

# Новости с конгрессов по атеросклерозу 2018

С. А. Близнюк, Н. А. Тмоян, М. В. Ежов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «Национальный Медицинский Исследовательский Центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

*В статье рассмотрены новости с конгресса Европейского общества атеросклероза и международного симпозиума по атеросклерозу. Освещены последние достижения в области кардиологии и лечения атеросклероза.*

**Ключевые слова:** : атеросклероз, дислипидемия, липопротеид(а), PCSK9.

## Consensus Statement. Cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus: new opportunities for reducing mortality

I. V. Sergienko<sup>1</sup>, A. S. Ametov<sup>2</sup>, M. B. Antsiferov<sup>3</sup>, Yu. Sh. Khalimov<sup>4</sup>, M. I. Voevoda<sup>5</sup>, G. R. Galstyan<sup>6</sup>, A.S. Galyavich<sup>7</sup>, D. V. Duplyakov<sup>8</sup>, A. G. Obrezan<sup>9</sup>, A. A. Ansheles<sup>1</sup>, S. N. Tereschenko<sup>1</sup>, O. M. Drapkina<sup>10</sup>, V. V. Kukharchuk<sup>1</sup>, S. A. Boytsov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>3</sup> Endocrinology dispensary, Moscow Health Department, Moscow

<sup>4</sup> Military medical academy of S.M. Kirov, St. Petersburg

<sup>5</sup> Research Center of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk

<sup>6</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow

<sup>7</sup> Kazan State Medical University, Kazan

<sup>8</sup> Samara Region Clinical Cardiological Dispensary, Samara

<sup>9</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg

<sup>10</sup> National Research Center for Preventive Medicine, Moscow

### Abstract

*In the current Consensus Statement a discussion of the extremely topical issue of treating patients with type 2 diabetes and cardiovascular pathology is presented. The reason for this discussion was the emergence of a new glucose-lowering drug, SGLT2 inhibitor empagliflozin, and its inclusion in foreign and Russian recommendations for management of patients with diabetes mellitus. This drug is considered as first-line when type 2 diabetes mellitus is combined with ischemic heart disease and/or circulatory insufficiency. A special focus in the current Consensus Statement is on the EMPA-REG OUTCOME trial.*

**Keywords:** type 2 diabetes, cardiovascular risk, empagliflozin. *Абстракт*

## 1. 86 конгресс Европейского общества атеросклероза

С 5 по 8 мая 2018 года в городе Лиссабон, Португалия, прошёл 86 конгресс Европейского общества атеросклероза. Из наиболее важных докладов стоит отметить обсуждение недавно опубликованного консенсуса, посвящённого безопасности терапии статинами, где рассмотрены такие побочные эффекты как возникновение са-

харного диабета 2 типа, когнитивных нарушений, геморрагического инсульта, нарушений почечной и печеночной функций, катаракты. Ведущий автор консенсуса John Chapman (Париж, Франция) заверил в безопасности и низком риске развития побочных явлений, связанных с терапией статинами. Согласно двум рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям, приём статинов ассоциировался с 1 случаем развития сахарного диабета на 1000 пациентов в год, при этом с пре-

