

Обзор материалов 88 Конгресса Европейского общества по атеросклерозу (EAS), проходившего 04–07 октября 2020 г. в online–формате

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0006

© Г.Г. Арабидзе

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

Для цитирования: Григорий Гурамович Арабидзе. Обзор материалов 88 Конгресса Европейского общества по атеросклерозу (EAS), проходившего 04–07 октября 2020 г. в online-формате Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 4(41): 44–46. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0006

Review based on the materials of the 88th Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS) held on October 04–07, 2020 in on–line format

G. G. Arabidze

"Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Последний 88 Конгресс Европейского общества по атеросклерозу (EAS) впервые прошел в online-формате с 4 по 7 октября 2020 г. В новом формате конгресс EAS 2020 открыла президент EAS профессор Лале Токгезоглу (Lale Tokgözoğlu, университет Хаджеттепе, Анкара, Турция): «Мы приветствуем более 4000 участников со всех континентов на этом виртуальном собрании, которое стало первым для EAS в год его 88-го Конгресса. Мы считаем, что единственный способ двигаться вперед в трудные времена – это наука».

Из последних достижений профессор Токгезоглу отметила совместный документ Объединенной консенсусной группы Европейского общества по атеросклерозу (EAS) и Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM) «Количественная оценка атерогенных липопротеидов для гиподислипидемических стратегий: консенсусные рекомендации EAS и EFLM». (<https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1253>). Кроме того, она особо отметила тесное сотрудничество национальных федераций по изучению семейной гиперхолестеринемии, в регистр которой сейчас включены более 62 000 человек; издание справочника по конкретным случаям липидных патологий, дополняющего рекомендации ESC/EAS по ведению дислипидемий от 2019 г.; постоянное сотрудничество с национальными и международными сообществами, а также развитие сети липидных клиник, запуск которой начнется в октябре 2020 г.

Ежегодно на Конгрессе вручается премия имени

Н.Н. Аничкова. В этом году премии был удостоен профессор Джозеф Л. Витцтум (Joseph L. Witztum), Сан-Диего, США. Эта награда отмечает выдающийся вклад профессора Витцтума в обеспечение фундаментального понимания роли окисленных липопротеидов низкой плотности (oxLDL) и иммунологических механизмов в атерогенезе.

Профессор Gökhan S. Hotamisligil (Гарвардская школа общественного здравоохранения, Бостон, США) в своей лекции предложил обсудить теорию иммунометаболизма и его значение для метаболических процессов как у здоровых людей, так и при различных заболеваниях. Иммунометаболизм – это новая область, изучающая взаимодействие между иммунным ответом и метаболическими процессами, и состояние метаболизма является критическим детерминантом иммунной функции и связанного с ней воспаления. В центре внимания этой лекции была роль белков, связывающих жирные кислоты (FABP4) в иммунометаболизме. FABP4 экспрессируется в большинстве метаболически важных тканей, включая жировую ткань, печень, поджелудочную железу, мозг и сосудистую сеть и, как совсем недавно было показано, он также экспрессируется в иммунных клетках. В адипоцитах FABP4 является метаболическим эффектором, тогда как в макрофагах он действует как иммунный эффектор. Активность FABP4 повышается при ожирении и сахарном диабете 2 типа. Уровни циркулирующего FABP4 также коррелируют с ключевыми клиническими параметрами, включая индекс мас-



сы тела, инсулинорезистентность и дислипидемию. По некоторым данным FABP4 тесно связан с кардиометаболическим риском и сердечно-сосудистой смертностью.

