



Обзор материалов 89 конгресса Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS), проходившего 30 мая–02 июня 2021 г. в онлайн-формате

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0007

© Г.Г. Арабидзе

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

Для цитирования: Григорий Гурамович Арабидзе. Обзор по материалам 89 конгресса Европейского общества по атеросклерозу (EAS), проходившего 30 мая-02 июня 2021 г. в онлайн-формате.. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;3(44):59–62. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0007

Резюме

Представлены сообщения и доклады из материалов 89 конгресса Европейского общества по изучению атеросклероза, охватывающие различные направления исследований в современной клинической липидологии, из различных стран Европы. Обсуждены исследования, посвященные как разработке новых методов лечения атеросклеротических заболеваний, так и диагностике нарушений липидного обмена и их осложнений с применением самых современных инструментальных и лабораторных методик.

Ключевые слова: атеросклероз, липидные нарушения, гиполипидемическая терапия, холестерин липидов низкой плотности.

Review on the materials of the 89th congress of the European Society for atherosclerosis (EAS) held on May 30–June 2, 2021 in on-line format

G.G. Arabidze

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

Summary

Nowadays coronary artery disease (CAD) is the most common cause of death in developed countries, and Reports from the materials of the 89th Congress of the EUROPEAN SOCIETY FOR ATHEROSCLEROSIS (EAS) covering various areas of research in modern clinical lipidology from various European countries. Studies devoted to both the development of new methods of the treatment atherosclerotic diseases, and the diagnostics of lipid metabolism disorders and their complications using the most modern instrumental and laboratory techniques are discussed.

Keywords: atherosclerosis, lipid disorders, lipid-lowering therapy, low-density lipid cholesterol.

Последний 89 Конгресс Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) прошел в онлайн-формате уже во второй раз с 30 мая по 2 июня 2021 г.

Из наиболее актуальных сообщений можно выделить доклад профессора **Бенджамин Н.**

Вадстрёма и его коллег из больницы в Херлев, Дания, посвященный связи между остаточным холестерином (ремнантным, то есть холестерином, содержащимся в липопротеинах очень низкой и промежуточной плотности) и риском заболевания периферических артерий (ЗПА). Высокий

остаточный холестерин уже признан фактором риска ишемической болезни сердца и ишемического инсульта, однако было неизвестно, причастен ли он к развитию ЗПА. Используя данные более 100 000 человек в Копенгагенском общем популяционном исследовании, а также почти 14000 человек в Копенгагенском городском исследовании сердца, специалисты показали, что более высокий уровень остаточного холестерина связан с повышенным риском ЗПА. В частности, люди с уровнем выше $\geq 1,5$ ммоль/л имели более чем в 5 раз повышенный риск развития клинической формы ЗПА по сравнению с людьми с более низким уровнем остаточного холестерина. Результаты этого исследования важны, поскольку люди с ЗПА имеют очень высокий риск сердечно-сосудистых событий, но обычно недостаточно лечатся. Остаточный холестерин, т.е. холестерин, содержащийся в липопротеинах, богатых триглицеридами, и их остатках, по-видимому, является еще одним фактором риска, на который следует обратить внимание, чтобы снизить этот риск.

Доктор Самули Рипатти (Samuli Ripatti) и его коллеги из Университета Хельсинки, Финляндия (Finnish Institute for Molecular Medicine, HiLIFE, University of Helsinki, Finland), и Института Броуда, Кембридж, США (Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge), разработали новую шкалу риска, объединив данные по геному человека с данными по факторам образа жизни и сопутствующим заболеваниям, полученными с помощью анкетирования, для определения 10-летнего риска возникновения ишемической болезни сердца с помощью калькулятора FinnGen. Этот калькулятор риска, по их мнению, имеет аналогичную или лучшую чувствительность по сравнению с текущими калькуляторами риска, которые требуют анализов крови и личного посещения врача [1].

