

# Новости и достижения в кардиологии 2016

## **Атеросклероз (дислипидемии)**

Н.А.Грацианский

15/02/2017

## Затрагиваемые вопросы

### **Новости об ингибиторах PCSK9**

Альтернативный путь воздействия на PCSK9 – ингибитор синтеза PCSK9

### **Руководства (Рекомендации) Европейского Кардиологического Общества (совместно с другими Обществами) по Профилактике ССЗ и Дислипидемиям**

Отношение к генетическому скринингу высокого СС риска в популяции

### **Приложения генетического тестирования в профилактике атеросклероза**

Некоторые вопросы диагностики семейной гиперхолестеринемии, оценки её тяжести.

Оценка риска возникновения атеросклеротического заболевания.

Оценка эффектов длительной экспозиции к некоторым факторам, в частности низким или высоким уровням липидов

# “Amgen объявляет, что Репата (Эволокумаб) значительно уменьшил риск сердечно-сосудистых событий в исследовании FOURIER”

Amgen Announces Repatha® (Evolocumab) Significantly Reduced The Risk Of Cardiovascular Events In FOURIER Outcomes Study

## Детальные результаты будут представлены на 66-й ежегодной научной сессии Американской Коллегии Кардиологов (ACC)

**Feb. 2, 2017** -- Amgen today announced that the FOURIER trial evaluating whether Repatha® (evolocumab) reduces the risk of CV events in patients with clinically evident atherosclerotic CVD **met its primary composite endpoint** (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, госпитализация из-за НС, или коронарная реваскуляризация) and **the key secondary composite endpoint** (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт).

**Не наблюдалось новых проблем с безопасностью.**

EBBINGHAUS – исследование когнитивной функции, выполненное на пациентах FOURIER, тоже достигло своей первичной конечной точки, показав, что Репата не уступил плацебо (**был не хуже плацебо - was non-inferior to placebo**) по действию на когнитивную функцию

The EBBINGHAUS cognitive function trial conducted in FOURIER patients also achieved its primary endpoint, demonstrating that Repatha was non-inferior to placebo for the effect on cognitive function.

«Evolocumab Scores in Long-Awaited FOURIER Outcomes Trial»

## «Эволокумаб выигрывает в давно ожидаемом испытании FOURIER Outcomes»

<http://www.medscape.com/viewarticle/875364>

03/02/2017

### Типичная реакция на это известие.

«Требуется проявлять благоразумие, пока мы не сможем ознакомиться с первичными данными этих исследований. Кроме того, важно отметить, что мы вступили в эру медицины, основанной на стоимости (*возможно и такое толкование термина **value based medicine***), поэтому потенциальные лекарства должны доказать свою ценность (эффективность в сочетании со стоимостью) для рынка».

“ ... prudence is required till we are able to review the primary data of these trials. It is also important to note that we have entered an era of value-based medicine—thus, potential drugs need to prove their value (efficacy combined with cost) for market potential.”

