

«НИИ терапии и профилактической медицины», Новосибирск

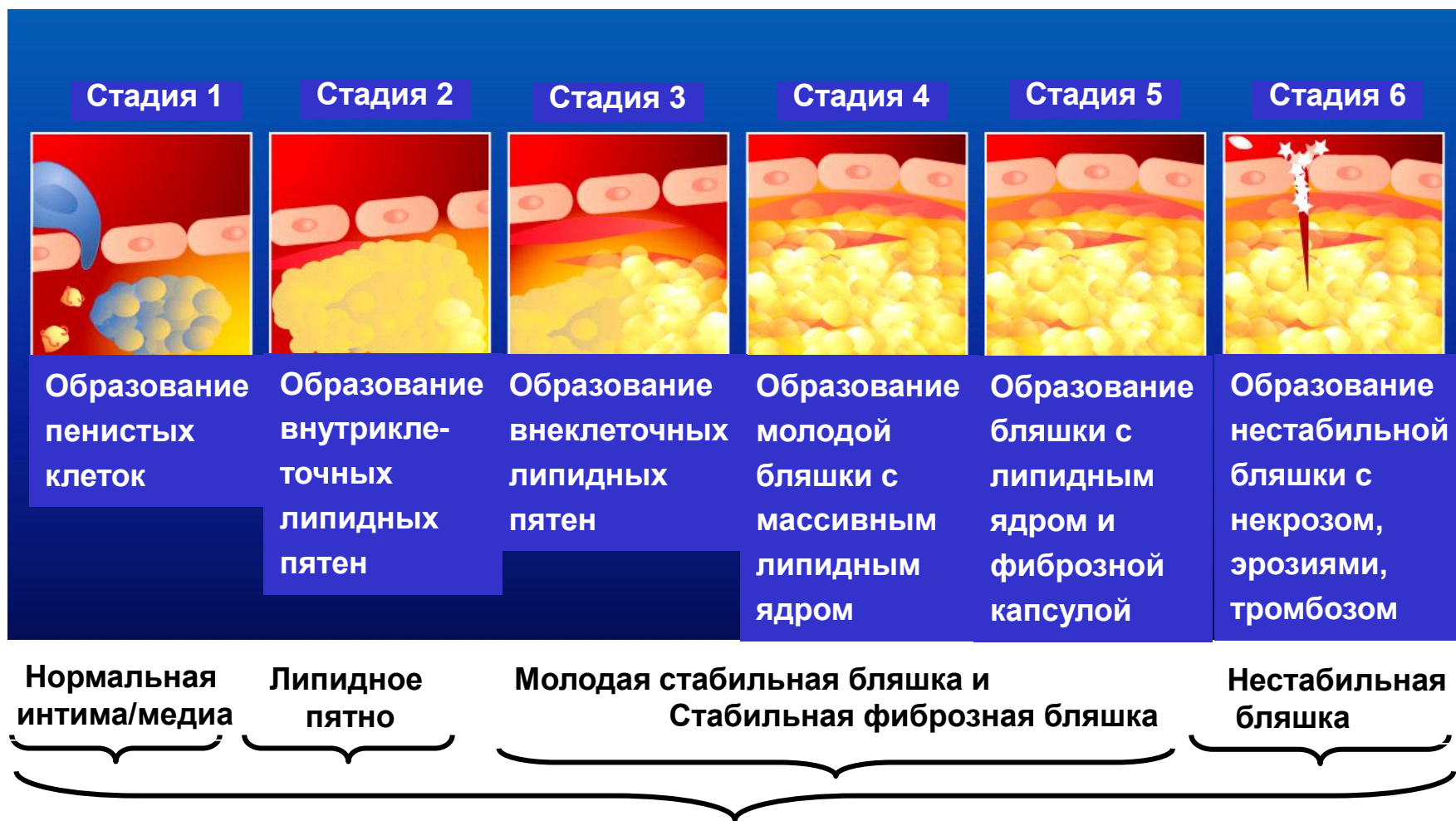


Воспаление и атеросклероз.

**Патофизиологические аспекты – как основа
ВОЗМОЖНОСТИ НОВОГО ПОДХОДА к терапии**

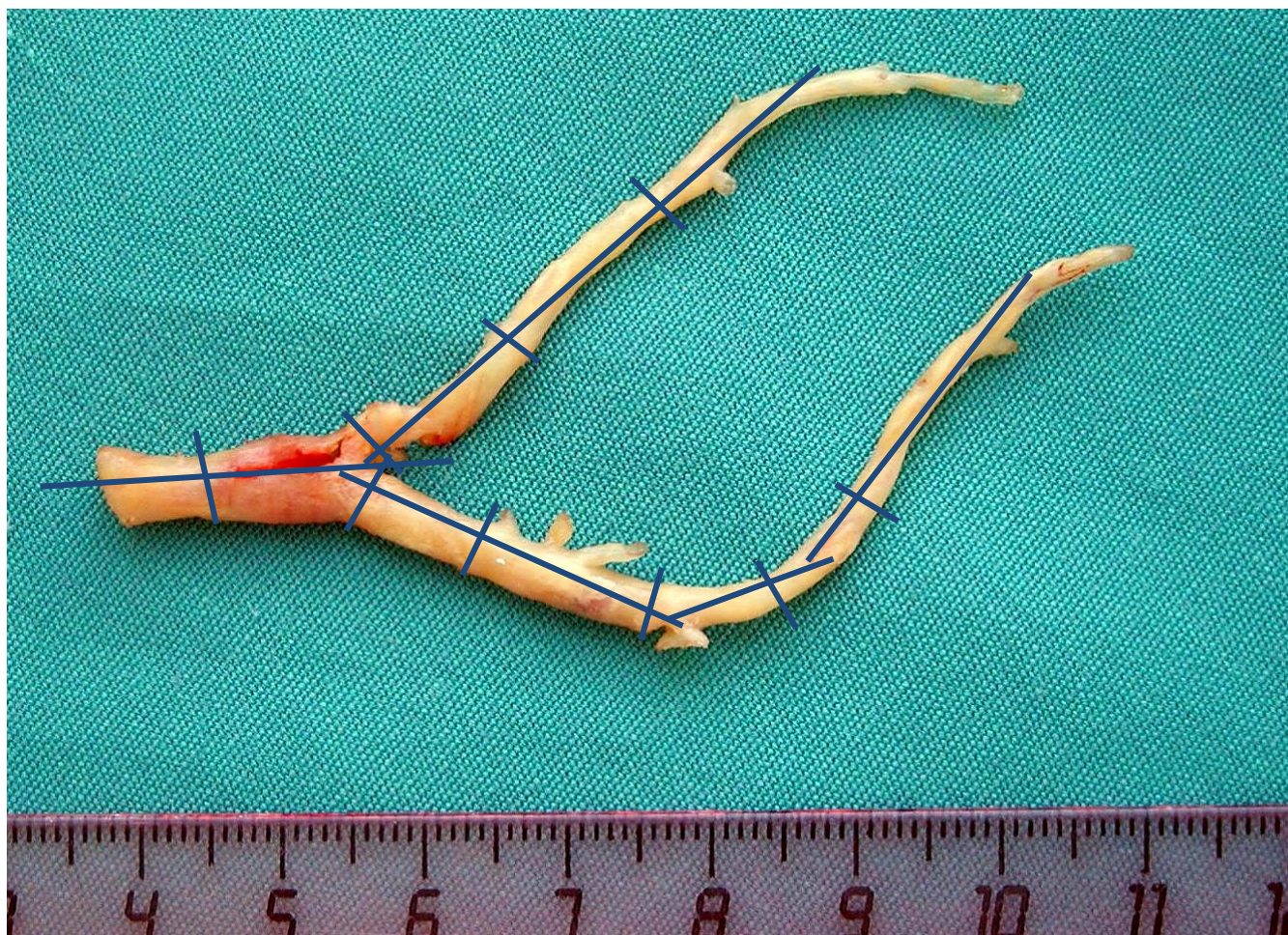
Ю.И. Рагино

Последовательные стадии формирования атеросклеротической бляшки

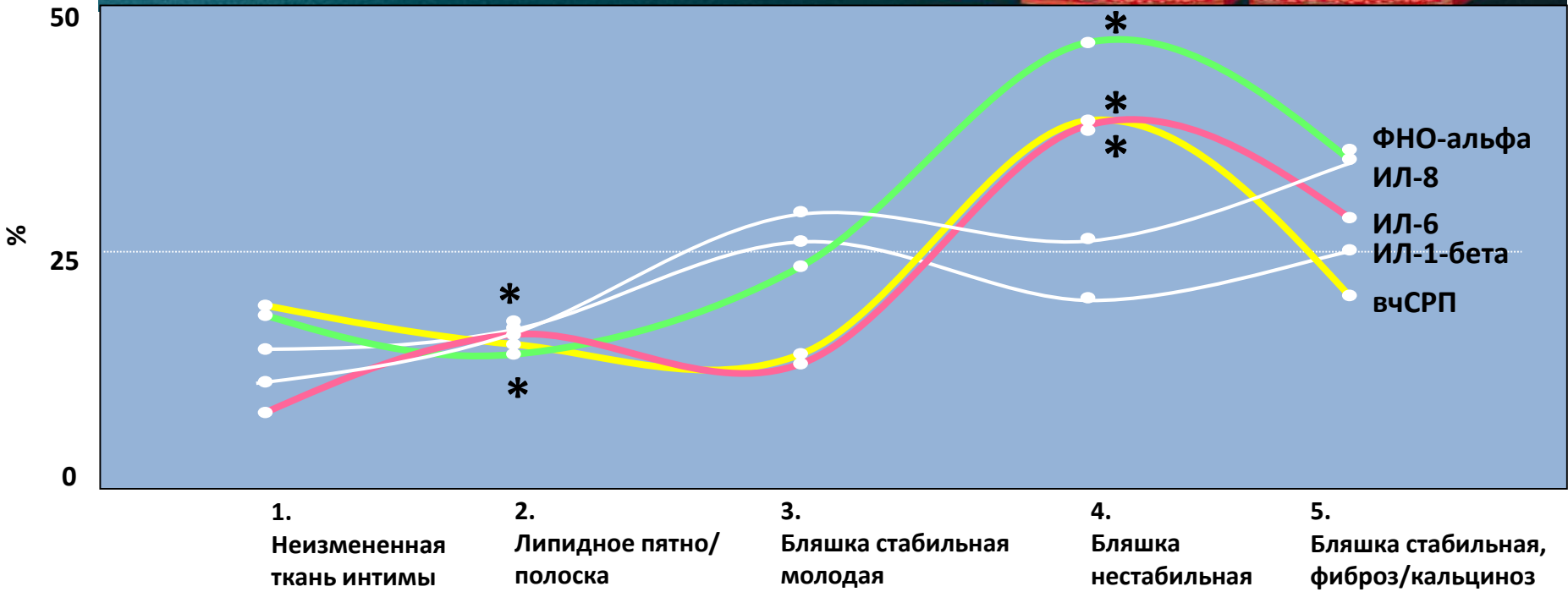
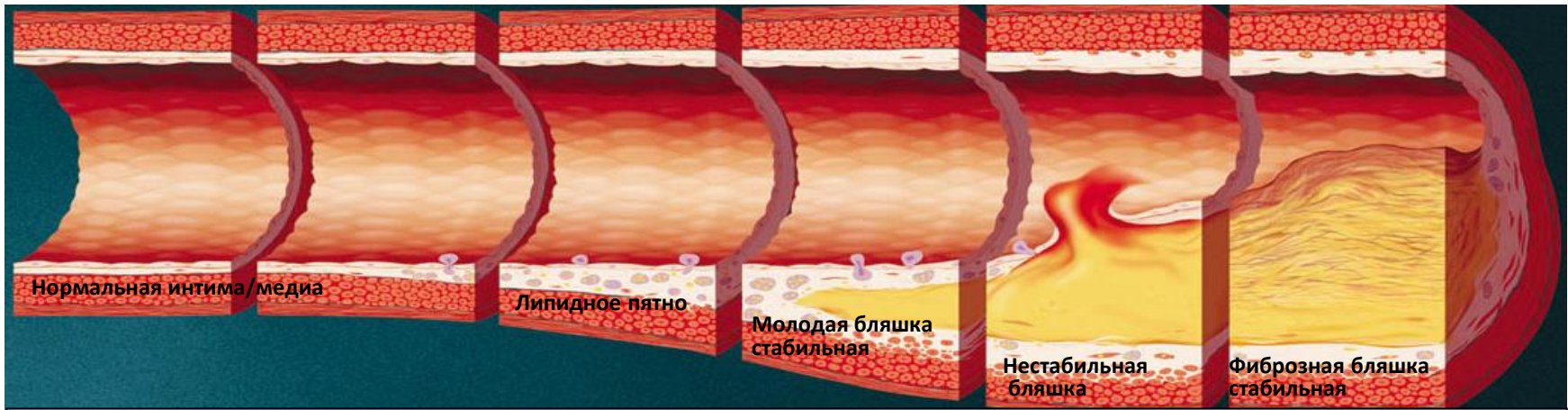