Также на Конгрессе в центре внимания оказались вопросы, поставленные при анализе полученных за последний год данных в нескольких крупных исследованиях. Профессор Каусик К. Рей (Kausik K. Ray, Имперский колледж Лондона, Великобритания) сообщил о новых результатах исследования ORION-11. По данным III фазы исследования, у пациентов с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АССЗ) или с эквивалентами сердечно-сосудистого риска, а также с повышенным уровнем холестерина ЛНП, несмотря проводимую терапию статинами в максимальных дозах, препарат Инклисиран, назначаемый в 1-й, 90-й день и в дальнейшем каждые 6 месяцев до конца исследования (до 510-го дня), фактически снизил вдвое уровень холестерина ЛНП по сравнению с исходным. В этом исследовании 203 пациента относились к группе высокого риска на первичной профилактике, что и было предметом анализа в данном сообщении. В этой группе исходный уровень холестерина ЛНП в среднем составлял 3,6 ммоль/л, несмотря на лечение статинами (62% пациентов на максимальной интенсивной терапии статинами). На 510 день наблюдения скорректированное по отношению к плацебо снижение ЛНП составило 47,2%, а среднее по времени наблюдения снижение холестерина ЛНП (дни 90–540) составило 42,3%, что было аналогично изменениям, наблюдаемым в общей популяции данного исследования. Кроме того, Инклисиран значительно снизил другие ключевые липидные параметры, включая холестерин не-ЛПВП (на 39,5%) и аполипопротеид В100 (на 35,9%) на 510 день, а также липопротеид (а) (на 28,5% на 540 день). Эти данные актуальны с учетом того, что в рутинной клинической практике пациенты с высоким риском на первичной профилактике, вероятно, составляют большинство пациентов, которым необходимо снижение уровня липидов. Многие из этих пациентов не достигают целевых показателей холестерина ЛНП в соответствии с рекомендациями ESC/EAS 2019 г., что подчеркивает клиническую необходимость в дополнительных эффективных методах лечения, снижающих уровень ЛНП, и Инклисиран, как альтернатива терапии статинами, может улучшить достижение цели по снижению уровня липидов.

Область терапии, связанная с PCSK9, постоянно развивается. На прошлогоднем Конгрессе EAS в Маастрихте был представлен LIB003 – новый рекомбинантный гибридный препарат, нацеленный на PCSK9. LIB003 сочетает в себе PCSK9-связывающий домен (аднектин), который блокирует взаимодействие с рецептором ЛНП, и человеческий сывороточный альбумин, который увеличивает период действия данного лекарствен-

ного средства. LIB003 вводится ежемесячно в виде инъекции небольшого объема (1 мл). В 12-недельном исследовании LIB003 в дозе 300 мг (1мл) снижал уровень холестерина ЛНП более чем на 70% по сравнению с плацебо; это была доза, выбранная для дальнейшего исследования. В последнем отчете, представленном на Конгрессе доктором Трейси А. Тернер (Traci A. Turner), приведены данные 52-недельного исследования с участием 32 пациентов, более половины из которых получали также высокоинтенсивную терапию статинами с исходным уровнем холестерина ЛНП в среднем 3,2 ммоль/л. К 52 неделе наблюдения применение LIB003 приводило к устойчивому снижению холестерина ЛНП в среднем на 64% (в диапазоне от примерно 30% до 80%), а также к снижению растворимого PCSK9 на 83,4%. Кроме того, LIB003 также снижал уровень аполипопротеида В100 (на 47,1%) и липопротеида (а) (на 31,5%) к 52 неделе. Важно отметить, что LIB003 хорошо переносился пациентами, при этом легкие реакции в месте инъекции наблюдались только для 1,4% всех принимаемых доз.

Другие текущие клинические исследования фокусируются на гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (СГ), АССЗ и первичной профилактике высокого риска, а также на гетерозиготной СГ. Терапия, нацеленная на PCSK9, несомненно изменила лечение пациентов с СГ, особенно с гомозиготной СГ, снизив потребность в аферезе липопротеидов. Однако эти методы лечения малоэффективны у гомозиготных пациентов с СГ с нулевыми мутациями ЛНП. Очевидно, что существует неудовлетворенная клиническая потребность в новых вариантах лечения этих пациентов. Новая терапия препаратом эвинакумаб, нацеленная на ANGPTL3 (ангиопоэтинподобный белок 3), имеет в данном случае определенный потенциал, согласно результатам сообщения, представленного профессором Дериком Раалом (Derick Raal, Университет Витватерсранда, Йоханнесбург, Южная Африка). Эвинакумаб до этого изучали в исследовании ELIPSE HoFH III фазы у 65 гомозиготных пациентов с СГ, получавших стабильную гиполипидемическую терапию. Лечение эвинакумабом (15 мг/кг внутривенно каждые 4 недели) в течение 24 недель снизило уровень холестерина ЛНП вдвое по сравнению с исходным уровнем. В представленном отчете изучалась реакция на препарат у 10 пациентов с низкой (<2%) или отсутствующей остаточной активностью рецепторов ЛПНП, 8 из которых получали эвинакумаб. По сравнению с исходным уровнем эвинакумаб снизил уровень холестерина ЛНП на 53,5% через 24 недели, тогда как у двух пациентов, получавших плацебо, наблюдалось повышение на 18,8%. Эти данные показывают, что ответ на эвинакумаб не зависит от функциональной активности рецептора ЛНП, и предполагается возможность его применения у очень трудно поддающихся лечению пациентов.