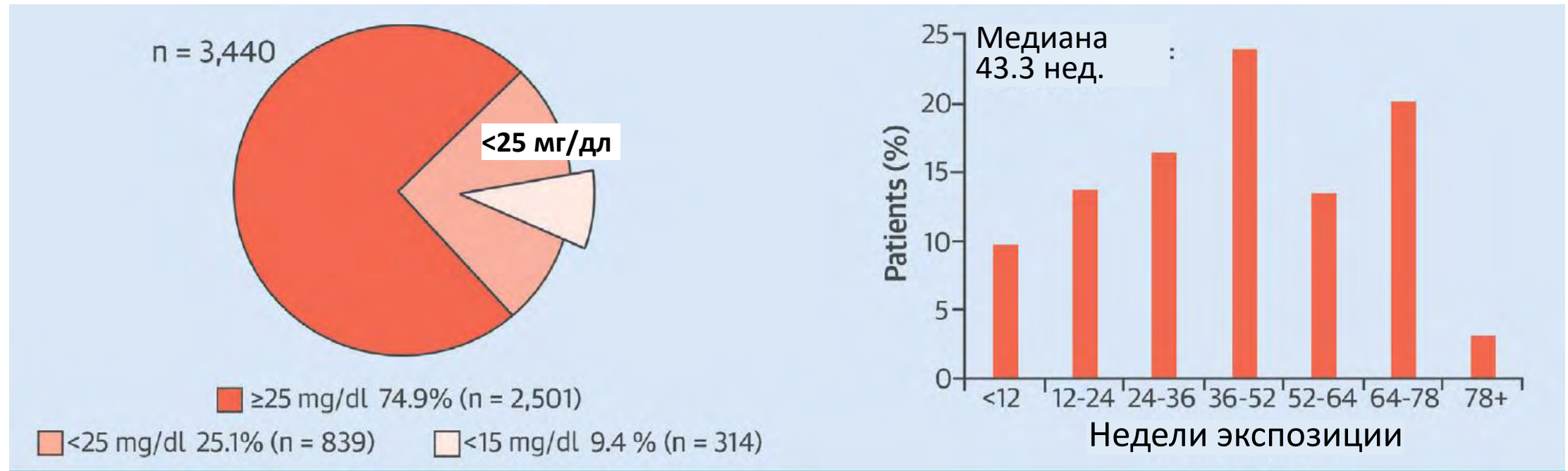
J. Berger

цит. по Wendling P «Evolocumab Scores in Long-Awaited FOURIER Outcomes Trial: Top-line Results»

<http://www.medscape.com/viewarticle/875364>

# Уровни ХС ЛНП <25 мг/дл (0.65 ммоль/л) на лечении алирокумабом: ассоциированные факторы, экспозиция и безопасность (1)

## ХС ЛНП, достигнутый на лечении алирокумабом



## Длительность экспозиции к ХС ЛНП <25 мг/дл (0.65 ммоль/л)



## Уровни ХС ЛНП <25 мг/дл (<0.65 ммоль/л) на лечении алирокумабом: ассоциированные факторы, экспозиция и безопасность (2)

Факторы, ассоциированные с ХС ЛНП <25 мг/дл (<0.65 ммоль/л)	Неблагоприятные события
<ul style="list-style-type: none"><li>• Более низкие исходные ХСЛНП и Лп(а)</li><li>• Более высокие триглицериды, более низкий ХСЛНП</li><li>• Мужской пол и больший возраст с более низким ИМТ</li><li>• Отсутствие гетерозиготной семейной ГХС</li><li>• Наличие сердечно-сосудистого заболевания</li><li>• Наличие диабета типа 2 и более высокого HbA1c</li><li>• Приём алирокумаба в дозе 150 мг/2 недели при исходном ХС ЛНП &lt;160 мг/дл (&lt;4.14 ммоль/л)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• В целом одинаковая частота неблагоприятных событий, включая неврологические и нейрокогнитивные у пациентов, достигших ХС ЛНП &lt;25 и ≥25 мг/дл.</li><li>• Более высокая частота катарракт на ХСЛНП &lt;25, чем ≥25 мг/дл (2.6% и 0.8%), хотя разницы между общей группой алирокумаба и контрольной не было</li></ul>

*Robinson JG et al. J Am Coll Cardiol 2017; 69: 471*

Данные о безопасности довольно длительного существования с очень низким ЧСЛНП, крайне интересны сами по себе, независимо от дальнейшей судьбы лекарства, во время приёма которого этот уровень был достигнут.

# Amgen выигрывает запрет на продажи холестеринавого лекарства Санофи

6 января 2017 г. 0:46 MSK. <https://www.bloomberg.com/news>

Amgen Inc. won a court ruling blocking rivals Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals Inc. from selling their cholesterol-lowering drug Praluent in the U.S. because it infringes Amgen's patents covering a rival treatment.

**U.S. Окружной судья Sue Robinson в Delaware ordered Sanofi & Regeneron остановить продажи Пралуента на 12 лет, в связи с нарушением патентов Amgen на Репата.**

Larry Hand L. Jan 10, 2017. <http://www.medscape.com/>

the court finds itself between a rock and a hard place (**суд ощутил себя между молотом и наковальней**), ie, т.к. being a patent holder and a verdict winner should be a meaningful factor in the balancing test, but taking an independently developed, helpful drug off the market does not benefit the public (**устранение с рынка самостоятельно разработанного, полезного препарата не принесёт пользу обществу**).