Как известно, клинические испытания имеют фундаментальное значение для установления эффективности и безопасности новых методов лечения. Реальные свидетельства использования этих методов не менее важны, но часто более ограничены. Применению новых методов лечения в реальной клинической практике и было посвящено исследование HEYMANS – наблюдательное многоцентровое когортное исследование с участием 1896 взрослых людей из 12 европейских стран, впервые начавших лечение ингибитором PCSK9 эволокумабом. Данные собирались в течение 26 недель до и 30 месяцев после начала приема эволокумаба. В представленном **профессором Каусик Рэй** из Имперского колледжа Лондона, Великобритания (Professor Kausik Ray, Imperial College London, UK), отчете описаны данные, полученные у 801 пациента с семейной гиперхолестеринемией (СГ), преимущественно гетерозиготной СГ ($n = 766$, средний возраст – 57,2 года, 57% мужчин), наблюдавшегося до июля 2020 г. Почти три четверти (73%) гетерозиготных пациентов с СГ имели

ранее сердечно-сосудистые заболевания, и почти половина (44%) не принимали статины. Таким образом, большинство этих пациентов соответствовали критериям очень высокого риска согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC)/EAS от 2019 г. Трети из этих пациентов была назначена комбинация высокоинтенсивных статинов и эзетимиба. У пациентов с гетерозиготной СГ уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) снизились с 4,3 ммоль/л на начальном этапе до 1,86 ммоль/л к 22–24 месяцам, что представляет собой снижение более чем на 50% от начального уровня. Важно отметить, что среди пациентов с гомозиготной СГ, хотя у большинства из них в анамнезе были сердечно-сосудистые заболевания и другие сопутствующие заболевания, 37% не получали статины. Для обеих групп пациентов снижение уровня холестерина ЛПНП при применении эволокумаба соответствовало известным данным клинических испытаний этого препарата. Можно отметить, что результаты исследования HEYMANS, представляющего самую большую когорту пациентов с СГ, начинающих прием ингибитора PCSK9 в рутинной клинической практике, дают важную информацию о реальном использовании эволокумаба.

Также на конгрессе были представлены результаты сходного исследования DA VINCI, представлявшего собой поперечное обсервационное исследование пациентов, которым назначали гиполипидемическую терапию для первичной или вторичной профилактики в 18 европейских странах. Из-за определенного временного интервала проведения исследования появилась уникальная возможность сравнить эффективность достижения целевого уровня ХС-ЛПНП в соответствии с рекомендациями ESC/EAS по дислипидемии за 2016 и 2019 годы. Всего в исследование были включены 5888 пациентов (3000 пациентов первичной и 2888 вторичной профилактики). В соответствии с отчетом EUROASPIRE, было уже известно о проблемах у многих пациентов в Западной Европе с достижением целевых уровней ХС-ЛПНП, так как в целом только 54% пациентов достигали целевого уровня в соответствии с рекомендациями на 2016 год, и 33% – в соответствии с рекомендациями на 2019 год. Достижение целевых уровней было ниже для пациентов во вторичной профилактике: только каждый пятый достиг целевого уровня ХС-ЛПНП, определенного на 2019 год. В последнем анализе исследования DA VINCI были представлены данные 2154 пациентов из 6 стран Центральной и Восточной Европы: Венгрии, Польши, Румынии, Словакии и Украины. Из 1476 пациентов, получавших постоянно гиполипидемическую терапию, 664 (45%) проходили первичную профилактику и 812 (55%) – вторичную профилактику. Только одна треть пациентов принимала дозировку статинов высокой интенсивности, и очень немногие получали эзетимиб. Достижение целевого уровня

ХС-ЛПНП на основе целей ESC/EAS на 2019 год для пациентов вторичной профилактики было примерно вдвое меньше, чем у пациентов в Северной и Западной Европе (13% против 23% и 22% соответственно). Эти новые результаты подчеркивают, как неравенство в доступе к эффективной гиполипидемической терапии в Европе влияет на достижение целевого уровня ХС-ЛПНП, отметил **профессор Михал Врблик** из Карлова университета в Праге, Чешская Республика (Professor Michal Vrablik. Charles University in Prague, the Czech Republic).