Стадии формирования атеросклеротического очага в нашем исследовании

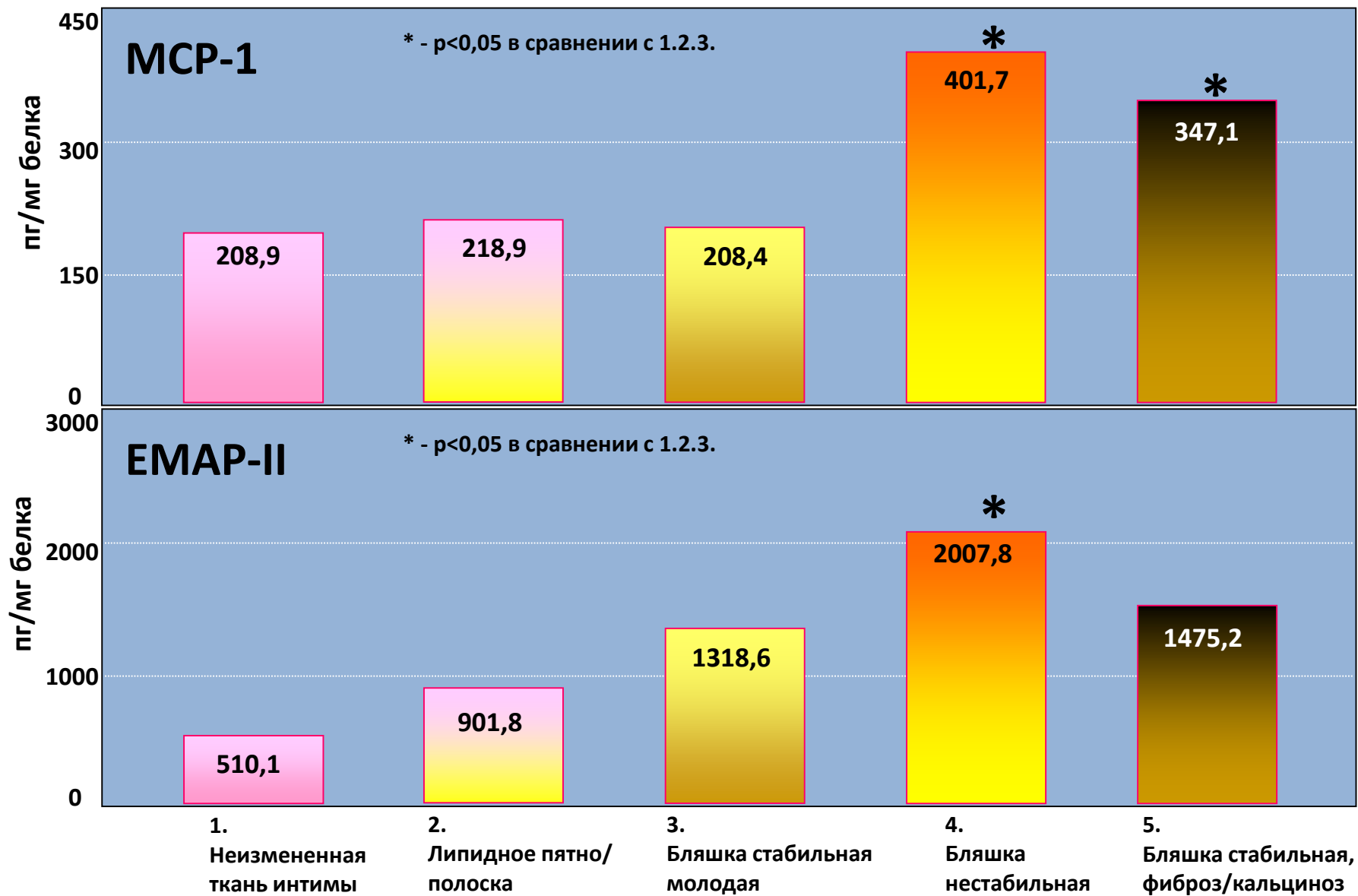
**Материал эндартериэктомии из коронарных артерий
пациентов с коронарным атеросклерозом (интима/медиа)**



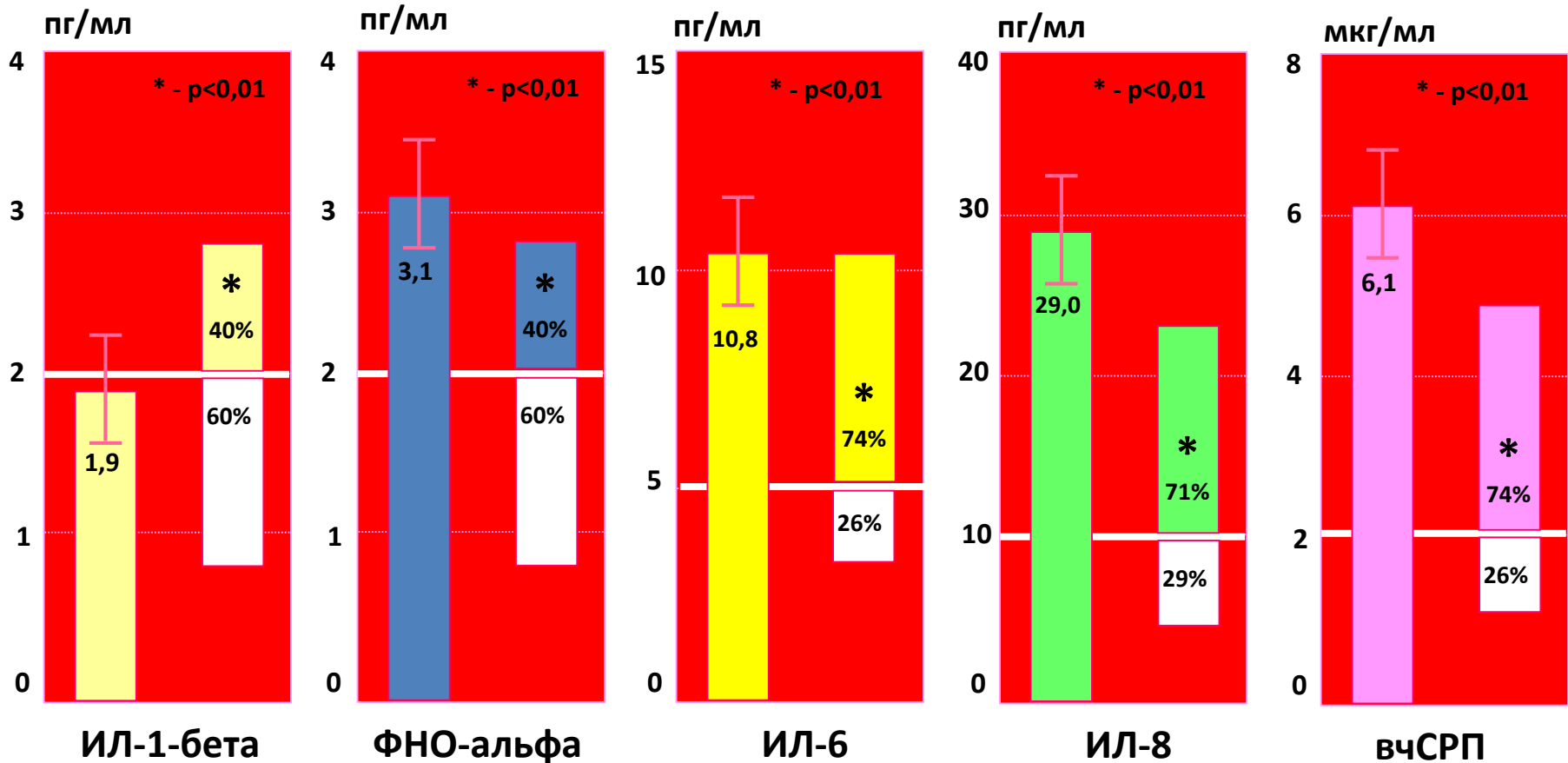
Динамика содержания воспалительных цитокинов и вЧСРП в процессе развития атеросклеротического очага