... **the court will delay its imposition for 30 days** to allow defendants the opportunity to appeal and request expedited review of this ruling by the Federal Circuit and/or to encourage the parties to reach an appropriate business solution

# Pfizer Discontinues Global Development of Bococizumab, Its Investigational PCSK9 Inhibitor

## Пфайзер прекращает развитие бокоцизумаба

Tuesday, November 1, 2016 - 6:30am EDT

Завершив шесть исследований снижения уровней липидов бокоцизумабом Пфайзер наблюдал проявления клинического профиля, **включающие непредвиденное ослабление снижения ХС ЛНП со временем,** а также более высокий уровень иммуногенности и большую частоту реакций в месте инъекций, чем это было показано с другими агентами этого класса

With the completion of six bococizumab lipid-lowering studies, Pfizer has observed an emerging clinical profile that includes an unanticipated attenuation of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) lowering over time, as well as a higher level of immunogenicity and higher rate of injection-site reactions with bococizumab than shown with the other agents in this class.

[http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer\\_discontinues\\_global\\_development\\_of\\_bococizumab\\_its\\_investigational\\_pcsk9\\_inhibitor](http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_discontinues_global_development_of_bococizumab_its_investigational_pcsk9_inhibitor)





# Неответченные вопросы о лечении ингибиторами конвертазы пропротеина плазмы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9)

## European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk

Ulf Landmesser<sup>1\*†</sup>, M. John Chapman<sup>2†</sup>, Michel Farnier<sup>3</sup>, Baris Gencer<sup>4</sup>, Stephan Gielen<sup>5</sup>, G. Kees Hovingh<sup>6</sup>, Thomas F. Lüscher<sup>7</sup>, David Sinning<sup>1</sup>, Lale Tokgözoğlu<sup>8</sup>, Olov Wiklund<sup>9</sup>, Jose Luis Zamorano<sup>10</sup>, Fausto J. Pinto<sup>11</sup>, and Alberico L. Catapano<sup>12</sup> on behalf of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS)

Заявление рабочей группы Европейских Обществ Кардиологического и по Атеросклерозу об ингибиторах пропротеин субтилизин/кексин конвертазы типа 9 (PCSK9): практическое руководство по использованию у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском

### **Box 5** Unanswered questions about proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor treatment

Влияние на регрессирование – прогрессирование атеросклеротической бляшки, и на её и на стабильность

GLAGOV

Влияние на сердечно-сосудистые исходы

Долговременная безопасность, включая нейркогнитивные и иммуногенные эффекты

Ожидаются на ACC 2017

Нижний и верхний возрастные пределы для лечения

?

