

**Некоторые перспективные направления
в медикаментозном лечении
и профилактике и атеросклероза
– что после статинов ?**

Н.А.Грацианский

Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-Химической Медицины Росздрава

athero.ru

Применение статинов и коронарные события*

Испытание	Статин	N	События,* n		Уменьшение риска, %†	Не-предупрежденные события, %
			Группа контроля	Группа статина		
4S WOSCOPS CARE AFCAPS LIPID	Симва Права Права Лова Права	30,817	2,042	1,490	26	74
HPS	Симва	20,586	1,212	898	26	74
PROSPER	Права	5,804	356	292	19	81
ASCOT-LLA	Аторва	10,305	154	100	36	64
Все		67,462	3,764	2,780	27	73

* Не приведшие к смерти (нефатальные) ИМ и смерти от КБС;
в AFCAPS – еще и нестабильная стенокардия

† Взвешенная средняя

События, не предупрежденные при интенсивной по сравнению с умеренной гиполипидемической терапией

Испытание, статин, доза мг/сут	События (%)	↓ риска, %	↓ ХС ЛНП		Непреду- преж- денные- события
			Умерен- ное	Интен- сивное	
TNT , аторва 10 и аторва 80	Коронарные (смерти от КБС, ИМ, оживление после остановки сердца, реvascularизации)	20	26.5	21.6	80%
	Любое сердечнососудистое, %	19	33.5	28.1	81%
	Смерть от любой причины	0	5.6	5.7	100%
PROVE-IT , права 40, аторва 80	Коронарные (смерти от КБС, ИМ, реvascularизации).	14	22.3	19.7	86%
IDEAL , симва 20, аторва 80	Коронарные (смерти от КБС, госпитализация из-за нефатального ИМ, остановка сердца с оживлением, реvascularизация, или госпитализация из- за нестабильной стенокардии)	16	23.8	20.2	84%
	Смерть от КБС	1	4.0	3.9	99%
	Сердечно-сосудистая смерть		4.9	5.0	100%

**«... мы начинаем видеть дно того, что может быть
в действительности достигнуто
современной терапией».**

*T.Pedersen**

* Цит. O'Riordan M. theheart.org. Nov 15, 2005.

Очевидно, наступает момент, когда возможности статинов становятся исчерпанными и совершенствование препаратов, увеличение их активности уже не приведет к существенному улучшению клинических результатов...

...дальнейший прогресс будет связан уже не со статинами.

... это положение относится только к перспективам уменьшения числа осложнений атеросклеротических заболеваний уже после широкого внедрения в практику имеющихся достижений.

Некоторые пути повышения эффективности лечения, направленного на атеросклеротический процесс не через действие на ЛНП

Увеличение удаления холестерина (липидов) из бляшки -
повышение ЛВП, миметики Апо-А1, активаторы LXR.

Удаление холестерина из внеклеточного пространства -
миметики Апо-А1.

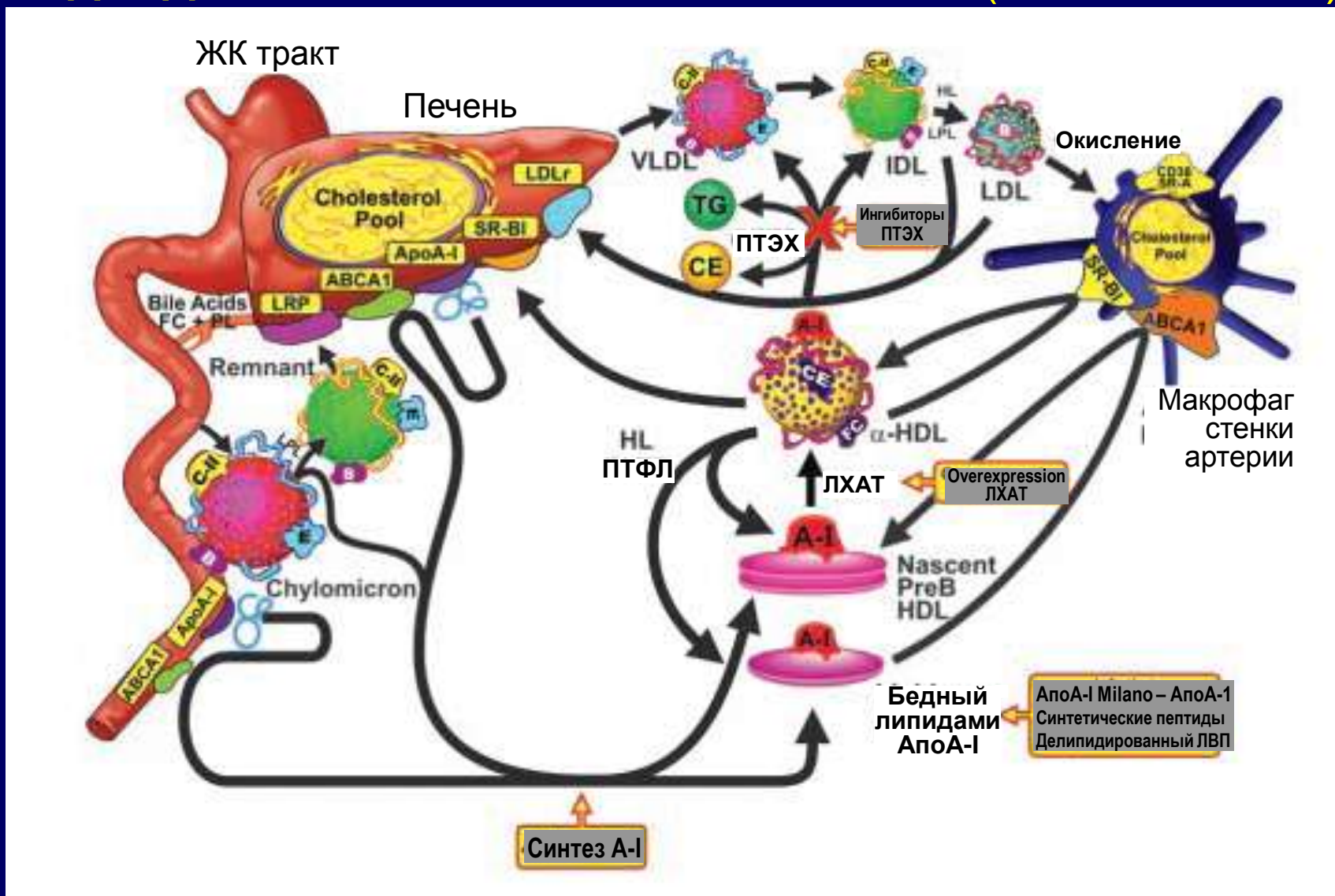
Воздействие на специфическое воспаление – ингибиторы
липопротеин-ассоциированной липопротеинлипазы А₂,
вакцинация.

Специфическая терапия метаболического синдрома.

Терапия, основанная на знании генных дефектов.

Схема обмена липопротеинов.

Подходы к повышению ЛВП плазмы (H.V.Brewer Jr)



ПТФЛ (PLTP) протеин транспортирующий фосфолипиды, PL – фосфолипиды
FC – свободный холестерин, CE – эфиры холестерина, HL – печеночная липаза
LPL - липопротеинлипаза

Воздействия на (через) ХС ЛВП

Терапевтические вмешательства

- В настоящее время применяются :
 - Никотиновая кислота
 - Фибраты
- Внедряются:
 - Инфузия ЛВП(rHDL AI-milano)
 - СЕТР (ПТЭХ) ингибиторы
- Изучаются:
 - Пептиды –Апо-АI миметики
 - Делипидированный ЛВП

Исследование влияния рекомбинантного аполипопротеина А-1 Milano на атеросклероз у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Предпосылки

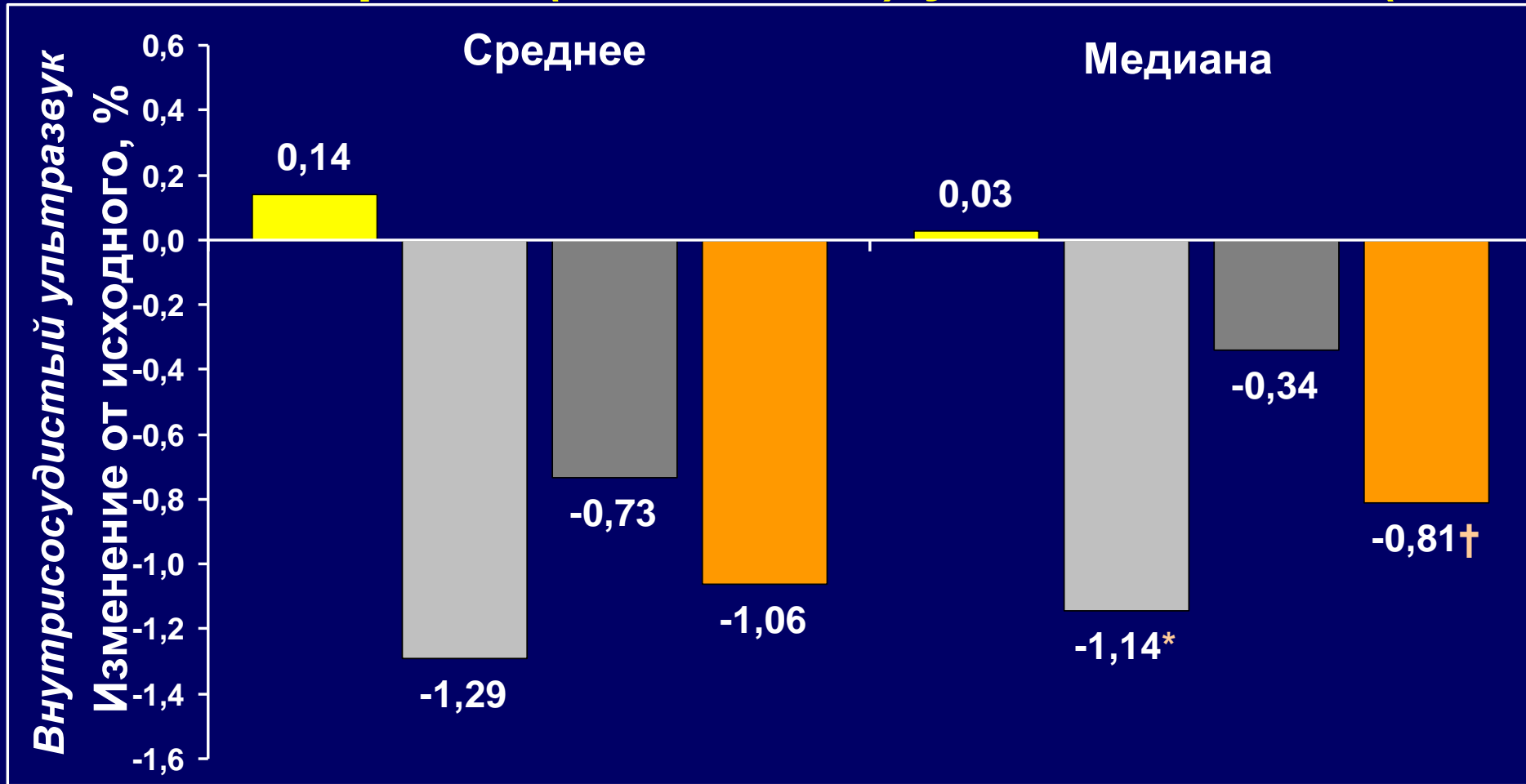
Жители небольшой итальянской деревни с низким ЛВП и низкой частотой КБС являются носителями варианта АпоА-1
Апо-А-1 Милано.

