

**Воздействия на уровень
холестерина
липопротеинов высокой плотности
(ХС ЛВП)**

Н.А.Грацианский

Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-Химической Медицины МЗ России

19 апреля 2005 г.

Применение статинов и коронарные события*

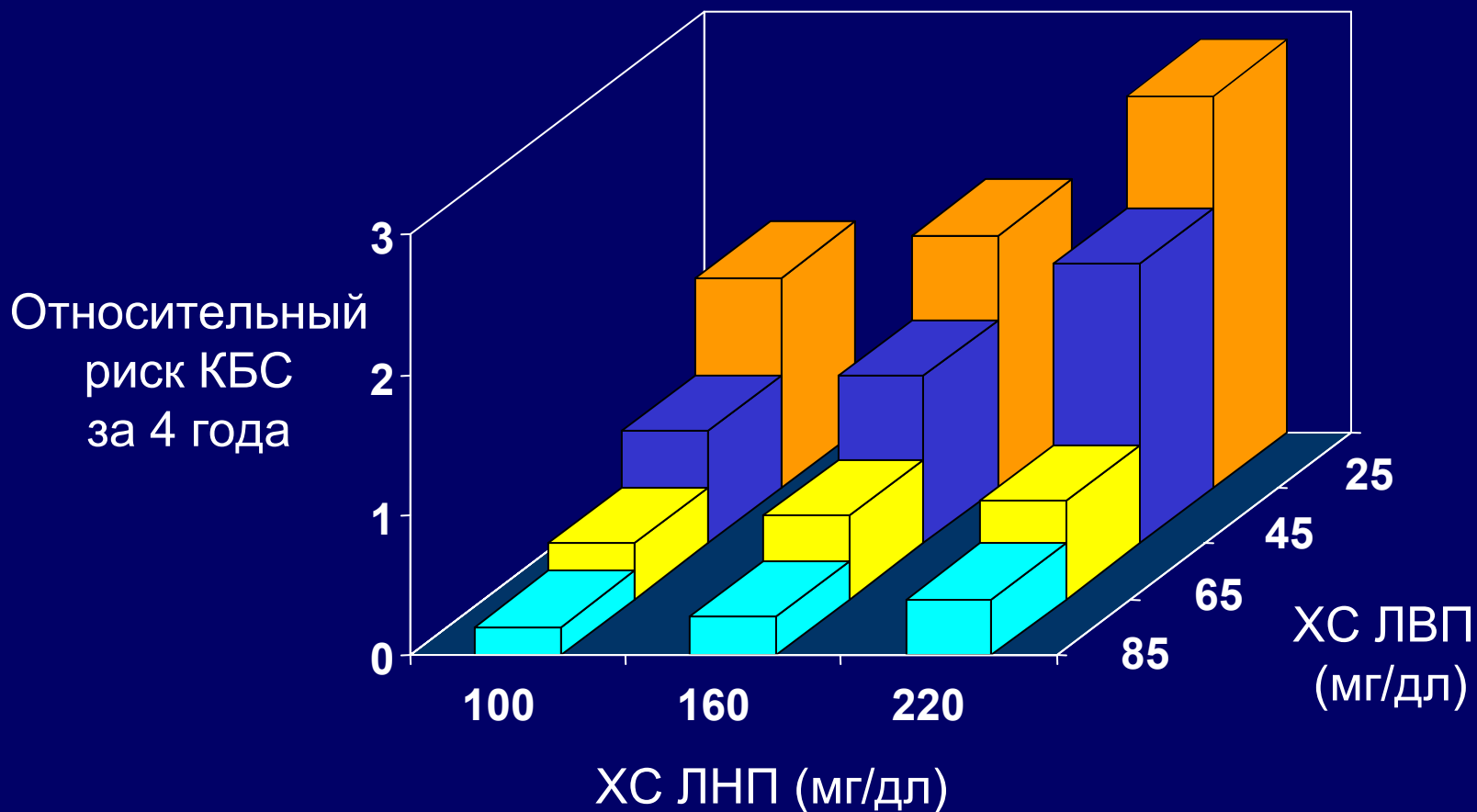
- большинство событий предупредить не удастся !

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

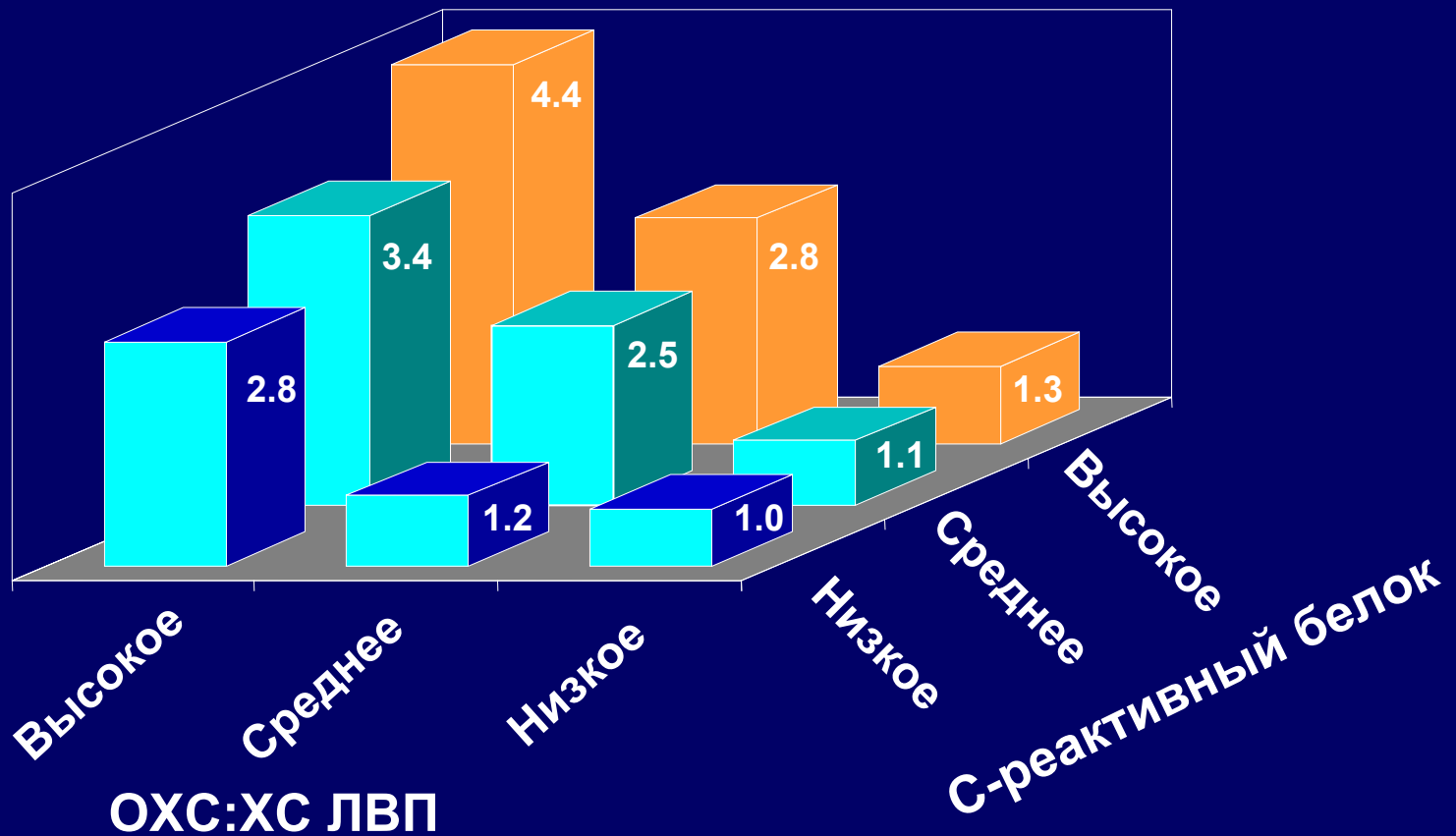
* Не приведшие к смерти (нефатальные) ИМ и смерти от КБС;
в AFCAPS – еще и нестабильная стенокардия