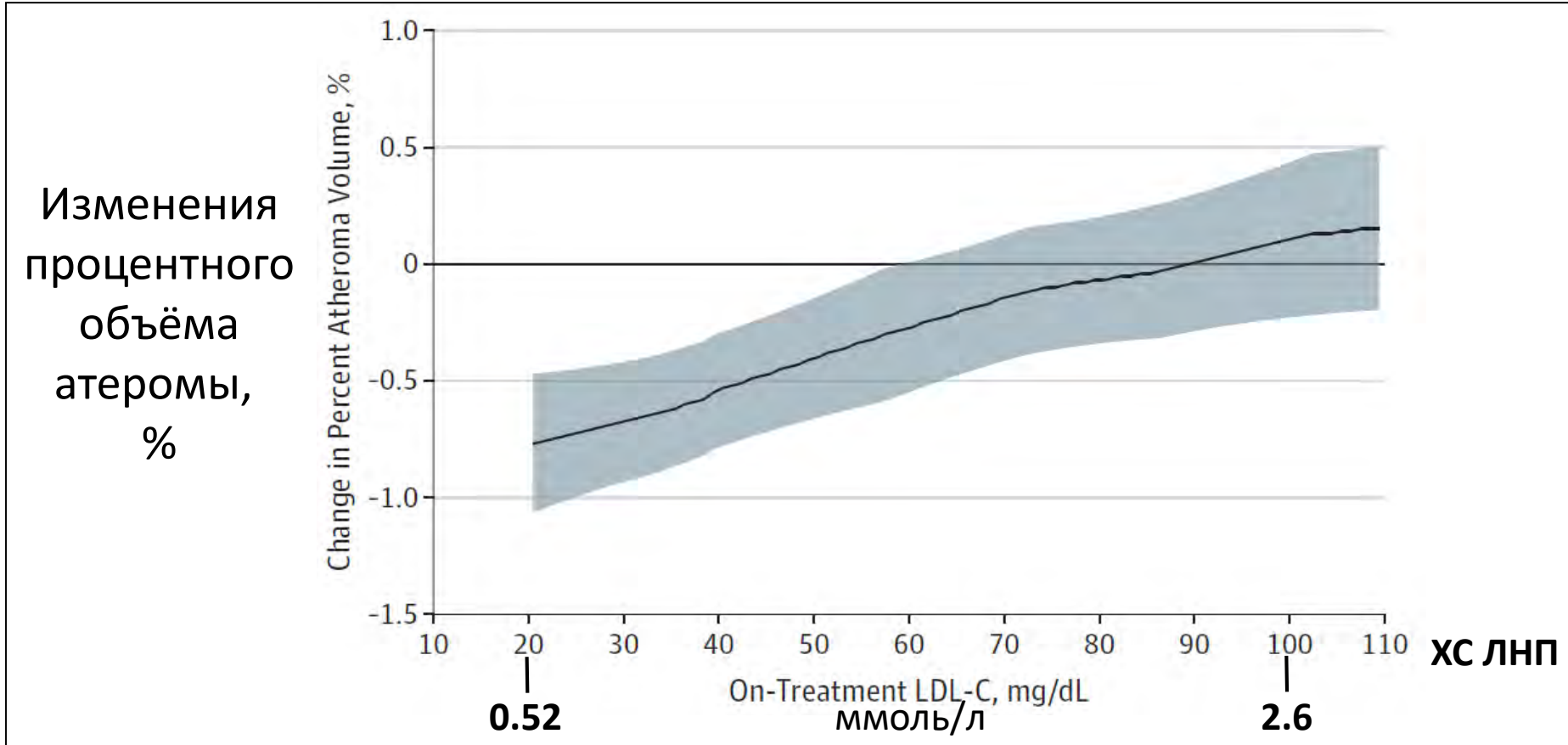
Соотношение стоимость–эффективность в популяциях пациентов с разным уровнем сердечно-сосудистого риска

?

Если останется только Repatha, стоимость может возрасти !

# GLAGOV. Отношение между достигнутым уровнем ХС ЛНП и изменением процентного объёма атеромы (Percent Atheroma Volume - PAV)

Пациенты с ангиографической коронарной болезнью. Эволокумаб (n=484), плацебо (n=484) 76 недель. Средний ХСЛНП исходный 92.5 мг/дл (2.4 ммоль/л), на лечении эволокумаб – 36.6 мг/дл (0.95 ммоль/л), плацебо - 93.0 мг/дл (2.41 ммоль/л)



Метод – серийная внутрисосудистая ультразвукография (IVUS)

Эволокумаб вызвал регрессию бляшки (по PAV) у большей доли пациентов, чем плацебо – 64.3% vs. 47.3% (p<0.001)\*