**Этот вариант придает частицам ЛВП способность
чрезвычайно эффективно удалять липиды.**

Компания Esperion Therapeutics создала агент ETC-216 – рекомбинантный аполипопротеин А-1 Milano человека в комплексе с пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолином (фосфолипидом) (этот комплекс имитирует естественный ЛВП).

В экспериментальных моделях он вызывал быструю регрессию атеросклерозоподобных изменений сосудистой стенки .

Влияние рекомбинантного Апо А-I_{Milano} (ETC-216) на изменения процентного (относительного) объема атеромы (за 5 недель) у больных ОКС (n=59)



■ Плацебо

■ 15 мг/кг

■ 45 мг/кг

■ Все ETC-216

* $p=0.03$

† $p=0.02$ (первичная конечная точка)

Разработан метод делипидизации ЛВП в плазме для последующей реинфузии

Детальные биохимические и метаболические исследования установили, что процедура делипидизации не изменяет состав или обмен ЛНП.

Селективная делипидизация ЛВП плазмы приводит к заметному увеличению эффлюкса (выхода) холестерина, обусловленного как пре-бета ЛВП, так и ABCA транспортером.

Введение делипидированной плазмы мышам, свиньям и обезьянам не сопровождалось никакими биохимическими или физиологическими побочными эффектами.

Селективная делипидизация плазмы представляет потенциально новый подход для острого лечения (reversal) сердечнососудистого заболевания инфузией ЛВП.

Brewer HBJr et al. Selective plasma HDL delipidation and reinfusion: a unique new approach for acute HDL therapy in the treatment of cardiovascular disease. Circulation 2004; 110:III-51

Повышение ХС ЛВП – ингибирование протеина, транспортирующего эфиры холестерина (ПТЭХ–СЕТР)

ПТЭХ– СЕТР – гликопротеин плазмы, усиливающий транспорт эфиров холестерина с ЛВП на липопротеины, содержащие аполипопротеин В.

Люди с дефицитом ПТЭХ-СЕТР

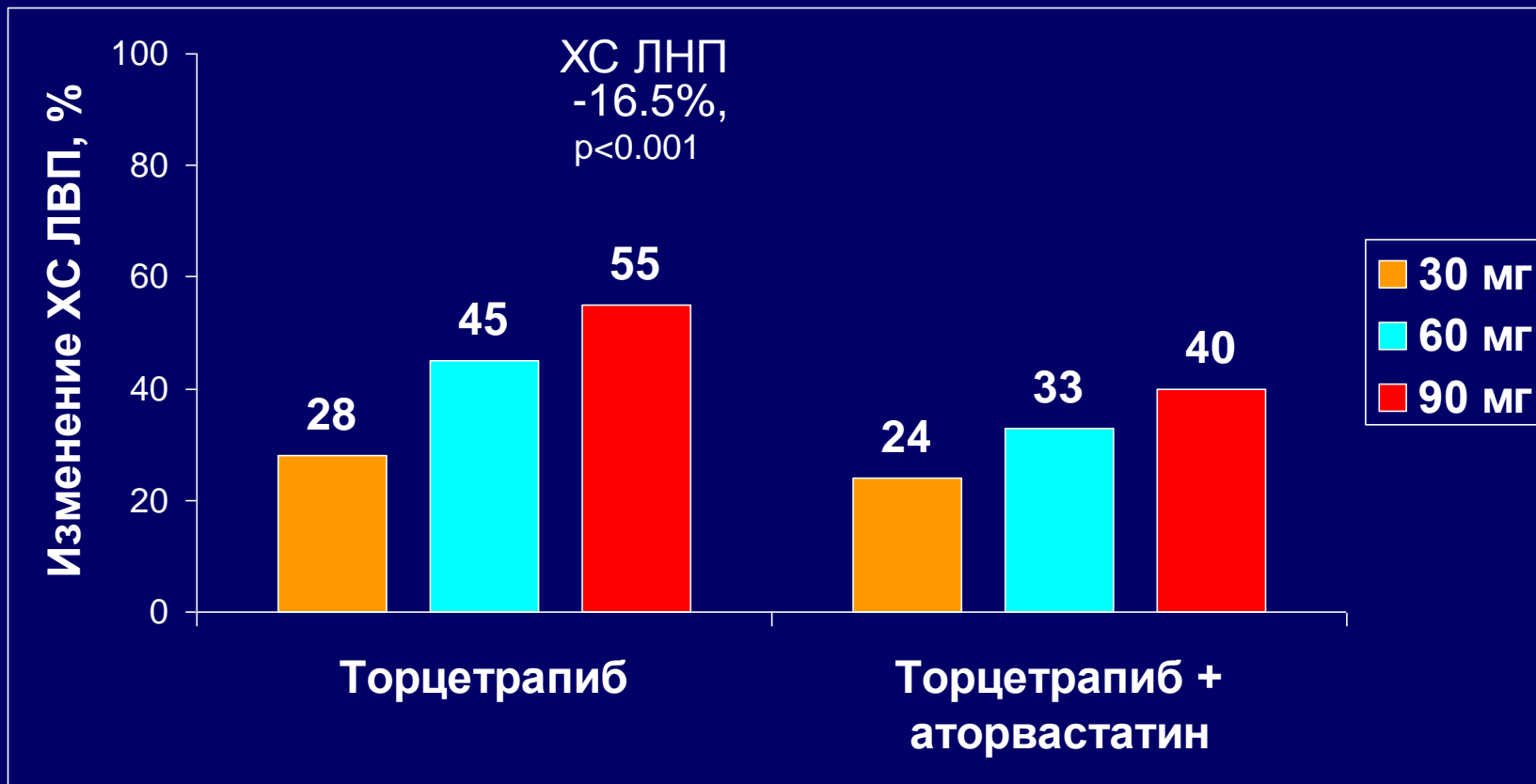
из-за молекулярных дефектов его гена имеют повышенные уровни ХС ЛВП и аполипопротеина А-1.

В моделях на животных ингибирование ПТЭХ-СЕТР моноклональными антителами, олигонуклеотидами, малыми молекулами и **антителами после вакцинации** приводило к повышению уровня ХС ЛВП.

Селективный ингибитор ПТЭХ (СЕТР) торцетрапиб – изменения ХС ЛВП

336 больных. Длительность применения торцетрапиба 8 недель.

При изучении комбинации аторвастатин/торцетрапиб предшествовал прием аторвастатина 20 мг в течение 8 недель



Торцетрапиб – тенденция к повышению АД
90 мг ↑ САД 1.8-2.8 мм рт.ст.

Эффекты комбинации торцетрапиба и аторвастатина

Повышение ХС ЛВП (% от исходного)

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо испытание с параллельными группами, длительность 12 недель.

493 больных, исходный уровень ХС ЛНП 4.5 ммоль/л, ХС ЛВП 1.19 ммоль/л

Аторвастатин, доза	Торцетрапиб, доза			
	0	30 мг	60 мг	90 мг
0	1	26	45	67
10 мг	6	39	53	61
20 мг	3	35	44	76
40 мг	4	29	50	59
80 мг	2	42	66	72
	Повышение ХС ЛВП (%)			

Эффекты комбинации торцетрапиба и аторвастатина

Снижение ХС ЛНП (% от исходного)

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо испытание с параллельными группами, длительность 12 недель.

493 больных, исходный уровень ХС ЛНП 4.5 ммоль/л, ХС ЛВП 1.19 ммоль/л

Аторвастатин, доза	Торцетрапиб, доза			
	0 мг	30 мг	60 мг	90 мг
0	0	26	10	15
10 мг	37	39	41	44
20 мг	43	35	50	59
40 мг	50	29	58	54
80 мг	49	42	60	60
	Снижение ХС ЛНП (%)			

Проводимые крупные клинические испытания комбинации торцетрапиб/аторвастатин

1. Изучение влияния на прогрессирование коронарного атеросклероза в сравнении с аторвастатином

по данным внутрисосудистого ультразвука.

Больные коронарной болезнью сердца (~1100)

со стенозами 20-50% просвета артерии.

Начато в 2003 году.

2. ILLUMINATE

Изучение влияния на основные сердечно-сосудистые события в сравнении с аторвастатином.

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое у больных коронарной болезнью сердца и ее эквивалентами (~13000).

Начато в 2004 году, ожидаемая продолжительность 4-5 лет.

Печеночные X рецепторы, как потенциальная цель терапевтических вмешательств

Печеночные X рецепторы LXR (LXR α и LXR β)

– факторы транскрипции, принадлежащие к суперсемейству активируемых лигандами ядерных гормональных рецепторов (также как и PPAR).