† Взвешенная средняя

Высокий ХС ЛНП и низкий ХС ЛВП: увеличение риска КБС при сочетании этих факторов

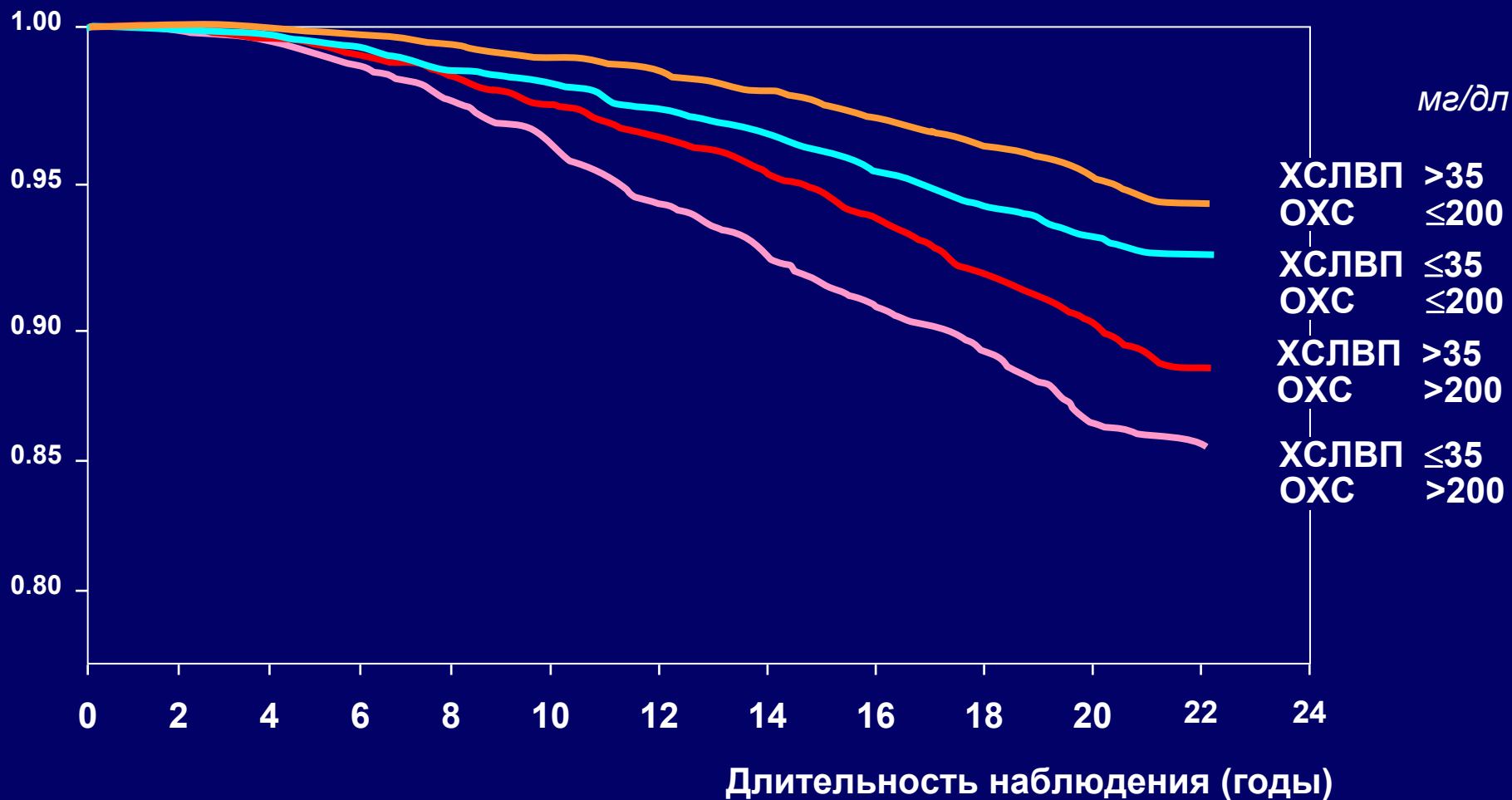


Относительный риск смерти от КБС в зависимости от отношения ОХС:ХСЛВП и уровня С-реактивного белка



Низкий ХС ЛВП увеличивает риск смерти от КБС при любом уровне общего холестерина

Вероятность выжить



Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП).

Некоторые характеристики

- Низкий ХС ЛВП – сильный независимый предиктор КБС
- Чем ниже уровень ХС ЛВП,
тем выше риск атеросклероза и КБС
- Низкий уровень ХС ЛВП
определен как уровень < 40 мг/дл
- ХС ЛВП имеет тенденцию к снижению
при высоких триглицеридах

NCEP, ATP III. JAMA. 2001;285:2486-2497.

Wood D, et al. Atherosclerosis. 1998;140:199-270.

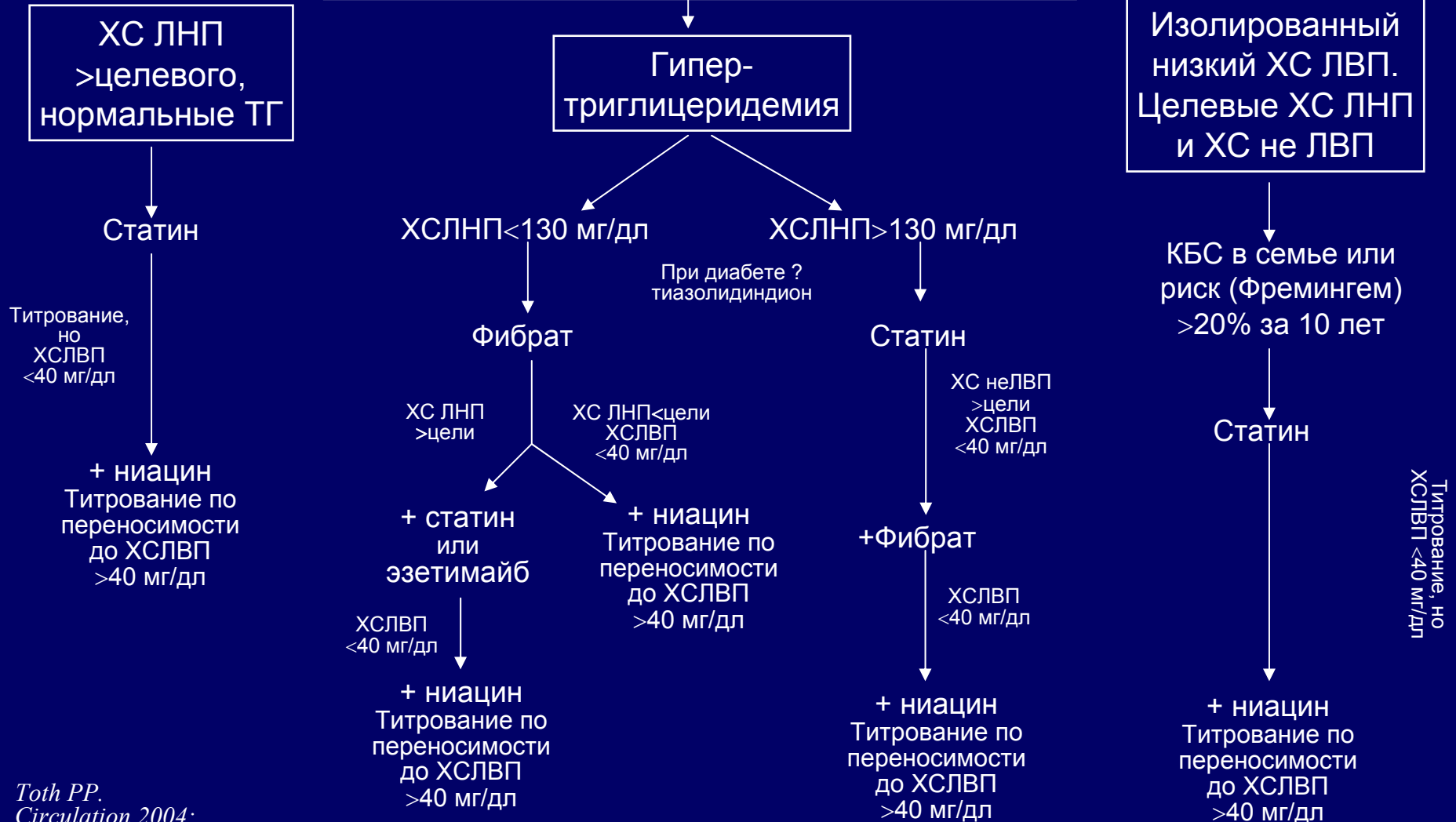
Причины снижения уровня ХС ЛВП

- Причины, связанные с резистентностью к инсулину
 - Гипертриглицеридемия
 - Избыточный вес/ожирение
 - Физическая неактивность
 - Диабет типа II diabetes
- Другие причины
 - Курение сигарет
 - Очень высокое потребление углеводов (> 60% калоража пищи)
 - Лекарства (анаболические стероиды, прогестагены)

Схема лечения больных с низким уровнем ХС ЛВП

ХС ЛВП < 40 мг/дл (1.06 ммоль/л)

Изменение образа жизни



Лечение низкого холестерина ЛВП

Доклад «Лечение взрослых (АТР) III НОПХ* США, 2001

- **Первичная цель терапии: холестерин ЛНП**
- Снижение веса и увеличение физической активности
(при метаболическом синдроме)
- Не-ЛВП холестерин – вторичная цель терапии, если триглицериды ≥ 200 мг/дл или 1.3 ммоль/л

(Не-ЛВП холестерин = ЛОНП + ЛНП холестерин = общий ХС – ХС ЛВП).
- *Рассмотреть целесообразность применения никотиновой кислоты или **фибрата** (у больных КБС или ее эквивалентами)*