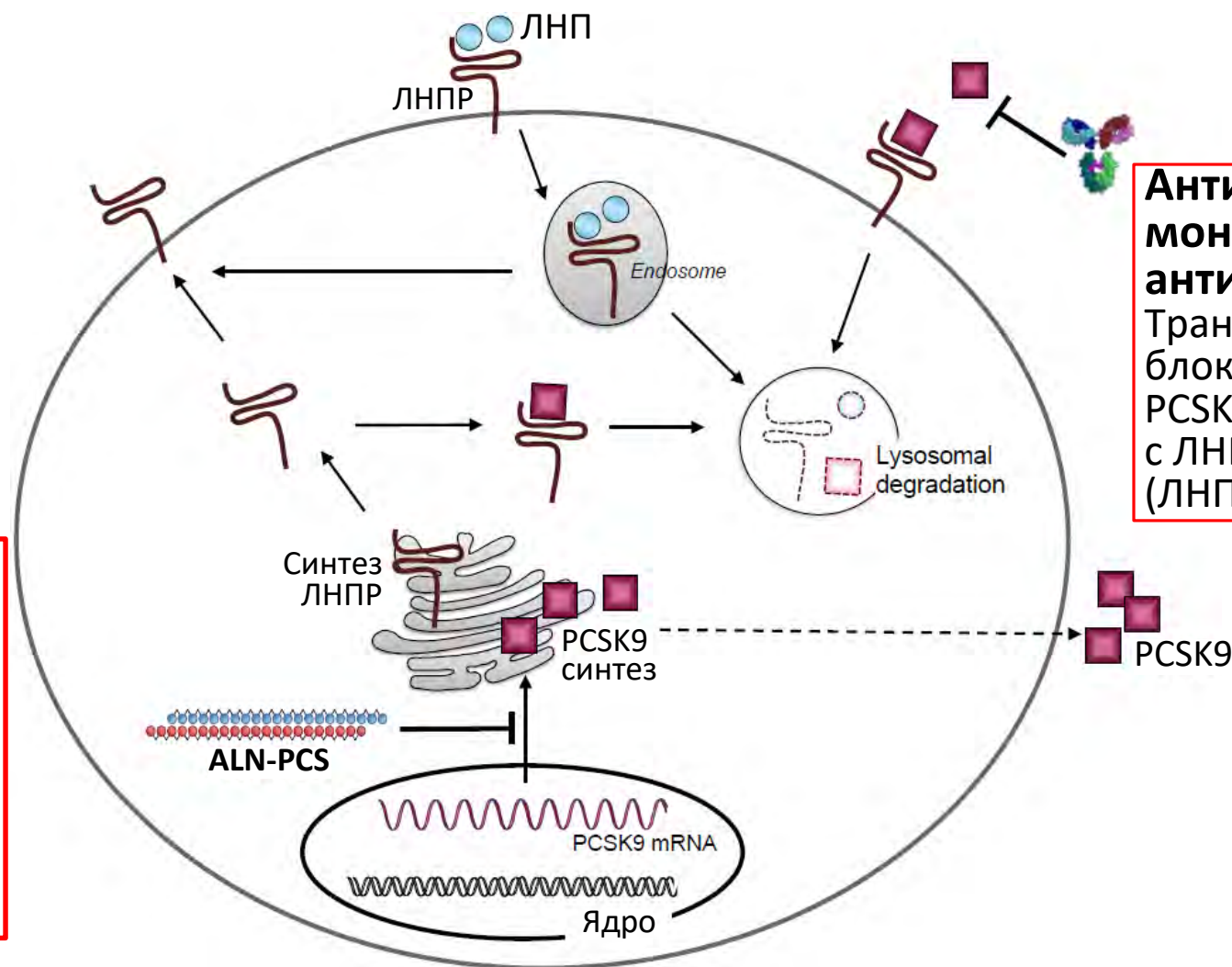
\* Пациенты обеих групп продолжали принимать статины

Nicholls SJ et al. JAMA. Published online November 15, 2016.

# ALN-PCS, малая интерферирующая РНК (siRNA), направленная на PCSK9 mRNA и ингибирующая синтез PCSK9

Малая интерферирующая РНК, взаимодействуя с матричной РНК (мРНК) целевого гена, приводит к её деградации (в процессе РНК-интерференции), предотвращая трансляцию мРНК на рибосомах в кодируемый ею белок