Аферез липопротеинов – очень эффективный подход к снижению уровней ХС-ЛПНП, липопротеина (а) и других липопротеинов, содержащих апоВ, хотя его стоимость и доступность являются основными ограничивающими факторами. В Германии стоимость афереза липопротеинов как у лиц с повышенным ХС-ЛПНП, так и у лиц с повышенным липопротеином(а) возмещается системой здравоохранения, и поэтому доступ к нему более легкий, чем в остальной Европе. Немецкий регистр лиц на аферезе липопротеинов был создан в 2011 году и теперь имеет данные уже 7-летнего наблюдения. В доложенном на конгрессе отчете были представлены данные о более чем 47000 сеансах лечения у 2055 пациентов, проведенных 82 немецкими центрами афереза в период с 2012 по 2020 годы. У всех пациентов были выявлены высокие уровни ХС-ЛПНП и/или высокие уровни липопротеина(а), а также проявления прогрессирующего атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Что интересно, в текущем анализе изучалось влияние лечения аферезом на основные коронарные (MACE) и некоронарные (MANCE) события. У всех пациентов наблюдалось эффективное снижение уровня ХС-ЛПНП (в среднем на 68%) и липопротеина (а) (в среднем на 72%). По сравнению с частотой заболеваемости за 1 и 2 года до начала лечения показатель MACE снизился на 78%, а MANCE – на 61% в течение первых 2 лет проведения липопротеинового афереза и оставался стабильным в течение 3-7 лет. Эти результаты показывают, что аферез липопротеинов снижает частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким уровнем ХС-ЛПНП и/или высоким уровнем липопротеина (а), и прогрессирующим ССЗ, несмотря проводимую максимально переносимую гиполипидемическую терапию.

Также были получены интересные данные относительно показателя липопротеина (а) у пациентов со стенозом аортального клапана от легкой до умеренной степени в исследовании CALCIFY, проведенном по методу случай-контроль. Результаты показывают отсутствие связи между высоким уровнем липопротеина (а) и активной кальцификацией, что позволило сделать выводом том, что при уже развившейся кальцификации клапанов связь с уровнем липопротеина (а) теряется. Поэтому лектор **доктор Янник Кайзер** (Академический

медицинский центр, Амстердам, Нидерланды), предположил, что следует контролировать уровень липопротеина(а) у лиц с высоким риском еще на «докальцифицирующих» стадиях болезни аортального клапана, т.е. уже при имеющихся начальных признаках его атеросклеротического поражения для эффективного прогнозирования и возможного вмешательства.

Профессор Хараламбос Антониадес (Antoniades C.), представляющий Оксфордский университет в Великобритании, показал, как улучшенное понимание патофизиологических механизмов воспалительного процесса привело к новым технологическим достижениям в неинвазивном обнаружении воспаления в коронарных артериях. Доступные в настоящее время тесты для выявления воспаления в коронарных сосудах либо неспецифичны для сердечно-сосудистой системы, либо дороги и труднодоступны. Поскольку фактически у половины людей, у которых развивается обструктивная коронарная патология, она протекает бессимптомно, необходимы новые инструменты для определения характеристик бляшек и выявления пациентов с выраженным сосудистым воспалением [2]. Исследователи в данном случае определили периваскулярную жировую ткань как биосенсор сосудистого воспаления [3]. Индекс аттенуации (поглощения излучения) периваскулярного жира (FAI) – это новый метод оценки воспаления коронарных сосудов путем анализа рутинной коронарной компьютерной томографии с ангиографией (ССТА), фиксирующей изменения в составе периваскулярной жировой ткани и показывающий достоверную связь с воспалительным процессом в коронарных артериях. Благодаря применению интегративной модели на основе искусственного интеллекта в исследовании CRISP-CT FAI продемонстрировал высокую прогностическую ценность, выходящую за рамки просто оценки общих характеристик атеросклеротических бляшек [3]. Выявление высокого уровня воспаления в коронарных артериях было связано с 5-9-кратным повышением риска летального инфаркта миокарда при последующем наблюдении [4-6]. Помимо использования в качестве прогностического маркера, FAI может применяться и для мониторинга реакции на проводимую терапию [7]. На сегодняшний день в исследовании приняли участие более 10 000 пациентов, за которыми будет вестись наблюдение в течение последующих 10 лет, с определением в качестве конечных точек развития прогрессирующих форм ССЗ, и оценки летальности в данной когорте.