*НОПХ – NCEP – Национальная образовательная программа по холестерину США

Воздействия на ХС ЛВП

Терапевтические вмешательства

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

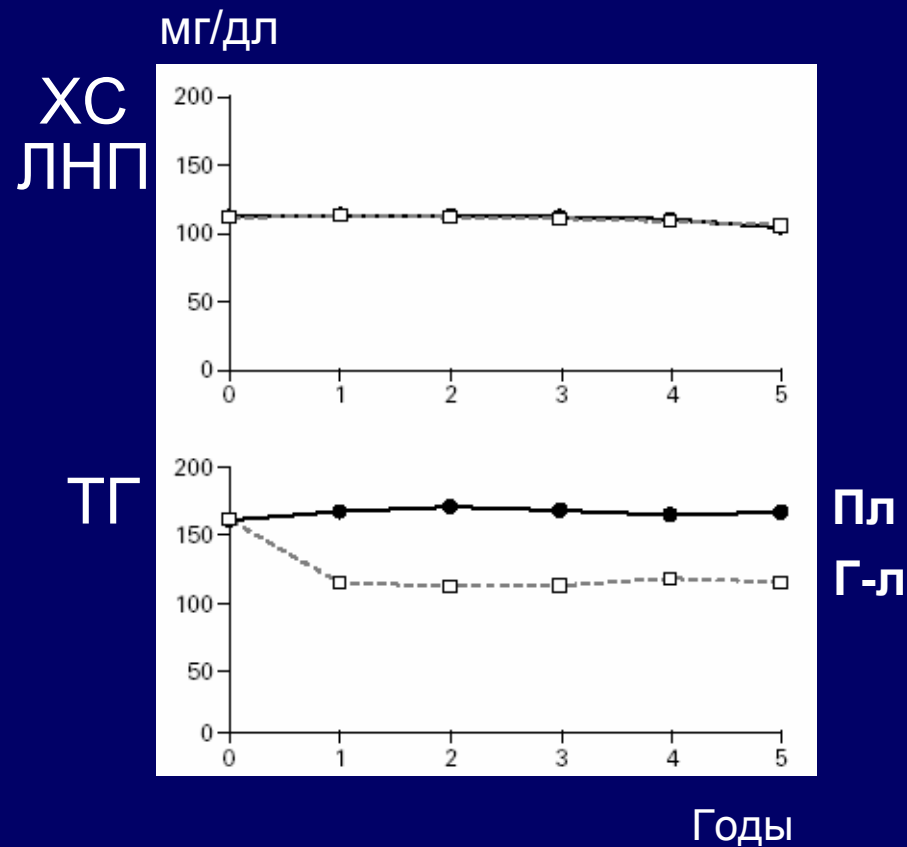
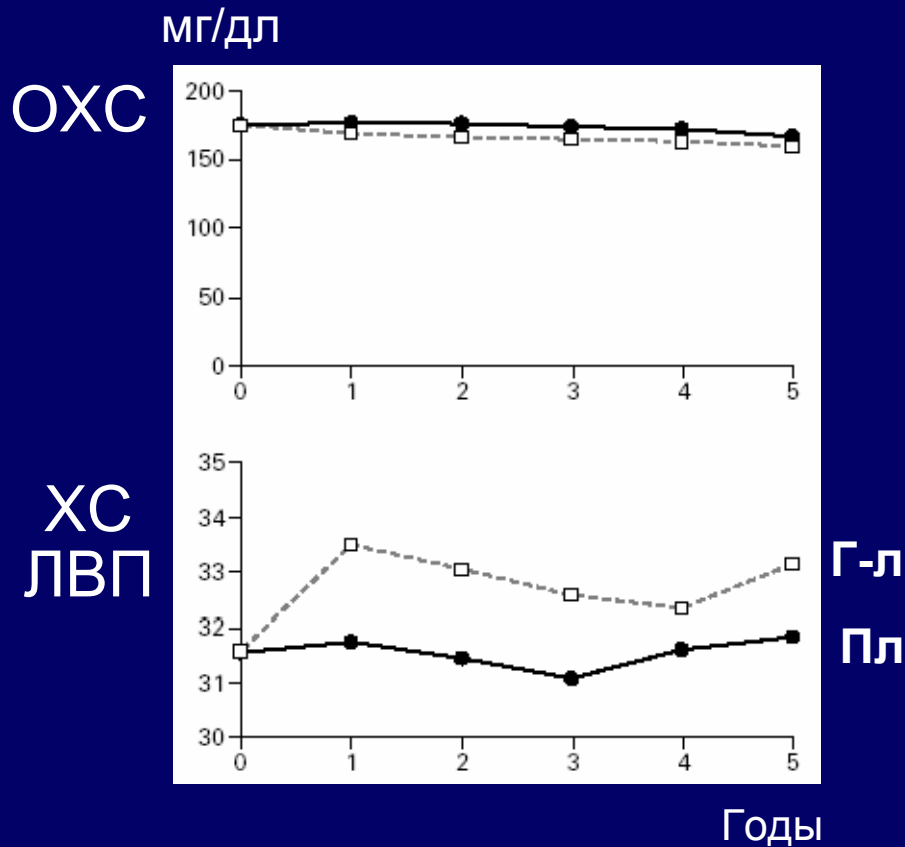
VA NIT. Эффективность гемфиброзила у мужчин с КБС и низким уровнем ХС ЛВП

Двойное слепое исследование у 2531 мужчин
с документированной КБС,
ХС ЛВП 1.0 ммоль/л или менее
и ХС ЛНП 3.6 ммоль/л или менее

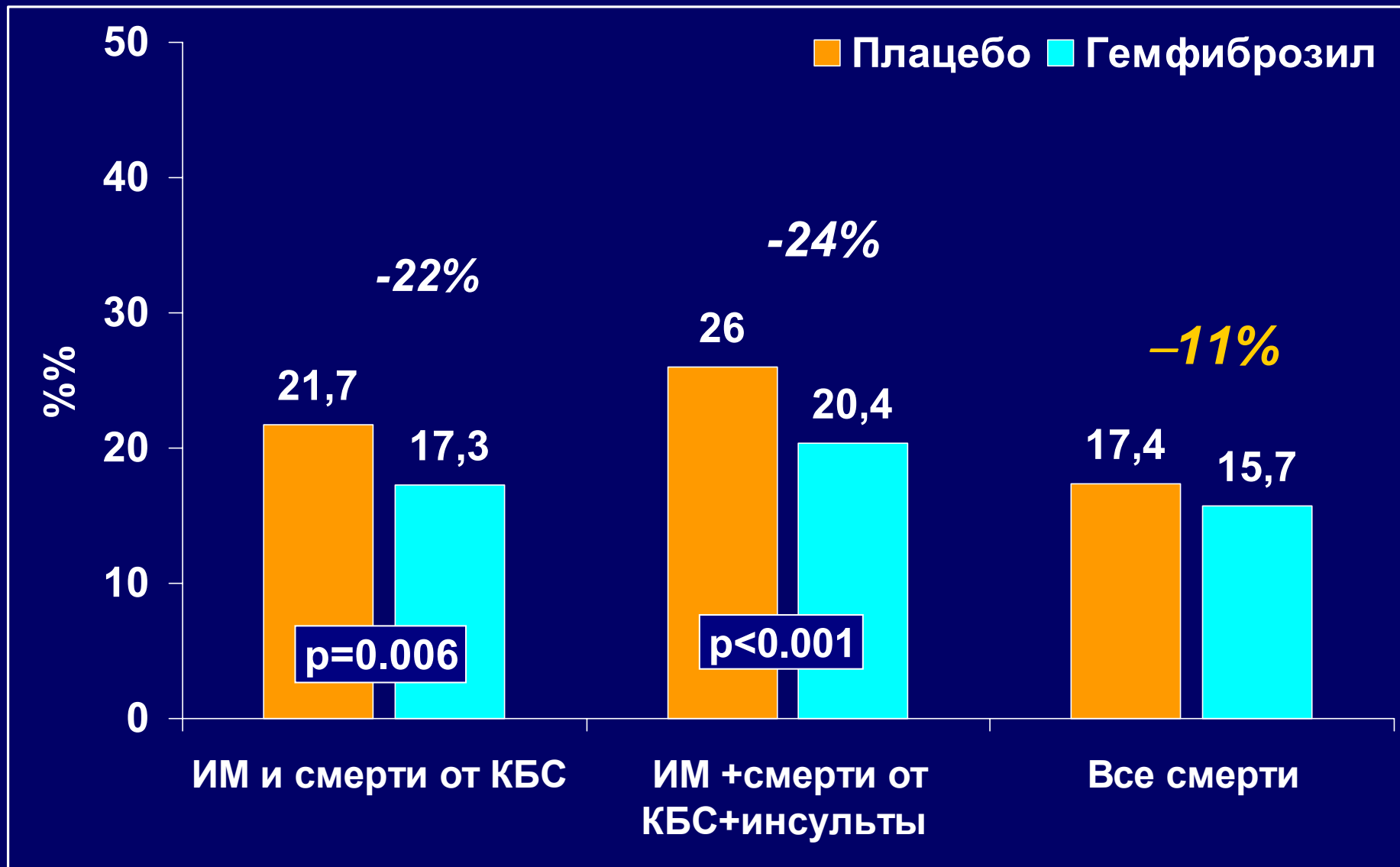
Гемфиброзил медленного освобождения 1200 мг/1 р в сут

Медиана наблюдения 5.1 лет

VA НІТ. Изменения уровней липидов - повышение ХС ЛВП и снижение триглицеридов (ТГ)



VA NIT. Конечные точки исследования



VA-NIT: Положительный эффект гемфиброзила необъясним

Анализ липидных параметров

- ХС ЛНП (исходный или на лечении) не был предиктором событий
- ТГ (исходный или на лечении) не были предиктором событий
- Повышение ХС ЛВП обусловило только часть положительного эффекта
 - повышение ХС ЛВП на 5 мг/дл уменьшает риск на 11%
 - ХС ЛВП HDL-C increased 2 мг/дл, а риск уменьшился на 22%
- Изменения всех липидных параметров объясняют только 23% положительного эффекта гемфиброзила.

HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS)