Википедия <https://ru.wikipedia.org/>



**Анти-PCSK9 моноклональные антитела**  
Транзиторно блокируют связывание PCSK9 с ЛНП рецептором (ЛНПР)<sub>n</sub>

**Ингибиторы синтеза PCSK9**  
Длительно блокируют синтез PCSK9 и все внутриклеточные и внеклеточные функции PCSK9

# ORION-1 многоцентровое рандомизированное контролируемое испытание инклизирана для выбора дозы (dose-finding trial)

**Цель** - подбор дозы для фазы III

## **Первичная конечная точка**

%% изменений уровня ХСЛНП  
от исходного к 180 дню

## **Вторичная конечная точка**

Уровни ХСЛНП (и других липидных параметров) на день 90

Изменения уровней ХСЛНП и PCSK9 со временем

Безопасность и переносимость

**Критерии включения** – *высокий СС риск и повышенный ХСЛНП*

Возраст  $\geq 18$  лет

С атеросклеротическим ССЗ (ASCVD)  
- ХСЛНП  $>70$  mg/dL

Первичная профилактика  
при высоком риске - ХСЛНП  $>100$

ТГ  $<400$  mg/dL

eGFR  $\geq 30$  mL/min

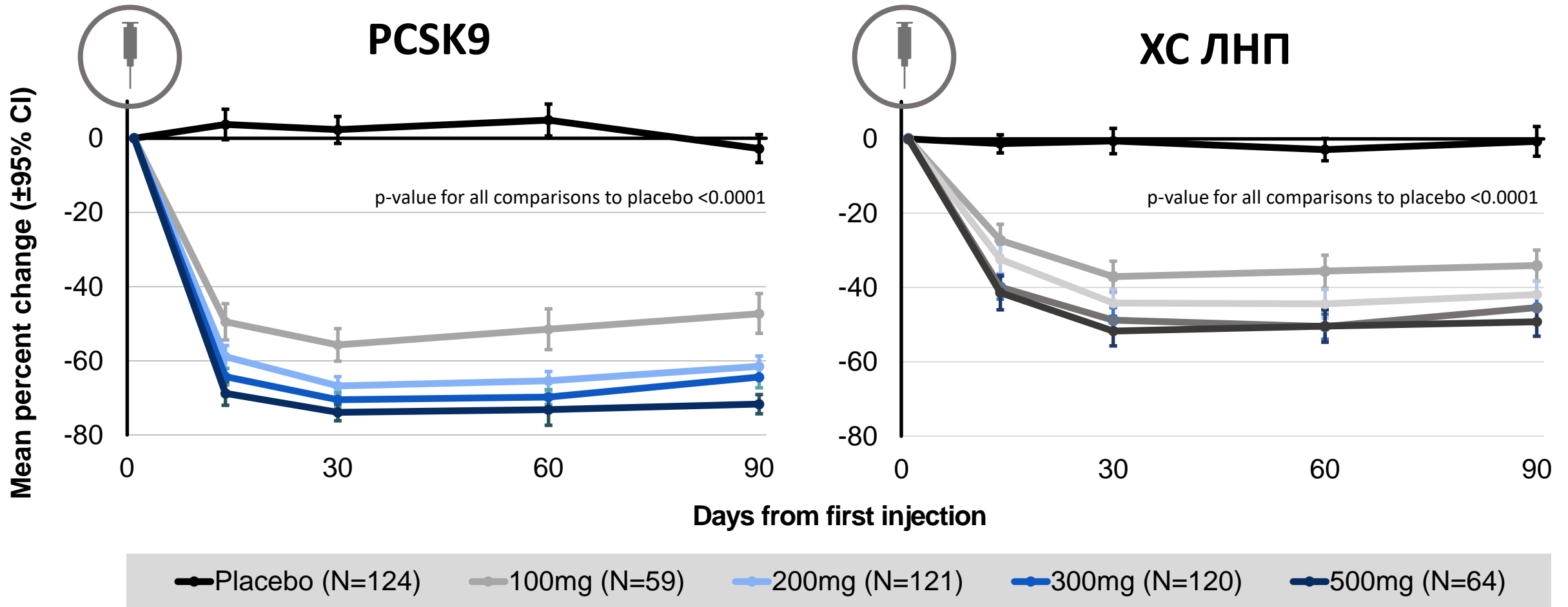
Статин в макс. переносимой дозе

Стабильная гиполипидемическая терапия  $\geq 30$  дней

497 patients followed to 90 days, 189 patients followed to 180 days

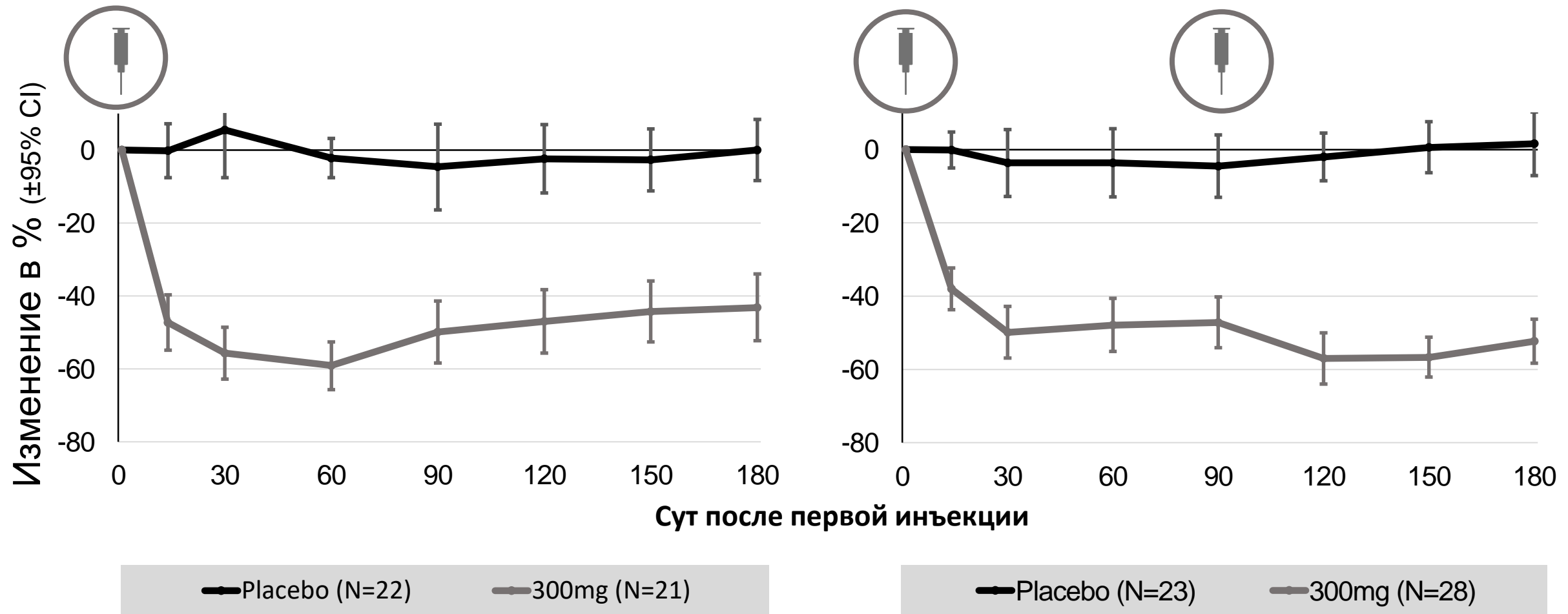
*ORION-1. Ray KK et al, on behalf of the ORION-1 investigators. AHA Sci Sess. 2016*