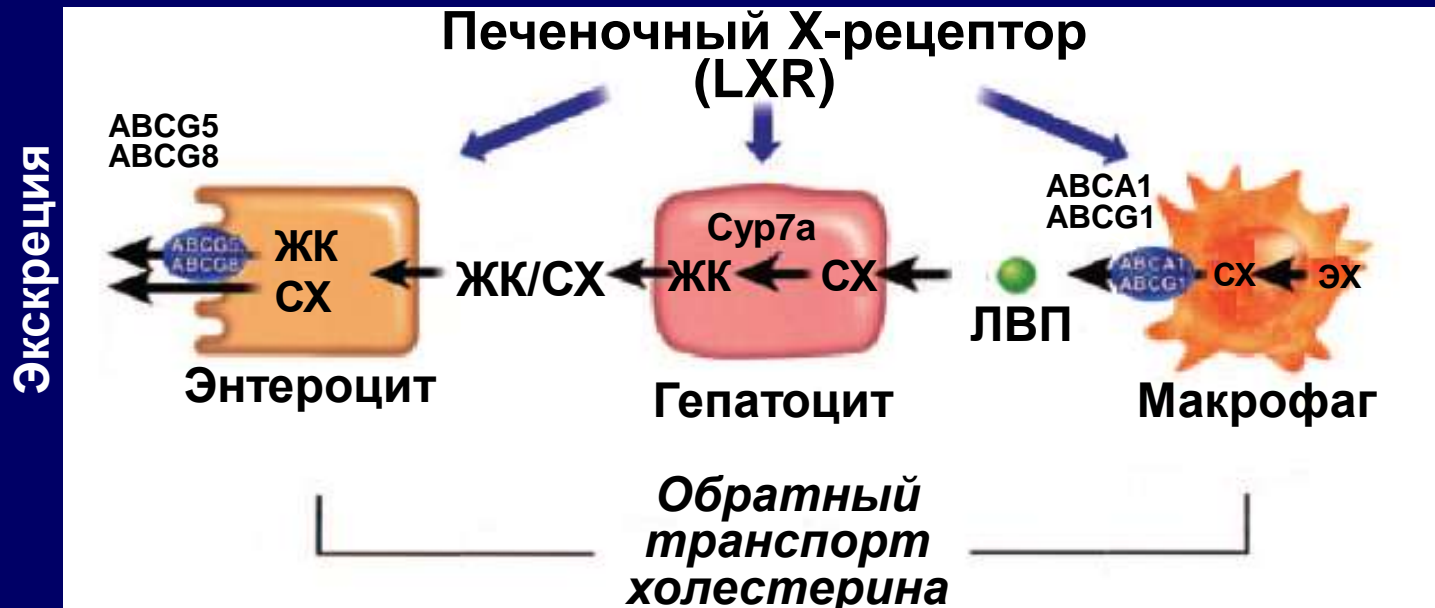
Активируются оксистеролами, которые образуются пропорционально содержанию холестерина в клетке.

Играют важную роль как участники (эфффекторы) механизма обратной связи, защищающего клетки от повышенного содержания холестерина.

Регулируют гены в печени и кишечнике, требуемые для удаления холестерина из организма, в частности гены **Сур7 α** - холестерин 7 α -гидролазы и связывающих АТФ кассет (ATP binding cassette – ABC)

Ключевые компоненты обратного транспорта холестерина

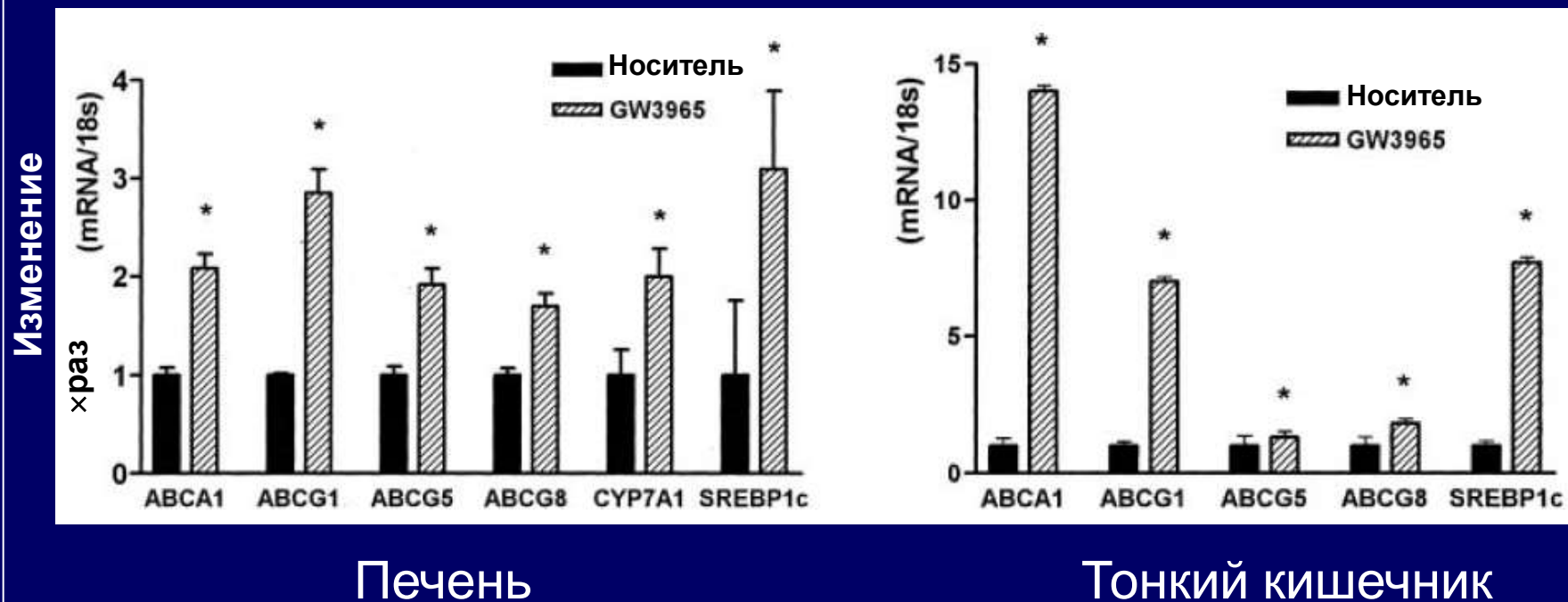
Регулируемые LXR мембранные переносчики ABC участвуют в переносе холестерина макрофагов на ЛВП (ABCA1, ABCG1) и транспорте холестерина в печени и кишечнике (ABCG5, ABCG8).
Cyp7 α - холестерин 7 α -гидролаза – фермент биосинтеза желчных кислот