Исследование лечения ЛВП - атеросклероза

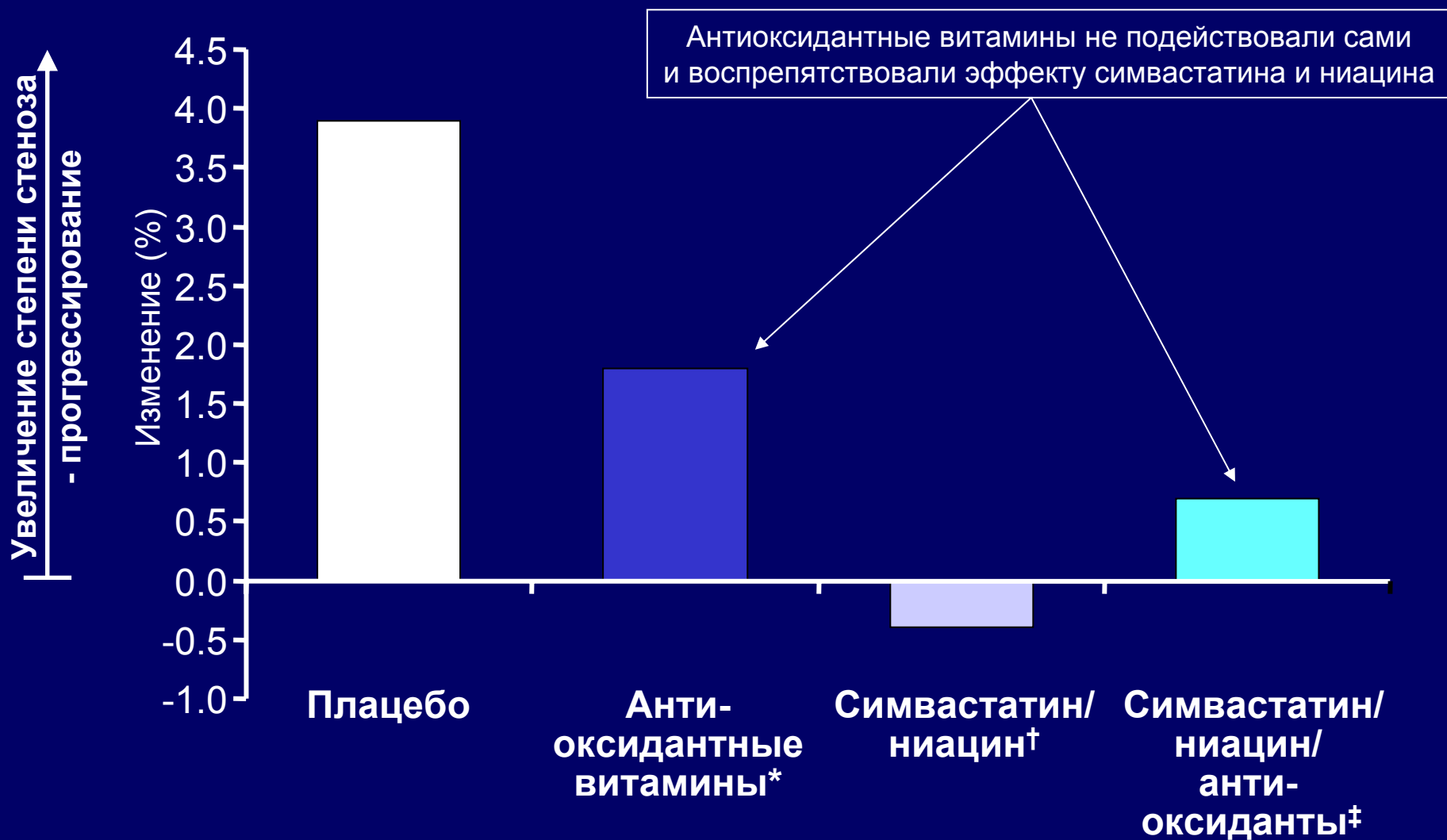
- План
 - Двойное слепое испытание у 160 больных КБ с низким уровнем ХС ЛВП и нормальным уровнем ЛНП
 - Продолжительность 3 года
 - Средний исходный **ХС ЛВП 35 мг/дл (м); 40 мг/дл (ж)**
 - Средний исходный ХС ЛНП: 145 мг/дл
- Изучаемые вмешательства
 - Симвастатин плюс ниацин; антиоксиданты; симва плюс антиоксиданты; или плацебо
- Первичные конечные точки *Brown BG et al. N Engl J Med. 2001;345:1583-1592.*

НАТС: Уровни липидов до и во время лечения

	ОХС	ХС ЛВП	ХС ЛНП
Плацебо			
Исходно	199	32	127
Лечение	188	34	116
Антиоксиданты†			
Исходно	189	32	117
Лечение	189	33	112
Симвастатин/Ниацин			
Исходно	201	31	132
Лечение	139	40	75
Симвастатин/Ниацин/ Антиоксиданты			
Исходно	199	30	124
Лечение	146	36	79

*Средние уровни, мг/дл. †Витамины Е и С, бета каротин, и селен.
НАТС = HDL-Atherosclerosis Treatment Study.

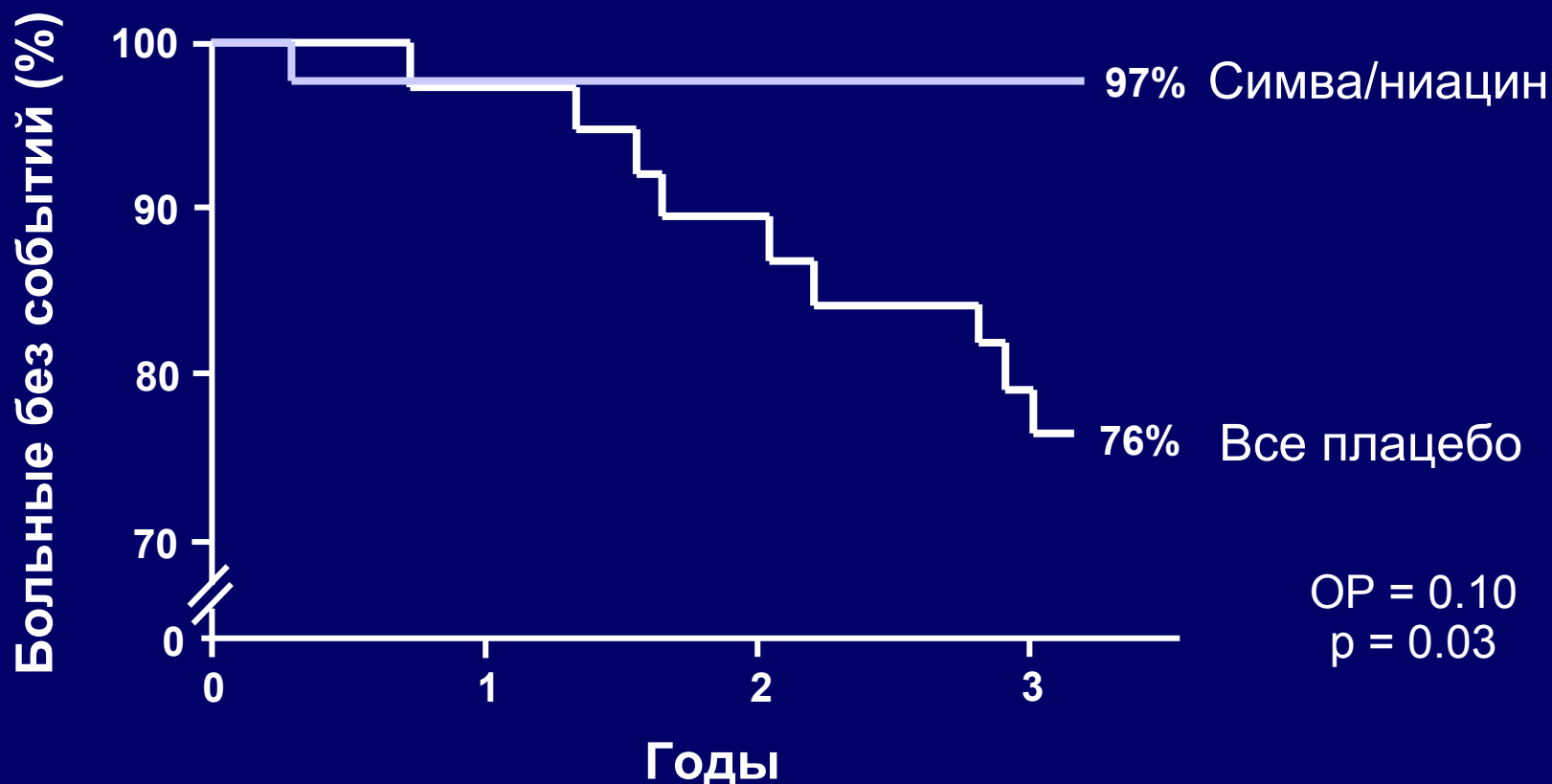
HATS: Изменения процента стенозирования



* $P = 0.16$ vs плацебо; † $P < 0.001$; ‡ $P = 0.004$.
HATS = HDL-Atherosclerosis Treatment Study.

no Brown BG et al. *N Engl J Med.* 2001;345:1583-1592.

HATS: клинический результат – больные без событий



HATS = HDL-Atherosclerosis Treatment Study.
no Brown BG et al. N Engl J Med. 2001;345:1583-1592.

HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS)

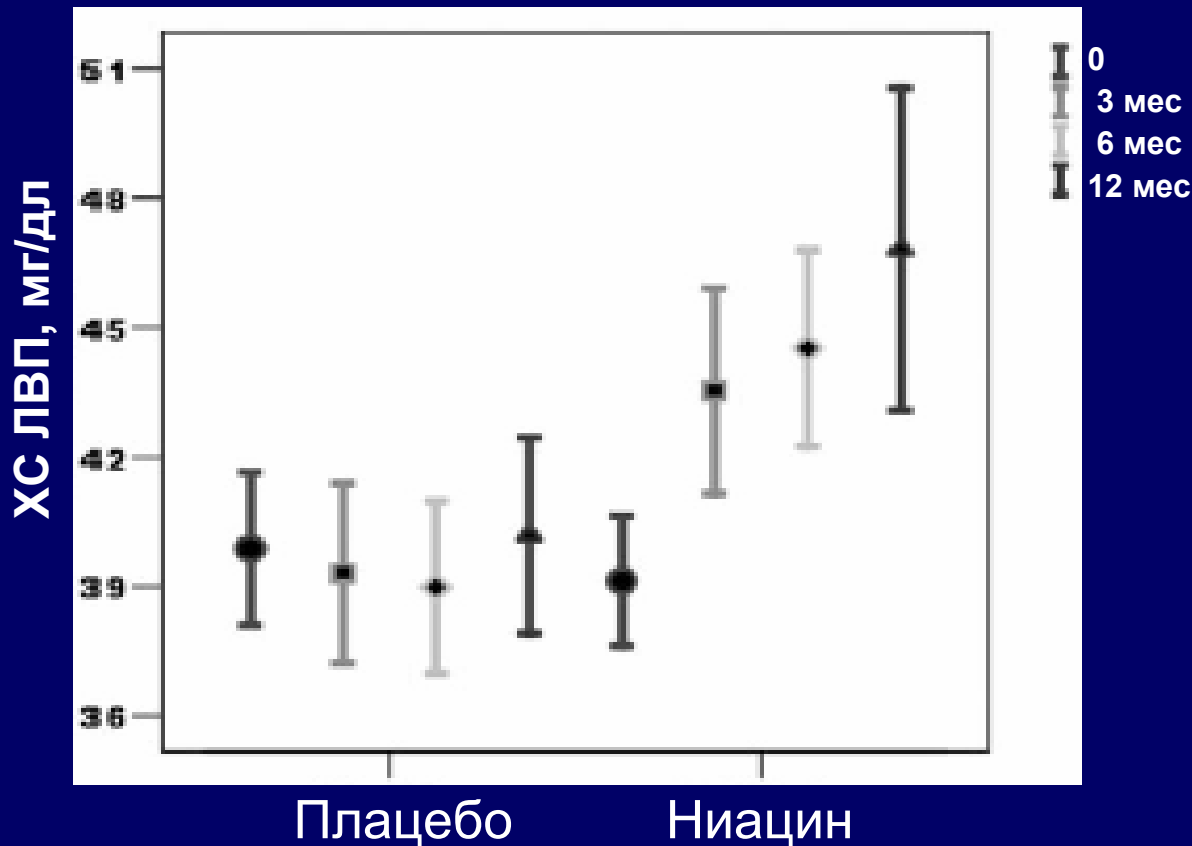
Коронарные смерти, ИМ, инсульты, реваскуляризации



ARBITER - Действие никотиновой кислоты замедленного высвобождения на прогрессирование атеросклероза

Двойное слепое плацебо контролируемое испытание
у больных, леченных статинами (!)