# Эффективность одной дозы инклизирана до 90-сут



ORION-1. Ray KK et al, on behalf of the ORION-1 investigators. AHA Sci Sess. 2016

# Одна и две дозы 300 мг инклизирана vs плацебо до 180 сут. Изменения уровня ХСЛНП



Available data as of 25 Oct 2016

## ORION-1 Выводы

### Inclisiran: вещество, готовое к испытаниям фазы III

- Inclisiran ингибирует синтез PCSK9 РНК и значительно снижает ЛНП ХС
  - Одна доза 300 мг – среднее снижение ЛНП ХС **51%**
  - Две дозы 300 мг - среднее снижение ЛНП ХС **57%**
- Inclisiran хорошо переносился без существенных проблем с безопасностью
- Подтверждён потенциал дозирования 2 или 3 раза в год
- Результаты ORION-1 поддерживают начало испытаний фазы III

Компания The Medicines сообщает о положительных результатах промежуточного анализа осуществляемого исследования инклизирана 8/01/2017  
Interim Analysis in Ongoing ORION-1 Phase 2 Study of Inclisiran (formerly, PCSK9si)

... анализ данных 180 дней наблюдения всех 501 пациентов в исследовании 2-й фазы ORION-1 показал, что инклизиран – 1-й в классе ингибиторов синтеза PCSK9 – продемонстрировал значимое и длительное снижение ХСЛНП, подтверждая возможность ... режима дозирования в виде 2 или 3 инъекций в год.