дотвращением 5 сердечно-сосудистых событий. Кроме того, было отмечено, что в большинстве исследований диагноз сахарного диабета был установлен на основании бессимптомно повышения уровня гликированного гемоглобина более 6,5%, также более высокий риск имели пациенты, имеющие симптомы преддиабета. Лечение статинами не оказывает отрицательного влияния на когнитивную функцию. Результаты исследований с использованием метода Менделеевской рандомизации подтверждают вывод о том, что низкие уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), обусловленные вариантами пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексина 9 типа (PCSK9) и гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, имитирующими действие ингибиторов PCSK9 и статинов, не оказывают влияния на риск возникновения болезни Альцгеймера, деменции и болезни Паркинсона. При очень низких значениях ХС ЛНП, на фоне терапии ингибиторами класса PCSK9 не было зарегистрировано неблагоприятного воздействия на когнитивную функцию. Терапия статинами не ассоциировалась с клинически значимым снижением функции почек. При этом, может быть оправданным снижение дозы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, получающие высокие дозы статинов. Вместе с тем, не исключается нефропротективный эффект статинов, однако необходимы дальнейшие исследования. Небольшое бессимптомное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) не имеет клинического значения. У пациентов с умеренным повышением АЛТ и жировой болезнью печени терапия статинами не ухудшает течения заболевания. В свою очередь, клинически значимое поражение печени встречается крайне редко. На основании мета-анализа выявлено увеличение риска возникновения геморрагического инсульта на 14% на каждый 1 ммоль/л снижения ХС ЛНП на фоне статинов. В докладе отмечено, что полученные данные обусловлены результатами исследования SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), в которое были включены пациенты, ранее перенёвшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты исследования выявили снижение риска возникновения ишемического инсульта в группе аторвастатина по сравнению с плацебо, но и более частое развитие геморрагического инсульта. «Врачи не должны назначать статины всем пациентам, я против этого, но они полезны для определенной категории больных, и я думаю, что нет никаких сомнений в том, что преимущество в значительной степени превышает риск, который все же есть, но мал» – отметил профессор Francois Mach из города Женевы, Швейцария.

Michelle O'Donoghue (Бостон, США) представила данные дополнительного анализа исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk). Как сообщалось ранее, эволокумаб снижал кон-

центрацию липопротеида(а) (Лп(а)) на 26,9 % на 48 неделе лечения. Новые данные показали, что при стратификации пациентов на квартили по уровню Лп(а), у лиц, имеющих наиболее высокий уровень Лп(а), продемонстрировано более существенное его снижение на фоне лечения эволокумабом. У пациентов с исходно более высокой концентрацией Лп(а) частота возникновения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) была значительно ниже в группе эволокумаба по сравнению с плацебо: 8,17% против 10,97% (относительный риск (ОР) составил 0,76 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,66 до 0,86). В дополнение у пациентов, достигших уровня Лп(а) и ХС ЛНП ниже медианного, отмечался минимальный риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений за весь период лечения (6,57% против 9,43%;  $p < 0,001$ ).

Профессором Guy De Backer (Гент, Бельгия) были представлены данные исследования EUROASPIRE V (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events). В исследовании участвовали 27 стран, из 16208 включённых был опрошен 8261 пациент, перенёвшие коронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство или острый коронарный синдром. Среднее время между госпитализацией и проведением опроса составило 1,1 года. Результаты показали, что в целом у 71% пациентов уровень ХС ЛНП был выше целевого 1,8 ммоль/л. Наиболее высокие показатели ХС ЛНП отмечены в Казахстане, только у 10% пациентов уровень ХС ЛНП был меньше 1,8 ммоль/л. Высокоинтенсивная или комбинированная гиполипидемическая терапия, включая ингибиторы PCSK9, была назначена в целом 60% больных. Из них только 36% имели уровень ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л, у 26% уровень ХС ЛНП находился в пределах от 1,8 до 2,5 ммоль/л и 26% пациентов имели ХС ЛНП более 2,5 ммоль/л. Таким образом, спустя один год после госпитализации по поводу острого коронарного синдрома или операции реваскуляризации миокарда большинство пациентов не достигают целевых значений ХС ЛНП. Несмотря на приём гиполипидемической терапии.

Новые данные исследования ORION-1, посвящённому применению нового инъекционного лекарственного препарата инклизиран, механизм действия которого связан с новым методом ингибирования синтеза PCSK9 – интерференцией РНК, продемонстрировали устойчивое снижение ХС ЛНП, а также других атерогенных липопротеидов. В исследовании были включены пациенты высокого сердечно-сосудистого риска с повышенным ХС ЛНП. Результаты показали, что в группе пациентов, которым было выполнено 2 инъекции препарата по 300 мг отмечено снижение концентрации холестерина не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХС-не ЛВП) и апоБелка В на 46% и 41%, соответственно, и в группе пациентов, которым была выполнена одна инъекция препарата в дозе

200 мг, на 25% и 23%, соответственно. Следует отметить удобство схемы дозирования препарата, которое предполагает двукратное введение в течение первые 90 дней, и после каждые 6 месяцев. Дальнейшее изучение препарата и его влияние на исходы будет проведено в исследовании ORION 4, в которое планируется включить 15000 больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), периферическим атеросклерозом и предшествующим ишемическим инсультом, период наблюдения составит от 4 до 5 лет. Потенциальная стоимость пока не известна, однако, предполагается, что цена препарата составит около трети от годичной стоимости ингибиторов PCSK9.