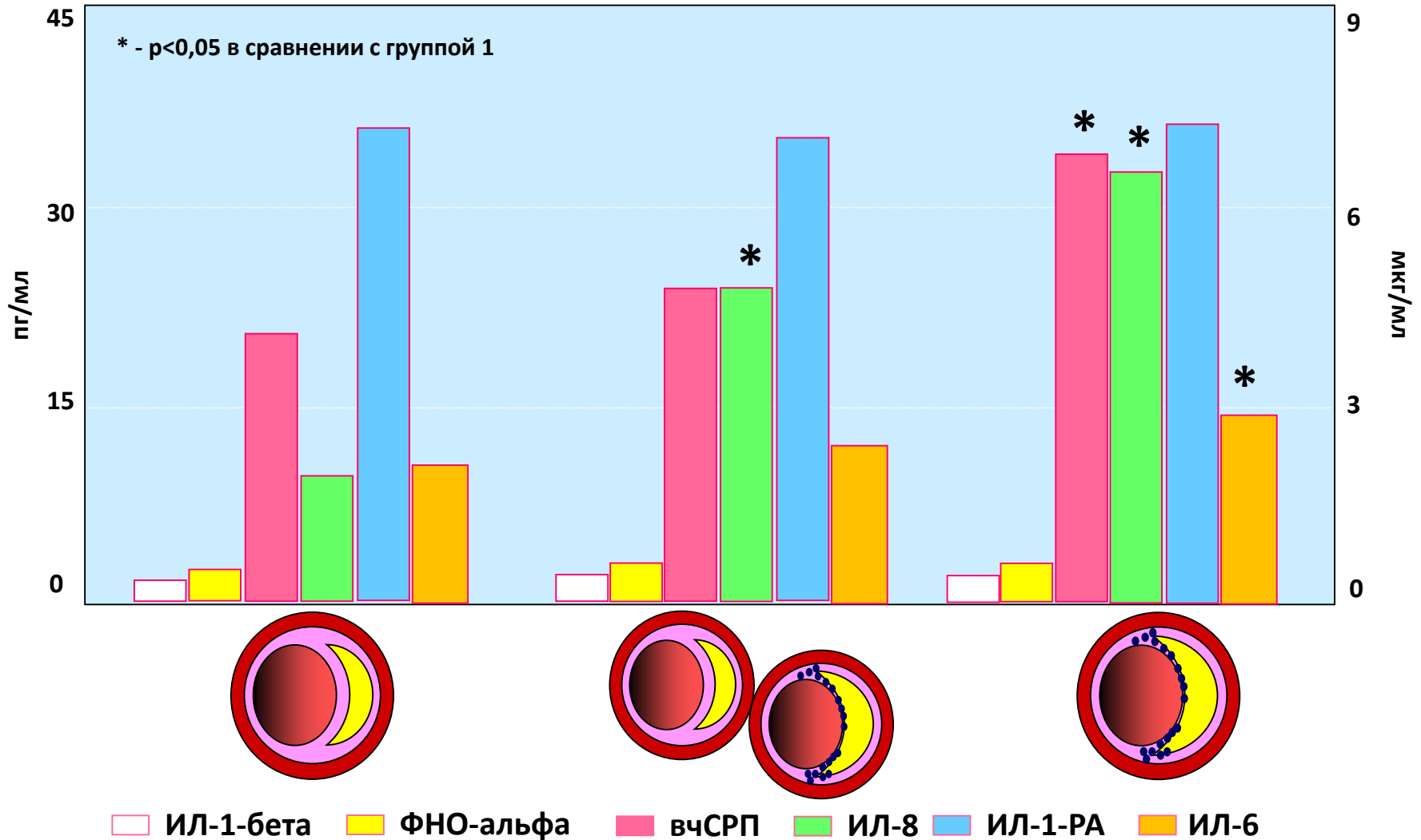
Динамика содержания хемоаттрактантов в процессе развития атеросклеротического очага



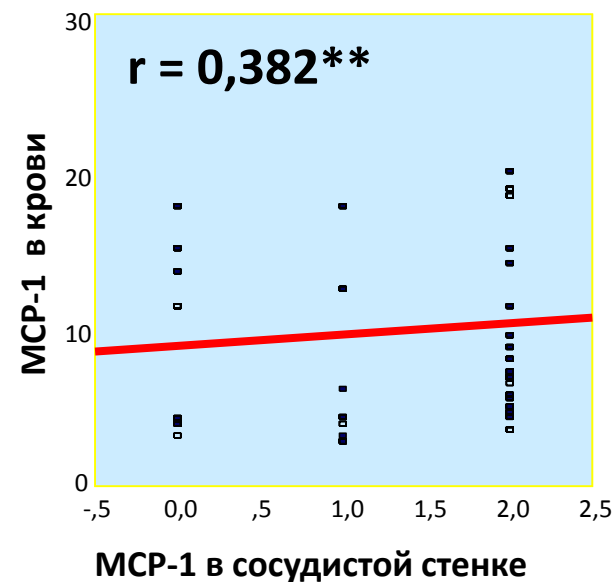
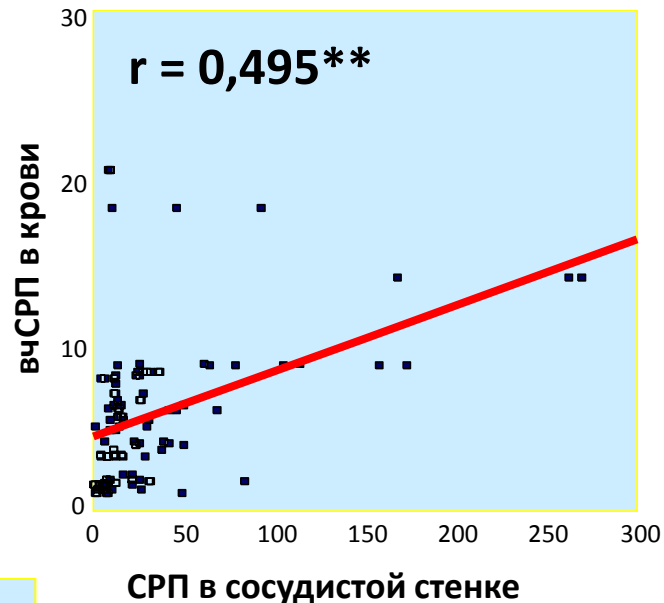
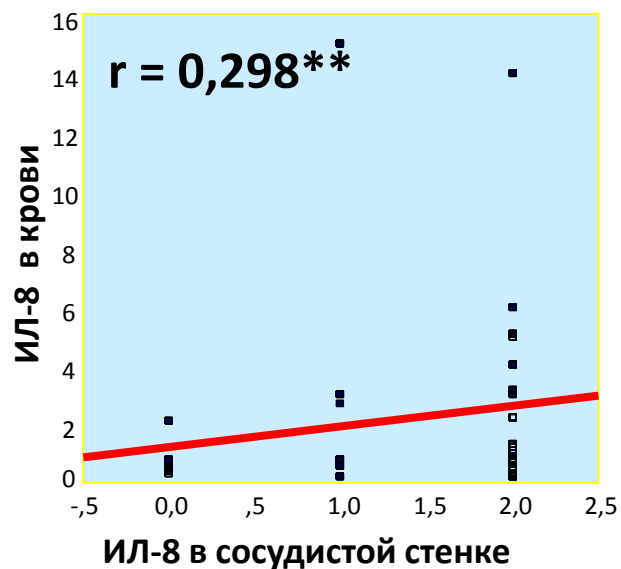
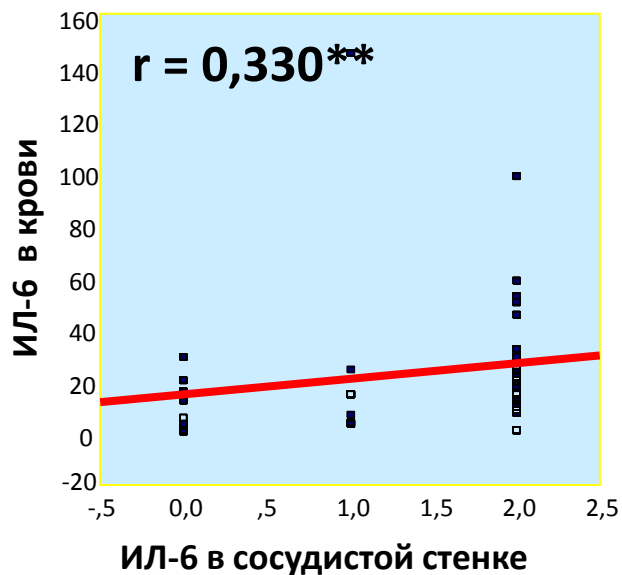
Содержание воспалительных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом



Содержание воспалительных биомаркеров в крови у мужчин со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками в коронарных артериях



Корреляционные связи содержания воспалительных биомаркеров в сосудистой стенке и в крови



Логистический регрессионный анализ относительного риска наличия в коронарных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек, связанного с факторами воспаления, окисления, эндотелиальной дисфункции и гемостаза

Факторы атерогенеза	Exp(B)	95,0% C.I. для Exp(B)		P
		нижний	верхний	
вЧСРП	1,240	1,112	1,896	0,025
МСР-1	1,008	1,002	1,013	0,004
ИЛ-6	1,023	1,000	1,071	0,020
ИЛ-8	1,019	1,007	1,053	0,029
Тест FORT	1,006	1,000	1,019	0,044
Фактор XII	1,008	1,000	1,017	0,048

Ключевые биомаркеры нестабильной атеросклеротической бляшки в крови для оценки риска развития острого коронарного синдрома

Нестабильная бляшка

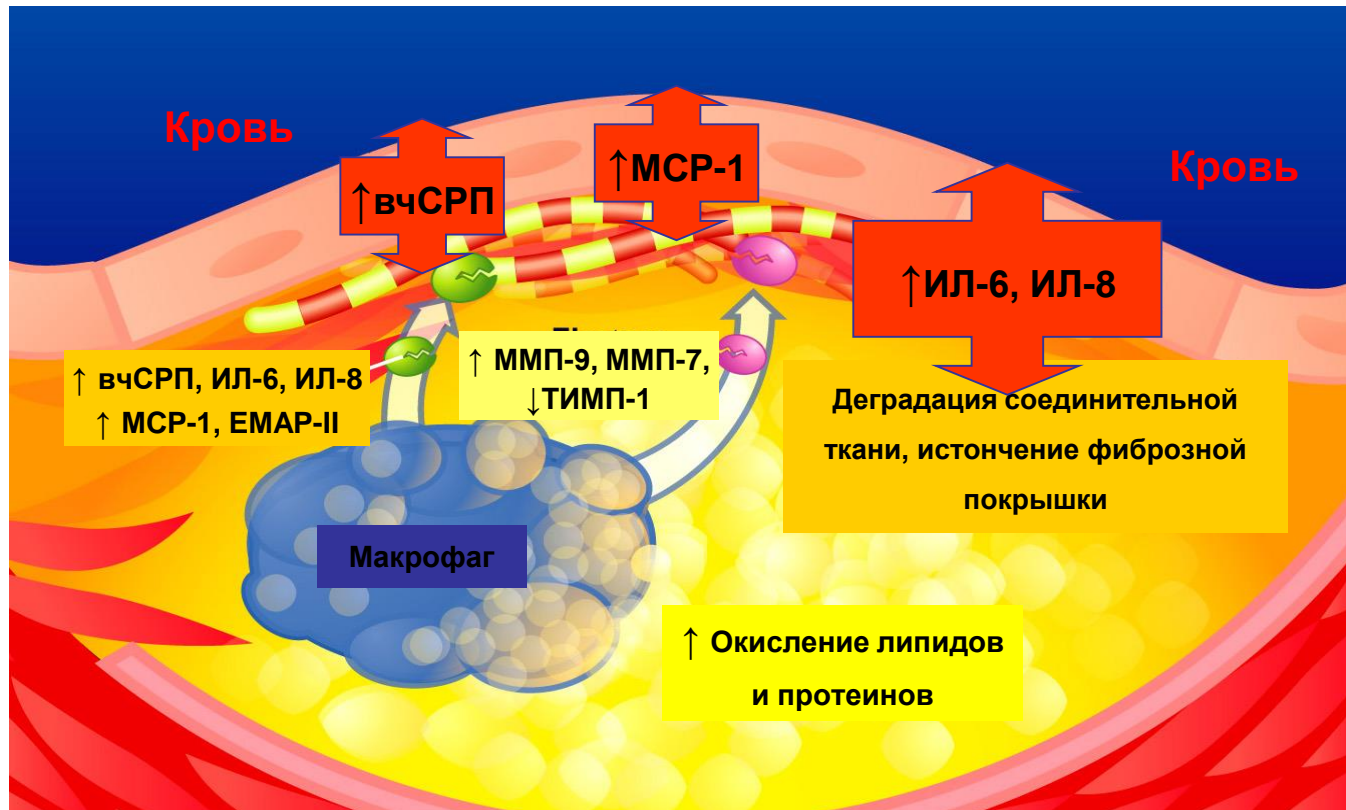
↑ вч СРП
↑ ИЛ-6, ↑ ИЛ-8
↑ МСР-1

Прямая корреляция



Кровь

↑ вч СРП
↑ ИЛ-6, ↑ ИЛ-8
↑ МСР-1



Уровни воспалительно-деструктивных биомаркеров в крови при коронарном атеросклерозе до реваскуляризации миокарда в зависимости от отдаленных результатов