167 больных КБС, ХС ЛВП < 45 мг/дл, ниацин 1000 мг/ плацебо 1 р/сут 12 мес
исходный ХС ЛВП 89 ± 20 мг/дл, ХС ЛВП 40 ± 7 мг/дл



ХС ЛВП
↑ 21%

ХС ЛНП (мг/дл)

Плацебо 91→87, $p=0.19$

Ниацин 86→85, $p=0.61$

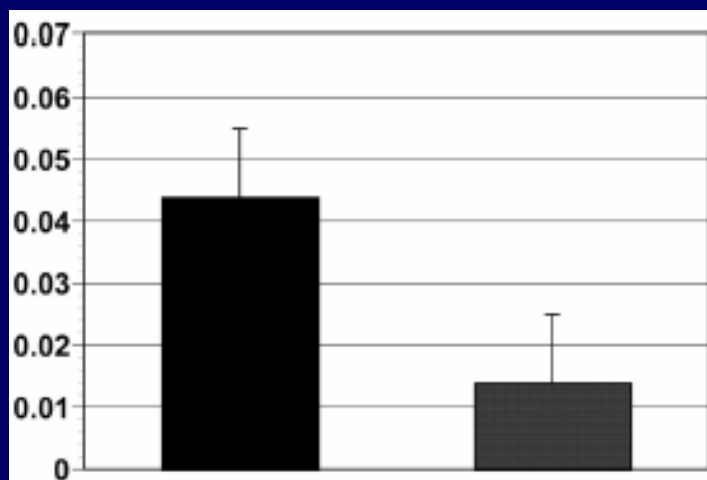
ТГ (мг/дл)

Плацебо 172→154, $p=0.25$

Ниацин 164→134, $p=0.03$

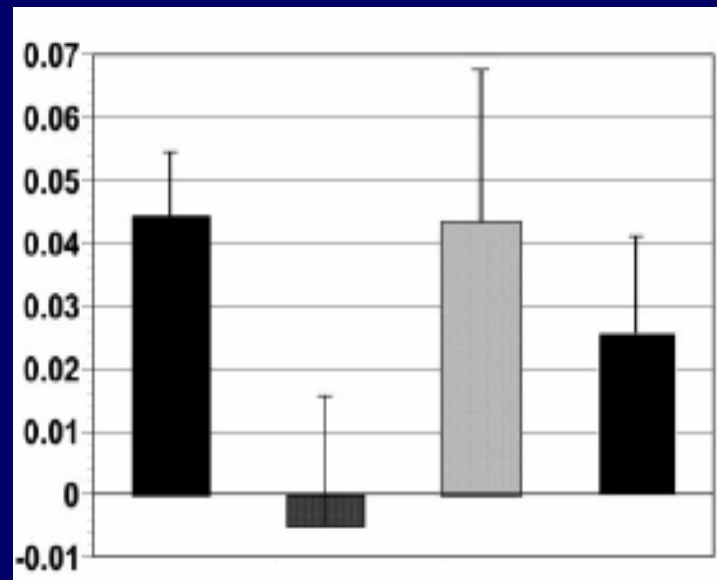
ARBITER - Действие никотиновой кислоты замедленного высвобождения на прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных КБС, леченных статинами

Изменение толщины интимы-медии общих сонных артерий, мм



Плацебо

Ниацин



Пла-
цебо
*Диабет,
метаболический
синдром*

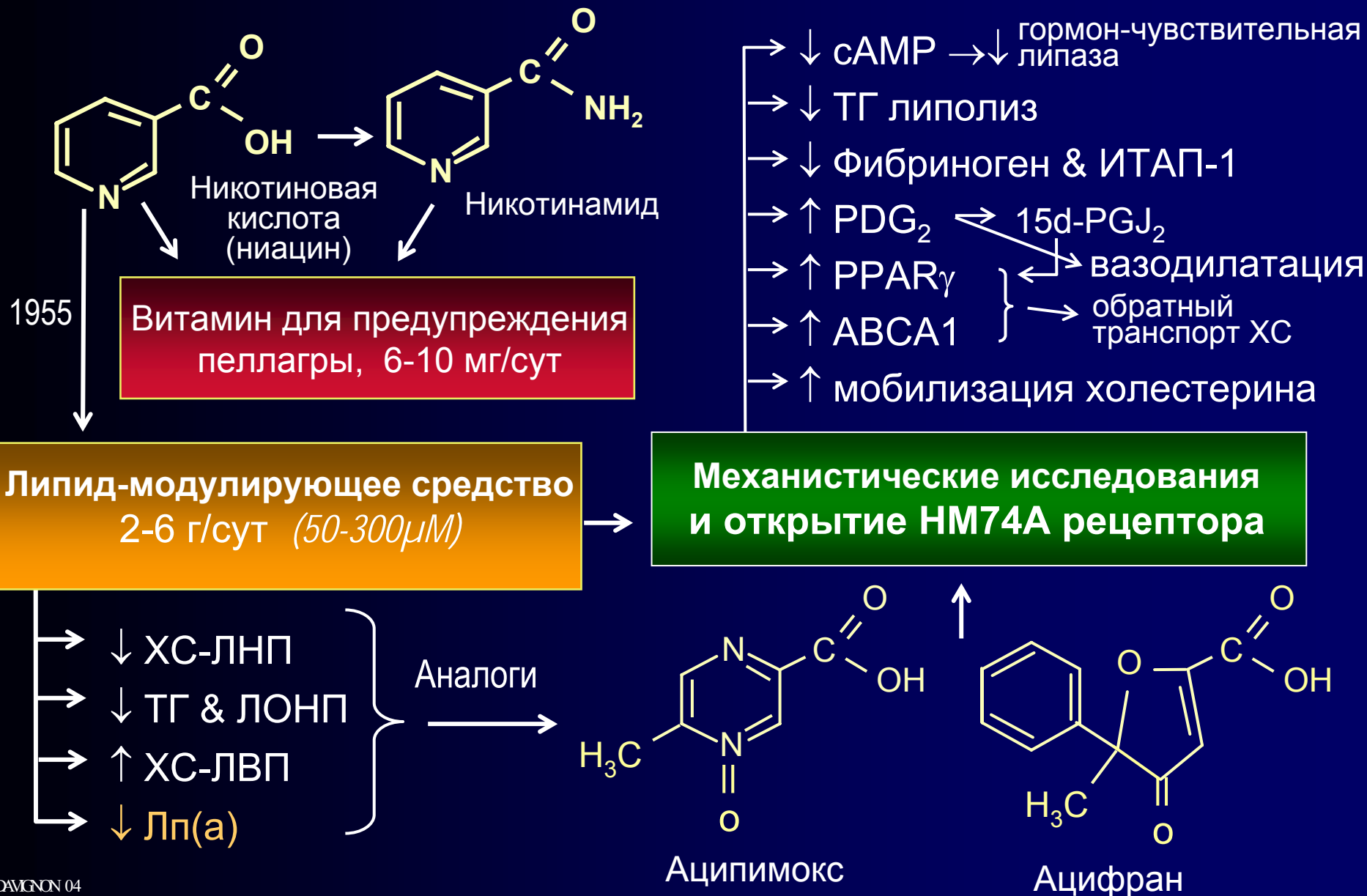
Ниа-
цин

Пла-
цебо
Без диабета,
метаболического
синдрома

Ниа-
цин

Плейотропные эффекты никотиновой кислоты

(схема J.Davignon)



Воздействия на ХС ЛВП

Терапевтические вмешательства

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

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 .

Клиническое применение ApoA-1 Milano. План

ETC-216 доставлялся в лечебные учреждения в замороженном виде в контейнерах-пузырьках, содержавших 15 мг/мл протеина и фосфолипида в отношении 1:1

- 59 больных с ОКС (из 123 скринированных) рандомизированы к 2- дозам ETC-216 (15 мг/кг или 45 мг/кг 5 инфузий 1 раз в неделю) или к плацебо.
- Внутрисосудистый ультразвук применен для оценки изменений атеромы в пределах двух недель после диагностики ОКС и через 5 недель применения ApoA-1 Милано.

