

**ОБЗОР НЕКОТОРЫХ НОВЕЙШИХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
В ОБЛАСТИ АТЕРОСКЛЕРОЗА**

*(По материалам докладов, представленных на 81-м Конгрессе Европейского атеросклеротического общества (EAS) 2–5 июня 2013 г., Лион, Франция)*

**Д.В. Денисова**

*ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Представлен обзор некоторых научных проблем, связанных с лечением и профилактикой атеросклероза, обсуждавшихся на 81-м Конгрессе Европейского атеросклеротического общества (EAS) 2–5 июня 2013 г., Лион, Франция.

**Ключевые слова:** атеросклероз, новые исследования, профилактика, лечение.

Президент EAS профессор Альберико Катапано (Alberico Catapano) на открытии 81-го Конгресса Европейского атеросклеротического общества (EAS) подчеркнул важные инициативы EAS, в том числе сотрудничество с Европейским обществом кардиологов (ESC) в совместных ESC/EAS руководствах [1], создание Согласительной комиссии EAS, проведение семинаров, организацию Интернет-Академии EAS и платформ электронного обучения. «Эти инициативы воплощают миссию EAS – улучшить понимание причин, лечения и профилактики атеросклероза. Вместе эти усилия направлены на решение проблем, связанных с эскалацией ожирения, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний в современном обществе».

На Конгрессе был рассмотрен ряд важных научных вопросов, связанных с лечением и профилактикой атеросклероза.

**ЭТИОЛОГИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА**

Среди возможных причин атеросклероза, обсуждавшихся на Конгрессе EAS в Лионе, привлекает внимание концепция перекрестных связей между атеросклеротическим воспалением и микрофлорой кишечника, получившая название «атеросклеротическая микробиома».

**Атеросклеротическая микробиома.** Микробиомы (сообщество кишечных микроорганизмов) человека делятся на четыре типа: Actinobacteria,

Bacteroidetes, Firmicutes и Proteobacteria. Они живут внутри организма и производят только определенные типы бактерий.

Воспалительный характер атеросклеротического поражения вызвал предположение, что потенциальной причиной атеросклероза является инфекция. В пользу этого говорят результаты растущего числа эпидемиологических исследований. Действительно, эти данные подчеркивают понятие «патогенной нагрузки» при атеросклерозе [2, 3]. Эта концепция подтверждается обнаружением жизнеспособных бактерий и бактериальных ДНК в атеросклеротических сосудистых тканях у пациентов сосудистой хирургии. Предполагается, что возникновение и развитие атеросклеротических изменений в сосудах частично обусловлено или усугубляется инфекционными агентами – атеросклеротическими микробиомами. Появляется все больше доказательств причастности микрофлоры кишечника к повышению восприимчивости к сердечно-сосудистым заболеваниям и ожирению. Это дает основание предположить возможность перекрестных связей между атеросклеротическим воспалением и микрофлорой кишечника. Понимание их роли может предложить возможности альтернативных подходов к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Воздействие на сосудистые микробиомы и, в частности, применение ‘-омики’ технологий (глобальной, интегрированной точки зрения на внутреннюю сеть биологических

Денисова Диана Вахтанговна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, член Европейского атеросклеротического общества, e-mail: denisovadiana@gmail.com

молекул, вовлеченных в комплексные биологические процессы) будут иметь далеко идущие последствия в создании интеллектуального профилактического и персонализированного подхода к управлению сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доктор Эмиль Козаров (Kozarov, Институт сердечно-сосудистых исследований, Барселона, Испания, и Колумбийский университет, Нью-Йорк, США) представил данные, которые подтверждают эту возможность [4]. В его исследовании уровень «патогенной нагрузки» в тканях пораженной атеросклерозом аорты (определенный люминесцентной гибридизацией *in situ*, конфокальной микроскопией и количественной полимеразной цепной реакцией) был выше, чем в здоровых тканях. На микрофотографиях видно, что патогенные организмы располагаются глубоко в ткани. Следует отметить, что изучение 16S рРНК на основе метагеномики, используемой в данном исследовании, показало, что наиболее распространенный филум (первичный раздел в классификации животных и растений) в атероме, по которому дифференцировали больную ткань от здоровой, принадлежал типу Firmicutes, одному из основных типов бактерий в микробиоме кишечника [5]. Таким образом, эти данные стали еще одним свидетельством наличия «атеросклеротической микробиомы» у человека. Интересно, что присутствие Firmicutes в кишечнике также было связано с ожирением в экспериментальных моделях [6].

#### ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Среди факторов риска атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний в последние годы наибольшее внимание уделяется модифицируемым факторам риска, таким как физическая активность, диета и курение, т.е. образ жизни является ключевым.

**Повышение физической активности.** Физическая активность является важным маркером сердечно-сосудистого здоровья, она направлена на поддержание веса, настроения, качества сна в дополнение к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Однако наряду с проблемами долгосрочной приверженности к физической активности существуют группы людей среднего возраста и пожилых мужчин, которые не в силах изменить сложившийся уклад жизни. В исследовании «Футбол и Здоровье» (The Football Health Glasgow study), проведенном в Глазго (Великобритания) и представленном на Конгрессе в докладе профессора Брэди (Brady) из Университета Глазго и Королевской больницы Глазго, Великобритания [7], показано использование

этой целевой группы, в данном случае, привлечение футбольных болельщиков местных футбольных клубов. В результате повышения среди них физической активности (игра в футбол, тренировки) было достигнуто снижение веса, сокращение на 10 % уровня холестерина крови и на 7 % – снижение артериального давления. Расширение этого исследования на большую часть мужского населения в Шотландии помогло бы избежать более 5000 сердечно-сосудистых событий в течение 5-летнего периода, а также привести к экономии затрат здравоохранения. В настоящее время этот опыт распространяется во всех футбольных клубах Глазго, и обновленные данные анализа исследования будут опубликованы в журнале Ланцет в этом году.

**Средиземноморская диета.** Диета является еще одним краеугольным камнем образа жизни. Недавнее исследование PREDIMED study [8] показало примерно 30%-е снижение риска развития инсульта при использовании средиземноморской диеты, включающей оливковое масло и орехи. Эти данные подтверждают предыдущие исследования, демонстрирующие преимущества диеты средиземноморского типа в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2 типа [9, 10]. Профессор Анджела Ривеллезе (A. Rivellese, Federico II Университет, Неаполь, Италия) представила новые данные, показывающие, что диета, богатая полифенолами (фрукты, овощи, а также лук, чай и кофе), может привести к снижению постпрандиальной липемии и уменьшению уровня мочевых изопростанов как показателя окислительного стресса. Она подчеркнула важность объединения различных пищевых компонентов, оказывающих положительное влияние на различные сердечно-сосудистые факторы риска для оптимизации преимуществ здоровой диеты средиземноморского стиля [11, 12].

**Роль функциональных продуктов питания.** Поскольку диета является краеугольным камнем профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, на Конгрессе рассматривались вопросы о потенциальной ценности функциональных пищевых продуктов, в частности продуктов с добавлением растительных стеролов/растительных станолов («фитостеролов»). В совместном ESC / EAS руководстве было ранее показано, что эти функциональные продукты питания (2 г/день) снижают уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) примерно на 10 % [1]. Отмечено, что это снижение (10 %) больше, чем эффект удвоения дозы статинов (6 %) у пациентов, принимающих этот препарат [13, 14]. Существует также несколько свидетельств в пользу снижения триглицеридов [15].

Последние данные метаанализа исследований с помощью менделевской рандомизации свидетельствуют, что длительное снижение уровня ХС ЛПНП с раннего возраста связано с существенно большим снижением распространенности ишемической болезни, чем традиционный подход ориентации вмешательства на более поздний период жизни [16]. Таким образом, можно предположить, что включение продуктов с добавлением растительных стеролов/станолов в рацион с молодого возраста открывает потенциальные возможности для снижения повышенного уровня ХС ЛПНП и, следовательно, уровня сердечно-сосудистого риска в последующие годы. Тем не менее ключевым является вопрос о том, как соотношение польза/риск оправдывает эту стратегию; себестоимость продукции также должна быть принята во внимание. Существует инициатива Согласительной комиссии EAS по фитостеролам, направленная на поиск доказательств роли этих функциональных продуктов в управлении дислипидемией.