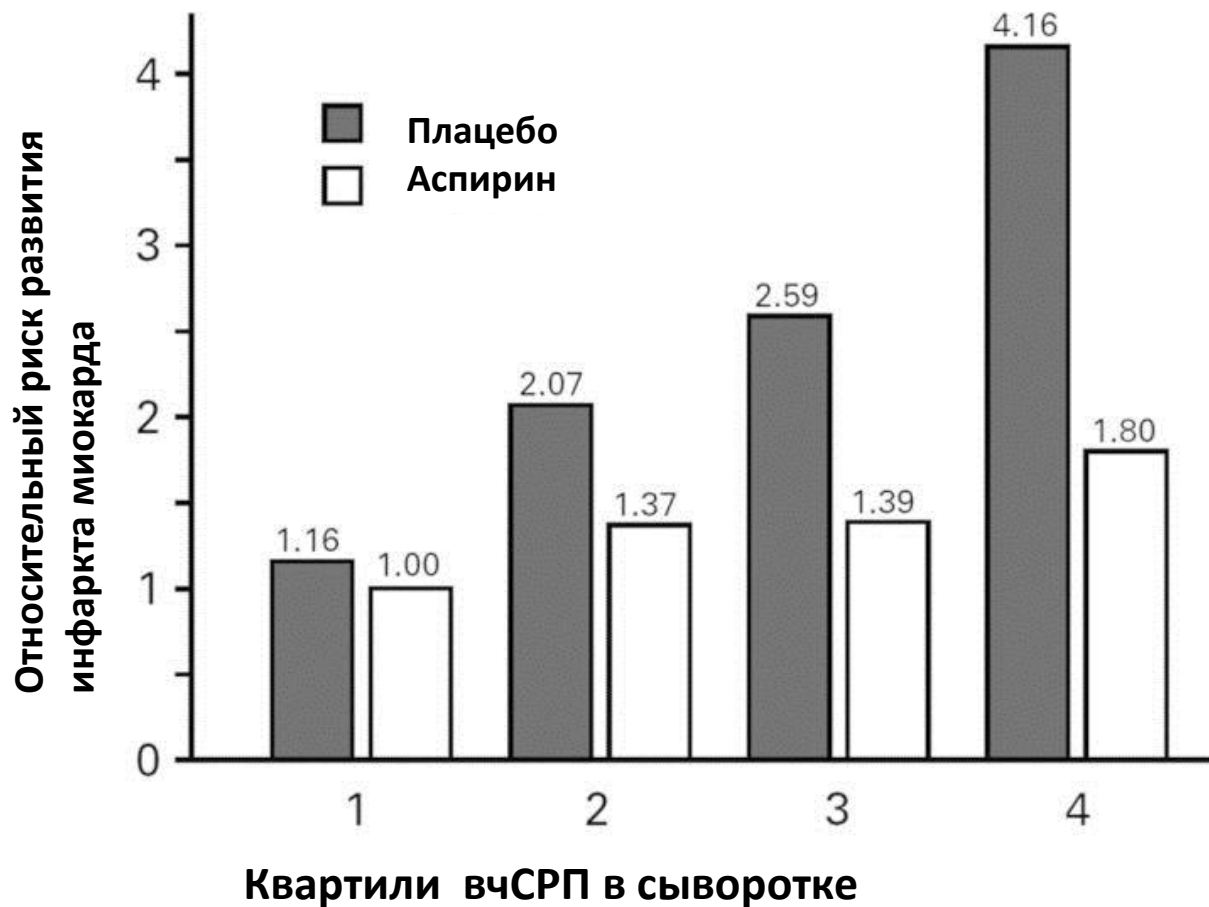
Показатели до операции коронарного шунтирования	Благоприятное течение	Неблагоприятное течение
вЧСРП, мг/л	4,3±0,7	7,4±1,1 *
ИЛ-6, пг/мл	12,0±2,0	12,6±2,5
ИЛ-8, пг/мл	26,8±6,5	26,9±5,8
ИЛ-1-бета, пг/мл	1,6±0,4	2,1±0,7
ФНО-альфа, пг/мл	1,5±0,6	4,5±0,5 *
sVCAM-1, нг/мл	802,1±73,1	899,8±72,7
sCD40L, нг/мл	4,7±0,6	2,3±0,4
ММП-3, нг/мл	10,1±0,7	9,1±0,8
ММП-9, нг/мл	467,3±68,2	462,3±61,2
ТИМП-1, нг/мл	439,6±22,6	418,6±27,9

Связь воспалительных биомаркеров в крови при коронарном атеросклерозе до реваскуляризации миокарда с неблагоприятными отдаленными (5-лет) результатами

Биомаркеры до операции	Случаи смерти	Случаи ИМ	Неблагоприятный отдаленный период
вЧСРП, мг/л	Отношение шансов 1,33 **	p>0,05	Отношение шансов 1,24 *
ИЛ-6, пг/мл	p>0,05	Отношение шансов 1,02 **	p>0,05
ИЛ-8, пг/мл	Отношение шансов 1,02 *	p>0,05	p>0,05
ИЛ-1-бета, пг/мл	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ФНО-альфа, пг/мл	p>0,05	p>0,05	p>0,05
sVCAM-1, нг/мл	p>0,05	p>0,05	p>0,05
sCD40L, нг/мл	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ММП-3, нг/мл	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ММП-9, нг/мл	p>0,05	p>0,05	p>0,05

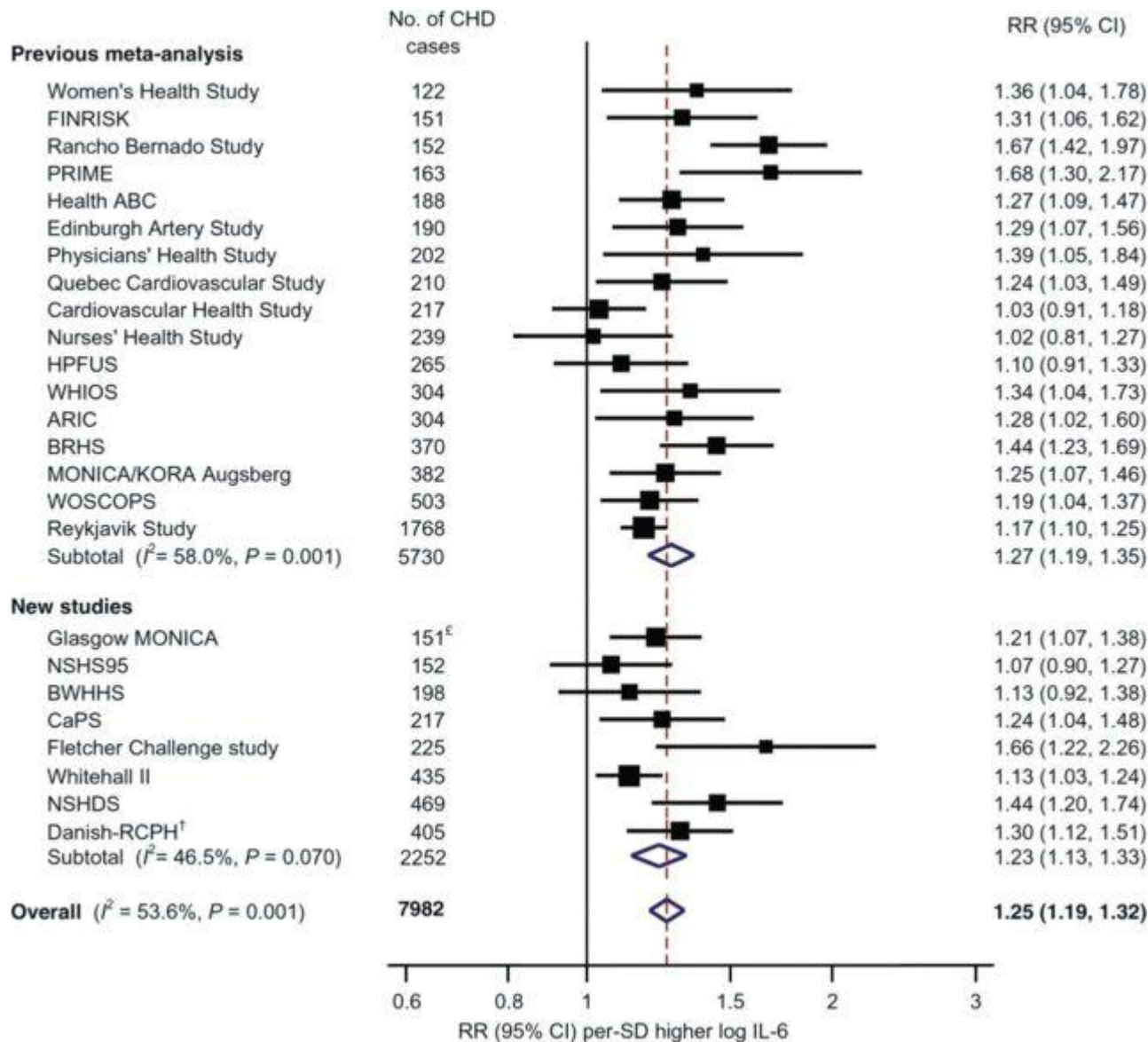
Результаты регрессионного анализа при * - p<0,05; ** - p<0,01

Вялотекущий системный воспалительный процесс – предиктор развития сердечно-сосудистых событий