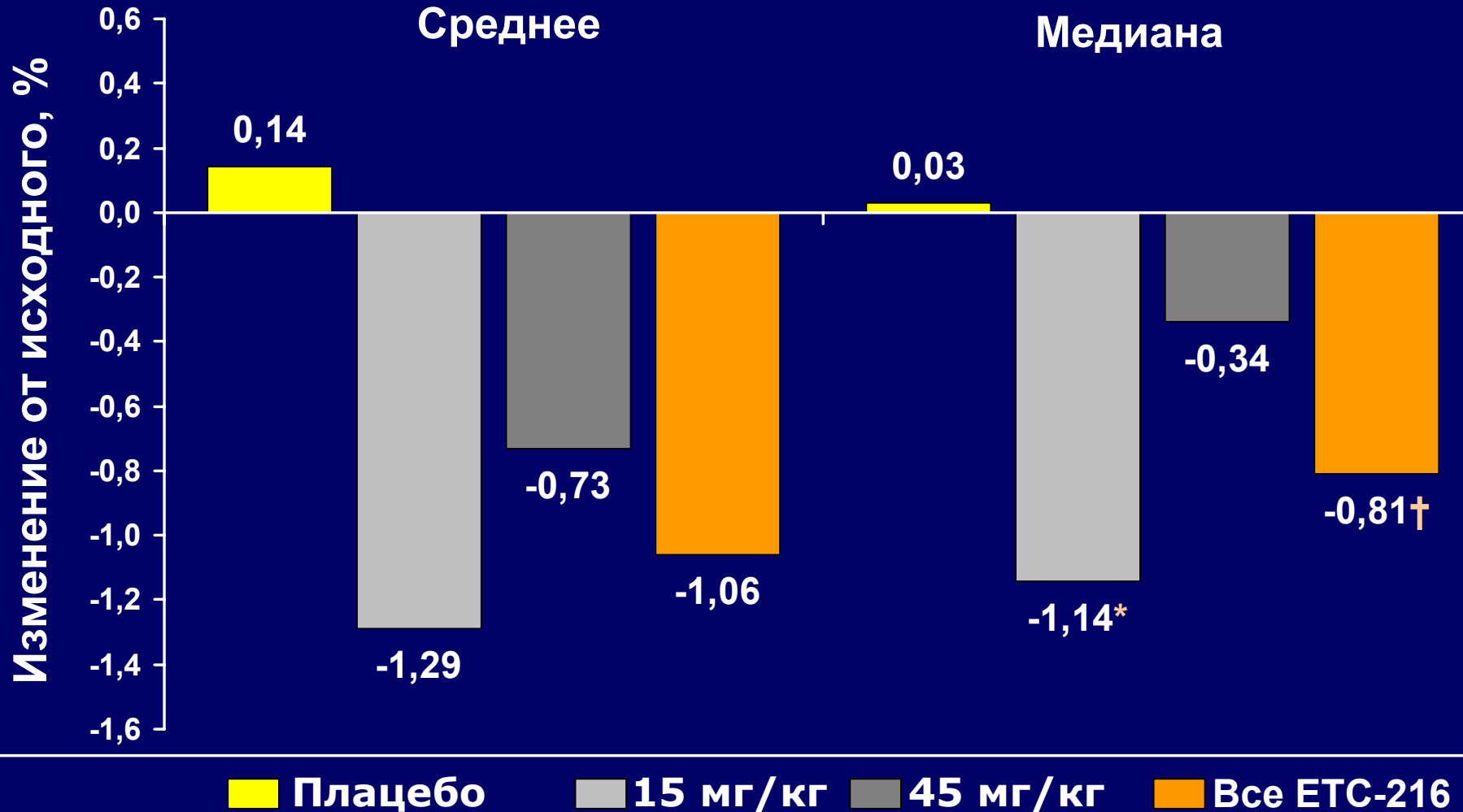
Исходные уровни липидов и выраженность атеросклероза

	Плацебо (n=12)	ЕТС-216 15 мг/кг (n=23)	ЕТС-216 45 мг/кг (n=22)
ХС ЛНП*	118 ± 25	122 ± 50	112 ± 32
ХС ЛВП*	46 ± 7	38 ± 10	45 ± 7
Триглицериды†	212 ± 153	143 ± 83	150 ± 77
Использование статинов	4 (33%)	9 (39%)	12 (55%)
<i>Внутрисосудистое ультразвуковое исследование</i>			
Объем атеромы, %	34.8 ± 8.4	39.7 ± 7.0	37.9 ± 7.8
Общий объем атеромы, мм ³	173 ± 113	296 ± 167	231 ± 157
Средняя максимальная толщина бляшки, мм	0.65 ± 0.32	0.82 ± 0.19	0.74 ± 0.28
Средний диаметр просвета, мм (ангиография)	2.28 ± 0.63	2.41 ± 0.42	2.37 ± 0.34

* Данные от 4, 11, и 4 больных, соответственно

† Данные от 10, 19, и 15 соответственно

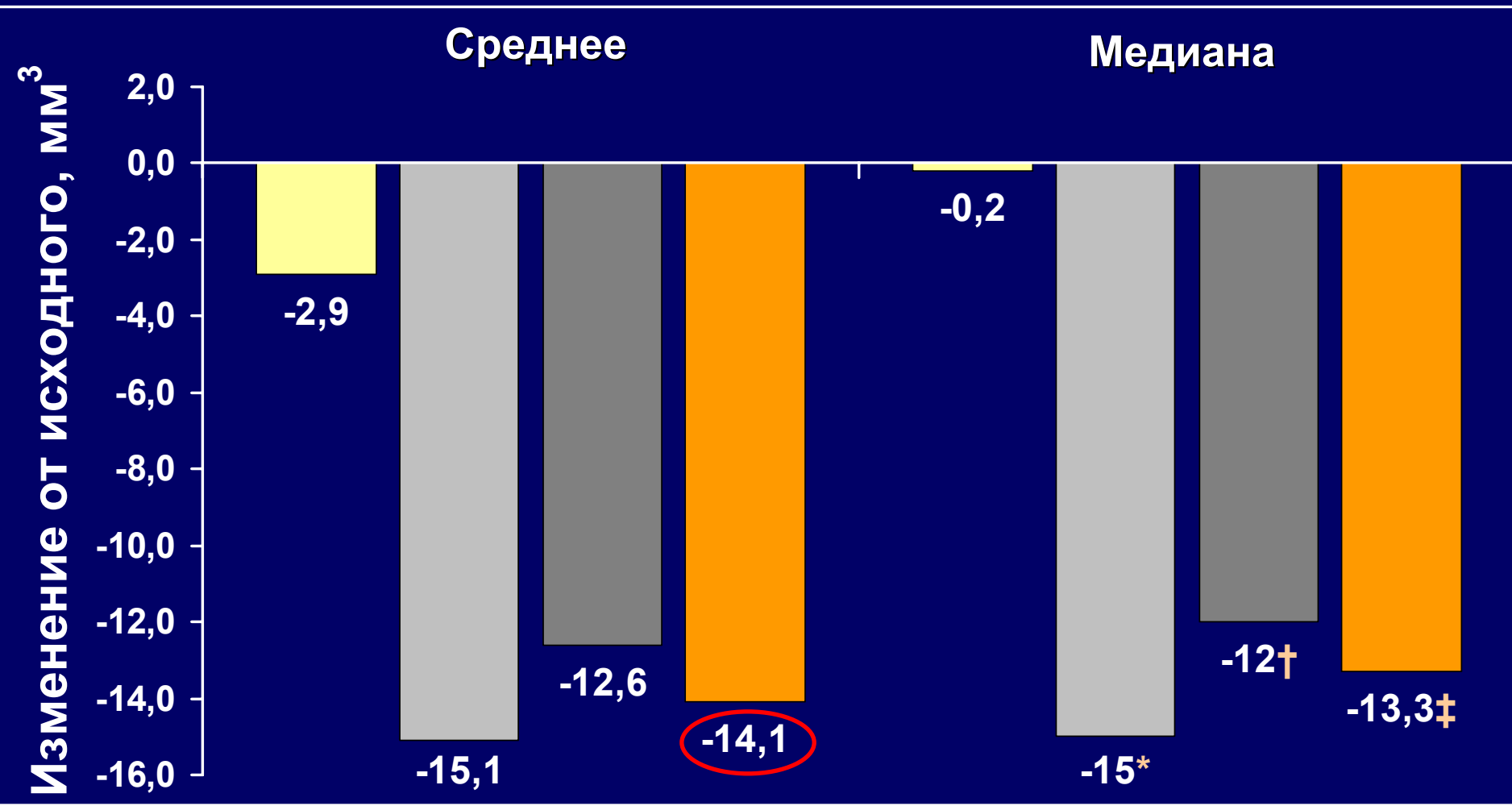
Влияние рекомбинантного Апо А-I_{Milano} (ЕТС-216) на изменения процентного (относительного) объема атеромы (за 5 недель)



* $p=0.03$

† $p=0.02$ (первичная конечная точка)

Влияние рекомбинантного Апо А-I_{Milano} (ЕТС-216) на изменения общего объема атеромы (5 недель)



■ Плацебо
 ■ 15 мг/кг
 ■ 45 мг/кг
 ■ Все ЕТС-216

*p=0.02 †p=0.007 ‡p<0.001 (вторичная конечная точка)

Клиническое применение рекомбинантного Апо А-I_{Milano}⁺

Заключение

Применение миметика ЛВП привело к быстрому (5 недель) уменьшению выраженности коронарного атеросклероза. Величина достигнутого изменения и скорость его достижения беспрецедентны – наблюдавшаяся небольшая *регрессия* атеросклеротических стенозов коронарных артерий в предшествовавших исследованиях выявлялась после нескольких лет лечения гиполипидемическими средствами.

Применение ETC-216 (или другого внутривенного миметика ЛВП) может стать методом быстрого кратковременного (несколько недель) воздействия на атеросклеротические бляшки у больных ОКС.

Затем должны быть использованы средства для приема внутрь, существенно повышающие уровень ЛВП, но через другие механизмы.

К таким средствам относятся ингибиторы белка, транспортирующего эфиры холестерина.

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.

Один из ингибиторов ПТЭХ-СЕТР (малая-молекула) умеренно повысил ХС ЛВП у здоровых людей с нормальным его уровнем.

Влияние ингибитора протеина, транспортирующего эфиры холестерина (ПТЭХ–СЕТР) на холестерин ЛВП

Влияние ингибитора ПТЭХ-СЕТР торцетрапиба

на уровни липопротеинов плазмы.