**Курение и его оценка при сердечно-сосудистых заболеваниях.** Известно, что многие эпидемиологические исследования при оценке распространенности курения в популяции базируются на опросниках. Этот метод не дорог, но его данные могут привести к неадекватным результатам за счет отрицания курильщиками факта своего курения. Австрийские ученые сопоставили данные опросника и биохимического статуса курения (измерение котинина в крови как метаболита никотина) у 3316 пациентов, госпитализированных по поводу коронарной ангиографии в рамках LURIC study (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study – Людвигсхафен исследование сердечно-сосудистого риска и здоровья) [17]. Выявлено, что около 4 % лиц (123 пациента) с высоким уровнем котинина в крови отрицали свое курение. Учитывая, что курение наряду с диетой и физической активностью является модифицируемым фактором риска ИБС, его недооценка может привести к снижению эффективности превентивных мероприятий и лечения, особенно у пациентов высокого риска.

#### **СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

Одним из основных направлений работы конгресса EAS 2013 г. в Лионе было улучшение лечения пациентов высокого риска. Как показал опрос EURICA<sup>18</sup>, даже при приеме повышенных доз статинов достижение целево-

го уровня ХС ЛПНП у пациентов с высоким риском по-прежнему затруднено. Кроме того, недавние исследования показали, что непереносимость статинов является более распространенным явлением, чем считалось ранее [19, 20], что подчеркивает необходимость новых терапевтических подходов. Эти данные указывают на высокую клиническую неудовлетворенность, что особенно актуально в контексте изменения парадигмы сердечно-сосудистого риска, включающую пациентов с генетическими дислипидемиями (например, семейной гиперхолестеринемией (ГХС) и семейной комбинированной гиперлипидемией).

Комбинация гиполипидемических препаратов имеет преимущества перед монотерапией статинами, особенно учитывая вероятность полипрагмазии у пациентов высокого риска. Например, результаты EZ-Switch study [21], показали, что комбинация эзетимиба со статинами (аторвастатин 20 мг) у пациентов с первичной гиперхолестеринемией дает почти двукратное увеличение частоты достижения целевого уровня ХС ЛПНП (<100 мг/дл или 2,6 ммоль/л) по сравнению с удвоением дозы аторвастатина (с 20 до 40 мг). Немаловажно, что комбинация эзетимиба и статина хорошо переносится.

Новые методы лечения также сфокусированы на ЛПНП, воздействуя либо на его продукцию, либо на выведение. К первым препаратам относятся ломитапид – ингибитор микросомального белка-переносчика, и мипомерсен – ингибитор печеночного синтеза аполипопротеина В-100, важного компонента ЛПНП частицы. К последним относятся ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) – пост-транскрипционного регулятора активности рецепторов ЛПНП. Исследования, связанные с PCSK9, привлекли большое внимание в Лионе. Доктор Эван Стейн (Evan Stein, Университет Цинциннати, США) продемонстрировал результаты серии клинических испытаний, которые показывают, что введение моноклональных антител к циркулирующим PCSK9 в виде подкожной инъекции каждые 2 или 4 недели приводит к устойчивому снижению в плазме ХС ЛПНП (свыше 50 %) у леченных статинами пациентов с первичной или семейной гиперхолестеринемией (СГХС), а также у лиц с непереносимостью статинов [22, 24]. На сегодняшний день не зарегистрировано никаких достоверных отрицательных эффектов у 1200 пациентов, получавших лечение, однако д-р Стейн признал, что долгосрочные данные по безопасности по-прежнему необходимы [24]. Для решения вопроса о долгосрочной эффективности и безопасности в рам-

как двух больших проспективных трайлов было начато изучение двух препаратов: это alirocumab (ранее известный как REGN727/SAR236553) в ODYSSEY Outcomes trial, и AMG 145 (амген) в FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk — дальнейшие сердечно-сосудистые исходы исследований ингибиторов PCSK9 у пациентов высокого риска).

#### НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Новые методы лечения предлагаются в терапии *семейной гиперхолестеринемии*, в частности гомозиготной СГХС. Это редкое и опасное для жизни состояние, которое определяется клинически по уровню холестерина в плазме более 13 ммоль/л (500 мг/дл), с обширными кожными или сухожильными ксантомами и ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Даже при максимальных дозах статинов уровень ХС ЛПНП, как правило, снижается незначительно, на 10–25 % в большинстве случаев [25]. Ломитапид и мипомерсен теперь одобрены в США для лечения СГХС и гомозиготных СГХС, в Европе ломитапид также получил положительное заключение Комитета по медицинским продуктам для использования у человека для лечения гомозиготных СГХС в дополнение к другим гиполипидемическим лекарственным препаратам и диете с низким содержанием жиров.