Еще в одном докладе **профессор Жан-Шарль Фрюшар** из Института Пастера, Лилль, Франция (Professor Jean-Charles Fruchart. Pasteur Institute, Lille, France), рассмотрел обоснование разработки нового класса терапевтических агентов, а именно селективных модуляторов альфа-рецепторов, активируемых пролифератором

пероксисом (SPPARM α), для борьбы с атерогенной дислипидемией. Активно применяемые в реальной клинической практике и хорошо изученные фибраты активируют класс внутриклеточных рецепторов, известных как рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR), особенно PPAR α . Поскольку PPAR модулируют метаболизм углеводов и жиров и дифференциацию жировой ткани, активация PPAR α активирует транскрипцию нескольких генов, которые способствуют метаболизму липидов, таких как аполипопротеин (апо) А-5 и липопротеинлипаза (LPL), и подавляет активность апоС-3. Эти белки регулируют количество свободной жирной кислоты, используемой для синтеза и секреции апоВ-содержащих липопротеинов. Однако используемые в настоящее время фибраты являются слабыми α -агонистами PPAR или панагонистами PPAR, следовательно, они имеют меньшую селективность в отношении PPAR α и высокий риск нежелательных побочных эффектов. Новые препараты, селективные по PPAR α , обозначаемые как семейство селективных модуляторов (SPPARM α) разработаны для обеспечения более высокой агонистической активности и селективности по PPAR α и имеют более эффективный профиль связывания кофактора с лигандом по сравнению с фибратами, что и лежит в основе данного подхода [8]. Пемафибрат, первый в этом классе SPPARM α , показал значительное снижение уровня триглицеридов

и остаточного холестерина, а также благоприятный профиль безопасности в клинических испытаниях и благоприятное влияние на метаболические, воспалительные и антитромбогенные биомаркеры [9]. В исследовании PROMINENT изучается, уменьшит ли снижение уровня триглицеридов с помощью пемафибрата остаточный сердечно-сосудистый риск [10]. В данном исследовании рандомизировано около 10000 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и повышенным уровнем триглицеридов (200–499 мг/дл или 2,3–5,6 ммоль/л), а также с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности для последующего лечения пемафибратом (0,2 мг два раза в день) или плацебо. При среднем периоде наблюдения за пациентами в 4 года, результаты исследования ожидаются в 2022 году.

Финансовая поддержка и конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов и дополнительных источников финансирования.

Financial support and conflicts of interest

The author declare that he has no conflicts of interest and no additional sources of funding.

Список литературы

1. FinnGen. For more information: <https://www.finnngen.fi/en>
2. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Deanfield J. Imaging residual inflammatory cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:748-778.
3. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, Thomas S, Oikonomou EK, Herdman L, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med.* 2017;9(398):eaal2658.
4. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, Centeno EH, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet.* 2018;392:929-939.
5. Oikonomou EK, Desai MY, Marwan M, Kotanidis CP, Antonopoulos FS, Schottlander D, et al. Perivascular fat attenuation index stratifies cardiac risk associated with high-risk plaques in the CRISP-CT study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:755-757.
6. Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP, Desai MY, Marwan M, Antonopoulos AS et al. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. *Eur Heart J.* 2019;40:3529-3543.
7. Elnabawi YA, Oikonomou EK, Dey AK, Mancio J, Rodante JA, Aksentijevich M, et al. Association of biologic therapy with coronary inflammation in patients with psoriasis as assessed by perivascular fat attenuation index. *JAMA Cardiol.* 2019;4:885-891.
8. Fruchart JC. Selective peroxisome proliferator-activated receptor modulators (SPPARM): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:82.
9. Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a new selective PPAR α Modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(1):5.
10. Pradban AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RG, Amarenco P, Elam M et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J.* 2018;206:80-93.