

# КАРДИОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

## Новый гиполипидемический препарат, назначаемый на фоне статинотерапии, обеспечивает значительное снижение ЛПНП

Препарат REGN727/SAR236553 представляет собой моноклональные антитела против PCSK9 – пропротеинконвертазы, принадлежащей к семейству протеинкиназы С. В организме человека PCSK9 играет важную роль в гомеостазе холестерина. PCSK9 связывается с доменом EGF-A рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Р), что вызывает деградацию ЛПНП-Р. При уменьшении количества ЛПНП-Р снижается метаболизм ЛПНП, что приводит к гиперхолестеринемии. Связываясь с PCSK9, препарат REGN727/SAR236553 увеличивает количество доступных ЛПНП-Р и таким образом повышает клиренс ЛПНП.

В исследовании II фазы приняли участие 92 пациента с уровнями ЛПНП  $\geq 100$  мг/дл, получавшие аторвастатин 10 мг/сут не менее 7 нед до включения. Пациентов рандомизировали на три группы для получения аторвастатина 80 мг/сут + REGN727/SAR236553 (I группа); аторвастатина 10 мг/сут + REGN727/SAR236553 (II группа); или аторвастатина 80 мг/сут + плацебо (контроль). Лечение продолжалось 8 нед. Препарат REGN727/SAR236553 назначался в виде подкожной инъекции 1 р/2 нед.

Результаты показали значительное снижение ЛПНП у пациентов, получавших новый препарат: по прошествии 8 нед уровни ЛПНП в I, II и контрольной группах снизились соответственно на 73,2; 66,2 и 17,3 % по сравнению с исходными ( $p < 0,001$  vs контроля). Целевого уровня ЛПНП  $< 100$  мг/дл достигли все пациенты, получавшие REGN727/SAR236553, и только 52% больных контрольной группы, уровня ЛПНП  $< 70$  мг/дл – 90 и 17% участников соответственно.

Авторы отмечают, что пациенты I и II групп, принимавшие соответственно 80 или 10 мг аторвастатина, по снижению ЛПНП статистически не различались. Это свидетельствует о том, что ЛПНП-снижающий эффект на фоне лечения REGN727/SAR236553 приближается к максимальному.

Как и в предыдущих исследованиях, терапия REGN727/SAR236553 сопровождалась снижением уровней липопротеина (а) примерно на треть. Это важный эффект препарата, так как высокий уровень ЛП(а) является фактором риска ИБС, атеросклероза, тромбоза и инсульта. Уровень ЛП(а) определяется генетически, поэтому такие факторы, как диета и физическая нагрузка, на него практически не влияют.

Переносимость REGN727/SAR236553 в исследовании была хорошей. Основными побочными эффектами были реакции в месте введения и, в редких случаях, транзиторное повышение активности печеночных ферментов.

Roth E.M., McKenney J.M., Hanotin C. et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012. DOI:10.1056/NEJMoa1201832. Доступно на: <http://www.nejm.org>.

## «Правило 30%» при лечении хронической болезни почек поставлено под сомнение

В соответствии с рекомендациями Национального фонда почки США (NKF) за 2004 г. у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) до начала терапии ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (ИРАС) необходимо определить уровень креатинина в крови; лечение ИРАС у таких больных считается безопасным, если на фоне терапии уровень креатинина увеличивается не более чем на 30%, а превышение данного порогового значения является показанием к уменьшению дозы или отмене ИРАС (так называемое «правило 30%»). Тем не менее эта рекомендация основана на результатах ранних исследований, в которых использовалась монотерапия ИРАС в средних дозах для достижения среднего артериального давления (АД) 100 мм рт. ст., и данный уровень АД поддерживался не более 2 мес от начала приема ИРАС. Впоследствии подходы к лечению пациентов с ХБП изменились – снизился целевой уровень АД, к целям терапии добавились протеинурия, чаще стали применяться комбинации антигипертензивных средств.

Чтобы проверить целесообразность использования «правила 30%», американские ученые провели небольшое исследование с участием 48 пожилых больных ХБП, большинство из которых также имели сахарный диабет, артериальную гипертензию (АГ) и протеинурию. Пациенты получали индивидуализированную терапию несколькими и/или назначаемыми в высоких дозах ИРАС и диуретиками; лечение подбиралось индивидуально для снижения систолического АД  $< 125$  мм рт. ст. и уменьшения экскреции белка с мочой  $< 30$  мг/дл. До включения 77% пациентов уже получали ИРАС в монотерапии, при этом вышеуказанные цели лечения не достигались.

В первый год терапии дозы ИРАС при повышении креатинина на  $> 30\%$  (41% пациентов) не снижали. По количеству и типу принимаемых ИРАС группы больных с увеличением креатинина менее и более чем на 30% от исходного не различались.

После достижения пика повышения креатинина долгосрочное падение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) составило  $-0,52$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе « $> 30\%$ » vs  $-1,39$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе « $< 30\%$ ». После поправки на пол, возраст, расовую принадлежность и исходную рСКФ статистически значимые различия по снижению рСКФ между группами отсутствовали ( $p = 0,228$ ). Группы « $> 30\%$ » и « $< 30\%$ » также не различались по времени до снижения рСКФ на 20% по сравнению с исходной и до развития терминальной стадии болезни почек. Признаков, указывающих на развитие стеноза почечной артерии, не наблюдалось ни у одного пациента.

Авторы отмечают, что в случае следования «правилу 30%» препараты группы ИРАС рано или поздно пришлось бы отменить всем пациентам, принявшим участие в исследовании. В то же время отмена ИРАС, очевидно, привела бы к ухудшению контроля АД и повышению протеинурии, что в свою очередь неблагоприятным образом сказалось бы на течении ХБП.

Hirsch S., Hirsch J., Bhatt U. et al. Tolerating Increases in the Serum Creatinine following Aggressive Treatment of Chronic Kidney Disease, Hypertension and Proteinuria: Pre-Renal Success. *Am J Nephrol* 2012; 36: 430-437 [DOI: 10.1159/000343453].

## Радиочастотная абляция и антиаритмическая терапия характеризуются сравнимой эффективностью в стартовой терапии пароксизмальной фибрилляции предсердий

Недавно опубликованный международный консенсус гласит, что у пациентов с симптомной пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП) предпочтительной стратегией терапии первой линии является абляция. Тем не менее исследование, проведенное в Скандинавии, показало, что у таких больных радиочастотная абляция (РЧА) по эффективности не превосходит лекарственную антиаритмическую терапию.

В исследовании MANTRA-PAF 294 пациентов в возрасте до 70 лет с симптоматической пароксизмальной ФП, ранее не получавших антиаритмических препаратов (ААП) и являющихся кандидатами на лекарственную терапию, направленную на контроль ритма, рандомизировали для проведения РЧА или приема ААП IC или III класса к качеству стартовой терапии ФП.

С началом лечения тяжесть ФП, оцениваемая с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ, значительно уменьшилась в обеих группах, при этом через 3, 6, 9, 12 и 24 мес и в целом за этот период по тяжести ФП (первичная конечная точка) группы РЧА и лекарственной терапии не различались. РЧА ассоциировалась с несколько лучшими показателями по ряду вторичных конечных точек, однако, по мнению исследователей, разница между группами была клинически незначимой.

Частота неблагоприятных событий составила 20 случаев в группе РЧА и 16 случаев в группе ААП, в том числе 6 и 4 летальных исхода соответственно.

По мнению авторов, решение о выборе стартовой терапии симптомной пароксизмальной ФП следует принимать индивидуально с учетом предпочтений пациента. Приемлемой стратегией является начало лечения с лекарственной антиаритмической терапии, а в случае ее неэффективности – проведение РЧА.

Cosedis Nielsen J., Johannesssen A., Raatikainen P. et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012; 367: 1587-1595.

## Трансжиры повышают уровень холестерина, но не влияют на гликемию

Трансжиры – разновидность ненасыщенных жиров, для которых характерно наличие транс-изомеров жирных кислот, то есть расположение углеводородных радикалов по разные стороны двойной связи С-С. Все трансжиры являются моно- или полиненасыщенными. Высоким содержанием трансжиров характеризуются картофель фри, пончики, блюда фастфуда и другие подобные продукты. Большое количество трансжиров также содержится в выпечке и кондитерских изделиях в составе маргарина и кондитерского жира.

Чтобы уточнить влияние трансжиров на уровни липидов и глюкозы крови, американские ученые провели метаанализ, в который включили 7 рандомизированных исследований с участием 208 пациентов. В 5 исследованиях осуществлялся мониторинг уровней глюкозы, инсулина и холестерина в крови сначала на фоне диеты с высоким содержанием трансжиров, а затем на фоне диеты, в которой трансжиры заменялись на другие жиры, в частности пальмовое и соевое масло. В 2 исследованиях сравнивали пациентов, рацион которых включал или не включал трансжиры.

Результаты метаанализа показали, что потребление трансжиров сопровождается увеличением уровня холестерина ЛПНП и снижением холестерина липопротеинов высокой плотности. В то же время уровни гликемии и инсулинемии на фоне диеты с высоким содержанием трансжиров не изменялись.

Ранее мощное негативное влияние трансжиров было доказано для ишемической болезни сердца (ИБС). Американская ассоциация сердца (АНА) рекомендует ограничивать потребление трансжиров до  $< 1\%$  энергетической ценности суточного рациона. Дания стала первой страной, в которой в 2003 г. на государственном уровне было жестко ограничено содержание трансжиров в продуктах питания. За 20 лет среднесуточное употребление трансжиров в стране уменьшилось с 6 до  $< 1$  г, что, предположительно, является основной причиной снижения смертности от ИБС за этот период на 50%.

Aronis K.N., Khan S.M., Mantzoros C.S. Effects of trans fatty acids on glucose homeostasis: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2012; 96 (5): 1093-1099.

## Ингаляционный простациклин является фармакоэкономически выгодной альтернативой оксиду азота

В настоящее время стандартной терапией пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) является ингаляционный оксид азота (iNO). Тем не менее этот препарат вследствие очень высокой стоимости недоступен многим пациентам.

На конгрессе CHEST 2012, организованном Американской коллегией торакальных врачей (ACCP), были представлены результаты исследования, продемонстрировавшие высокую эффективность ингаляционного аэрозоля простациклина (эпопростенола) у пациентов с тяжелой ЛАГ и рефрактерной гипоксемией.

Авторы наблюдали 25 пациентов, получавших ингаляцию эпопростенола на протяжении 7 мес. У 84% из 19 пациентов с рефрактерной гипоксемией повысилось парциальное давление кислорода в крови, а у 33% из 6 больных ЛАГ значительно снизилось легочное АД и/или повысился сердечный индекс. Побочные эффекты не регистрировались.

В учреждении, в котором проводилось исследование, затраты на лечение iNO составляют \$117/ч, в то время как доза эпопростенола стоит \$75 и ее хватает на 8 ч. Кроме того, назначение ингаляционного простациклина не требует наличия дорогостоящих и сложных в применении устройств, с помощью которых вводится iNO. По данным авторов, применение эпопростенола вместо iNO позволило сэкономить \$10 318 на каждого пациента.

CHEST 2012. American College of Chest Physicians Annual Meeting. Абстракт 2249, представлен 24 октября 2012 г.

Подготовил **Алексей Терещенко**