Доктор Штайн также представил данные исследования восьми пациентов с гомозиготной СГХС, получавших AMG 145 — моноклональные антитела к циркулирующим PCSK9 (420 мг каждые 4 недели в течение  $\geq 12$  недель, а затем каждые 2 недели в течение дополнительных 12 недель) [26]. У шести пациентов имелся дефект функции рецепторов ЛПНП, у двоих функция рецепторов отсутствовала. Все пациенты находились на стабильной лекарственной терапии (высокие дозы статинов плюс эзетимиб, в дополнение — секвестранты желчных кислот и/или ниацин), по крайней мере за 4 недели до начала исследования. Среди пациентов с дефектной функцией рецепторов ЛПНП среднее снижение холестерина ЛПНП составило 19,3 % после 12 недель при 4-недельном режиме дозирования и 26,3 % после 12 недель с 2-недельным режимом дозирования, что сравнимо с эффектом статинов в этой группе пациентов. Никаких серьезных побочных явлений не было, несмотря на удвоение дозы. Для подтверждения результатов в настоящее время проводится исследование TESLA (трайл по оценке влияния ингибирования PCSK9 на уровни ХС ЛПНП при гомозиготных СГХС) с участием 50 пациентов.

Выявлено также, что эти три препарата — ломитапид, мипомерсен и AMG 145 — снижают уровень атерогенных липопротеинов(а), являющихся фактором риска раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС) при СГХС [26].

**Семейный дефицит лецитинхолестеринацил-трансферазы (ЛХАТ).** На сессии, посвященной последним результатам исследований (Late-breaker session), прозвучали первые данные о фермент-заместительной терапии с помощью АСР-501 — рекомбинантной человеческой ЛХАТ у пациента с семейным дефицитом ЛХАТ и тяжелыми нарушениями функции почек. Были представлены данные д-ра Роберта Шамбурека (Shamburek, Национальный институт сердца, легких и крови, Бетезда, США) [27]. ЛХАТ преобразует свободный холестерин в эфир холестерина (более гидрофобную форму холестерина), который затем формирует ядро частицы липопротеина. Люди с редким генетическим заболеванием, семейным дефицитом ЛХАТ, имеют очень низкие плазменные уровни холестерина ЛПВП, помутнение роговицы, анемию, увеличение селезенки и тяжелые заболевания почек, являющиеся основной причиной заболеваемости и смертности у этих лиц. 53-летний пациент (базовый уровень холестерина ЛПВП  $< 5$  мг/дл или 0,13 ммоль/л, 4/5 стадия болезни почек и анемия) получал АСР-501 (0,9, 3,0 и 9,0 мг/кг в виде одноразовых часовых инфузий) в течение 2 недель с последующим повтором 9 мг/кг каждые 1–2 недели. В результате произошло увеличение плазменного холестерина ЛПВП в 4 раза (до 24 мг/дл или 0,62 ммоль/л), сопровождаемое улучшением показателей почечной функции и анемии. Инфузионных реакций не зарегистрировано. Эти данные являются перспективными для редких состояний, когда нет никаких терапевтических возможностей, кроме симптоматического лечения.

#### НОВЫЕ ДАННЫЕ О ЛПВП

На Конгрессе EAS в 2012 г. в Милане холестерин ЛПВП находился в центре внимания. В этом году акцент был сделан на размещении результатов последних трайлов в контексте ЛПВП, что обсуждалось в докладе профессора Паккарда (Packard, Университет Глазго, Великобритания) на последнем пленарном заседании. Недостаток данных в пользу дальцетрапиба — ингибитора белка-переносчика эфиров холестерина — в трайле Dal-OUTCOMES [28] мог быть связан с характером изучаемой популяции, т. е. с большой долей пациентов высокой степени риска с острым коронарным синдромом (ОКС). Следует отметить отсутствие связи

между исходным уровнем холестерина ЛПВП и сердечно-сосудистыми событиями в группе плацебо в Dal-OUTCOMES, это наблюдалось и в другом трайле у больных ОКС (IMPROVE-IT). Исследования *in vitro* показывают, что частицы ЛПВП у пациентов с недавно перенесенным ОКС обладают функционально дефектным антиоксидантным и противовоспалительным действием, которое может возникнуть в условиях воспаления при ОКС. Таким образом, хотя дальцетрапид увеличивает уровень холестерина ЛПВП (на 11 мг/дл по сравнению с плацебо), ЛПВП, возможно, были функционально дефектны с точки зрения атеропротекции.