Несмотря на то, что имеются убедительные доказательства связи Лп(а) с развитием ИБС, до сих пор остаётся не ясным, до какого уровня необходимо снизить Лп(а), чтобы достичь значимого снижения сердечно-сосудистого риска. Для рассмотрения этого вопроса был проведен мета-анализ пяти исследований с использованием менделевской рандомизации, включивший 48333 лиц, из которых у 20793 человек была диагностирована ИБС. На основании 43 генетических вариантов LPA – гена, кодирующего синтез Лп(а) и определяющего его концентрацию в крови была определена степень его влияния на развитие ИБС. Проведенный анализ показал, что риск развития ИБС прямо пропорционален изменению концентрации Лп(а) и на каждые 10 мг/дл снижения Лп(а) риск развития ИБС снижается на 5,8% (95% ДИ от 4,9% до 6,7%) Это говорит о том, что снижение концентрации Лп(а) на 100 мг/дл и ХС ЛНП на 1 ммоль/л оказывает сопоставимое влияние на риск развития ИБС. Таким образом, при планировании исследований с применением препаратов, снижающих концентрацию Лп(а), необходимо учитывать, что критерием включения должен являться уровень Лп(а) не менее 100 мг/дл. В заключение представивший доклад профессор Brian Feenstra (директор по исследованиям в области трансляционной терапии, Кембриджский университет, Великобритания) отметил, что повышенная концентрация Лп(а) генетически детерминирована и предполагается, что люди с очень высоким уровнем Лп(а) (более 200 мг/дл), будут иметь стойкий риск развития ИБС на протяжении всей жизни, равным образом, как и пациенты с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (геСГХС). В настоящее время распространенность геСГХС составляет 1:220–250 в североевропейских популяциях. Распространенность очень высокого уровня Лп(а), примерно в два раза выше. Данные настоящего исследования призывают к необходимости выявления и лечения пациентов с очень высоким уровнем Лп(а).

## 2. XVIII международный симпозиум по атеросклерозу

С 9 по 12 июня 2018 г в городе Торонто, Канада, проводился XVIII международный симпозиум по атеросклерозу с участием ведущих мировых кардиологов и специалистов в этой области, таких как Eugene Braunwald, Salim Yusuf, Peter Libby, Paul Ridker, Henry Ginsberg Alberico Catapano, Brent Charman и др. На симпозиуме были представлены результаты дополнительного анализа исследования ODYSSEY Outcomes (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) с участием 18924 пациентов старше 40 лет с инфарктом миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардией в анамнезе, и ХС ЛНП  $\geq 1,8$  ммоль/л на фоне максимально переносимой дозы аторвастатина или розувастатина, показал связь уровня Лп(а) с сердечно-сосудистыми осложнениями (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, нефатальный или фатальный ишемический инсульт, нестабильная стенокардия). Частота сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с Лп(а)  $\geq 59,6$  мг/дл составила 12,2%, тогда как у пациентов с Лп(а)  $< 6,7$  мг/дл – 9,3% (ОР 1,37 при 95% ДИ от 1,21 до 1,55) в течение медианы наблюдения 2,8 лет. Уровень Лп(а)  $\geq 59,6$  мг/дл был связан также с нефатальным ИМ (ОР 1,39 при 95% ДИ от 1,20 до 1,62) и со смертью от ишемической болезни сердца (ОР 1,43 при 95% ДИ от 1,09 до 1,88). Уровень Лп(а) не был ассоциирован с возникновением ишемического инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертностью. Снижение уровня Лп(а) (медиана – 5 мг/дл) на фоне терапии алирокумабом привело к уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений на 17–21% и нефатального ИМ на 20–21%, но не частоты инсульта и смерти от всех причин.

