приводящих к прекращению приема исследуемых препаратов, была сходной в двух группах.

3. Чем отличаются результаты исследования REDUCE-IT от данных, полученных в ходе выполнения других исследований ω -3 жирных кислот, и чем могут быть обусловлены такие различия?

Результаты исследования REDUCE-IT принципиально отличаются от отрицательных результатов недавно выполненных исследований по оценке эффективности применения препаратов, снижающих концентрацию ТГ, включая другие ω -3 ЖК, препарат никотиновой кислоты с замедленным выделением действующего вещества, а также фенофибрат и ингибиторы белка — переносчика эфира ХС [10—13]. Неизвестно, было ли отсутствие преимуществ применения ω -3 ЖК в ранее выполненных исследованиях обусловлено низкой дозой или низким соотношением между ЭПК и докозагексаеновой кислотой (ДГК) [12, 13].

Следует отметить, что как состав (высокоочищенная и стабильная ЭПК), так и доза (суточная доза 4 г) исследуемого в данном исследовании препарата отличались от таковых в ранее выполненных исследованиях по оценке эффективности ω -3 ЖК. Результаты исследования JELIS, в ходе выполнения которого сравнивали сочетанное применение статина и ЭПК с изолированным приемом статина, свидетельствовали о статистически значимом снижении риска развития осложнений, обусловленных ишемией, в группе сочетанной терапии по сравнению с группой изолированного приема статина [14]. Несмотря на то что доза ЭПК в исследовании JELIS (1,8 мг/сут) была меньше, чем эквивалентная доза ЭПК в исследовании REDUCE-IT (4 г/сут), это приводило к концентрации ЭПК (170 мкг/мл в японской популяции), сходной с таковой в ранее выполненном 12-недельном исследовании по оценке эффектов гипохолестеремической терапии, в котором 4 г ЭИ применяли в западной популяции (183 мкг/мл) [21, 22], а также достигнутой в исследовании REDUCE-IT концентрации. Однако в отличие от исследования REDUCE-IT, исследование JELIS было открытым в отсутствие приема плацебо в группе контроля, а режим терапии статином в этом исследовании был низкодозированным. Кроме того, исследование JELIS было выполнено в одной стране, и по сравнению с исследованием REDUCE-IT при включении в него и до начала приема статина у больных были более высокая концентрация ХС ЛПНП (4,71 ммоль/л) и менее высокий уровень ТГ в (1,7 ммоль/л).

4. Можно ли распространять результаты исследования REDUCE-IT, свидетельствующие об эффективности ЭИ, на другие препараты, относящиеся к классу ω -3 ЖК?

Имеются данные о том, что прием препаратов ЭИ не приводит к увеличению концентрации ХС ЛПНП, в то время как прием препаратов, содержащих ДГК, приводит к такому повышению [23]. Таким образом, результаты исследования REDUCE-IT не могут быть распространены на другие препараты ω -3 ЖК, особенно на пищевые добавки, содержащие смесь ω -3 ЖК, состав которой варьирует и не регулируется, а клинические преимущества их применения не подтверждены.

5. Была ли обусловлена эффективность применения ЭИ в исследовании REDUCE-IT влиянием терапии на концентрацию ТГ?

Начальным критерием включения в исследование REDUCE-IT была концентрация ТГ 1,7 ммоль/л и более (позднее для включения в исследования стало требоваться, чтобы уровень ТГ в крови достигал 2,26 ммоль/л или более). Однако вследствие допущения возможной вариабельности уровня ТГ в крови у 10,3% участников исследования исходная концентрация ТГ была менее 1,7 ммоль/л. Следует отметить, что преимущества ЭИ по влиянию на риск развития осложнений ССЗ были сходными при разном исходном уровне ТГ в крови (при уровне менее 1,7 ммоль/л и уровне 1,7 ммоль/л и более, а также при уровне менее 2,26 ммоль/л и уровне 2,26 ммоль/л и более). Кроме того, данные о статистически значимо менее высоком риске развития тяжелых осложнений ССЗ при применении ЭИ по сравнению с плацебо свидетельствуют, что этот менее высокий риск не зависел от достижения определен-

ной концентрации ТГ в крови через 1 год (1,7 ммоль/л и более или менее 1,7 ммоль/л), и это позволяет предположить, что снижение риска развития осложнений ССЗ не было связано с достижением концентраций ТГ, которые приближаются к норме. Такие результаты позволяют, по крайней мере отчасти, объяснять некоторые эффекты приема ЭИ по сравнению с плацебо, которые привели к снижению риска развития осложнений, обусловленных ишемией, влиянием на метаболические факторы, отличные от снижения концентрации ТГ в крови [24].