В недавно проведенном трайле HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events – Кардиопротективное исследование 2 – воздействие на ЛПВП с целью снижения сердечно-сосудистых событий) [29] исследовались ниацин/ларопипрант у более чем 25 000 пациентов с ИБС или с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Результат также был отрицательным. Кроме того, обнаружены важные проблемы безопасности (в частности, увеличение осложнений диабета, развитие сахарного диабета, инфекций, возникновение осложнений со стороны кожи, желудочно-кишечного и опорно-двигательного аппарата, кровотечений), что привело к запрету этих препаратов в Европе. Тем не менее следует иметь в виду, что трайл HPS2-THRIVE не был репрезентативен по пациентам, которым мог бы назначаться ниацин в повседневной практике. Изученная выборка населения характеризовалась хорошо контролируемым холестерином ЛПНП (в среднем 63 мг/дл или 1,6 ммоль/л) и не имела низких уровней холестерина ЛПВП (в среднем 44 мг/дл или 1,15 ммоль/л) в начале исследования.

Профессор Филипп Бартер, президент Международного общества атеросклероза, заявил: «Несмотря на солидные данные популяционных исследований о том, что холестерин ЛПВП является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, полученные на сегодняшний день результаты разочаровывают. Связано ли это с характером популяции пациентов, как в Dal-OUTCOMES, или с тем фактом, что пациенты находились на хорошо контролируемой терапии в HPS2-THRIVE, вопрос открыт для обсуждения. Исследования также подчеркивают наше до сих пор ограниченное понимание биологии ЛПВП, в отличие от ЛПНП».

Имеются перспективные экспериментальные данные, касающиеся олигонуклеотидных ингибиторов микроРНК-33, которые подавляют

ключевые гены, участвующие в клеточном экспорте холестерина и метаболизме ЛПВП, а также в окислении жирных кислот и метаболизме глюкозы. Это может явиться потенциалом для дальнейших исследований, предположил д-р Стив Ниссен (Nissen, Cleveland Clinic, США), хотя такие исследования – удел будущего [30].

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РГНФ № 12-06-00878.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Catapano A.L., Reiner Z., De Backer G. et al.** ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Atherosclerosis*. 2011. Vol. 217. P. 3–46.
2. **Elkind M.S.** Infectious burden: a new risk factor and treatment target for atherosclerosis // *Infect Disord Drug Targets*. 2010. Vol. 10. P. 84–90.
3. **Kozarov E.** Bacterial invasion of vascular cell types: vascular infectology and atherogenesis // *Future Cardiol*. 2012. Vol. 8. P. 123–138.
4. **Kozarov E., Kalachikov S., Morozov A., Chalmers N., Chien M.** Metagenomics reveals gut signatures in atherosclerosis microbiome. EAS LYON 2013, Abstract 758.
5. **Greiner T., Backhed F.** Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis // *Trends Endocrinol. Metabol.* 2011. Vol. 22. P. 117–123.
6. **Kallus S.J., Brandt L.J.** The intestinal microbiota and obesity // *J. Clin. Gastroenterol.* 2012. Vol. 46. P. 16–24.
7. **Brady A.J., Perry C., Murdoch D.L., McKay G.** Sustained benefits of a health project for middle-aged football supporters, at Glasgow Celtic and Glasgow Rangers Football Clubs // *Eur Heart J*. 2010. Vol. 31. P. 2696–2708.
8. **Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J.** PREDIMED Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet // *N. Engl. J. Med.* 2013. Epub ahead of print 25 February.
9. **Trichopoulou A., Bamia C., Trichopoulos D.** Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 929–356.
10. **Giugliano D., Esposito K.** Mediterranean diet and metabolic diseases // *Curr. Opin. Lipidol.* 2008. Vol. 19. P. 63–87.
11. **Bozzetto L., Annuzzi G., Giacco R., Cipriano P., Mangione A., Costabile G., Anniballi G., Vetrani C., Conte F., Riviaccio A., Patti L., Riccardi G., Rivellese A.A.** Diets rich in polyphenols and/or n-3 fatty acids reduce fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins: the Etherpaths project // EAS Lyon. 2013. 2–5 June, Abstract book: 1576.
12. **Costabile G., Annuzzi G., Bozzetto L., Della Corte G., Giacco A., Vitale M., Griffo E., Coccozza S., Della G., Pepa, Di Marino L., Pasanisi F., Riccardi G., Rivellese A.A.** Effects of dietary polyphenols and/or n-3 fatty acids on oxidative stress in people at high car-

- diovascular risk: the Etherpaths project // EAS Lyon 2013. 2–5 June, Abstract book: 1495.
13. **Musa-Veloso K., Poon T.H., Elliot J.A., Chung C.** A comparison of the LDL-cholesterol efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous range: Results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2011. Vol. 85. P. 9–28.
  14. **Scholle J.M., Baker W.L., Talati R., Coleman C.I.** The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis // J. Am. Coll. Nutr. 2009. Vol. 28. P. 517–524.
  15. **Demonty I., Ras R.T., van der Knaap H.C., Meijer L., Zock P.L., Geleijnse J.M., Trautwein E.A.** The effect of plant sterols on serum triglyceride concentrations is dependent on baseline concentrations: a pooled analysis of 12 randomised controlled trials // Eur. J. Nutr. 2013. Vol. 52. P. 153–160.
  16. **Ference B.A., Yoo W., Alesh I. et al.** Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Vol. 60. P. 2631–2639.
  17. **Wallner-Liebmann S.J., Siekmeier R., Grammer T.B., Mangge H., März W., Renner W.** Smoking denial – an important cause of bias in cardiovascular studies // EAS Lyon. 2013, 2–5 June, Abstract book: 1625.
  18. **Kotseva K., Wood D., De Backer G., De Bacquer D., Pyorala K., Keil U.** On behalf of EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines-the clinical reality: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in 8 European countries // Lancet. 2009. Vol. 372. P. 929–940.
  19. **Zhang H., Plutzky J., Skentzos S. et al.** Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study // Ann. Intern. Med. 2013. Vol. 158. P. 526–534.
  20. **Mansi I.A., Mortensen E.M., Pugh M.J., Wegner M., Frei C.R.** Incidence of musculoskeletal and neoplastic diseases in patients on statin therapy: results of a retrospective cohort analysis // Am. J. Med. Sci. 2013. Vol. 345. P. 343–348.
  21. **Farnier M., Averna M., Majul C. et al.** Efficacy and safety of ezetimibe added to atorvastatin versus atorvastatin up-titration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia at high cardiovascular risk (the EZ-Switch Study). Poster presented at EAS Lyon. 2013.
  22. **McKenney J.M., Koren M.J., Kereiakes D.J. et al.** Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy // JACC. 2012. Vol. 59. P. 2344–2353.
  23. **Roth E.M., McKenney J.M., Hanotin C., Asset G., Stein E.A.** Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. P. 1891–1900.
  24. **Raal F., Scott R., Somaratne R., Bridges I., Li G., Wasserman S.M., Stein E.A.** Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial // Circulation. 2012. Vol. 126. P. 2408–2417.
  25. **Raal F.J., Pilcher G.J., Panz V.R. et al.** Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy // Circulation. 2011. Vol. 124. P. 2202–2207.
  26. **Stein E.A., Honarpour N., Wasserman S.M., Xu F., Scott R., Raal F.** Trial evaluating AMG 145, a PCSK9 antibody, in patients with homozygous FH: results of an initial dose-scheduling study // EAS Lyon. 2013. 2–5 June, Abstract book: 1625.
  27. **Shamburek R., Bakker-Arkema R., Krause B., Auerbach B., Freeman L., Homan R., Asztalos B., Schaefer E., Schwartz C., Amar M.A., Remaley A.** First report of enzyme replacement therapy in a patient with familial LCAT deficiency. Rapid improvement of lipid and clinical manifestations // EAS Lyon. 2–5 June, Abstract book: 1635.
  28. **Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M. et al.** Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. P. 2089–2099.
  29. **HPS2-THRIVE Collaborative Group.** HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropirant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. P. 279–291.
  30. **Puri R., Nissen S.E.** The complementary roles of imaging and ‘omics’ for future anti-atherosclerotic drug development // Curr. Pharm. Des. 2013. Feb. 15. [Epub ahead of print].

## AN OVERVIEW OF SOME OF THE NOVEL RESEARCH IN THE FIELD OF ATHEROSCLEROSIS

D.V. Denisova

Reviews of some of the scientific problems related to the treatment and prevention of atherosclerosis discussed at the 81<sup>st</sup> Congress of the European Society of Atherosclerosis (EAS) 2–5 June 2013, Lyon, France.

**Keywords:** atherosclerosis, novel investigations, prevention, treatment.

Статья поступила 31 августа 2013 г.