ЖК – желчные кислоты, СХ – свободный холестерин, ЭХ – эфиры холестерина

Агонист LXR GW3965 повышает экспрессию генов ABC, CYP7A1, SREB в печени#

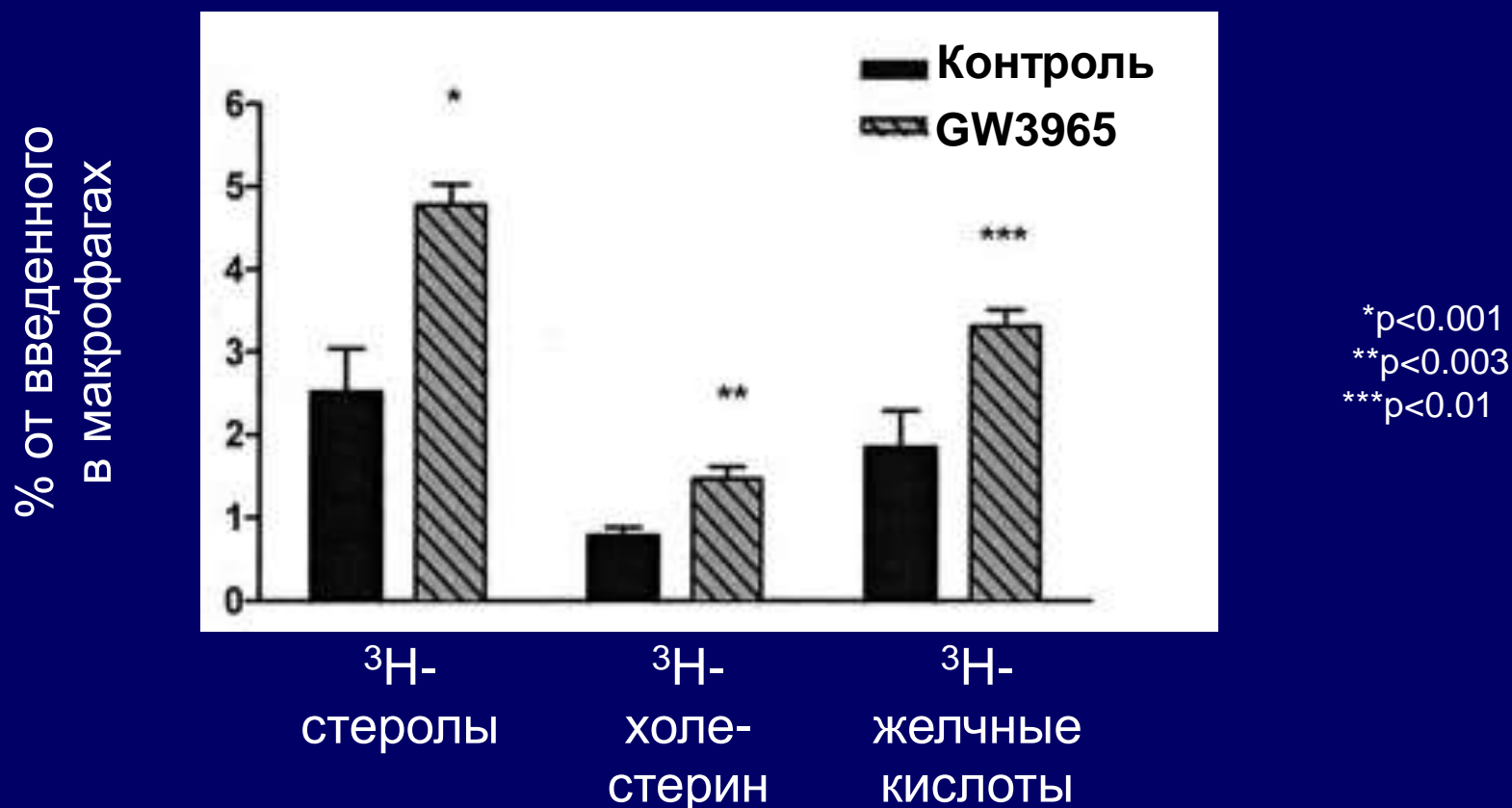
* p<0.05



wild type (обычные) мыши

Усиление обратного транспорта холестерина агонистом *LXR GW3965**

Распределение ^3H в кале после введения меченых ^3H холестерина макрофагов

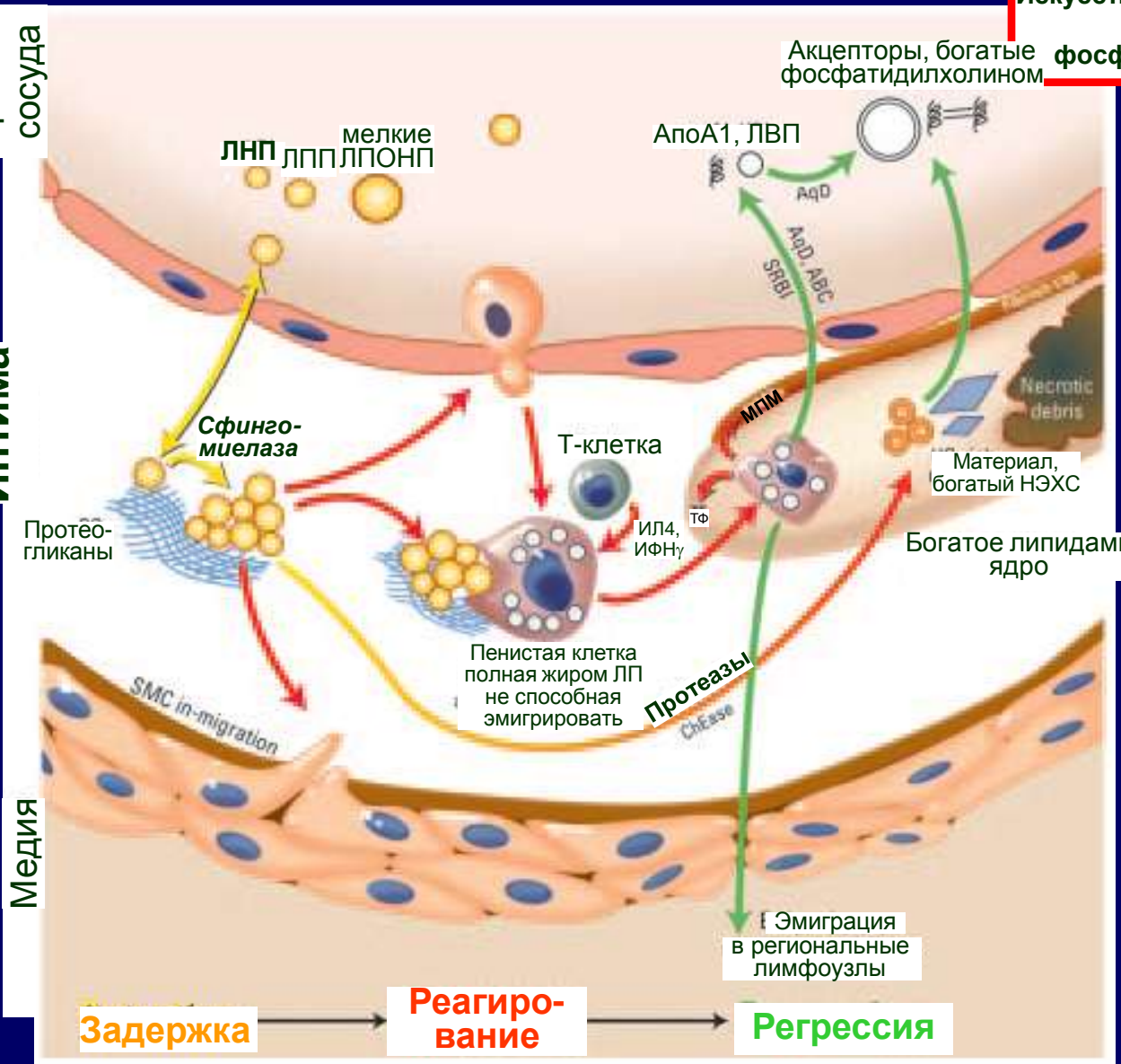


*LDLR/apobec double knockout мыши

Задержка (ретенция), реакция на нее, и регрессия

Просвет сосуда

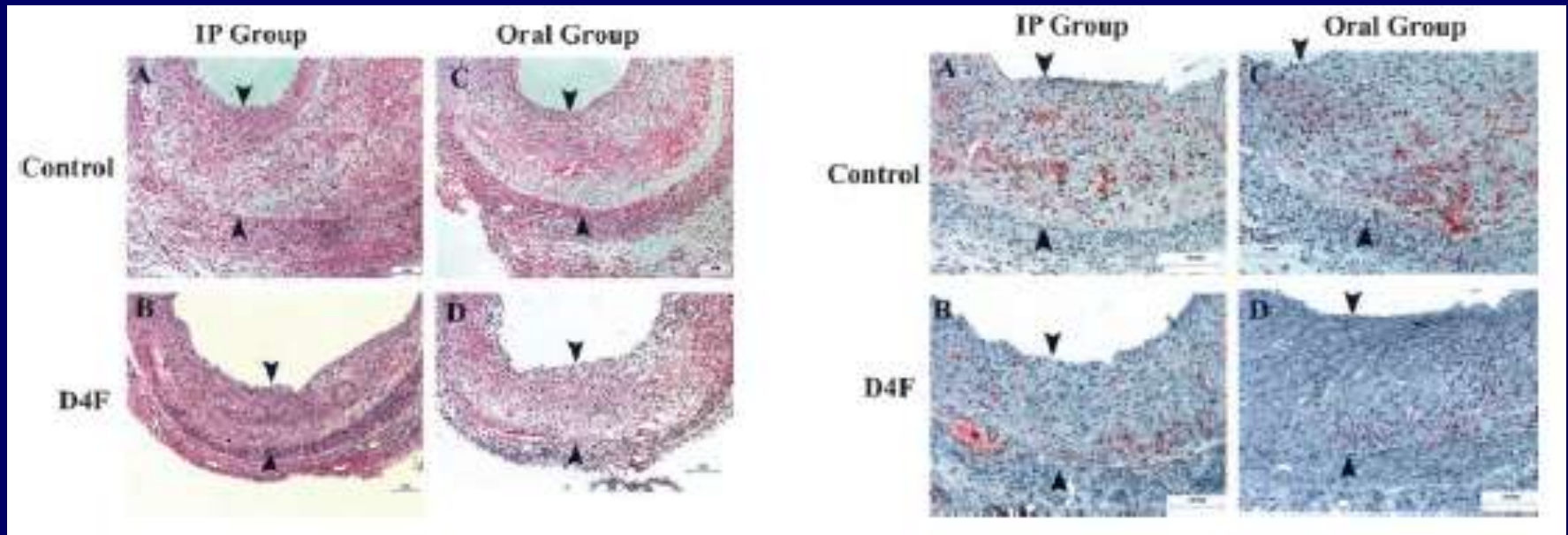
Интима



АаD – водная диффузия
ABC – ABC транспортеры

МГМ – металло-протеазы матрикса
НЭХС – незэстерифицированный холестерин
ТФ – тканевой фактор
ИЛ – интерлейкин
ИФН – интерферон

Влияние пептида – миметика Аполипопротеина А1 – D4F на развитие атеросклероза у Апо Е 0 мышей



Размер бляшки

Липиды в бляшке

Некоторые пути повышения эффективности лечения, направленного на атеросклеротический процесс не через действие на ЛНП

Уменьшение захвата эфиров холестерина макрофагами
в стенке артерии - уменьшение образования пенистых клеток
(ингибирование ацилкоэнзим А холестерин трансферазы
- АСАТ) (обладает и другими эффектами)

...

...

...

...

Терапия, основанная на знании генных дефектов.

Ингибирование АСАТ

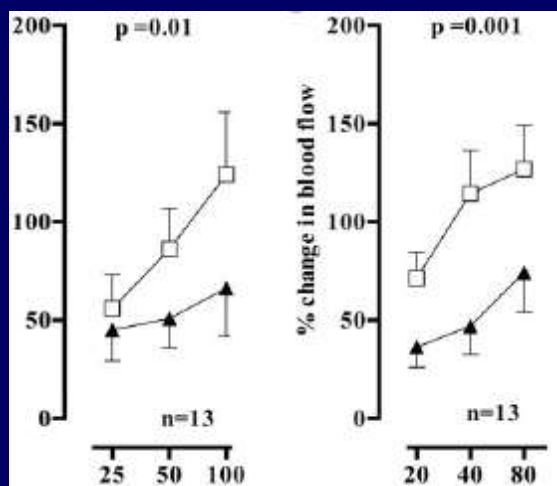
Фермент ацилкоэнзим А холестерин трансфераза (АСАТ) обеспечивает эстерификацию (образование эфиров) холестерина во многих тканях.

В некоторых моделях на животных ингибитор АСАТ проявлял выраженный антиатеросклеротический эффект

Ингибирование АСАТ

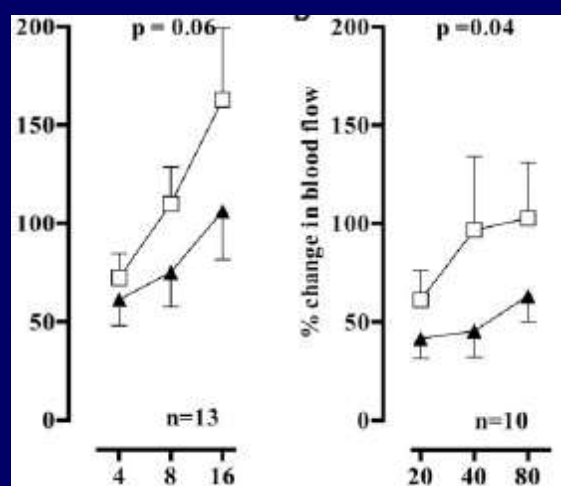
чрезвычайно положительно действует на функцию эндотелия

Изменение кровотока в плечевой артерии в %



Ацетилхолин

Брадикинин



Нитроглицерин

Верапамил

Ингибитор АСАТ
авазимайб (8 нед)

Плацебо (8 нед)

Доза

Ингибирование АСАТ и прогрессирование коронарного атеросклероза у человека

Испытание АСТIVATE

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

408 больных. Ангиографически подтвержденная КБС. Обычное лечение для вторичной профилактики, включая статины, когда показаны).

Рандомизация к ингибитору АСАТ пактимайбу (100 мг/сут) или плацебо.

Ультрасонография через 18 месяцев.

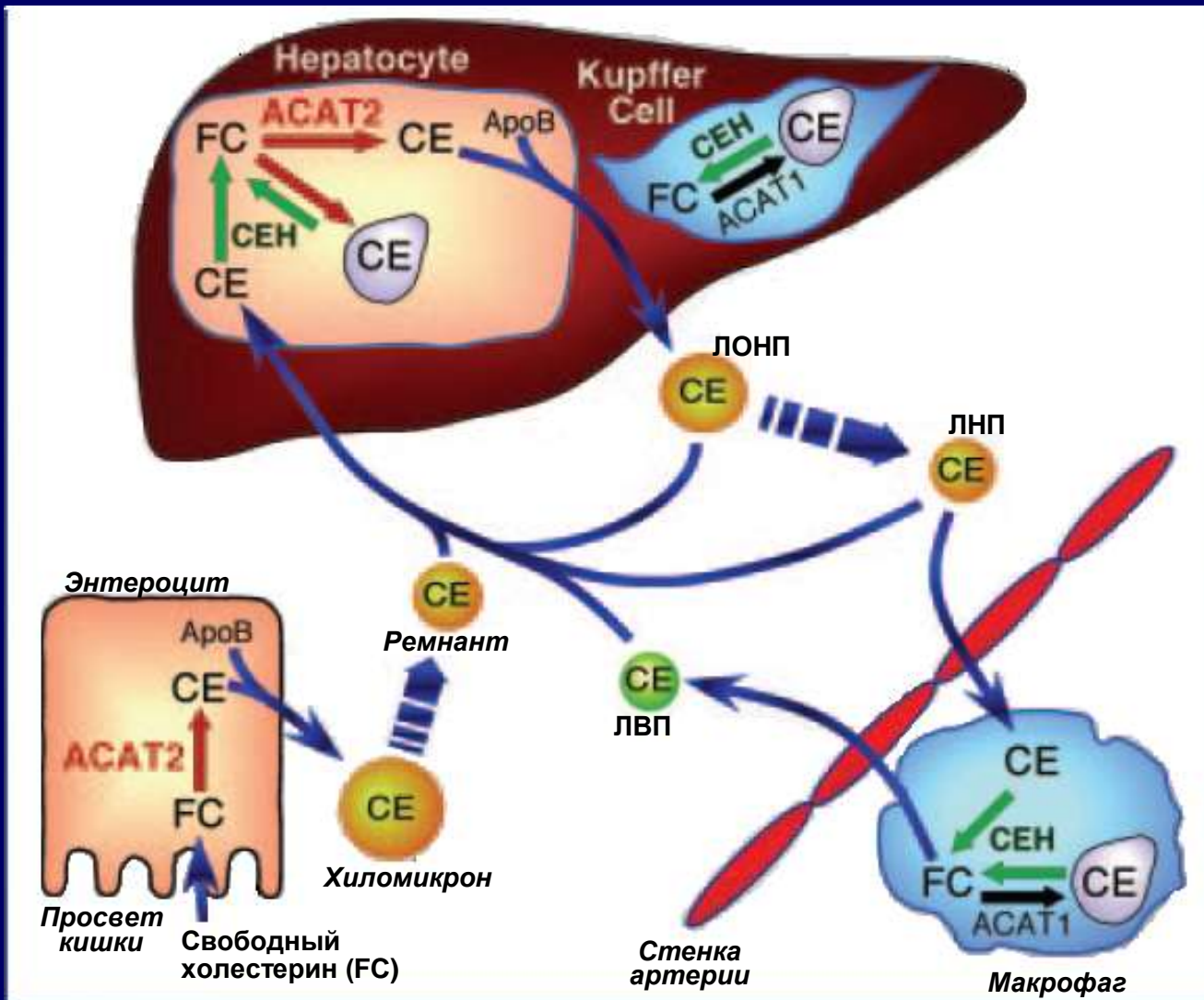
Ингибирование АСАТ и прогрессирование коронарного атеросклероза у человека

Испытание АСТIVАТЕ - результат

Изменение параметра эффективности	Плацебо	Пактимайб (ингибитор АСАТ)	p
Процентный объем атеромы	0.69% прогрессирование	0.59% прогрессирование	0.77
Общий объем атеромы	-5.6 мм ³ , p=0.001 регрессия	-1.3 мм ³ , p=0.39 без изменений	0.035
Объем атеромы в наиболее измененном подсегменте длиной 10 мм	-3.2 мм ³ регрессия	-1.3 мм ³ меньшая регрессия	0.01

Заключение (приговор ?): «Ингибирование АСАТ не является эффективной стратегией для ограничения атеросклероза и может быть проатерогенным».

Роль АХАТ1 (АСАТ1) и АХАТ2 (АСАТ2)



АХАТ (АСАТ) – ацилкоэнзим А холестерин ацилтрансфераза.

FC – свободный холестерин

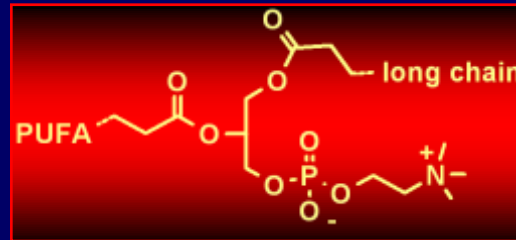
CE – эфиры холестерина (эстерифицированный холестерин)

СЕН – холестерин эстер гидролаза (гидролаза эфиров холестерина)

ЛНП и ЛОНП – липопротеины низкой и очень низкой плотности.

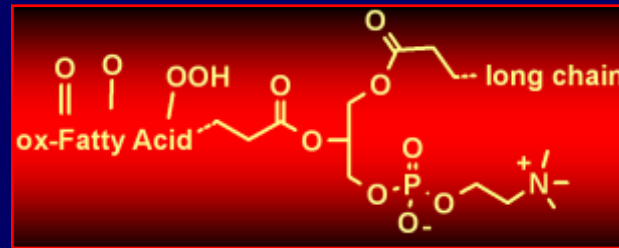
ЛВП – липопротеины высокой плотности

Окисление ЛНП и последующий гидролиз с образованием провоспалительных веществ



Фосфатидилхолин

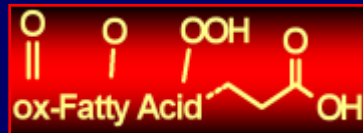
Окисление



Окислительно модифицированный фосфатидилхолин

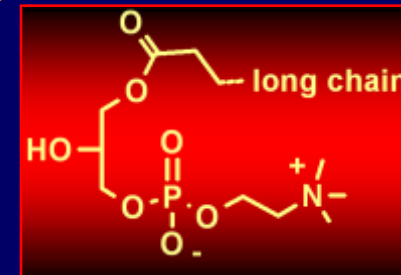
Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A₂

Lp-PLA₂



Окисленная жирная кислота (oxFA)

+



Лизофосфатидилхолин (Lyso-PC)

Проатерогенная активность лизофосфатидилхолина (Lyso-PC)



Dada N, et al. Expert Rev Mol Diagn. 2002

Quinn MT, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1988

Macphee CH, et al. Biochem J. 1999

Carpenter KL, et al. FEBS Lett. 2001

Некоторые характеристики Lp-PLA₂

Маркер воспаления сосудов

Энзим, образуемый воспалительными клетками

Очевидно участвует на ранних стадиях
воспалительного процесса в сосудах

Не подвержена влиянию другого (внесосудистого)
воспаления

Предиктор неблагоприятного течения атеросклеротических
заболеваний сосудов

Является специфической мишенью
для фармакологического вмешательства

Ridker PM, et al, Circulation. 1998

Ridker PM, et al. New Engl J Med. 1997

Ridker PM, et al, Circ. 2001

Carpenter Keri LH, et al. FEBS Lett. 2001

Macphee CH, et al. Expert Opin Ther Targets. 2002

Packard CH, et al. New Engl J Med. 2000

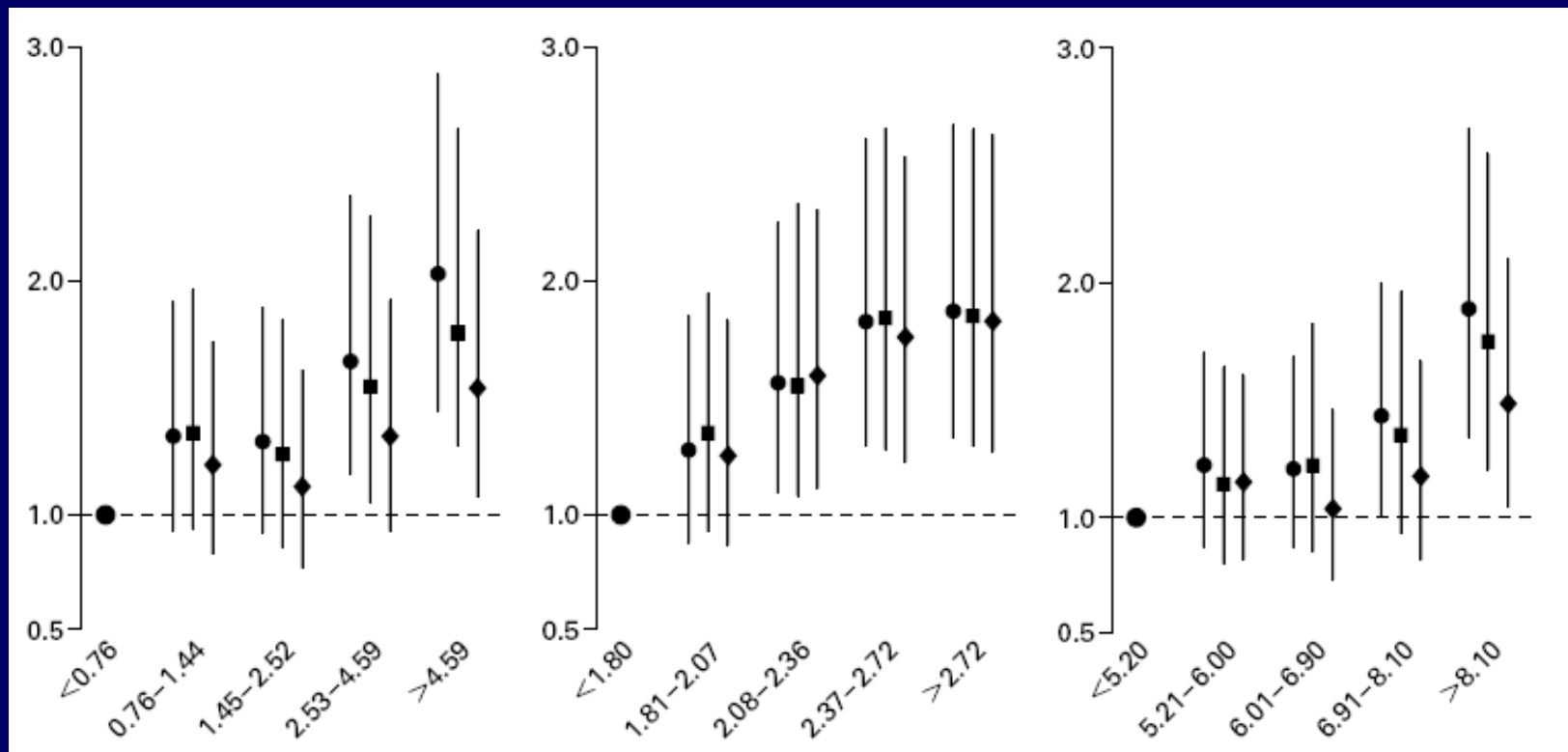
WOSCOPS. Ассоциации маркеров воспаления с риском коронарных событий (ИМ, смерть от КБС, реваскуляризация)

580 мужчин без событий 1160 с событиями

- Без учета других факторов
- С учетом 2-х других маркеров воспаления
- ◆ С учетом возраста, сист. АД, уровней ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП

Отношение рисков

Квинтили, риск в низшей принят за 1



С-реактивный белок (мг/л)

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (мг/л)

Число лейкоцитов (×10³/мм³)

WOSCOPS. Замечания о Lp-PLA₂

Повышенные уровни Lp-PLA₂ являются
сильным фактором риска коронарной болезни сердца

Из трех маркеров воспаления (С-реактивный белок, число лейкоцитов и Lp-PLA₂), только ассоциация Lp-PLA₂ с риском коронарных событий не зависела от действия других факторов.

Lp-PLA₂) может стать новой терапевтической мишенью, отличной от тех, на которые действует липид-снижающая или противовоспалительная терапия.

В этом отношении важно, что увеличение риска с увеличением уровней Lp-PLA₂ у получавших правастатин было таким же, как у получавших плацебо.

Некоторые характеристики Lp-PLA₂

Маркер воспаления сосудов

Энзим, образуемый воспалительными клетками

Очевидно участвует на ранних стадиях
воспалительного процесса в сосудах

Не подвержена влиянию другого (внесосудистого)
воспаления

Предиктор неблагоприятного течения атеросклеротических
заболеваний сосудов

Является специфической мишенью
для фармакологического вмешательства

Ridker PM, et al, Circulation. 1998

Ridker PM, et al. New Engl J Med. 1997

Ridker PM, et al, Circ. 2001

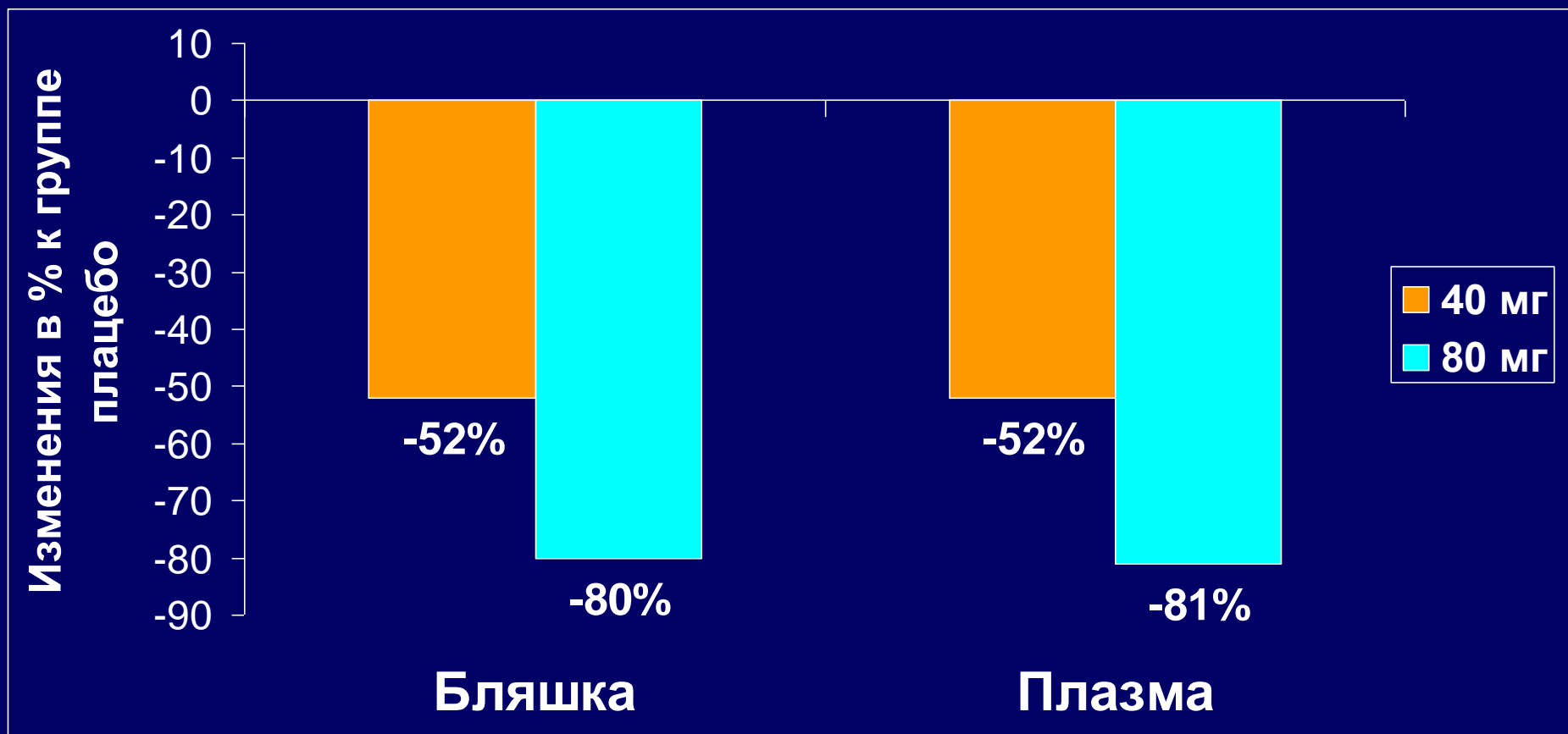
Carpenter Keri LH, et al. FEBS Lett. 2001

Macphee CH, et al. Expert Opin Ther Targets. 2002

Packard CH, et al. New Engl J Med. 2000

Влияние селективного ингибитора Lp-PLA₂ SB-480848 на активность Lp-PLA₂ в биоптатах бляшек сонных артерий и плазме крови

103 больных, за 14 4 дня до каротидной эндартерэктомии рандомизация
- SB-480848 40 мг (n=35) или 80 мг (n=34) или плацебо (n=34)



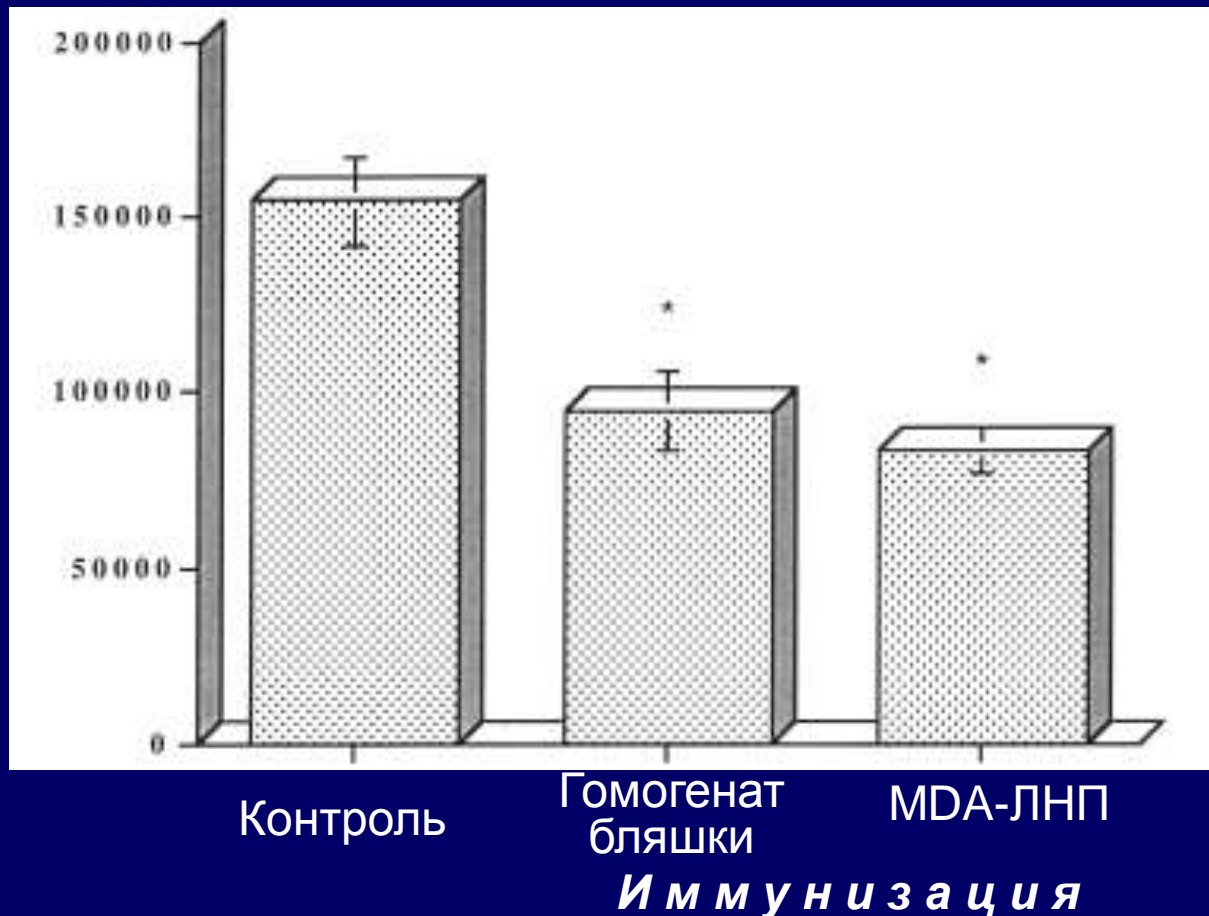
Стратегии иммунизации при атеросклерозе



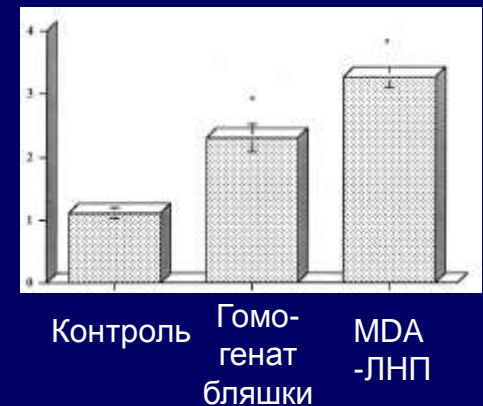
Иммунизация уменьшает развитие бляшки у апоЕ 0 мышей

Апо Е 0 мышей иммунизировали гомологичным гомогенатом бляшек или гомологичным MDA-ЛНП

Размер поражения, мкм²/срез



Ig G
к окс. фосфолипиду



Характеристика эндоканнабиноидной системы по U.Pagotto

ЭС – общая *система восстановления после стресса*,
обычно находящаяся в неактивном, «немом» состоянии.
Временно активизируется, чтобы восстановить, вернуть в исходное
состояние гомеостаз организма, помогая человеку:

расслабиться (обеспечивая уменьшение боли и тревоги;
модулирование температуры тела, образования гормонов,
тонуса гладких мышц и артериального давления);

отдохнуть (обеспечивая ингибирование моторного поведения
и успокоение);

забыть (обеспечивая устранение неприятных воспоминаний);

защититься, как на клеточном, так и эмоциональном уровне;

поесть (производя эффекты, индуцирующие аппетит
и усиливающие удовольствие от пищи).

Эффекты чрезмерной активности эндоканнабиноидной системы

Избыточное потребление пищи.
Очень вкусная пища
Ожирение

Внешние стимулы
(например, никотин)

Избыточная (чрезмерная)
активность эндоканнабиноидной
системы

МОЗГ

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ТКАНИ

Гипоталамус
↑↑ Appetit

Nucleus accumbens
↑↑ Мотивация есть/курить

Адиipoциты
↑↑ Накопление жира

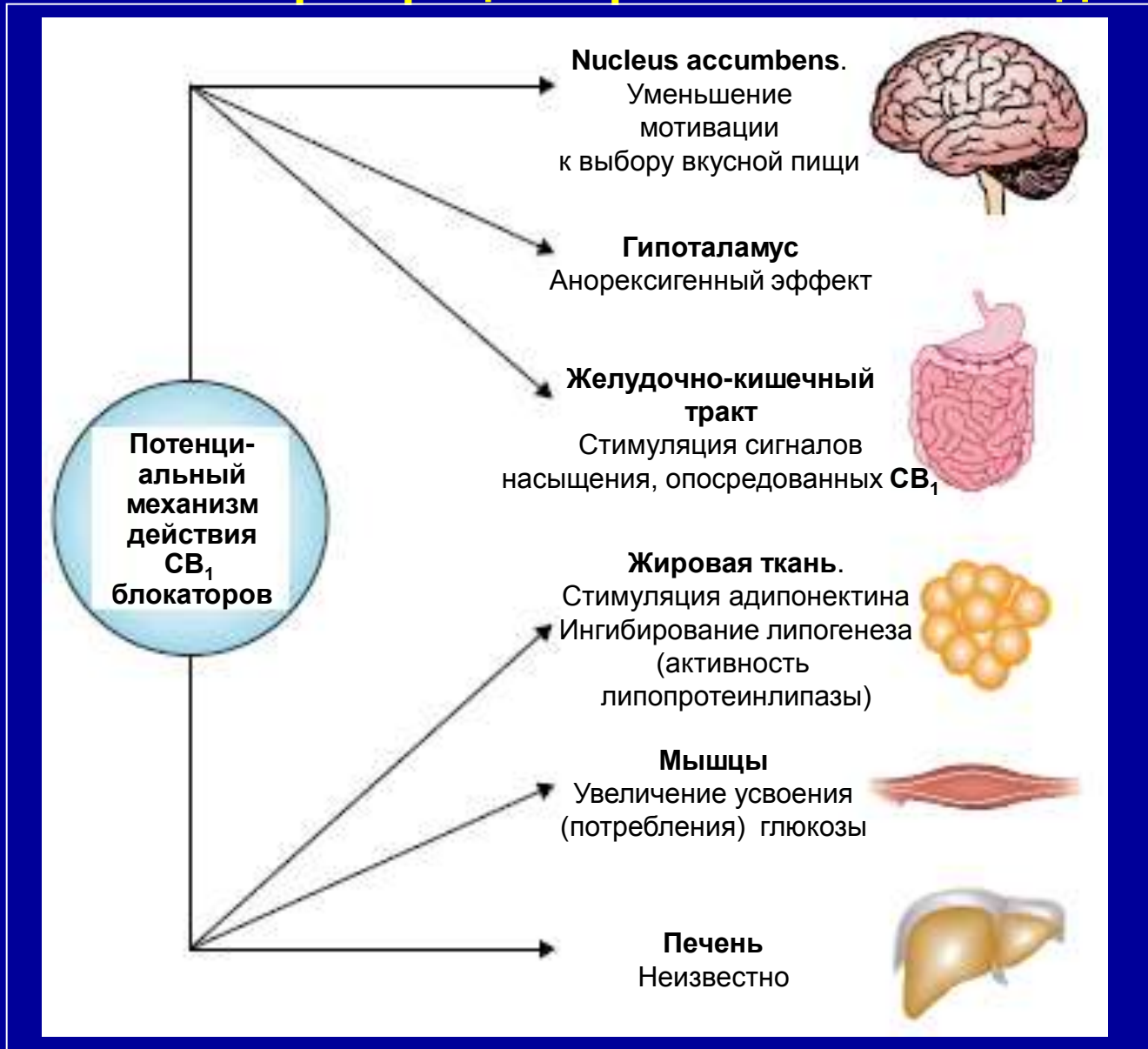
Увеличенное потребление пищи

Зависимость от табака

↑↑ Резистентность к инсулину
↓↓ Толерантность к глюкозе
↓↓ Адипонектин
↓↓ ХС ЛВП
↑↑ Триглицериды

Потенциальные места приложения действия и механизмы действия блокаторов рецепторов к каннабиноидам (тип 1)

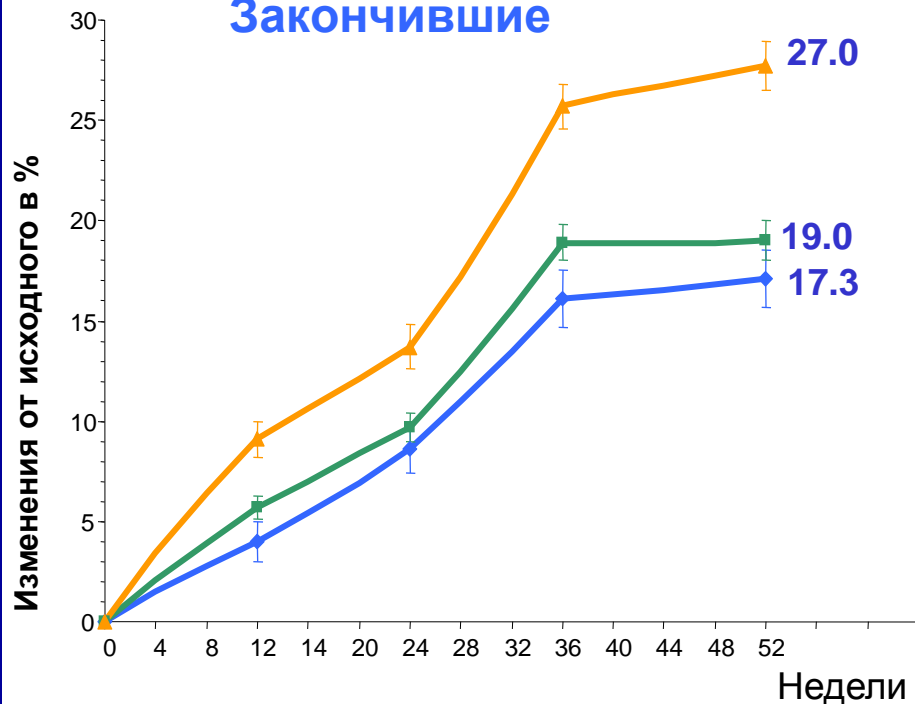
Римонабант



RIO-Europe. Изменения ХС ЛВП и триглицеридов

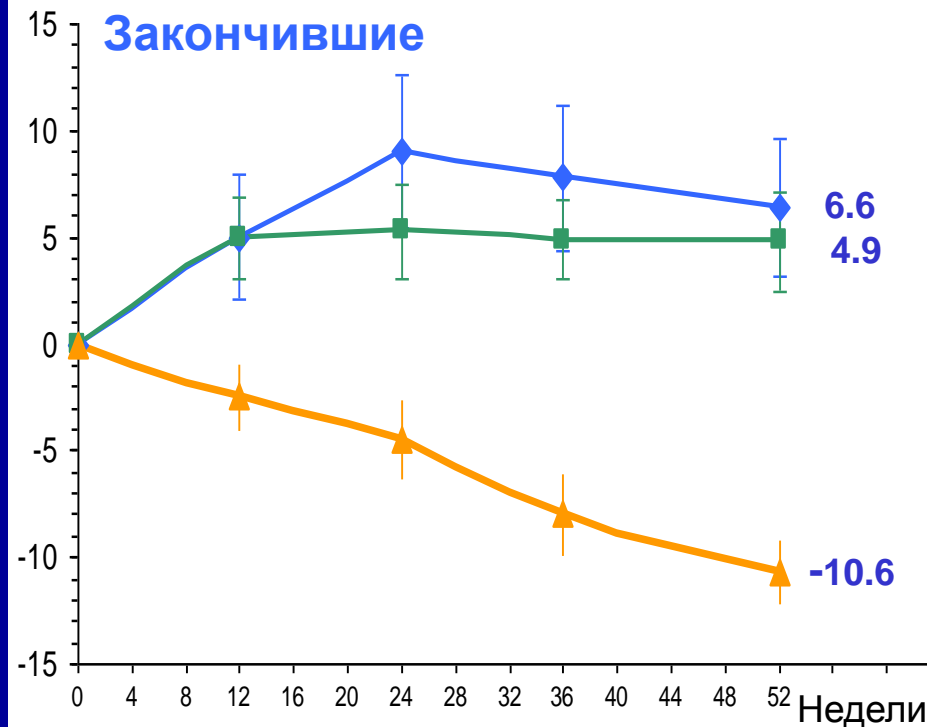
ХС ЛВП (%)

Закончившие



Триглицериды (%)

Закончившие



По намерению лечить

Плацебо: 13.4%

5 мг : 16.2% (p=0.048 vs. плацебо)

20 мг : 22.3% (p<0.001 vs. плацебо)

По намерению лечить

Плацебо: 8.3%

5 мг : 5.7% (нд. vs. плацебо)

20 мг : -6.8% (p < 0.001 vs. плацебо)

◆ Плацебо ■ Римонабант 5мг ▲ Римонабант 20мг

RIO-Europe. Изменения окружности талии и веса тела за 2 года

Конечная точка	Плацебо	Римонабант 20 мг	p
Уменьшение окружности талии (см)	3.4	7.5	<0.001
Уменьшение окружности талии (см), ПНЛ*	1.8	5.7	<0.001
Потеря веса (кг)	2.5	7.2	<0.001
Потеря веса (кг), ПНЛ*	1.2	5.5	<0.001
Потерявшие более 10% веса (%)	10.9	32.1	<0.001
Потерявшие более 10% веса, ПНЛ* (%)	6.3	22	<0.001

*ПНЛ - анализ «по намерению лечить».

Идентификация генов, связанных с ИМ, инсультом и другими сложными болезнями в Исландии

1068 маркеров в геномах 2454 генотипированных родственников из 296 семей пробандов, перенесших инфаркт миокарда.

Определен связанный с ИМ участок хромосомы 13q12-13 (достоверно только у женщин, особенно с «ранним ИМ»).

Затем сравнение участка хромосомы 13 с ~40 генами случай (ИМ, n=779) - контроль (n=624). **С ИМ ассоциирован (p=0.005)**

НарА гена *ALOX5AP*, увеличивая его риск ~ в 2 раза

Helgadottir A et al. "The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke". Nat Genet; 36: 233.

***ALOX5AP* кодирует протеин, активирующий 5-липоксигеназу (FLAP).**

Этот фермент способствует образованию лейкотриена B4 – одного из наиболее мощных хемокинов – медиаторов воспаления

Ингибитор FLAP - протеина, активирующего 5-липоксигеназу, и биомаркеры, связанные с риском инфаркта миокарда

Влияние ингибитора FLAP

на С-реактивный белок и миелопероксидазу
оценено в рандомизированном проспективном перекрестном
плацебо-контролируемом исследовании

на 191 носителе связанных

с повышенным риском ИМ вариантов генов FLAP

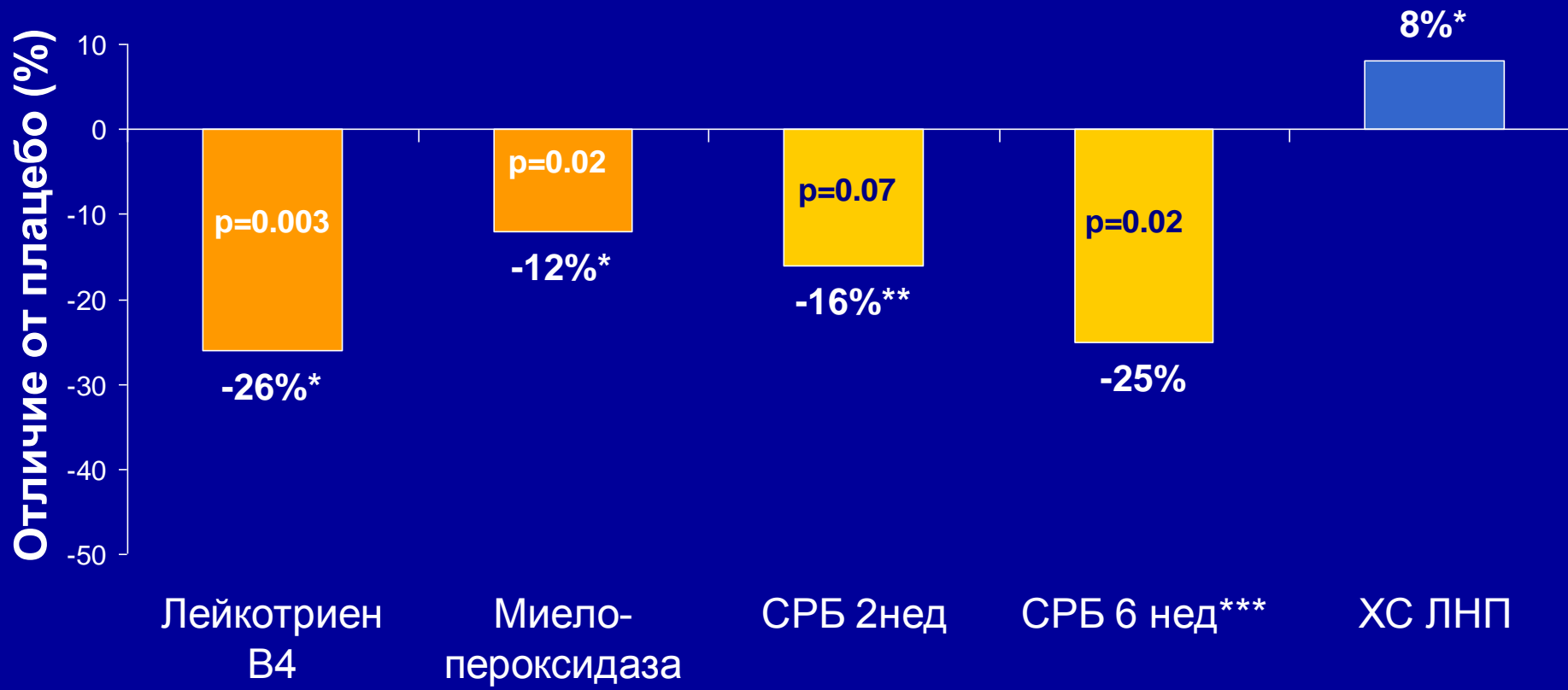
или гидролазы лейкотриена A4

Длительность лечения – 4 недели,

между периодами DG-031 (3 дозы) и плацебо

- 2 недели «отмывки».

Ингибитор протеина, активирующего 5-липоксигеназу, и биомаркеры, связанные с риском инфаркта миокарда



«То, что ингибирование генетически кодируемого FLAP может уменьшить биомаркеры сердечно-сосудистого риска, иллюстрирует волнующие **потенциальные возможности** быстрого воплощения геномики в новые методы диагностики и лечения».

O'Donnell C.J. *JAMA* 2005; 293:2277

Лучше синица в руках ...

«Большинство причин заболеваний сердца нам известны.
Ключевая проблема настоящего времени –
применение того, что мы знаем,
для предупреждения преждевременных болезней сердца»

S. Yusuf

к результатам Interheart

Лучше синица в руках ...



«Большинство причин
заболеваний сердца
нам известны.

Ключевая проблема настоящего времени —
применение того, что мы знаем,
для предупреждения
преждевременных болезней сердца».

S. Yusuf

«Сердечные приступы уходят вместе с веком !

Эксплуатация [освоение, практическое применение]
последних достижений («прорывов») -

- доказательства холестериновой гипотезы,
разработки эффективных

лекарств —

вполне сможет

покончить с коронарной болезнью

как основной проблемой здравоохранения

уже в начале следующего столетия»

Michael S. Brown, Joseph L. Goldstein

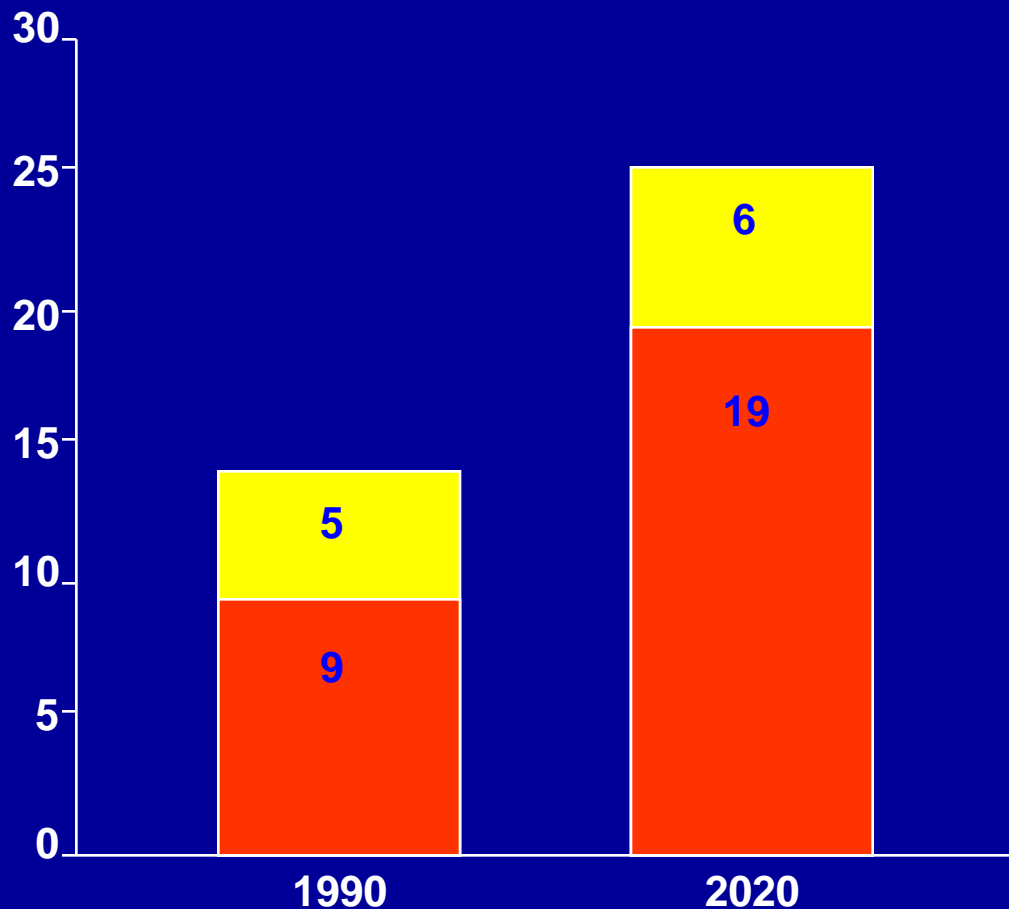
Science 1996; 272: 629

Смерти от сердечно сосудистых заболеваний в 1990 году и оценка на 2020 год

■ Западные страны

■ Не-западные (развивающиеся) страны

Смерти
от
сердечнососудистых
заболеваний
(миллионы)



Оценка риска возникновения **ожирения** во Фремингемском исследовании

Риск (на протяжении 30 лет от исходного обследования)	Риск исхода по ИМТ (%)					
	Женщины			Мужчины		
Возрастная группа (исходная)	30-34	40-44	50-54	30-34	40-44	50-54
появления избыточного веса	73.7	82.0	81.7	92.2	92.0	91.6
возникновения ожирения	38.5	45.6	48.4	47.7	48.9	49.1
ожирения стадии 2 и выше	15.8	18.9	20.6	15.9	16.5	17.5
ожирения стадии 3 и выше	6.1	7.6	8.0	5.9	5.3	4.4