Исследование, представленное профессором Дуэлом П.Б. (Duell PB и соавторы), «Эффективность и безопасность применения бемпедоевой кислоты у пациентов с гетерозиготной СГ: анализ объединенных данных на уровне пациентов из клинических испытаний III фазы» объединило данные двух плацебо-контролируемых исследований с бемпедоевой кислотой (доза 180 мг) у 3009 пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием и/или гетерозиготной СГ на фоне максимальной переносимой терапии статинами (с контрольной группой на нестатиновой терапии или без СГ). Продолжительность лечения составляла 52 недели, и первичной конечной точкой эффективности было процентное изменение показателя холестерина ЛНП от исходного уровня к 12 неделе наблюдения.

Среднее снижение холестерина ЛНП от исходного уровня к 12 неделе было значительно больше при приеме бемпедоевой кислоты по сравнению с плацебо для пациентов с гетерозиготной СГ (с поправкой на плацебо – 22,3%) и без нее (18,3%), $p < 0,001$ для обоих анализов. Эти данные позволяют предположить, что бемпедоевая кислота, наравне со статинами может быть еще одним вариантом лечения для этой группы пациентов.

Также обсуждение было сосредоточено и на новых терапевтических подходах. По мнению профессора Сэма Цимикаса (S.Tsimikas, Медицинский факультет Калифорнийского университета в Сан-Диего), высказанному им на пленарном заседании, к новой цели терапии относится и липопротеид (а) [ЛП(а)]. По многочисленным данным, повышенный уровень ЛП(а) тесно связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как, например, заболевания на фоне кальцификации аортального клапана. Рекомендации ESC/EAS по ведению дислипидемий от 2019 года рекомендуют измерение ЛП(а) по крайней мере один раз, чтобы выявить людей с очень высоким наследственным уровнем ЛП(а) > 180 мг/дл, которые могут иметь пожизненный

риск атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, эквивалентный риску, связанному с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Показано, что антисмысловой олигонуклеотид АКСЕА-АРО(а)-LRx, действие которого направлено на синтез ЛП(А) в гепатоцитах, снижал уровень ЛП(а) на 80% через 6 месяцев у пациентов с подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием с благоприятным профилем безопасности. Более того, 98% пациентов достигли значения ЛП(а) < 50 мг/дл. В исследовании HORIZON (NCT04043552) будет проверяться влияние снижения уровня ЛП(а) на основные сердечно-сосудистые события. АРО(а)-LRx будет вводиться 7680 пациентам с подтвержденным заболеванием коронарных артерий на оптимальной фоновой терапии, включая статины, с уровнями ЛП(а) ≥ 70 мг/дл или ≥ 90 мг/дл. Ожидается, что отчет об исследовании будет представлен в 2024 году.

По мнению профессора Зиада Маллат (Ziad Mallat, Кембриджский университет, клиника Адденбрука, Великобритания), В-клетки представляют собой еще одну потенциальную мишень для иммуномодуляции при АССЗ. В то время как истощение В-клеток подавляет развитие атеросклероза, созревание В-клеток не только атерогенно, но еще и запускает мобилизацию моноцитов с пагубным эффектом на ремоделирование сердечной мышцы после инфаркта миокарда. В исследовании RITA-MI 1 стадия истощение циркулирующих В-клеток с помощью моноклонального антитела к рецепторам CD-20 на В-клетках давно и хорошо известным препаратом ритуксимаб, уменьшало размер инфаркта и ограничивало ремоделирование после инфаркта миокарда, а эхокардиографические данные показали улучшение сердечной функции. Эти данные подготовили почву для исследования RITA-MI 2 стадии, в котором будет изучен эффект однократной внутривенной инфузии ритуксимаба у пациентов на фоне инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.