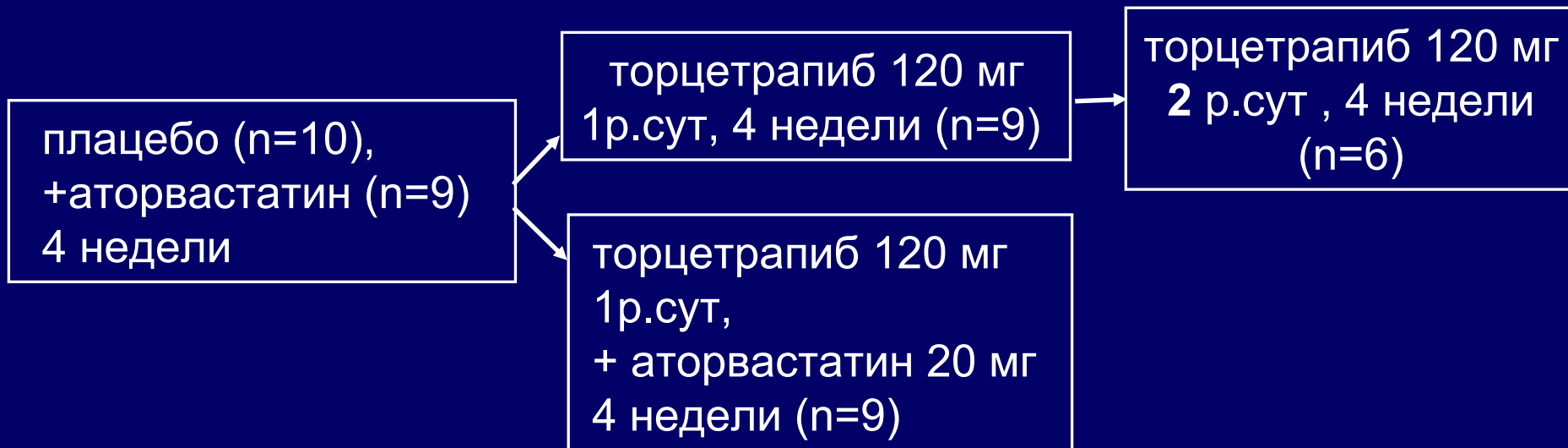
19 больных с ХС ЛВП <40 мг/дл

ХС ЛНП ≤ 160 мг/дл (4.1 ммоль/л),

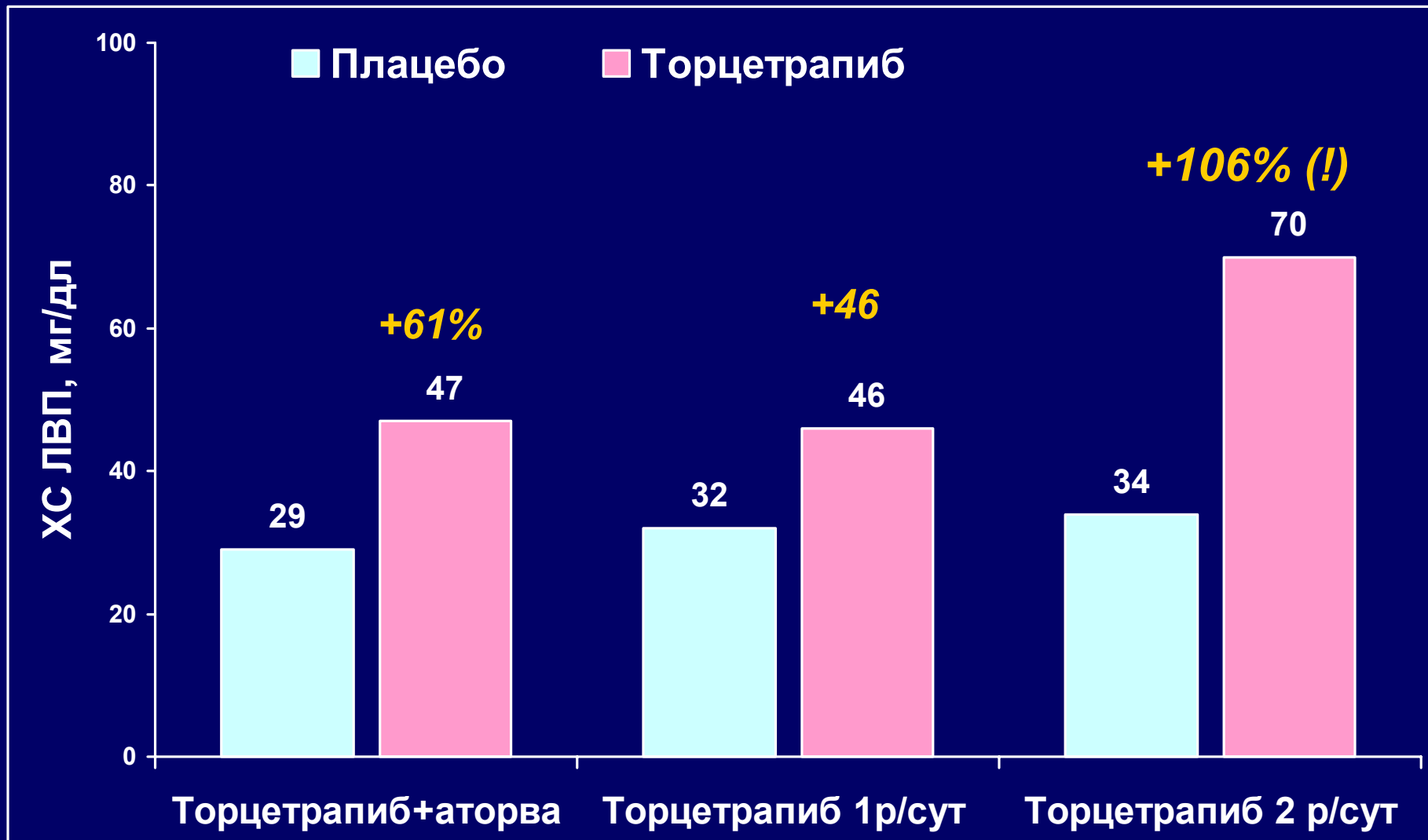
если больше, то аторвастатин 20 мг/сут ≥ 2 недели.

ТГ < 400 мг/дл (4.5 ммоль/л)