Представлены результаты 3-й фазы исследования эффективности присоединения бемпедоевой кислоты к эзетимибу у пациентов с высоким уровнем ХС ЛНП. В исследование было включено 269 пациентов с ХС ЛНП  $> 100$  мг/дл с непереносимостью статинов или способных получать его низкую дозу. Пациенты были рандомизированы в две группы: 181 пациент получал эзетимиб 10 мг и бемпедоевую кислоту 180 мг, а 88 пациентов – эзетимиб 10 мг и плацебо. Через 12 недель лечения бемпедоевая кислота снизила уровень ХС ЛНП в среднем на 32 мг/дл (23,5%), тогда как в группе плацебо ХС ЛНП повысился на 4 мг/дл ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в группе бемпедоевой кислоты снизились уровень общего холестерина на 15,1%, ХС не-ЛВП – на 18,4%, апоБелка В – на 14,6%, высокочувствительного С-реактивного белка – на 32,5%. Также бемпедоевая кислота показала свою

безопасность и хорошую переносимость. Таким образом, бемпедоевая кислота может быть присоединена к эзетимибу у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний или сердечно-сосудистыми заболеваниями, нуждающихся в дополнительном снижении ХС ЛНП, неспособных получать средние или высокие дозы статинов.

В исследовании COMPASS (A Study of Volanesorsen in Patients With Hypertriglyceridemia) у 113 пациентов с гипертриглицеридемией ( $> 500$  мг/дл) выявлено, что терапия антисмысловым олигонуклеотидом против апоБелка СIII воланесорсеном значительно снизила уровень триглицеридов на 72% по сравнению с плацебо. Кроме того, у пациентов, получавших воланесорсен зарегистрировано меньшее число панкреатитов по сравнению с плацебо ( $p = 0,036$ ).

В целом, оба конгресса были весьма плодотворными и эффективными, позволили ознакомиться с последними достижениями в области кардиологии и лечения атеросклероза.

## 3. XI ежегодная научно-практическая конференция Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) «Проблема атеросклероза. Перспективы 21 века»

Конференция состоится в г. Новосибирске, 14 сентября 2018 г. Впервые Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА) проводит свою традиционную ежегодную конференцию в г. Новосибирске. Это связано с 90-летним юбилеем выдающегося ученого в области атеросклероза и гиперлипидемий – академика Российской академии наук Юрия Петровича Никитина – основателя Новосибирского Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины и, в целом, – сибирской школы известных российских ученых, специалистов в области фундаментальной и клинической кардиологии и липидологии.

**Цель конференции** – ознакомить врачей – терапевтов, кардиологов, липидологов, эндокринологов, специалистов клинической лабораторной диагностики – с самыми последними достижениями кардиологии и липидологии в области профилактики, диагностики и лечения атеросклероза и нарушений липидного обмена. Во время работы конференции будут проведены пленарное заседание, секционные заседания и сателлитные научные симпозиумы.

### Темы конференции:

1. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска.
2. Семейная гиперхолестеринемия.
3. Нарушения липидного обмена и атеросклероз.
4. Биохимические аспекты нарушений липидного обмена и атеросклероза.
5. Ожирение, сахарный диабет и атеросклероз.
6. Метаболический синдром и атеросклероз.
7. Генетика и атеросклероз.
8. Клиническая лабораторная диагностика нарушений липидного обмена и атеросклероза.
9. Инструментальная диагностика атеросклероза.
10. Лечение атеросклероза и нарушений липидного обмена.
11. Эндovasкулярные и хирургические методы лечения мультифокального атеросклероза.
12. Нарушения липидного обмена у пациентов после хирургических вмешательств на сосудах.
13. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
14. Новые подходы к организации медицинской помощи пациентам с тяжелыми нарушениями липидного обмена.
15. Гиполипидемическая терапия. Настоящее и будущее.

### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

14 сентября 2018 г. – с 9–00 до 18–00 час, г. Новосибирск, гостиница Domina Hotel Novosibirsk, ул. Ленина, 26.

Подробнее на официальном сайте НОА: [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru).