



ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Перспективы противовоспалительной терапии атеросклероза

А.Е. Соловьева, Ж.Д. Кобалава

Российский университет дружбы народов

Осложнения атеросклероза, в том числе инфаркт миокарда и инсульт, представляют собой ведущую причину смертности во всем мире. Многие десятилетия назад ведущие патологи провозгласили воспаление основой теории атеросклероза, однако в последующем данная концепция отошла на второй план, а большинство исследований были сфокусированы на изучении установленных факторов риска и механизмов их коррекции. Однако, несмотря на идентификацию несомненных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и дислипидемия, у многих пациентов развитие симптоматического атеросклероза происходит при их отсутствии.

Ключевые слова. *Атеросклероз, воспаление, интерлейкин-1, канакинумаб.*

Клин. фармакол. тер., 2014, 23 (3), 28-38.

На сегодняшний день имеется достаточно доказательств в пользу воспалительной природы атеросклероза, о чем свидетельствуют иммунная активность Т-клеток, макрофагов, хемокинов, ко-стимулирующих факторов в бляшках, повышенные показатели системного воспалительного ответа и наличие ассоциации с иммуновоспалительными генами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также патогенетические модели, в которых изучались эффекты иммунных факторов на процесс атерогенеза у экспериментальных животных [1]. В последние годы предпринимались попытки воздействия на различные компоненты провоспалительного каскада процесса атерогенеза, однако они не увенчались успехом.

Влияние антибактериальных препаратов на течение ИБС и заболевания периферических сосудов

Признание того, что воспаление является фундаментальным компонентом атеросклероза, подстегнуло интерес к изучению причин хронического воспаления и послужило основанием для инфекционной теории атеросклероза. Развитие и прогрессирование атеросклероза под влиянием инфекционных агентов связывают с воспалительной инфильтрацией сосудистой стенки, усилением продукции провоспалительных цитокинов, в том числе экспрессии клеточных молекул адгезии, а также накоплением воспалительных клеток в уже зрелой бляшке [2]. В качестве возможных триггеров воспаления при атеросклерозе изучались вирус Коксаки В, вирус простого герпеса 1 и 2 типов, гемофильная палочка, цитомегаловирус, *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma pneumoniae* [3-5]. Наибольшая доказательная база имеется в отношении *Chlamydia pneumoniae*. Еще в 1988 году была установлена статистически значимая ассоциация между наличием антител к этому возбудителю и развитием первичного инфаркта миокарда [6]. В последующем *C. pneumoniae* была обнаружена в атеросклеротических бляшках различными методами (иммуногистохимическое исследование, полимеразная цепная реакция [ПЦР], электронная микроскопия) [7,8]. Патогенетическое значение *C. pneumoniae* изучалось также на моделях у животных [9].

Проведено более десятка клинических исследований с целью оценки влияния антибактериальной терапии на течение коронарной болезни сердца и заболевания артериальных сосудов. Результаты первых исследований, в которых применяли антибиотики класса макролидов, обладающих активностью в отношении *C. pneumoniae*, оказались неоднозначными (табл. 1) [9].

ТАБЛИЦА 1. Клинические исследования влияния антибактериальной терапии на течение ИБС [9]

Исследование	Популяция	n	Антибиотик, длительность курса	Длительность наблюдения	Результат
Без названия, Великобритания	ИМ в анамнезе	60	Азитромицин, 3 или 6 дней	11 месяцев - 2 года	+
ROXIS, Аргентина	ОКС	202	Рокситромицин, 30 дней	6 месяцев	+/-
ACADEMIC, США	Стабильная ИБС	302	Азитромицин, 3 месяца	2 года	-
CLARIFY, Финляндия	ОКС	148	Кларитромицин, 85 дней	11 месяцев - 2 года	+
Без названия, Таиланд	ОКС	84	Рокситромицин, 30 дней	3 месяца	-
STAMINA, Великобритания	ОКС	325	Азитромицин, 7 дней	1 год	+
ANTIBIO, Германия	Острый ИМ	872	Рокситромицин, 6 недель	1 год	-
AZACS, США	ОКС	1400	Азитромицин, 3 дня	6 месяцев	-

Примечание: ОКС - острый коронарный синдром, ИМ - инфаркт миокарда. "+" - положительный эффект терапии, "-" - без эффекта; "+/-" - сомнительные (неоднозначные) результаты

Недостатками этих исследований были небольшая выборка, короткий период наблюдения и зачастую короткий курс антибактериальной терапии. Окончательную точку поставили три крупных проспективных долгосрочных исследования, в которых оценивали влияние антибактериальных препаратов на риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с коронарной болезнью сердца, – WIZARD, PROVE-IT и ACES (табл. 2).

В рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование WIZARD [10] были включены 7747 пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) ≥ 6 недель назад, с титром антител к *S. pneumoniae* $\geq 1:16$. Больные получали азитромицин в дозе 600 мг/сут в течение 3 дней, а затем по 600 мг в неделю в течение 11 недель или плацебо. Критериями исключения были реваскуляризация в течение последних 6 месяцев или постоянный прием других антибиотиков. Результаты этого исследования не подтвердили эффективность азитромицина, так как снижение частоты сердечно-сосудистых исходов в основной группе на 7% (медиана длительности наблюдения составила 14 месяцев) не достигло статистической значимости ($p=0,23$) [11]. В течение первых 6 месяцев в группе азитромицина выявили достоверное снижение риска смерти и инфаркта миокарда (ИМ) на 33% ($p=0,02$), однако при последующем наблюдении этот эффект значительно уменьшился. Полученные данные позволили предположить, что более длительная антибактериальная терапия будет более эффективной, однако это не

было подтверждено в последующих двух крупных исследованиях.

В многоцентровом, рандомизированном, слепом исследовании PROVE-IT сравнивали фторхинолон гатифлоксацин в дозе 400 мг/сут в течение 10 дней каждого месяца ($n=2076$) и плацебо ($n=2086$) у пациентов с острым коронарным синдромом, получавших оптимальную медикаментозную терапию (аспирин – 93%, β -адреноблокаторы – 85%, ингибиторы АПФ – 69%) [12]. Лечение продолжали в течение 2 лет. Достоверной разницы частоты первичной конечной точки между группами гатифлоксацина и плацебо не выявили (23,7% и 25,1%, соответственно; $p=0,41$). Фторхинолон не имел преимуществ перед плацебо и у больных с уровнем С-реактивного белка (СРБ), превышавшим медиану. Лечение антибиотиком не влияло ни на уровень антител к *S. pneumoniae*, ни на содержание ДНК *S. pneumoniae* в лейкоцитах.

В многоцентровом, рандомизированном, двойном-слепом исследовании ACES [13] 4012 пациентов со стабильной ИБС были рандомизированы на две группы и в течение 1 года принимали азитромицин 600 мг в неделю или плацебо. Длительность наблюдения составила около 4 лет. Частота первичной конечной точки не отличалась между группами азитромицина и плацебо (22,3% и 22,4%, соответственно). Наличие IgG или IgA антител к *S. pneumoniae* не оказывало влияния на частоту первичной конечной точки в обеих группах.

После публикации результатов исследований PROVE-IT и ACES были прекращены попытки приме-

ТАБЛИЦА 2. Длительные исследования антибактериальной терапии при коронарной болезни сердца

Исследование, препарат	Популяция	Первичная конечная точка	Вторичные конечные точки	Результат
WIZARD	7747 пациентов с ИМ в анамнезе	Смерть, нефатальный ИМ, реваскуляризация коронарных артерий, госпитализация по поводу стенокардии	Инсульт, ТИА, вмешательства на периферических сосудах, сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу сердечной недостаточности	Отсутствие снижения риска первичной и вторичных конечных точек
PROVE-IT	4162 пациента с ОКС	Смерть, ИМ, инсульт и госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, реваскуляризация коронарных артерий	Смерть от ИБС, нефатальный ИМ или реваскуляризация; смерть от ИБС или нефатальный ИМ, отдельные компоненты первичной конечной точки	Отсутствие снижения риска первичной и вторичных конечных точек
ACES	4012 пациентов со стабильной ИБС	Смерть от ИБС, нефатальный ИМ, коронарная реваскуляризация, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	Инсульт, остановка сердца с последующей реанимацией, эндартерэктомия сонной артерии, периферическая реваскуляризация, смерть от любой причины.	Отсутствие снижения риска первичной и вторичных конечных точек

нения антибиотиков для вторичной профилактики коронарной болезни сердца [14]. Однако отрицательные результаты этих исследований не исключают роль *S. pneumoniae* в атерогенезе, поскольку инфекция может иметь значение на начальных стадиях формирования бляшки, когда еще отсутствуют клинические проявления болезни [15]. Кроме того, в клинических исследованиях доксициклин и макролидный антибиотик рокситромицин замедляли увеличение аневризмы аорты и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, уменьшали симптомы заболевания периферических сосудов и частоту рестеноза после стентирования коронарных артерий [16-21].

Биологическая роль цитокинов в атерогенезе

Воспалительная концепция атерогенеза стимулировала изучение роли биомаркеров воспаления, в том числе молекул адгезии, цитокинов, острофазных сывороточных белков (фибриногена, сывороточного амилоида А, высокочувствительного СРБ), как показателей риска развития сердечно-сосудистых исходов [22,23]. Цитокины, участвующие в развитии сосудистого воспаления, стимулируют выработку эндотелиальных молекул адгезии, протеаз и других медиаторов, которые могут попасть в системный кровоток в активированной растворимой форме. Одним из первых цитокинов, вовлекаемых в процессы воспаления в стенке сосуда и развития атеросклероза, является интерлейкин (ИЛ)-1, который индуцирует продукцию цитокинов и хемокинов и увеличивает экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках [24]. Повышение уровня ИЛ-1 ассоциируется также с повышением риска разрыва бляшки и способствует повреждению ткани за счет стимуляции пролиферации клеток и высвобождения матриксных металлопротеаз [25].

Локально продуцируемые цитокины вызывают выделение ИЛ-6, стимулирующего образование в печени белков острой фазы, таких как СРБ [26,27], который является независимым предиктором сердечно-сосудистых исходов [28-33]. СРБ модулирует экспрессию и активность нескольких факторов, принимающих участие в атерогенезе, подавляет эндотелиальный синтез оксида азота, стимулирует образование сосудосуживающего эндотелина-1 и ИЛ-6, повышает экспрессию молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, E-селектина) и фактора хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1) [34,35].

В нескольких крупных проспективных исследованиях и мета-анализах было показано, что повышенный уровень СРБ позволяет предсказать развитие основных сердечно-сосудистых событий и смерти, в то время как снижение концентрации СРБ сопровождается уменьшением сердечно-сосудистого риска. Установлена ассоциация СРБ с низкими физической активностью [36-39] и кардиореспираторной выносливостью [40,41]; метаболическим синдромом [42-45]; наличием субклинического атеросклероза [46] и его прогрессированием [47,48]; риском развития сахарного диабета [49,50] и артериальной гипертензией [51]. Содержание СРБ имеет

важное прогностическое значение не только при всех концентрациях холестерина липопротеидов низкой плотности, но и всех уровнях риска по шкале Framingham [28,32]. Чтобы повысить точность оценки суммарного риска развития сердечно-сосудистых осложнений, была разработана шкала Reynolds Risk Score, которая учитывает уровень СРБ и семейный анамнез. Использование этой шкалы позволяет перевести до 50% женщин из категории промежуточного риска в группу высокого или низкого риска [52]. Эксперты Центров по контролю заболеваемости и Американской ассоциации сердца признали СРБ независимым маркером сердечно-сосудистого риска и рекомендовали его применение для оценки суммарного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [53]. Определение уровня СРБ рекомендуется также экспертами других профессиональных обществ кардиологов (табл. 3). Критерием низкого риска считают уровень вСРБ <1 мг/л, высокого риска – >3 мг/л [52].

СРБ как мишень противовоспалительной терапии атеросклероза

Учитывая доказанную биологическую роль СРБ в атерогенезе возникает вопрос, может ли снижение его уровня обеспечить эффективную профилактику сердечно-сосудистых событий. В рандомизированном контролируемом 2-летнем исследовании у 120 женщин оценивали влияние снижения массы тела на уровни маркеров воспаления [58]. Уменьшение массы тела у пациенток основной группы (на 4,2 кг, $p < 0,001$) сопровождалось снижением уровней провоспалительных маркеров, таких как СРБ (-1,6 мг/л, $p = 0,008$), ИЛ-6 (-1,1 пг/мл, $p = 0,009$) и ИЛ-18 (-57 пг/мл, $p = 0,02$), по сравнению контрольной группой. В другом исследовании похудание после операции на желудке также вызывало значительное снижение концентрации СРБ и ИЛ-6 на фоне улучшения инсулинорезистентности [59]. Сходные результаты приводят и другие авторы [60].

Высокой эффективностью в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний обладают статины, причем степень снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при лечении этими препаратами превышает ожидаемый эффект, рассчитанный на основании снижения уровня холестерина ЛНП. В исследовании CARE было впервые показано, что терапия статинами вызывает снижение не только уровня холестерина ЛНП, но и СРБ: через 5 лет после начала лечения правастатином уровень СРБ снизился на 35% по сравнению с плацебо [61]. В исследовании PRINCE прием правастатина привел к снижению уровня СРБ на 15% уже через 12 недель после начала лечения [62]. Прямое противовоспалительное действие статинов подтверждается результатами анализа *post hoc* исследований PROVE-IT TIMI, Aggrastat-to-Zocor Trial и REVERSAL, в которых корреляция изменений уровней СРБ и холестерина ЛНП была слабой, в то время как уменьшение уровня СРБ достоверно коррелировало с подавлением прогрессирования

ТАБЛИЦА 3. Использование СРБ для оценки сердечно-сосудистого риска в действующих рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике

Рекомендации	Класс, уровень доказанности
Рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACCF/AHA) [54]	
- Мужчины в возрасте ≥ 50 лет и женщины в возрасте ≥ 60 лет с ЛНП < 130 мг/дл, не получающие гиполипидемическую, гормональную или иммунодепрессивную терапию, без клинических проявлений ИБС, сахарного диабета, ХБП, тяжелых воспалительных заболеваний или противопоказаний к терапии статинами. Измерение СРБ может быть полезным для отбора кандидатов на лечение статинами	IIa (B)
- При отсутствии симптомов у мужчин в возрасте ≤ 50 лет или женщин в возрасте ≤ 60 лет, относящихся к группе среднего риска, измерение СРБ целесообразно для оценки сердечно-сосудистого риска	IIb (B)
- При отсутствии симптомов у пациентов, относящихся к группе высокого риска, измерение СРБ для оценки сердечно-сосудистого риска не рекомендуется	III (B)
- У мужчин в возрасте < 50 лет и женщин в возрасте ≤ 60 лет, относящихся к группе низкого риска, измерение СРБ для оценки сердечно-сосудистого риска не рекомендуется	III (B)
Рекомендации Canadian Cardiovascular Society [55]	
- Измерение вЧСРБ рекомендуется у мужчин в возрасте > 50 лет и женщин в возрасте > 60 лет, относящихся к группе среднего риска (10-19%; Framingham Risk Score) и не нуждающихся в гиполипидемической терапии (уровень ЛНП < 3,5 ммоль/л)	IIa (B)
Рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) [56]	
- вЧСРБ может быть измерен для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов, относящихся к группе среднего риска	IIb (B)
- вЧСРБ не следует измерять у пациентов, относящихся к группам низкого риска (при отсутствии симптомов) и высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний.	III (B)
Рекомендации Российского кардиологического общества [57]	
- Для оценки сердечно-сосудистого риска, помимо основных процедур, желательно определить вЧСРБ, липопротеин (а), фибриноген, гомоцистеин, а также провести консультацию специалиста в случае преждевременного развития сердечно-сосудистого заболевания у самого пациента или его ближайших родственников.	-
- Учитывая низкую специфичность СРБ, использование его как метода скрининга для оценки сердечно-сосудистого риска в настоящее время преждевременно.	-

Примечание: вЧСРБ - высокочувствительный С-реактивный белок, ЛНП - липопротеиды низкой плотности

атеросклероза независимо от степени снижения уровня холестерина ЛНП [63].

В других исследованиях изучали возможность использования уровня СРБ для оценки пользы гиполипидемической терапии у пациентов, относящихся к группе низкого риска. В исследование AFCAPS/ТехСАРS были включены 5742 мужчины и женщины без ИБС, у которых уровни общего холестерина и холестерина ЛНП были невысокими, а уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛВП) был ниже среднего значения [64]. Терапия статином по сравнению с плацебо привела к снижению риска сердечно-сосудистых исходов у пациентов с повышенным отношением уровней общего холестерина/ЛВП и/или высоким уровнем СРБ, а также у пациентов с низким отношением уровней общего холестерина/ЛВП, но повышенной концентрацией СРБ в плазме. Напротив, статины были мало эффективными у пациентов с низким отношением уровней общего холестерина/ЛВП и низким уровнем СРБ [64]. Результаты исследования показали, что терапия статинами позволяет предотвратить коронарные осложнения у людей с невысокой концентрацией липидов, но повышенным уровнем СРБ.

Крупным проспективным исследованием по оценке потенциальной роли СРБ в прогнозировании сердечно-сосудистого риска и обосновании терапии статинами для первичной профилактики сердечно-сосудистых

событий стало исследование JUPITER [65]. В рандомизированное, двойное слепое исследование были включены 17802 мужчины и женщины без сердечно-сосудистых заболеваний или сахарного диабета в анамнезе и низким уровнем холестерина ЛНП, но повышенной концентрацией СРБ в плазме. Пациентов рандомизировали на две группы и назначали розувастатин 20 мг или плацебо [65,66]. Комбинированная первичная конечная точка включала в себя инфаркт миокарда, инсульт, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардией, реваскуляризацию артерий и сердечно-сосудистую смерть. Дополнительно запланированный анализ предполагал оценку общей смертности, числа больных, которых необходимо пролечить (NNT) для предотвращения одного сосудистого события, частоты развития сахарного диабета, определение эффективности статина в профилактике тромбоза глубоких вен и тромбоземболии легочной артерии. Кроме того, планировалось оценить, связан ли эффект розувастатина со снижением уровней ЛНП и/или СРБ. Исследование было прекращено досрочно, когда средний период наблюдения составил 1,9 лет (максимум 5 лет), поскольку в группе розувастатина было достигнуто значительное снижение риска первичной конечной точки на 44% ($p < 0,00001$), инфаркта миокарда на 54% ($p = 0,0002$), инсульта на 48% ($p = 0,002$), необходимости в реваскуляризации артерий на 46% ($p < 0,001$) и смертности от любых причин на 20% ($p = 0,02$) (рис. 1) [66].

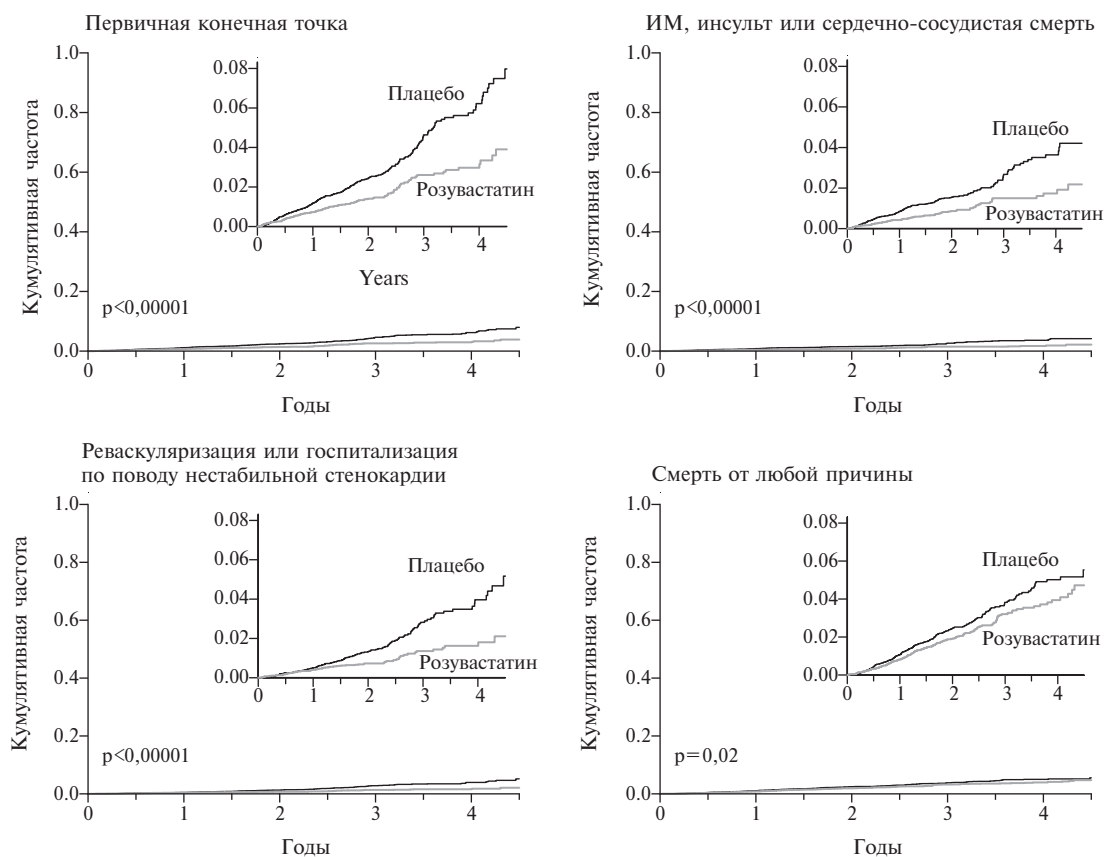


Рис. 1. Влияние розувастатина на первичную и вторичные конечные точки в исследовании JUPITER

Исследования антиатерогенных эффектов неселективных противовоспалительных препаратов

Сегодня статины широко применяют для первичной и вторичной профилактики ИБС. Однако 70% ишемических осложнений не могут быть предотвращены с помощью стандартных лекарственных средств, включая статины [67], а по крайней мере 10% коронарных событий возникают у практически здоровых лиц при отсутствии традиционных факторов риска [68]. Изучение воспалительных механизмов развития атеросклероза привело к улучшению понимания его патогенеза и идентификации новых терапевтических мишеней.

Многообещающие результаты получены при использовании противовоспалительного препарата колхицина для снижения частоты сердечно-сосудистых событий. Основой для австралийского проспективного рандомизированного контролируемого исследования, в котором изучалась эффективность колхицина в низкой дозе во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (LoDoCo), послужили данные о том, что инфильтрация активированными нейтрофилами атеросклеротических бляшек в коронарных артериях ассоциируется с их эрозиями или разрывом и развитием ОКС [69]. Было высказано предположение, что подав-

ление функции нейтрофилов может уменьшить риск нестабильности бляшек [70]. В качестве противовоспалительного агента был выбран колхицин, который обладает высокой безопасностью и доказанной эффективностью в подавлении острого воспаления, опосредованного нейтрофилами (например, при подагре и семейной средиземноморской лихорадке). В исследование были включены 532 пациента в возрасте 35-85 лет, получавших аспирин и/или клопидогрел и статины, с ангиографически доказанной ИБС. Средний период наблюдения составил 3 года. Частота комбинированной конечной точки (ОКС, не связанный с тромбозом стента, внезапная сердечная смерть, некардиоэмболический ишемический инсульт) составила 5,3% в группе колхицина и 16,0% в контрольной группе (относительный риск 0,33, 95% доверительный интервал 0,18-0,59) (рис. 2). Лечение колхицином привело также к снижению риска всех составляющих первичной конечной точки. Таким образом, колхицин в низкой дозе у пациентов со стабильной ИБС, получавших стандартную терапию, снижал риск развития сердечно-сосудистых событий, не связанных с состоянием стента. Эффект терапии проявлялся быстро, нарастал со временем и мог быть следствием предупреждения острого воспалительного процесса в нестабильных атеросклеротических бляш-

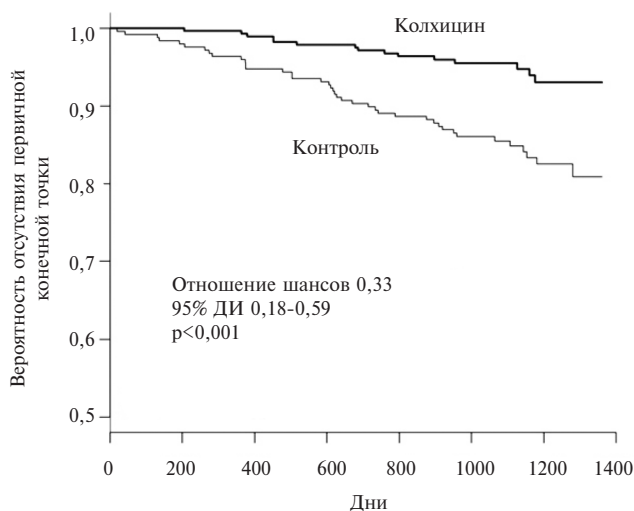


Рис. 2. Вероятность отсутствия первичной конечной точки (ОКС, остановка сердца или некардиоэмболический ишемический инсульт) при лечении колхицином в низкой дозе в исследовании LoDoCo

ках. Терапия колхицином отличалась хорошей переносимостью. Нежелательные явления в начале лечения отмечались у 11% пациентов, а в позднем периоде (в среднем через 2,4 года) — у 5%. NNT составило всего 11. Исследование LoDoCo показало возможность применения хорошо известного и недорогого препарата для предупреждения повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с коронарной болезнью сердца, однако эффективность колхицина нуждается в подтверждении в более крупных двойных слепых исследованиях.

Другим препаратом с неселективным антицитокиновым действием является метотрексат — иммуносупрессивный цитостатик из группы антиметаболитов (антагонист фолиевой кислоты), который на протяжении многих лет применяется в качестве базисного противовоспалительного препарата у больных ревматоидным артритом и псориатическим артритом, ассоциирующимися с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [72]. Метотрексат значительно снижает уровни провоспалительных маркеров, таких как фактор некроза опухоли (ФНО)- α , СРБ и ИЛ-6, но существенно не влияет на концентрацию липидов в плазме. Клинические наблюдения показали, что у пациентов, получавших метотрексат, снижается частота сосудистых осложнений, а в экспериментальных исследованиях выявлено уменьшение атеросклеротического повреждения сосудов при терапии метотрексатом. В исследованиях случай-контроль и проспективных когортных исследованиях у пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом было отмечено снижение риска развития инфаркта миокарда и сосудистой смерти при лечении метотрексатом [73]. По данным мета-анализа, терапия метотрексатом ассоциировалась со снижением частоты сердечно-сосудистых заболеваний на 21% и инфаркта миокарда на 18% [74]. В наблюда-

тельных исследованиях лечение метотрексатом оказывало благоприятное влияние на течение сердечной недостаточности и вызывало снижение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [75]. Кроме того, имеются данные о значительном снижении смертности при остром инфаркте миокарда у пациентов с ревматоидным артритом, получавших метотрексат [76]. Антиатерогенный эффект метотрексата в низкой дозе может быть следствием усиленного высвобождения аденозина и обратного транспорта холестерина из пенных клеток артериальной стенки за счет усиления экспрессии гена холестерол-27-гидроксилазы и АТФ-связывающего кассетного транспортера (ABCA1) [77,78]. В низкой дозе метотрексат также усиливает апоптоз и подавляет активность молекул адгезии. Недавно A.Bulgarelli и соавт. показали, что у кроликов, получавших холестериную диету в течение 60 дней, метотрексат уменьшает зону повреждения на 75% и снижает вдвое толщину комплекса интима-медиа сосудов, а также ингибирует миграцию макрофагов в интиму и накопление и миграцию апоптотических клеток в зону повреждения [79].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании CIRT изучается влияние метотрексата на риск развития сердечно-сосудистых событий [71]. Планируется включить 7000 мужчин и женщин, перенесших инфаркт миокарда в последние 5 лет и страдающих сахарным диабетом и/или метаболическим синдромом. Пациенты в течение 3-4 лет будут получать плацебо или метотрексат (стартовая доза 15 мг в неделю с последующим увеличением до 20 мг в неделю после 4 месяцев безопасного и хорошо переносимого лечения) на фоне стандартной терапии. Цель исследования — изучить эффективность метотрексата в профилактике инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у стабильных пациентов с сахарным диабетом 2 типа или метаболическим синдромом, ассоциирующимися с усилением провоспалительного ответа. В более широком смысле CIRT представляет собой еще одно исследование, в котором прямо изучается воспалительная теория атерогенеза.

Блокада цитокинов для подавления атерогенеза

Предпринимались попытки применения для профилактики сосудистых осложнений и более селективных блокаторов провоспалительных цитокинов, многие из которых эффективно используются для лечения аутоиммунных заболеваний, в частности ревматоидного артрита. Центральную роль в развитии воспаления при иммунном ответе на микробные патогены и иммуноопосредованных заболеваниях играет система комплемента. Показано, что она также вовлечена в патогенез атеросклероза. Активация каскада комплемента приводит к увеличению экспрессии C1q, C3 и C4 компонентов комплемента и образованию мембраноатакующего комплекса (C5b-9) в атеросклеротических бляшках [80]. Содержание C5b-9 коррелировало с тяжестью атеросклеротического повреждения [81], а экспрессия C3b значительно увеличивалась в уязвимой бляшке, а также

ТАБЛИЦА 5. Исследования пекселизумаба при инфаркте миокарда и тромболизе/вмешательствах на коронарных артериях

Исследование	Популяция	Способ введения	Результат
COMPLY, 2003 двойное слепое, плацебо-контролируемое [86]	n=943, 90 дней ОИМ с подъемом ST и тромболизис	в/в болус 2 мг/кг + инфузия 0,05 мг/кг/ч в течение 20 ч	Отсутствие различий по влиянию на размер ИМ, смертность, частоту шока, сердечной недостаточности и инсульта
СОММА, 2003 двойное слепое, плацебо-контролируемое [87]	n=960, 90 дней ОИМ с с подъемом ST и чрескожное вмешательство n=5745, 30 дней	в/в болус 2 мг/кг + инфузия 0,05 мг/кг/ч в течение 20 ч	Отсутствие различий по влиянию на смертность, размер ИМ, частоту шока, сердечной недостаточности и инсульта. Снижение 90-дневной смертности на 70% в группе пекселизумаба (1,8% vs 5,9%; p=0,014)
АРЕХ-АМІ, 2007 двойное слепое, плацебо-контролируемое [88]	ОИМ с подъемом сегмента ST и чрескожное вмешательство	в/в болус 2 мг/кг + инфузия 0,05 мг/кг/ч в течение 24 ч	Отсутствие различий в смертности через 30 дней (отношение шансов 1,04, 95% ДИ 0,80-1,35; p=0,78) и частоты первичной конечной точки (смерть, шок или сердечная недостаточность) Недостоверное снижение риска смерти и ИМ.
PRIMO-CABG I 2006 PRIMO-CABG II 2006 двойное слепое плацебо-контролируемое [89]	n=3099, 30 дней n=4254, 180 дней АКШ ± хирургическое вмешательство на клапанах	в/в болус 2 мг/кг + инфузия 0,05 мг/кг/ч в течение 24 ч	Отсутствие различий между группами (отношение шансов 0,91, ДИ 0,82-1,01, p>0,05). Значительное снижение смертности и частоты ИМ в течение 30 дней в подгруппе пациентов высокого риска (5,7% vs 8,1%, p = 0,024). Эффект сохранялся на протяжении 180-дневного периода наблюдения.

Примечание: АКШ - аортокоронарное шунтирование; ОИМ - острый инфаркт миокарда

при ее разрыве [82]. Среди компонентов комплемента наиболее высокой провоспалительной активностью обладает анафилатоксин C5a, который является мощным фактором хемотаксиса моноцитов, тучных клеток и Т-лимфоцитов, индуцирует экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, усиливает высвобождение ФНО- α и ИЛ-1 из макрофагов и генерацию активных форм кислорода и модулирует апоптоз [83-85]. Пекселизумаб (Alexion Pharmaceuticals) – человеческие моноклональные антитела к C5 компоненту комплемента, которые в экспериментах вызывали уменьшение размера инфаркта за счет подавления инфильтрации воспалительными клетками и апоптоза миокардиоцитов. Однако в клинических исследованиях при остром инфаркте миокарда и тромболизе или вмешательствах на коронарных артериях препарат не имел достоверных преимуществ перед плацебо по влиянию на риск смерти и других конечных точек (табл. 5).

Применение антагонистов ФНО- α и ИЛ-6 у пациентов с аутоиммунными заболеваниями сопровождалось снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений, что могло быть обусловлено блокадой проатерогенного влияния цитокинов. Тем не менее, результаты изучения этих препаратов оказались противоречивыми. Например, при лечении инфликсимабом у больных ревматоидным артритом было отмечено увеличение толщины комплекса интима-медиа и появление новых атеросклеротических бляшек в сонных артериях по сравнению с традиционной терапией нестероидными противовоспалительными препаратами, метотрексатом и глюкокортикостероидами [90]. В другом исследовании толщина комплекса интима-медиа сонных артерий существенно не изменилась при лечении инфликсимабом и этанерцептом, в то время как скорость распространения пульсовой волны значительно снизилась [91]. В некоторых

исследованиях ингибиторы ФНО- α улучшали эндотелиальную функцию и инсулинорезистентность и уменьшали признаки субклинического атеросклероза [92-94]. Применение моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаба) в нерандомизированном проспективном пилотном исследовании привело к улучшению эндотелиальной дисфункции и уменьшению жесткости стенки аорты у пациентов с ревматоидным артритом [95]. В других исследованиях были показаны как позитивные, так и негативные эффекты тоцилизумаба на уровни липидов плазмы, толщину комплекса интима-медиа сонных артерий и количество атеросклеротических бляшек в артериях [96-98].

Блокада интерлейкина-1 – ключевого провоспалительного цитокина

ИЛ-1 – семейство цитокинов, состоящее из ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-18 и антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1ra). В целом ИЛ-1 оказывает провоспалительное действие [99], хотя ИЛ-1ra является биологическим антагонистом ИЛ-1 [100]. Образование и эффекты ИЛ-1 регулируются на нескольких уровнях, а введение экзогенного ИЛ-1 даже в низких дозах может вызвать развитие сепсис-подобного синдрома и шока [101,102]. ИЛ-1 способен стимулировать собственное образование и разрушение, что имеет ключевое значение в патогенезе многих аутовоспалительных заболеваний [101,103]. Применение рекомбинантного аналога человеческого ИЛ-1ra (анакинры) в дозе 100 мг/сут у пациентов с ревматоидным артритом без ИБС привело к значительному улучшению коронарного кровотока, функции левого желудочка и эндотелия и снижению уровней маркеров воспаления [104]. Результаты этого исследования и экспериментальные данные [105] послужили основанием для проведения клинических исследований препарата

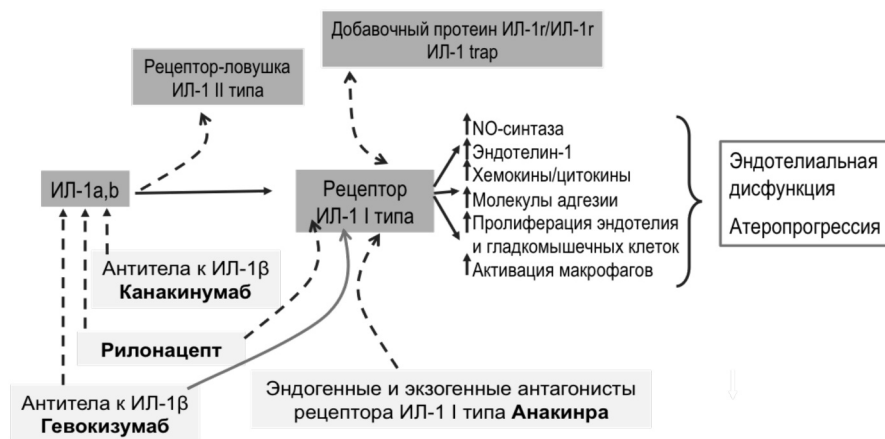


Рис. 4. Проатерогенное влияние ИЛ-1 и возможные терапевтические мишени

при сердечно-сосудистых заболеваниях. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MRC ILA HEART STUDY у 186 пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, получавших анакинру или плацебо, не было выявлено достоверной разницы изменений уровня СРБ [106]. С другой стороны, в пилотных исследованиях лечение анакинрой оказывало благоприятное (но недостоверное) влияние на ремоделирование левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [107]. Применение анакинры не изменяло размер инфаркта миокарда, который измеряли с помощью магнитно-резонансной томографии. В основной группе было отмечено увеличение частоты инфекционных осложнений (25% против 15% в группе плацебо), но они, как правило, были нетяжелыми. Дальнейшее изучение эффективности анакинры у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST планируется в более крупных исследованиях II фазы (VCU-ART3) [108].

Рилонацепт – рекомбинантный белок, который связывается с циркулирующими ИЛ-1α и ИЛ-1β и в меньшей степени – с ИЛ-1γ (рис. 4) [109,110]. В 2008 году препарат был зарегистрирован в США для лечения криопирин-связанных периодических синдромов [111]. В опытах на мышах рилонацепт подавлял ремоделирование миокарда после перевязки коронарной артерии [112]. В средней дозе (5 мг/кг) препарат давал более выраженный эффект, чем в низкой (1 мг/кг) или высокой (30 мг/кг).

Учитывая центральную роль ИЛ-1β в процессах воспаления и, соответственно, атерогенеза, перспективным представляется изучение канакинумаба – человеческого моноклональных антител к ИЛ-1β. Этот препарат применяют для лечения генетических заболеваний, обусловленных повышенной активностью ИЛ-1β, – криопирин-ассоциированных периодических синдромов [113,114]. Канакинумаб прямо связывает человеческий ИЛ-1β и блокирует его взаимодействие с рецепторами. В международном исследовании II фазы

у 556 больных с контролируемым сахарным диабетом и высоким сердечно-сосудистым риском, получавших подкожно плацебо или канакинумаб в дозах 5, 15, 50 или 150 мг ежемесячно в течение 4 месяцев, препарат подавлял воспаление и не оказывал существенного влияния на уровни холестерина ЛНП и ЛВП, гликированного гемоглобина, глюкозы и инсулина крови. Уровень СРБ в течение 4 месяцев снизился при лечении канакинумабом в дозах 5, 15, 50 и 150 мг на 36,4%, 53,0%, 64,6% и 58,7%, соответственно, а в группе плацебо – на 4,7% ($p \leq 0,02$). Кроме того, в группах канакинумаба выявили снижение уровня ИЛ-6 на 23,9%, 32,5%, 47,9% и 44,5% соответственно (против 2,9% в группе плацебо; $p = 0,008$) и концентрации фибриногена на 4,9%, 11,7%, 18,5% и 14,8%, соответственно (против 0,4% в группе плацебо; $p < 0,0001$). Эффекты препарата не зависели от пола. Частота нежелательных явлений не отличалась между группами.

Полученные данные послужили основанием для проведения первого крупного проспективного исследования для оценки эффективности канакинумаба в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. В плацебо-контролируемом исследовании CANTOS [48] изучается влияние длительной терапии на частоту сердечно-сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда или инсульта или сердечно-сосудистой смерти) у стабильных пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и стойким повышением уровня вСРБ (≥ 2 мг/л) несмотря на стандартное лечение, в том числе статинами. В исследовании изучаются три дозы канакинумаба – 50 мг, 150 мг, 300 мг подкожно каждые 3 месяца. Вторичные задачи исследования – изучение безопасности длительной терапии канакинумабом и определение частоты других сосудистых событий, ассоциированных с воспалением, а также возможности уменьшения риска развития сахарного диабета у пациентов с нормальным уровнем глюкозы плазмы или гипергликемией натощак во время рандомизации. Набор пациентов в исследование был начат в конце

2011 года. В конечном итоге в него планируется включить 17200 взрослых мужчин и женщин, перенесших документированный острый инфаркт миокарда в течение по крайней мере 30 дней до рандомизации. Критериями исключения из исследования являются иммунодефицит, лечение другими генно-инженерными биологическими препаратами или метотрексатом в дозе более 15 мг/нед, туберкулез и ВИЧ-инфекция.

Близким по механизму действия к канакинумабу является гевокизумаб — человеческие моноклональные IgG2-антитела к ИЛ-1 β [115]. Препарат пока не имеет зарегистрированных показаний к применению, хотя прошел предварительные испытания при ревматоидном артрите, увеите и сахарном диабете [115-117]. Как и рилонацепт, гевокизумаб характеризуется U-образным типом действия, т.е. средние дозы могут давать более выраженный противовоспалительный эффект *in vivo*, чем низкие или высокие [119]. В отличие от других антагонистов ИЛ-1, препарат обладает некоторым агонизмом в отношении рецепторов ИЛ-1 [120], однако пока остается неясным, является ли этот агонизм преимуществом или недостатком с точки зрения эффективности и безопасности.

Заключение

Классическая концепция сердечно-сосудистых факторов риска может лишь частично объяснить происхождение атеросклероза. В последние десятилетия получено множество неопровержимых доказательств центральной роли воспаления при атерогенезе. В настоящее время проводятся два крупных исследования (CANTOS и CIRT), которые позволят ответить на вопрос о том, может ли подавление воспаления снизить риск развития сосудистых осложнений. В обоих исследованиях сравнивается эффективность противовоспалительных препаратов (канакинумаба или метотрексата в низкой дозе) и плацебо в профилактике сердечно-сосудистых исходов у больных со стабильной коронарной болезнью сердца и высоким сердечно-сосудистым риском, обусловленным стойким воспалением.

1. Hansson G. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
2. Mawhorter S, Lauer M. Is atherosclerosis an infectious disease? *Clev Clin J Med* 2001;68(5):449-58.
3. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430-36.
4. Nieto F. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998;148:937-48.
5. Ellis RW. Infection and coronary heart disease. *J Med Microbiol* 1997;46:535-9.
6. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:983-6.
7. Muhlestein J, Hammond EH, Carlquist JF, et al. Increased incidence of chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1555-61.
8. Starr J, Jackson L. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Micro News* 1999;21:145-8.
9. Grayston J. Antibiotic treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2003;107:1228-30.
10. Dunne M, O'Connor C. WIZARD: The weekly intervention with Zithromax for atherosclerosis and its related disorders Study. A Presentation at the 51st Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, 2002
11. O'Connor C, Dunne MW, Pfeffer MA, Muhlestein JB, Yao L, Gupta S, et al; Investigators in the WIZARD Study. Azithromycin for the secondary prevention

- of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(11):1459-66.
12. Cleland JG, Huan LP, Freemantle N, Clark AL, Coletta AP. Clinical trials update from the European Society of Cardiology: SENIORS, ACES, PROVE-IT, ACTION, and the HF-ACTION trial. *Europ J Heart Fail* 2004;6:787-91.
13. Grayston J. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2005;352:1637-45.
14. Susan J. PROVE IT-TIMI 22, ACES: New trial results a blow to the infection hypothesis in CVD. European Society of Cardiology Congress 2004.
15. Grayston J. What is needed to prove that *Chlamydia pneumoniae* does, or does not, play an etiologic role in atherosclerosis. *J Infect Dis* 2000;181(Suppl 3):585-6.
16. Mosorin M, et al. Use of doxycycline to decrease the growth rate of abdominal aortic aneurysms: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Vasc Surg* 2001;34:606-10.
17. Vammen S, et al. Randomized double-blind controlled trial of roxithromycin for prevention of abdominal aortic aneurysm expansion. *Br J Surg* 2001;88:1066-72.
18. Wiesli P, et al. Roxithromycin treatment prevents progression of peripheral arterial occlusive disease in *C. pneumoniae* seropositive men. *Circulation* 2002;105:2646-52.
19. Sander D, et al. Reduced progression of early carotid atherosclerosis after antibiotic treatment and *C. pneumoniae* seropositivity. *Circulation* 2002;106:2428-33.
20. Neumann F, et al. Treatment of *Chlamydia pneumoniae* infection with roxithromycin and effect on neointima proliferation after coronary stent placement (ISAR-3): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:2085-9.
21. Sary H, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-78.
22. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006;86:515-81.
23. Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models. *Nat Rev Immunol* 2008;8:802-15.
24. Hafid Ait-Oufella. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:969-79.
25. Ridker P, et al. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study (CANTOS). *Am Heart J* 2011;162:597-605.
26. Libby P, Ridker P. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation* 1999;100:1148-50.
27. Willerson J, Ridker P. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109:II-2-II-10.
28. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring J, Cook N. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
29. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004;109:1349-53.
30. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-47.
31. Ridker P, Cushman M, Stampfer M, Tracy R, Hennekens C. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
32. Ridker P, Hennekens C, Buring J, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
33. Pai J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-610.
34. Blake G, Ridker P. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252(4):283-94.
35. Bisgaard R, et al. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Europ Heart J* 2010;31(17):2087-95.
36. Ford E. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among US adults. *Epidemiology* 2002;13:561-68.
37. Geffken D, Cushman M, Burke G, Polak J, Sakkinen P, Tracy R. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol* 2001;154:242-50.
38. Reuben D, et al. The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1125-30.
39. Wannamethee S, et al. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002;105:1785-90.
40. Church T, et al. Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1869-76.
41. LaMonte M, et al. Cardiorespiratory fitness and C-reactive protein among a tri-ethnic sample of women. *Circulation* 2002;106:403-6.
42. Hak A, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1986-1991.
43. Ridker P, Buring J, Cook N, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
44. Rutter M, Meigs J, Sullivan L, D'Agostino R, Wilson P. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004;110:380-5.

45. Timpson N, et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: Mendelian randomisation study. *Lancet* 2005;366:1954–9.
46. Khera A, et al. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation* 2006;113:38–43.
47. Tzoulaki I, Murray G, Lee A, Rumley A, Lowe G, Fowkes F. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2005;112:976–83.
48. van der Meer I, et al. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke* 2002;33:2750–5.
49. Pradhan A, Manson J, Rifai N, Buring J, Ridker P. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327–34.
50. Hu G, Jousilahti P, Tuomilehto J, Antikainen R, Sundvall J, Salomaa V. Association of serum C-reactive protein level with sex-specific type 2 diabetes risk: a prospective Finnish study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2099–105.
51. Sesso H, Buring J, Rifai N, Blake G, Gaziano J, Ridker P. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290:2945–51.
52. Ridker P, Buring J, Rifai N, Cook N. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297: 611–9.
53. Pearson T, Mensah G, Alexander R, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
54. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(25):e50–103.
55. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25(10):567–79.
56. Reiner Z, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Europ Heart J* 2011;32:1769–1818.
57. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;10(6):1–64.
58. Esposito K, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799–804.
59. Kopp H, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23: 1042–7.
60. Tchernof A, Nolan A, Sites C, Ades P, Poehlman E. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002;105:564–9.
61. Ridker P. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230–5.
62. Albert M, Danielson E, Rifai N, Ridker P. PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64–70.
63. Klingenberg R, Hansson G. Treating inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: emerging therapies. *Europ Heart J* 2009;30(23):2838–44.
64. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959–65.
65. Mora S, et al. On-treatment Non-HDL cholesterol, Apolipoprotein B, triglycerides, and lipid ratios in relation to residual vascular risk after treatment with potent statin therapy: The JUPITER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(17): 1521–8.
66. Ridker P, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–207.
67. Baigent C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
68. Greenland P, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003;290:891–7.
69. Naruko T, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2894–900.
70. Nidorf M. Low dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease (The LoDoCo Trial). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404–10.
71. Ridker P. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl. 1):332–9.
72. Saag K, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendation for use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59(6):762–84.
73. Choi H, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9313):1173–7.
74. Micha R, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;108:1362–70.
75. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(5):677–80.
76. Krishnan E, Lingala V, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2004; 110:1774–9.
77. Reiss A, et al. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages. *Arthritis Rheum* 2008; 58(12):3675–3683.
78. Coomes E, Chan E, Reiss A. Methotrexate in atherogenesis and cholesterol metabolism. *Cholesterol* 2011;2011:503028.
79. Bulgarelli A, Dias A, Caramelli B, Maranhao R. Treatment with methotrexate attenuates inflammation in cholesterol-fed rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012;59:308–14.
80. Niculescu F, Rus H. Complement activation and atherosclerosis. *Mol Immunol* 1999;36(13–14):949–55.
81. Vlaicu R, Niculescu F, Rus H, Cristea A. Immunohistochemical localization of the terminal C5b-9 complement complex in human aortic fibrous plaque. *Atherosclerosis* 1985;57(2–3):163–77.
82. Laine P, Pentikainen M, Wurzner R, Penttila A, Paavonen T, Meri S, Kovanen P. Evidence for complement activation in ruptured coronary plaques in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90(4):404–8.
83. Schulman E, Post T, Henson P, Giclas P. Differential effects of the complement peptides, C5a and C5a des Arg on human basophil and lung mast cell histamine release. *J Clin Invest* 1988;81(3):918–23.
84. Nataf S, Davoust N, Ames R, Barnum S. Human T cells express the C5a receptor and are chemoattracted to C5a. *J Immunol* 1999;162(7):4018–23.
85. Foreman K, et al. C5a-induced expression of P-selectin in endothelial cells. *J Clin Invest* 1994; 94(3):1147–55.
86. Mahaffey K. Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The COMPLEMENT inhibition in myocardial infarction treated with thromboLYtics (COMPLY) Trial. *Circulation* 2003;108:1176–83.
87. Granger C, et al. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: The COMPLEMENT inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) Trial. *Circulation* 2003; 108:1184–90.
88. Armstrong P, et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:43–51.
89. Verrier E. Terminal complement blockade with pexelizumab during coronary artery bypass graft surgery requiring cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *JAMA* 2004;291(19):2319–27.
90. Di Micco P, et al. Intima-media thickness evolution after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Gen Med* 2009;2:141–4.
91. Tam L. Infliximab is associated with improvement in arterial stiffness in patients with early rheumatoid arthritis – a randomized trial. *J Rheumatol* 2012;39(12): 2267–75.
92. Gonzalez-Gay M, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(1):83–6.
93. Komai N, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17(5):385–90.
94. Gonzalez-Juanatey C, et al. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;55(1):150–3.
95. Proterogerou A, et al. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2011;219(2):734–6.
96. Новикова Д.С., Панасюк Е.Ю., Авдеева А.С., Удачкина Е.В., Александрова Е.Н., Новиков А.А. и др. Влияние тоцилизумаба на систему транспорта холестерина крови и ранние проявления атеросклероза у больных ревматоидным артритом. *Тер архив* 2012;84(5):10–8.
97. Susaki K, et al. The effect of tocilizumab on the risk factors for atherosclerosis development. The 2009 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2009.
98. Henry R. Interleukin 6 as therapeutic target in athero-/arteriosclerosis – small steps towards a new treatment paradigm in cardiovascular disease? *Atherosclerosis* 2011;219(2):390–1.
99. Dinarello C. Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997;8:253–65.
100. Fearon W, Fearon D. Inflammation and cardiovascular disease: role of the interleukin-1 receptor antagonist. *Circulation* 2008;117:2577–79.
101. Dinarello C. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 2011;117:3720–32.
102. Dinarello C, Simon A, van der Meer J. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:633–52.
103. Doria A, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev* 2012;12:22–30.
104. Dinarello C. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol* 2009;27:519–50.
105. Abbate A, et al. Anakinra – a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist inhibits apoptosis in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;117:2670–83.
106. Morton A, et al. 15 Investigation of IL-1 inhibition in patients presenting with non-ST elevation myocardial infarction acute coronary syndromes (the MRC ILA Heart Study) *Heart* 2011;97(Suppl 1):A13.
107. Abbate A. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot Study). *Am J Cardiol* 2013;111(10):1394–400.
108. IL-1 Blockade in Acute Myocardial Infarction (VCUART3). Clinicaltrials.gov. Accessed September 24, 2013.
109. Arcalyst prescribing information. Tarrytown, N.: Regeneron Pharmaceuticals Inc.; April 2010.
110. Stahl N, Radin A, Mellis S. Rilonacept: CAPS and beyond. *Ann N Y Acad Sci*

- 2009;1182:124–34.
111. Terkeltaub R, et al. The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebocontrolled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum. Dis* 2009;68:1613–7.
 112. Van Tassel B, et al. Interleukin-1 trap attenuates cardiac remodeling after experimental acute myocardial infarction in mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;55:117–22.
 113. Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner J, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416–25.
 114. Ridker P. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012;126(23):2739–48.
 115. Geiler J, McDermott M. Gevokizumab, an anti-IL-1 β mAb for the potential treatment of type 1 and 2 diabetes, rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Curr Opin Mol Ther* 2010;12: 755–69.
 116. Gul A, et al. Interleukin-1 β -regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:563–6.
 117. Cavelti-Weder C, et al. Effects of gevokizumab on glycemia and inflammatory markers in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1654–62.
 118. Owyang A, et al. XOMA 052, an anti-IL-1 β monoclonal antibody, improves glucose control and β -cell function in the diet-induced obesity mouse model. *Endocrinology* 2010;151:2515–27.
 119. Roell M, et al. Kinetic approach to pathway attenuation using XOMA 052, a regulatory therapeutic antibody that modulates interleukin-1 β activity. *J Biol Chem* 2010;285:20607–14.

Perspective of antiinflammatory treatment for atherosclerosis

A.E. Solovyeva, Zh.D. Kobalava

The classical concept of cardiovascular risk factors can explain the origin of atherosclerosis only partially. In recent decades conclusive evidence of the central role of inflammation in atherogenesis has been obtained, but attempts to affect the various components of the pro-inflammatory cascade of atherogenesis remained unsuccessful. Currently two major studies (CANTOS and CIRT) are expected to answer the question whether the suppression of inflammation reduces the risk of vascular complications or not.

Key words. *Atherosclerosis, inflammation, interleukin-1, canakinumab.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2014, 23 (3), 28-38.