6. Какие механизмы в первую очередь могли обуславливать эффективность применения ЭИ по сравнению с плацебо в исследовании REDUCE-IT?

В целом механизмы, которые обуславливали преимущества применения ЭИ по сравнению с плацебо в исследовании REDUCE-IT, в настоящее время неизвестны. Результаты анализа периода наблюдения, после которого отмечалось расхождение кривых Каплана—Майера, позволяет предположить отсроченное начало достижения преимуществ терапии, что может указывать на период, необходимый для реализации эффектов снижения концентрации ТГ или указывать на вовлечение других механизмов. Несколько более высокая частота развития кровотечений в группе ЭИ позволяет предположить антитромботический механизм его действия. Однако, по мнению авторов исследования REDUCE-IT, маловероятно, что антитромботическое действие приводило к снижению частоты плановой реваскуляризации. Кроме того, если такое объяснение включает антиагрегантное и антикоагулянтное действие, можно было предполагать более выраженное увеличение частоты тяжелых кровотечений, которое на самом деле не наблюдалось [25]. Возможно, мембраностабилизирующим эффектом можно объяснить часть преимуществ применения ЭИ [19, 20, 26]. Стабилизация или регрессирование АСБ в коронарных артериях (или оба таких эффекта) также отчасти могут играть роль [18, 27]. Данные о менее высокой частоте остановки кровообращения в группе ЭИ по сравнению с группой плацебо, которые были получены в ходе выполнения исследования REDUCE-IT, могут поддерживать мнение о таком механизме, но такие данные следует считать лишь предварительными. Кроме того, можно предполагать, что различия по уровню С-реактивного белка, отмечаемые в исследовании REDUCE-IT, также могли влиять на полученные результаты. В связи с этим следует напомнить, что в ходе выполнения исследования CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) терапия, направленная на уменьшение выраженности воспаления, приводила к статистически значимому снижению риска развития осложнений, обусловленных ишемией [28—31]. Образцы крови, полученные у участников исследования REDUCE-IT в ходе его выполнения, должны быть сохранены для последующего анализа концентрации биомаркеров и генетического анализа, что может предоставить дополнительную информацию о механизмах действия ЭИ.

7. Продолжаются ли в настоящее время какие-либо исследования по оценке эффективности ω-3 ЖК?

Результаты продолжающихся исследований по оценке эффективности применения умеренных или высоких доз этилового эфира ЭПК предоставят дополнительную информацию об эффектах таких препаратов [10, 32]. Такие исследования включают РКИ RESPECT-EPA (Randomized Trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy — Statin and EPA) по оценке эффективности применения ЭПК с целью вторичной профилактики у жителей Японии, которые принимают статины, а также РКИ EVAPORATE (Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People with High Triglycerides Taking Statin Therapy) по оценке влияния приема ЭПК на изменения АСБ в течение 9—18 мес у больных с гипертриглицеридемией, которые принимают статины.

8. Какие ограничения исследования REDUCE-IT можно отметить?

Во-первых, в период планирования исследования REDUCE-IT применение эзетимиба было нечастым, а данных об обоснованности его использования было недостаточно [33]. Следует, однако, отметить, что результаты анализа в подгруппах не позволяют предположить различия по преимуществам приема ЭИ по сравнению с плацебо в зависимости от приема эзетимиба. Применение ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (proprotein convertase subtilisin/kexin 9 — PCSK9) не было доступно для большинства участников исследования REDUCE-IT [34]. Во-вторых, у отдельных больных применение минерального масла в составе плацебо могло влиять на абсорбцию статина, что, в свою очередь, могло отчасти обуславливать различия между группами по частоте развития неблагоприятных исходов. Можно, однако, отметить относительно небольшое различие между группами по концентрации ХС ЛПНП, которым нельзя объяснить снижение на 25% риска развития неблагоприятных исходов в группе ЭИ по сравнению с группой плацебо, а результаты вторичного анализа позволяют предположить более низкий риск при приеме ЭИ независимо от того, была ли повышена концентрация ХС ЛПНП у лиц, включенных в группу плацебо. Несмотря на то что исследование JELIS было открытым, что исключало потребление минерального масла, содержащегося в плацебо, его результаты свидетельствовали о снижении на 19% риска развития осложнений, обусловленных ишемией, при сочетанном применении статина и ЭПК по сравнению с изолированным приемом статина.

9. Как можно еще раз вкратце представить основные результаты исследования REDUCE-IT?

У больных с повышенной концентрацией ТГ, которые применяют статины, риск развития тяжелых осложнений, обусловленных ишемией, включая смерть от осложнений ССЗ, был статистически значимо меньше при приеме ЭИ по 2 мг 2 раза в сутки по сравнению с плацебо.

Таблица. Исходные характеристики участников исследования*

Характеристика	Группа эфира икозапента (n=4089)	Группа плацебо (n=4090)
Возраст, годы	64 (57—69)	64,0 (57—69)
Возраст 65 лет и старше, число участников (в %)	45,4	46,6
Мужской пол, число участников (в %)	71,6	70,8
Европеоидная раса, число участников (в %)	90,3	90,2
ИМТ, кг/м ²	30,8 (27,8—34,5)	30,8 (27,9—34,7)
ИМТ 30 кг/м ² и более, число участников (в %)	57	57,8
Определенный регион проживания, число участников (в %):		
США, Канада, Нидерланды, Австралия, Новая Зеландия и Южная Африка	71,1	71
Западная Европа	25,8	25,7
Азиатско-Тихоокеанский регион	3,2	3,2
Тип профилактики осложнений ССЗ, число участников (в %):		
вторичная	70,7	70,7
первичная	29,3	29,3
Прием эзетимиба, число участников (в %)	6,4	6,4
Определенная интенсивность терапии статином, число участников (в %):		
низкая	6,2	6,5
умеренная	61,9	63
высокая	31,5	30
данные отсутствуют	0,3	0,5
СД определенного типа или его отсутствие, число участников (в %):		
1-го типа	0,7	0,7
2-го типа	57,9	57,8
отсутствие СД	41,5	41,4
данные отсутствуют	—	0,1
Концентрация вч-СРБ, мг/л	2,2 (1,1—4,5)	2,1 (1,1—4,5)
Концентрация ТГ	2,45 (1,99—3,07)	2,44 (1,99—3,1)
Концентрация ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04 (0,89—1,19)	1,04 (0,91—1,19)
Концентрация ХС ЛПНП, ммоль/л	1,91 (1,59—2,28)	1,97 (1,63—2,31)
Определенная концентрация ТГ, число участников (в %):		
менее 1,7 ммоль/л	10,1	10,5
от 1,7 до менее 2,26 ммоль/л	29,2	29,1
более 2,26 ммоль/л	60,7	60,4
Концентрация ТГ 2,26 ммоль/л и более и концентрация ХС ЛПВП 0,9 ммоль/л и менее, число участников (в %)	20,1	19,4
Концентрация ЭПК, мкг/мл	26,1 (17,1—40,1)	26,1 (17,1—39,9)

Примечание. * — данные представлены как медиана значений (межквартильный диапазон), если не указано другое. ИМТ — индекс массы тела; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; СД — сахарный диабет; вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ТГ — триглицериды; ХС — холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЭПК — эйкозапентаеновая кислота.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., et al.* Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350—1357.
2. *Nambi V., Bhatt D.L.* Primary prevention of atherosclerosis: time to take a selfie? *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2992—2994.
3. *Vaduganathan M., Venkataramani A.S., Bhatt D.L.* Moving toward global primordial prevention in cardiovascular disease: the heart of the matter. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1535—1537.
4. *Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495—504.
5. *Libby P.* Triglycerides on the rise: should we swap seats on the seesaw? *Eur Heart J* 2015;36:774—776.
6. *Klempfner R., Erez A., Sagit B.Z., et al.* Elevated triglyceride level is independent-ly associated with increased all-cause mortality in patients with established coronary heart disease: twenty-two-year follow-up of the Bezafibrate Infarction Prevention Study and Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:100—108.
7. *Nichols G.A., Philip S., Reynolds K., et al.* Increased cardiovascular risk in hypertriglyceridemic patients with statin-controlled LDL cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3019—3027.
8. *Nichols G.A., Philip S., Reynolds K., et al.* Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab* 2018 September 17 (Epub ahead of print).
9. *Toth P.P., Granowitz C., Hull M., et al.* High triglycerides are associated with increased cardiovascular events, medical costs, and resource use: a real-world administrative claims analysis of statin-treated patients with high residual cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc* 2018;7(15):e008740.
10. *Ganda O.P., Bhatt D.L., Mason R.P., et al.* Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:330—343.
11. The ORIGIN Trial Investigators. n-3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309—318.
12. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540—1550.

13. *Aung T., Halsey J., Kromhout D., et al.* Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol* 2018;3:225–234.
14. *Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., et al.* Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090–1098.
15. *Bays H.E., Ballantyne C.M., Kastelein J.J., et al.* Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multicenter, placebo-controlled, Randomized, double-blinded, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;108:682–690.
16. *Ballantyne C.M., Bays H.E., Kastelein J.J., et al.* Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012;110:984–992.
17. *Bays H.E., Ballantyne C.M., Braeckman R.A., et al.* Icosapent ethyl, a pure ethyl ester of eicosapentaenoic acid: effects on circulating markers of inflammation from the MARINE and ANCHOR studies. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:37–46.
18. *Nelson J.R., Wani O., May H.T., Budoff M.* Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. *Vascul Pharmacol* 2017;91:1–9.
19. *Mason R.P., Jacob R.F., Shrivastava S., et al.* Eicosapentaenoic acid reduces membrane fluidity, inhibits cholesterol domain formation, and normalizes bilayer width in atherosclerotic-like model membranes. *Biochim Biophys Acta* 2016;1858:3131–3140.
20. *Sherratt S.C.R., Mason R.P.* Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid have distinct membrane locations and lipid interactions as determined by X-ray diffraction. *Chem Phys Lipids* 2018;212:73–79.
21. *Itakura H., Yokoyama M., Matsuzaki M., et al.* Relationship between plasma fatty acid composition and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:99–107.
22. *Bays H.E., Ballantyne C.M., Doyle R.T. Jr, et al.* Icosapent ethyl: eicosapentaenoic acid concentration and triglyceride-lowering effects across clinical studies. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2016;125:57–64.
23. *Chang C.H., Tseng P.T., Chen N.Y., et al.* Safety and tolerability of prescription omega-3 fatty acids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018;129:1–12.
24. *Nicholls S.J., Lincoff A.M., Bash D., et al.* Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: rationale and design of the STRENGTH trial. *Clin Cardiol* 2018;41:1281–1288.
25. *Bhatt D.L., Hulot J.S., Moliterno D.J., Harrington R.A.* Antiplatelet and anticoagulation therapy for acute coronary syndromes. *Circ Res* 2014;114:1929–1943.
26. *Doi M., Nosaka K., Miyoshi T., et al.* Early eicosapentaenoic acid treatment after percutaneous coronary intervention reduces acute inflammatory responses and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: a randomized, controlled study. *Int J Cardiol* 2014;176:577–582.
27. *Watanabe T., Ando K., Daidoji H., et al.* A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *J Cardiol* 2017;70:537–544.
28. *Borow K.M., Nelson J.R., Mason R.P.* Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2015;242:357–366.
29. *Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., et al.* Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–1131.
30. *Verma S., Leiter L.A., Bhatt D.L.* CANTOS ushers in a new calculus of inflammasome targeting for vascular protection — and maybe more. *Cell Metab* 2017;26:703–705.
31. *Hong K.N., Fuster V., Rosenson R.S., et al.* How low to go with glucose, cholesterol, and blood pressure in primary prevention of CVD. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2171–2185.
32. *Budoff M., Brent Muhlestein J., Le V.T., et al.* Effect of Vascepa (icosapent ethyl) on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides (200–499 mg/dL) on statin therapy: rationale and design of the EVAPORATE study. *Clin Cardiol* 2018;41:13–19.
33. *Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al.* Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
34. *Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., et al.* Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–2107.