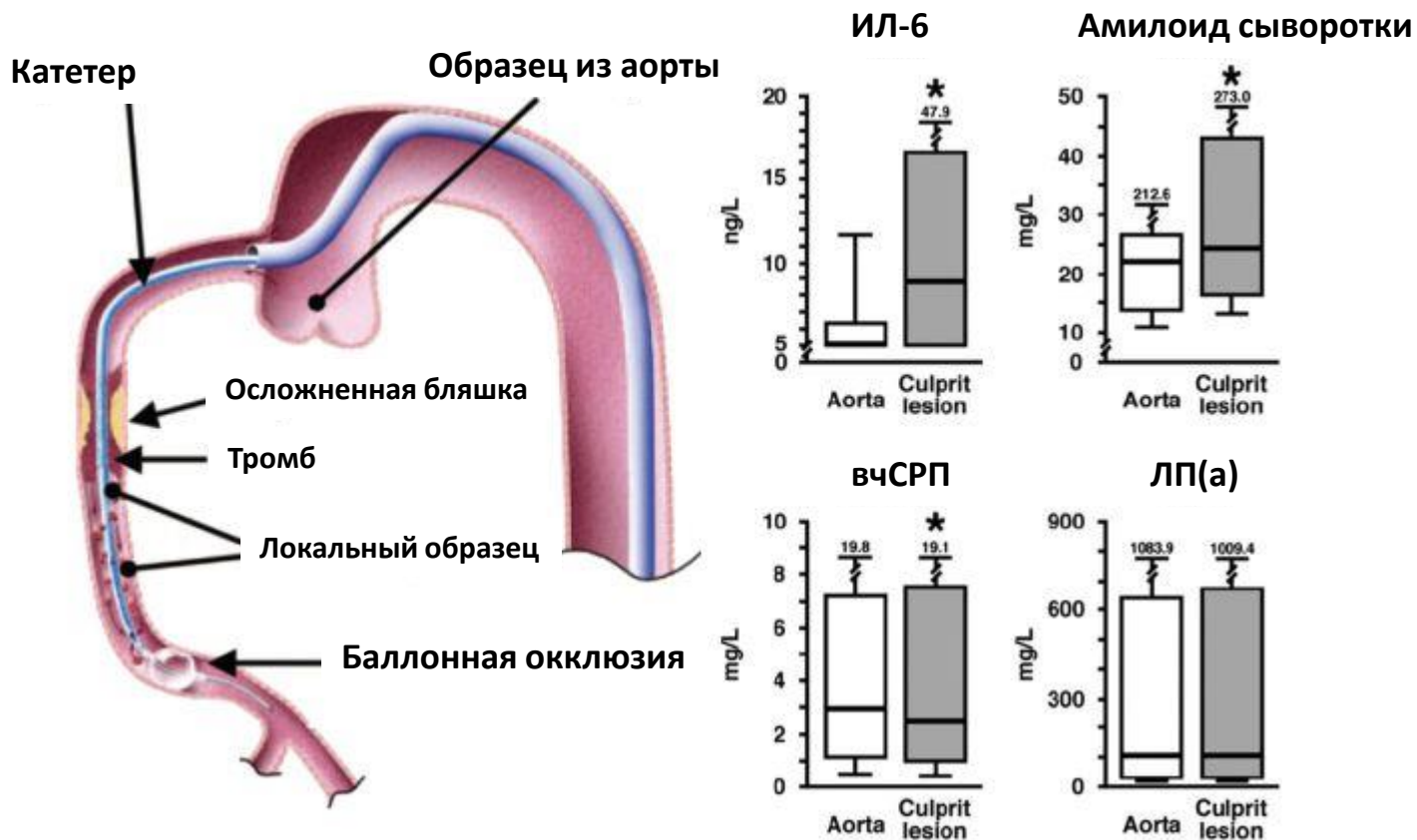


Эффект аспирина в сравнении с плацебо на первичную профилактику отдаленных (в течение 6 лет) сердечно-сосудистых событий, стандартизованный по уровню в крови вчСРП.

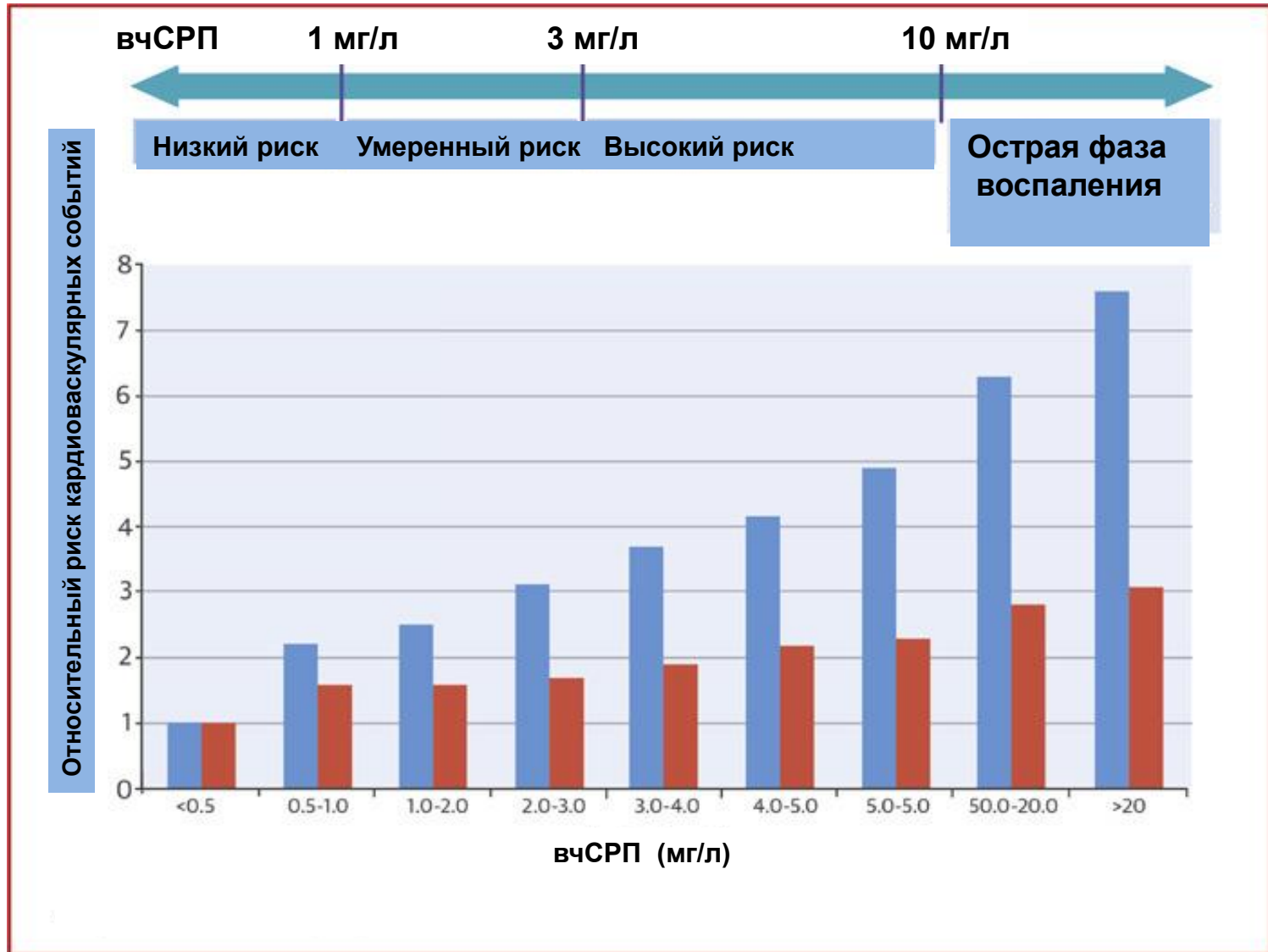
Уровень в крови ИЛ-6 и риск развития сердечно-сосудистых событий



Уровни в крови ИЛ-6, вЧСРП и амилоида А в районе коронарной окклюзии атеросклеротической бляшкой и в периферической крови

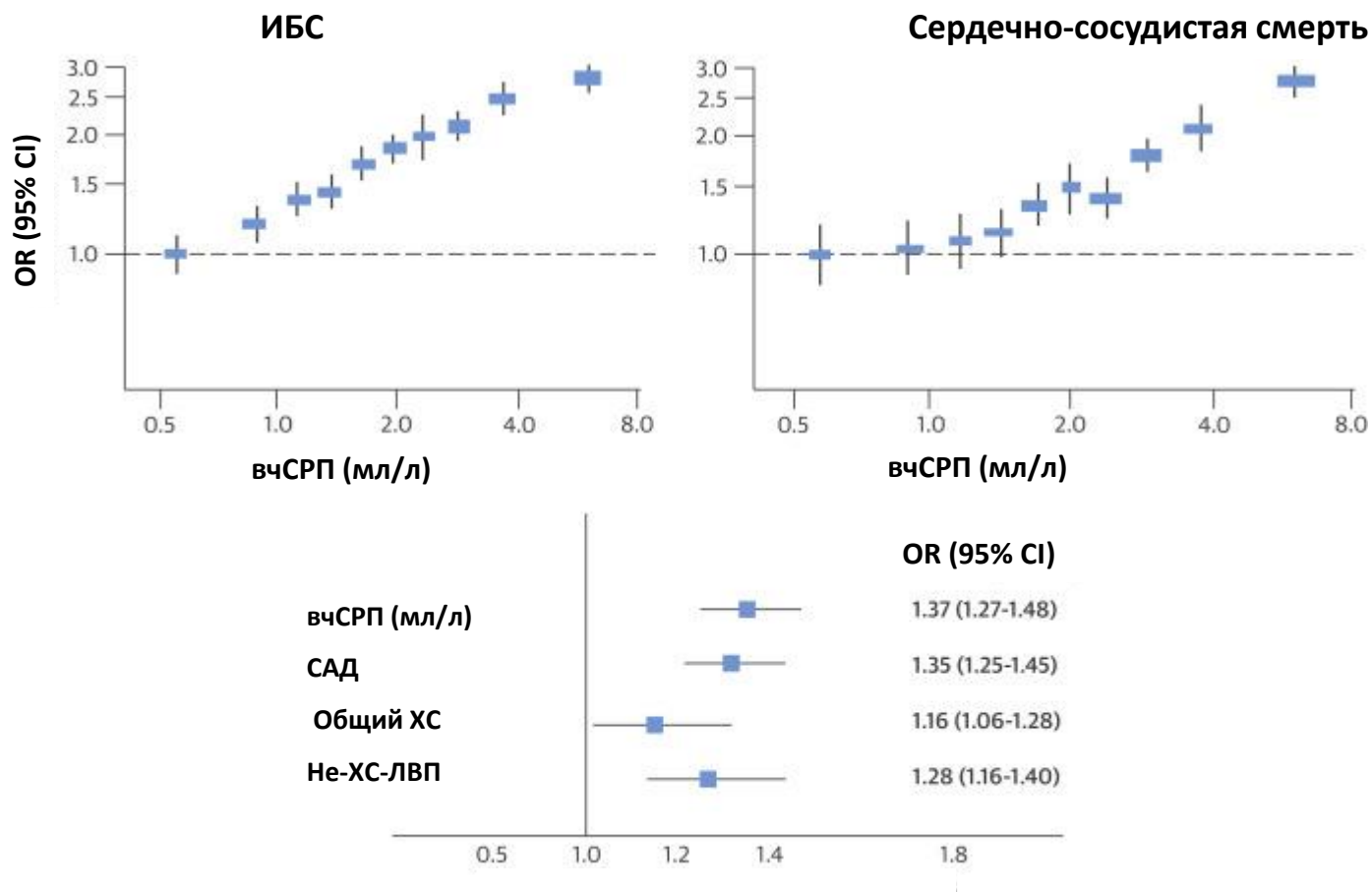


Клиническая интерпретация уровня в крови вСРП как предиктора сердечно-сосудистого риска

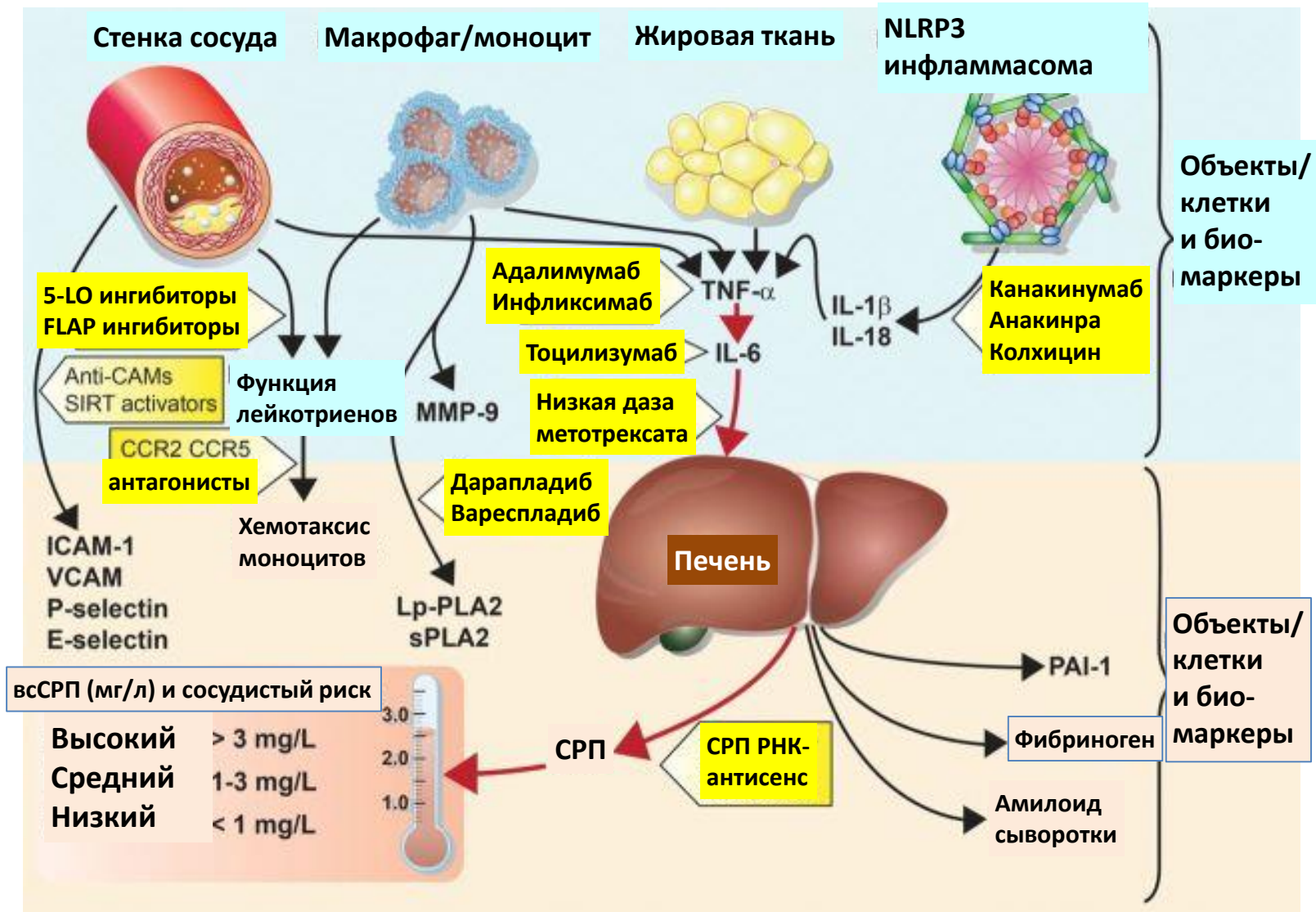


■ Относительный риск ■ Относительный риск, скорректированный на традиционные факторы риска

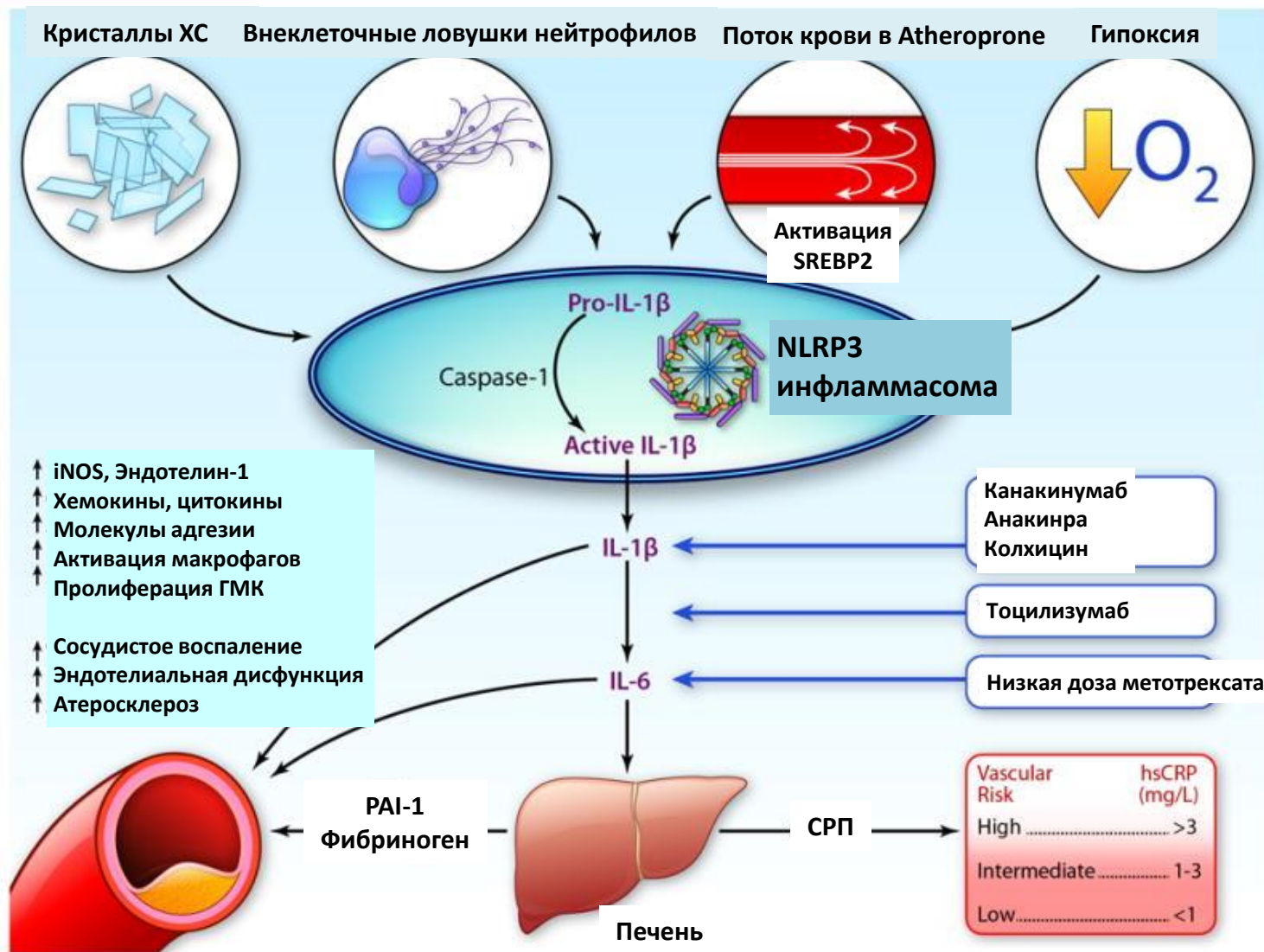
вчСРП – предиктор будущих сердечно-сосудистых событий у здоровых лиц



Воспалительные пути как потенциальные мишени для атеросклеротической терапии



Каскад запуска хронического воспаления через инфламмосомы при атеросклерозе



Клинические трайлы III фазы по противовоспалительной терапии сердечно-сосудистых заболеваний

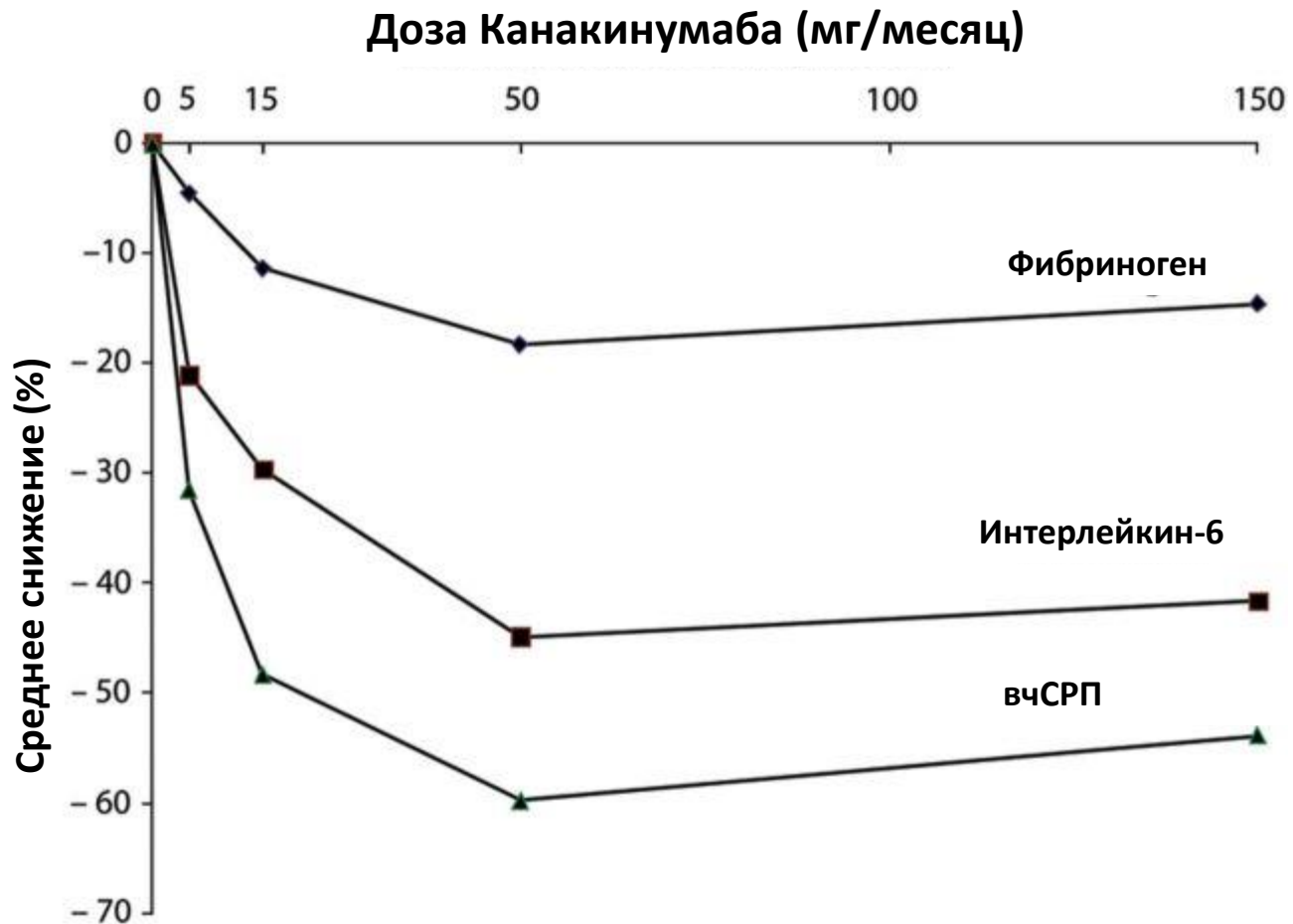
Лекарство	Мишень	Трайл	Кол-во	Спонсор	Статус
A. Агенты, воздействующие на сигнальные пути ИЛ-6					
Канакинумаб	IL-1 β	CANTOS	10 000	Novartis	Положительный
Метотрексат	IL-6, TNF	CIRT	7 000	NHLBI	Продолжается
Анакинра	IL-1Ra	IL-HEART	190	UK-MRC	Завершен
Колхицин	multiple	LoDoCo	532	HRS, Aus	Положительный
Тоцилизумаб	IL-6	Entracte	3 000	Hoffmann	Продолжается
Этанерцепт	TNF	Entracte	3 000	Hoffmann	Продолжается
B. Агенты, воздействующие на альтернативные сигнальные пути					
Сукцинобукол	Ox-LDL	ARISE	6 144	AtheroGenics	Отрицательный
Вареспладиб	sPLA ₂	VISTA-16	5 000	Anthera	Отрицательный
Дарапладиб	Lp-PLA ₂	STABILITY	15 000	GSK	Продолжается
Дарапладиб	Lp-PLA ₂	SOLID-TIMI-52	13 000	GSK	Продолжается
Инклакумаб	P-Selectin	SELECT-ACS	544	Roche	Завершен
Инклакумаб	P-Selectin	SELECT-CABG	380	Roche	Продолжается

Канакинумаб (Новартис)

- **Высокоаффинное человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к интерлейкину-1b (ИЛ-1b)**
- **Предназначен для связывания с человеческим IL-1b и функциональной нейтрализации биоактивности этого провоспалительного цитокина**
- **Длительный период полувыведения (4-8 недель)**
- **Снижение вЧСРП и ИЛ-6 на срок до 3 месяцев**

Эффекты ингибирования ИЛ-1 β Канакинумабом на уровни в крови вЧСРП, ИЛ-6 и фибриногена

Фаза IIb рандомизированного, плацебо-контролируемого трайла



Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)



Стабильная ИБС (ИМ в анамнезе)
Стандартная терапия
Повышение вЧСРП ≥ 2 мг/л

N = 10,061
39 стран
04.2011-06.2017
1490 Первичных случаев

Рандомизация
Канакинумаб 50 мг
п/к 1 раз в 3 месяца

Рандомизация
Канакинумаб 150 мг
п/к 1 раз в 3 месяца

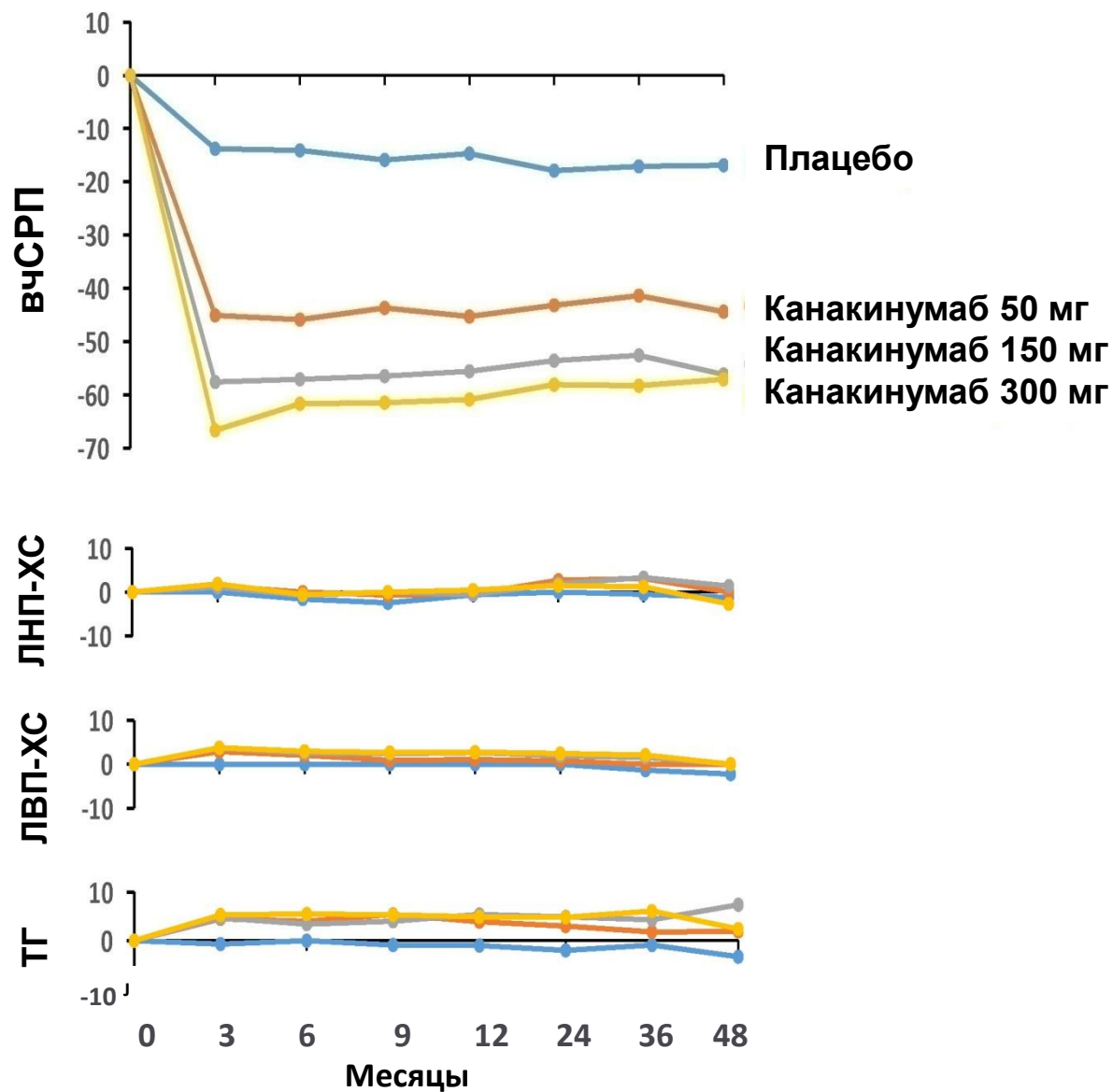
Рандомизация
Канакинумаб 300 мг
п/к 1 раз в 3 месяца

Рандомизация
Плацебо
п/к 1 раз в 3 месяца

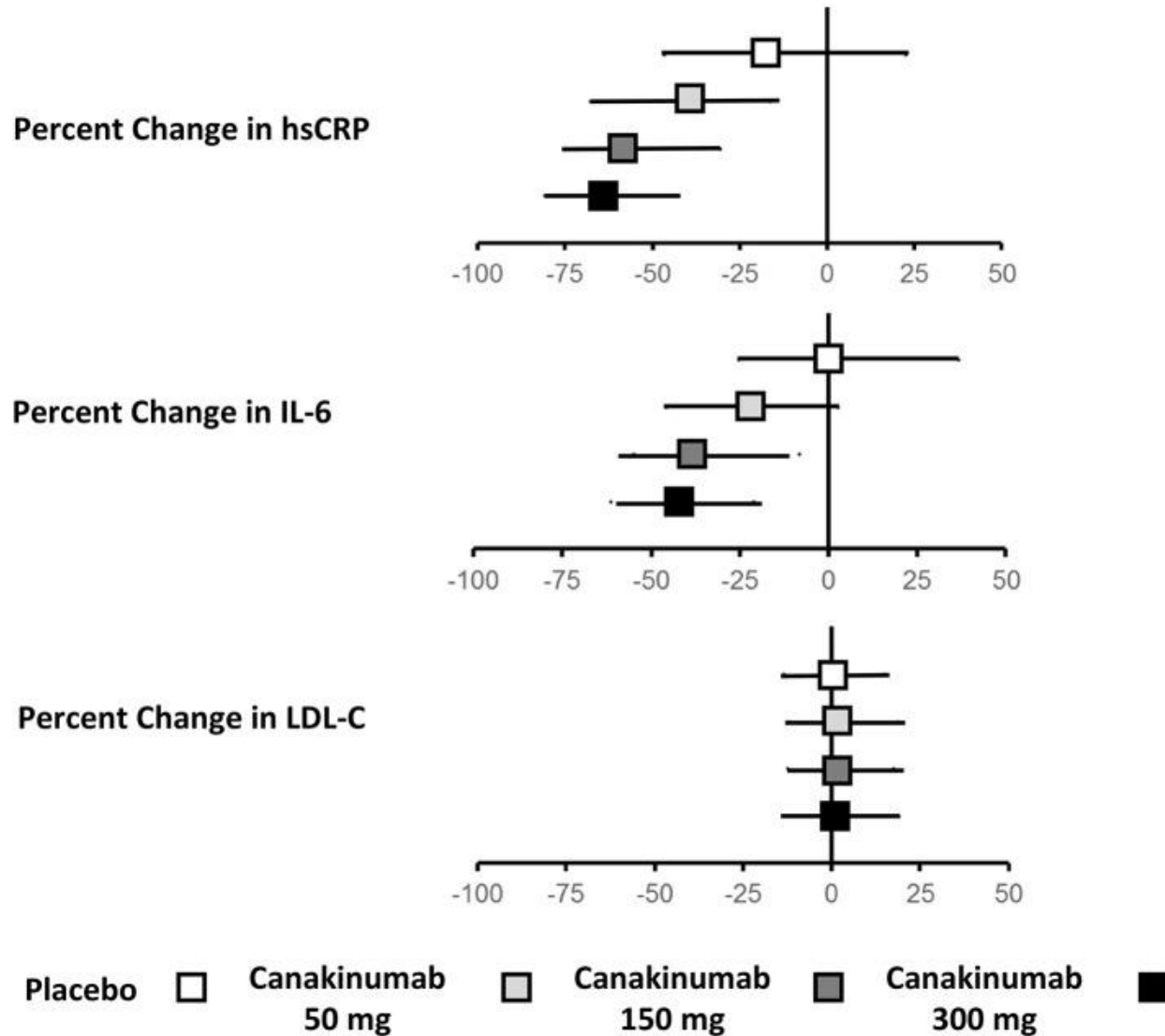
Первичные СС конечные точки: нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, ССС (ПКТ)

Вторичные СС конечные точки: ПКТ + нестабильная стенокардия напряжения, требующая экстренной реваскуляризации (ПКТ+)

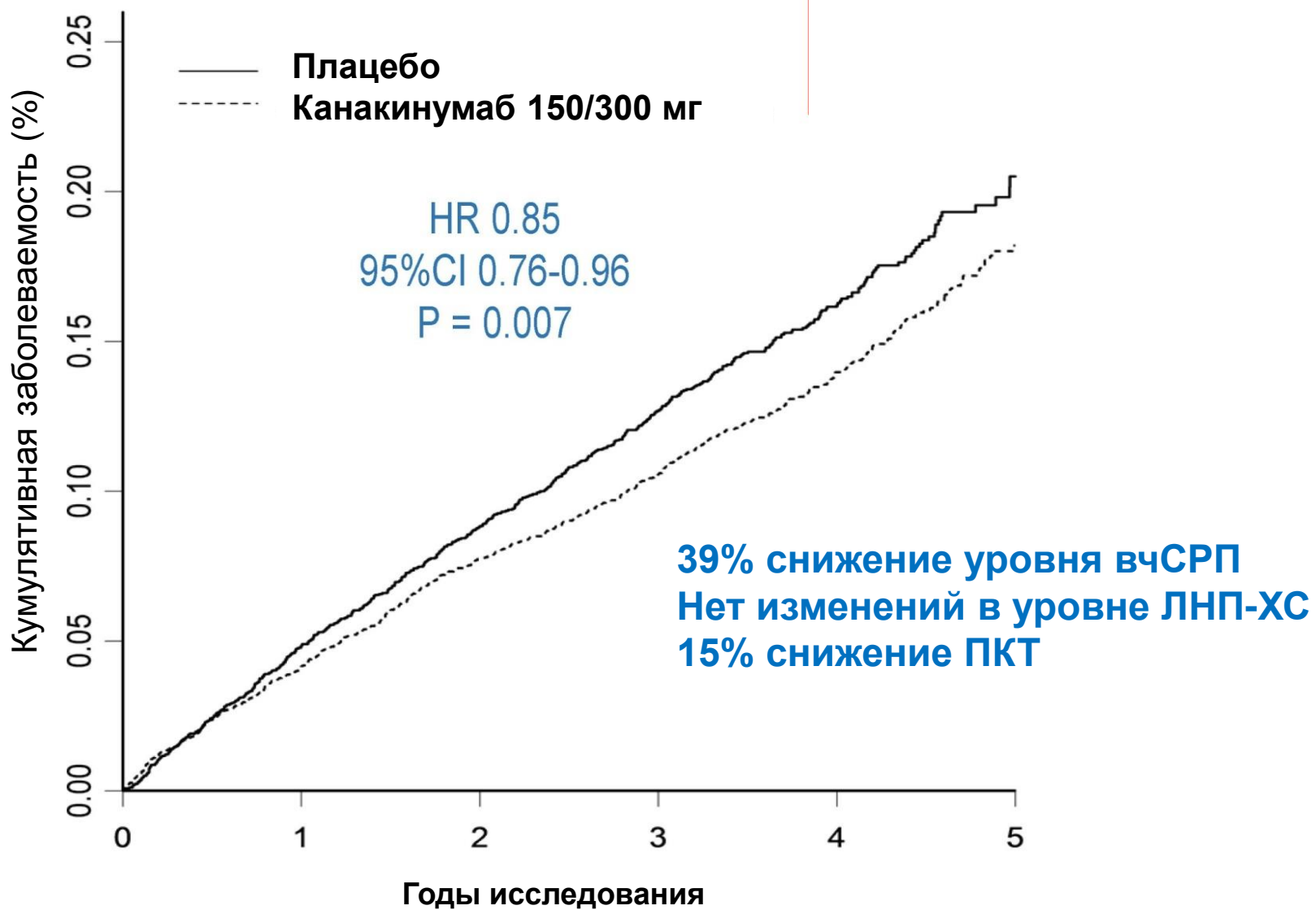
SANTOS: Дозо-зависимый эффект на вЧСРП (48 месяцев)



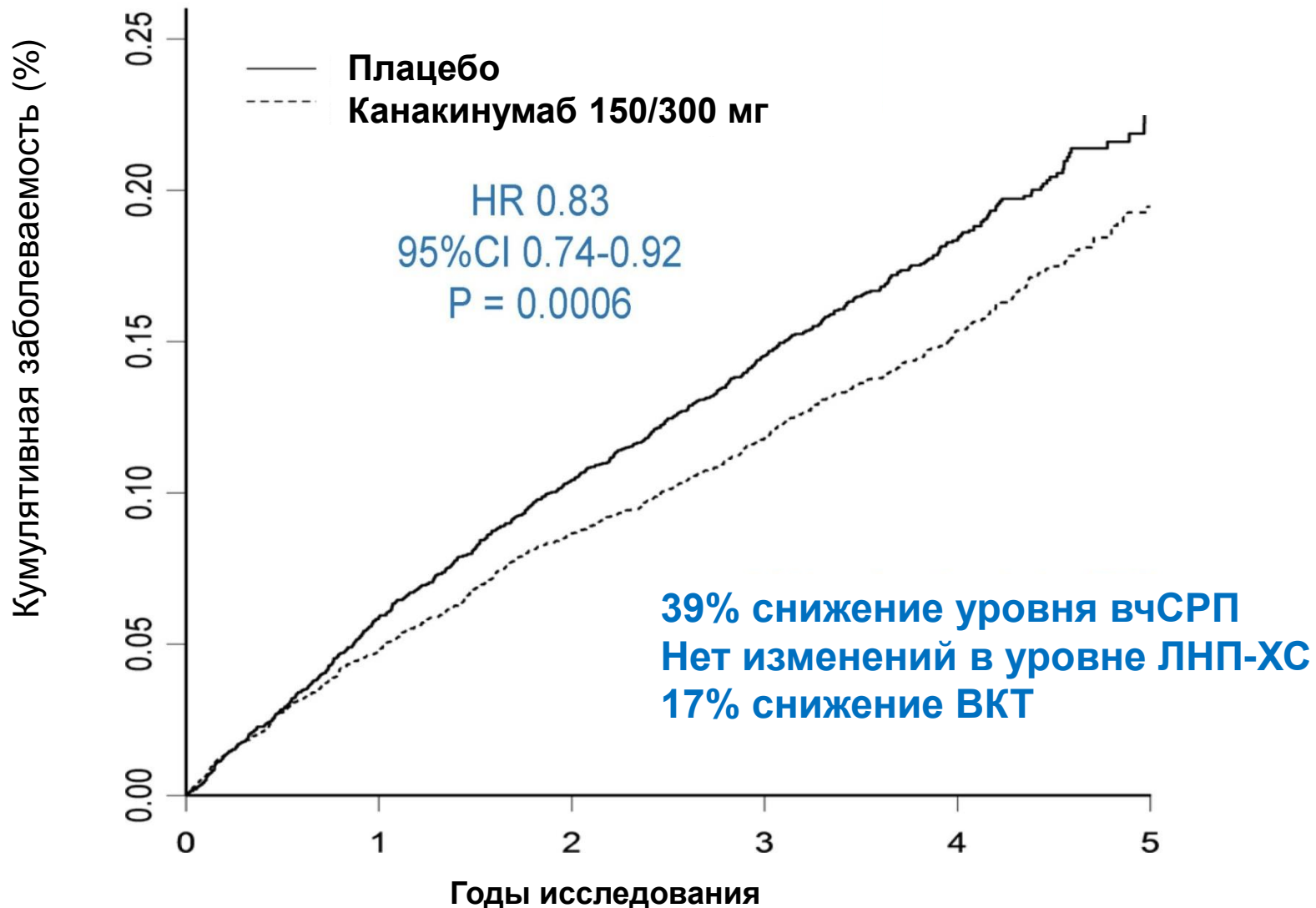
Эффекты канакинумаба на вЧСРП, ИЛ-6 и ЛНП-ХС. Исследование CANTOS



SANTOS: Первичные кардиоваскулярные конечные точки



CANTOS: Вторичные кардиоваскулярные конечные точки



CANTOS: Относительный риск развития разных конечных точек

Endpoint	Канакинумаб				P-trend
	Плацебо (N=3347)	50 мг (N=2170)	150 мг (N=2284)	300 мг (N=2263)	
ПКТ	1.00	0.93	0.85	0.86	0.020
ВКТ	1.00	0.90	0.83	0.83	0.002
Инфаркт	1.00	0.94	0.76	0.84	0.028
Коронарная Реваскуляризация	1.00	0.70	0.64	0.58	0.005
Инсульт	1.00	1.01	0.98	0.80	0.17
Сердечно- сосудистая смерть	1.00	0.89	0.90	0.94	0.62
Общая смертность	1.00	0.94	0.92	0.94	0.39

CANTOS: Заключение

1. Исследование CANTOS было проведено для непосредственного тестирования воспалительной гипотезы атеросклероза.
2. Результаты CANTOS показали, что прием Канакинумаба 1 раз в 3 месяца для ингибирования ИЛ-1b пациентами с инфарктом миокарда в анамнезе существенно снижает у них концентрации в крови воспалительных биомаркеров вЧСРП и ИЛ-6, при этом не оказывая положительного влияния на атерогенные липиды крови.
3. Результаты CANTOS показали, что доза Канакинумаба 50 мг не имеет сердечно-сосудистой эффективности по сравнению с плацебо в течение среднего периода наблюдения 3,7 года, в то время как дозы Канакинумаба 150 мг и 300 мг снижают риски развития ПКТ на 15% ($P = 0,007$) и ВКТ на 17% ($P = 0,006$). Таким образом, оптимальной является доза Канакинумаба - 150 мг – особенно в отношении первичных и вторичных сердечно-сосудистых исходов.
4. Наибольшее снижение риска развития конечных точек (на 27%, $P < 0.001$) выявлено среди лиц с наиболее сниженным в течение 3 месяцев приема Канакинумаба уровнем в кров вЧСРП. Таким образом, заключение «чем ниже – тем лучше» относится не только к уровню ХС-ЛНП, но и к воспалительным биомаркерам, в частности, к уровню в крови вЧСРП.