Простое слепое плацебо-контролируемое исследование



Уровень ХС ЛВП при применении ингибитора ПТЭХ– СЕТР торцетрапиба

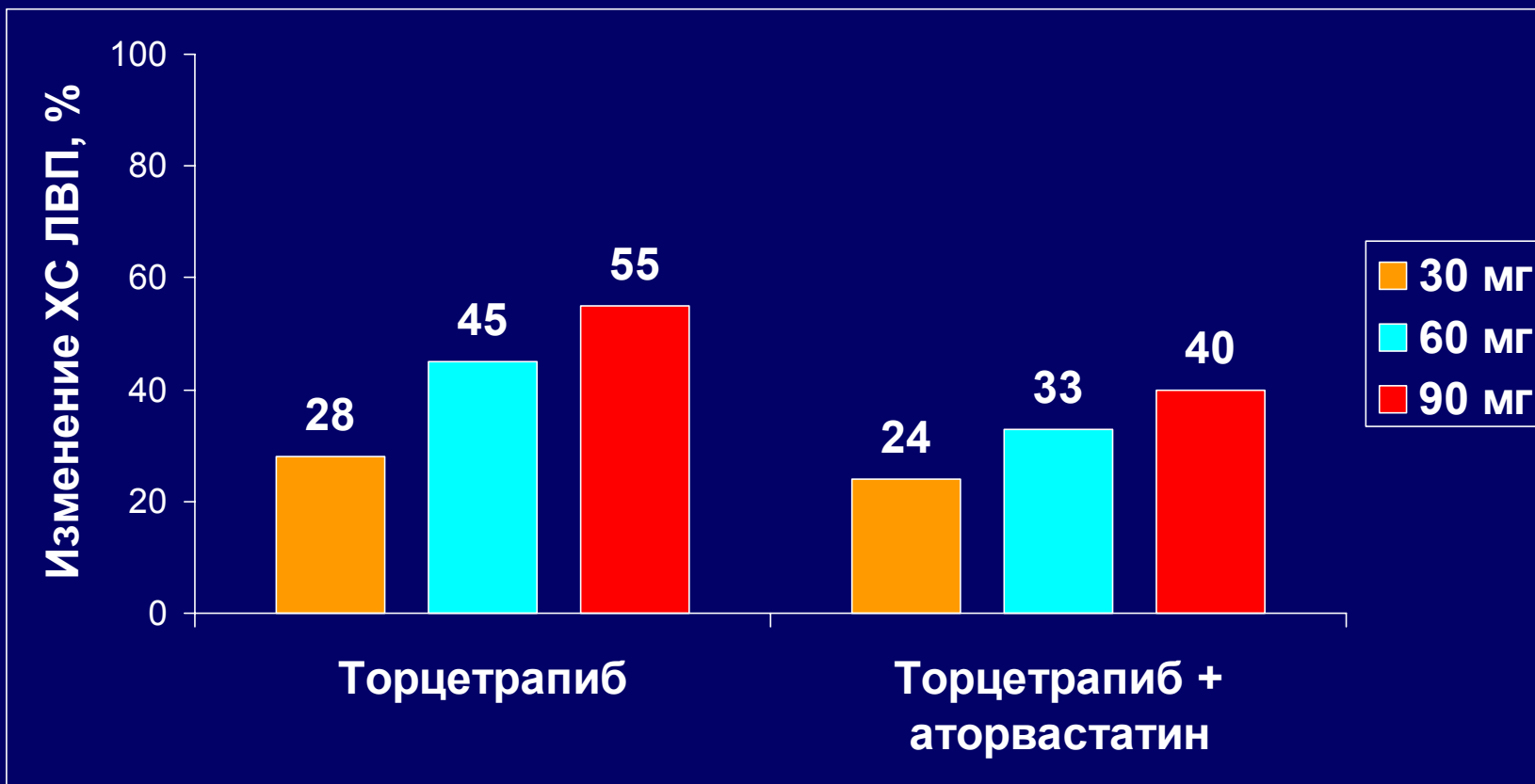


Торцетрапиб – изменения ХС ЛВП

150 больных, исходный уровень ХС ЛВП ~37 мг/дл

Вступительный период 8 недель – аторвастатин 20 мг/сут

После 8 недель половина продолжала аторвастатин, половина нет



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

Ингибитор СЕРТ торцетрапиб – изменения ХС ЛВП

2 многоцентровых двойных слепых рандомизированных испытания

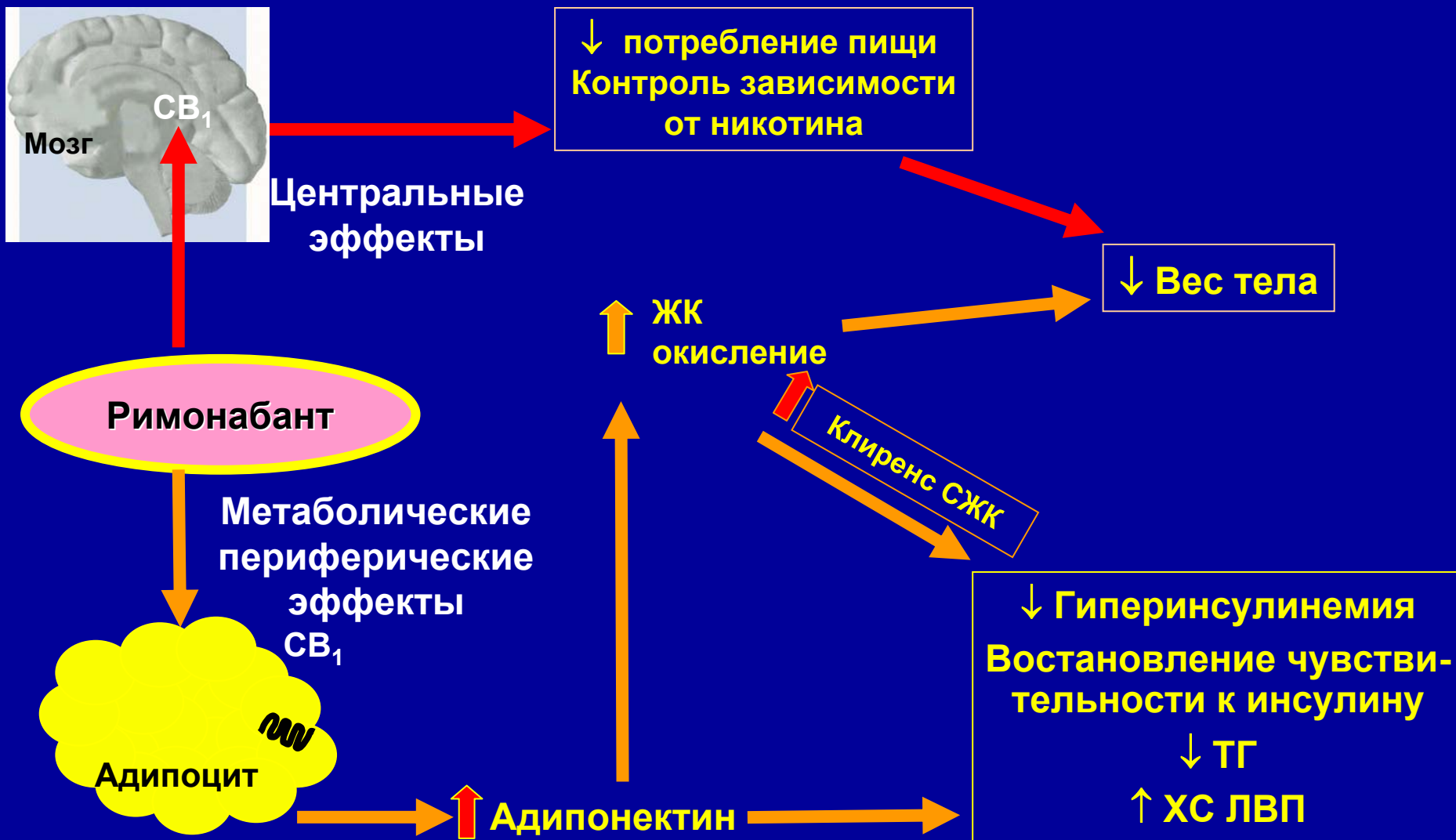
Люди с ХС ЛВП <44 мг/дл (мужчины) и <54 мг/дл (женщины)

n=162 - только торцетрапиб

n=174 - торцетрапиб + аторвастатин (20 мг/сут 8 нед до и во время торцетрапиба)

	Изменения ХС ЛВП	p	Изменения ХС ЛНП	p
Торцетрапиб	+9.0% - +54.5%	<0.001 для 30, 60, 90 мг	+3.0% - -16.5%	<0.001 для 90 мг
Торцетрапиб + аторвастатин (исходный ХС ЛНП >130 мг/дл)	+8.3 - +40.2%	<0.01 для 60 и 90 мг	+2.7% - -18.9%	<0.01 для 60 и 90 мг

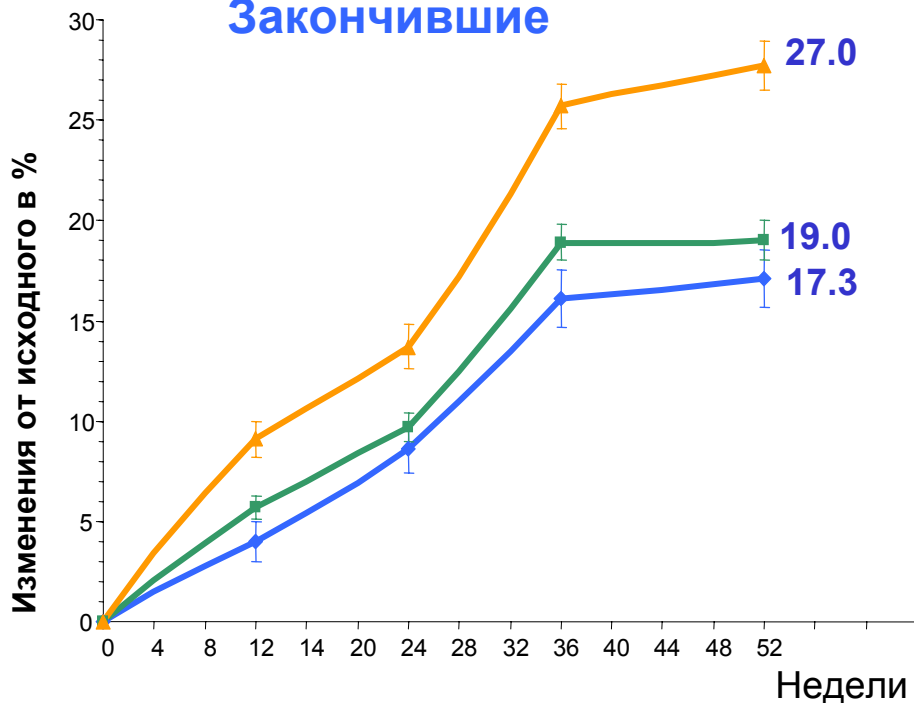
Римонабант (блокатор рецепторов к каннабиноидам CB₁) Множественность воздействия



RIO-Europe. Изменения ХС ЛВП и триглицеридов

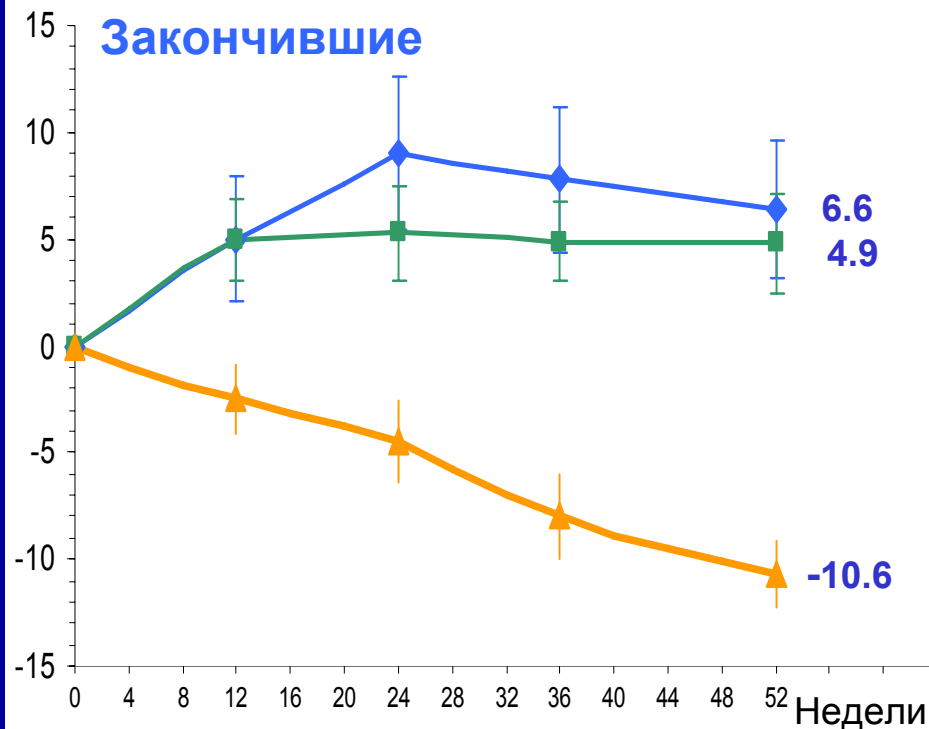
ХС ЛВП (%)

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

Вместо заключения - Схема лечения при низком уровне ХС ЛВП

ХС ЛВП < 40 мг/дл (1.06 ммоль/л)



Титрование, но ХСЛВП < 40 мг/дл