Инклизиран хорошо переносился, не было существенных проблем безопасности.

Не было повышения печёночных ферментов, нейропатии, или изменения функции почек.

Реакции в месте инъекций были нечастыми, слабо или умеренно выраженными, преходящими.

**Инициация исследования ORION-3.** ... ORION-3, открытое исследование

**с активным средством сравнения (эволокумабом)** для пациентов, заканчивающих ORION-1. В ORION-3 будут произведены оценка эффективности, безопасности, и переносимости длительного применения инклизирана; измерены эффекты лечения, включая сравнение действия эволокумабана и инклизирана, а также переключения с эволокумаба на инклизиран **на клинические ... конечные точки.**



# Руководства Европейского Кардиологического Общества (ЕКО - ESC) 2016

## **Dyslipidaemias 2016 (Management of) - Дислипидемии (лечение)**

### **ESC Clinical Practice Guidelines**

*Eur Heart J (2016); 37: 2999-3058*

Endorsed (**одобрены**) by cardiac societies\*:

Austrian Society of Cardiology , Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina , Bulgarian Society of Cardiology , Belgian Society of Cardiology , British Cardiovascular Society , Croatian Cardiac Society , **Danish** Society of Cardiology , Estonian Society of Cardiology , Finnish Cardiac Society , French Society of Cardiology , German Cardiac Society , Georgian Society of Cardiology , Hellenic Cardiological Society , Hungarian Society of Cardiology , Israel Heart Society , Italian Federation of Cardiology , Kyrgyz Society of Cardiology , Lithuanian Society of Cardiology , Luxembourg Society of Cardiology , Maltese Cardiac Society , Polish Cardiac Society , Portuguese Society of Cardiology , **Russian Society of Cardiology\*** , Cardiology Society of Serbia , Slovak Society of Cardiology , Spanish Society of Cardiology , Swedish Society of Cardiology , Turkish Society of Cardiology

## **CVD Prevention in Clinical Practice (European Guidelines on) – Предупреждение (профилактика) ССЗ**

### **ESC Clinical Practice Guidelines**

*Eur Heart J (2016); 37: 2315–2381*

Endorsed (**одобрены**) by cardiac societies\*:

Austrian Society of Cardiology , Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina , Belgian Society of Cardiology , British Cardiovascular Society , Bulgarian Society of Cardiology , Croatian Cardiac Society , **Czech** Society of Cardiology , **Egyptian** Society of Cardiology , Estonian Society of Cardiology , Finnish Cardiac Society , French Society of Cardiology , Georgian Society of Cardiology , German Cardiac Society , Hellenic Cardiological Society , Hungarian Society of Cardiology , Israel Heart Society , Italian Federation of Cardiology , Kyrgyz Society of Cardiology , Lithuanian Society of Cardiology , Luxembourg Society of Cardiology , Maltese Cardiac Society , Polish Cardiac Society , Portuguese Society of Cardiology , **Russian Society of Cardiology\*** , **San Marino** Society of Cardiology , Cardiology Society of Serbia , Slovak Society of Cardiology , Spanish Society of Cardiology , Swedish Society of Cardiology , Turkish Society of Cardiology

<http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/>

\*Трактовка термина **endorsed** Российским Кардиологическим Обществом (*Russian Society of Cardiology*)  
**не известна**

# Отношение к генетическому скринингу высокого сердечно-сосудистого риска в общей популяции в рекомендациях ESC

CVD Prevention in Clinical Practice (European Guidelines on) – ESC Clinical Practice Guidelines  
Eur Heart J (2016); 37: 2315–2381

This paragraph will focus on genetic screening for high CV risk in the general population.

## Family history/(epi)genetics

### Key messages

- Family history of premature CVD in first-degree relatives, before 55 years of age in men and 65 years of age in women, increases the risk of CVD.
- Several genetic markers are associated with an increased risk of CVD, **but their use in clinical practice is not recommended**

## Семейная история/(эпи)генетика

### Ключевые положения

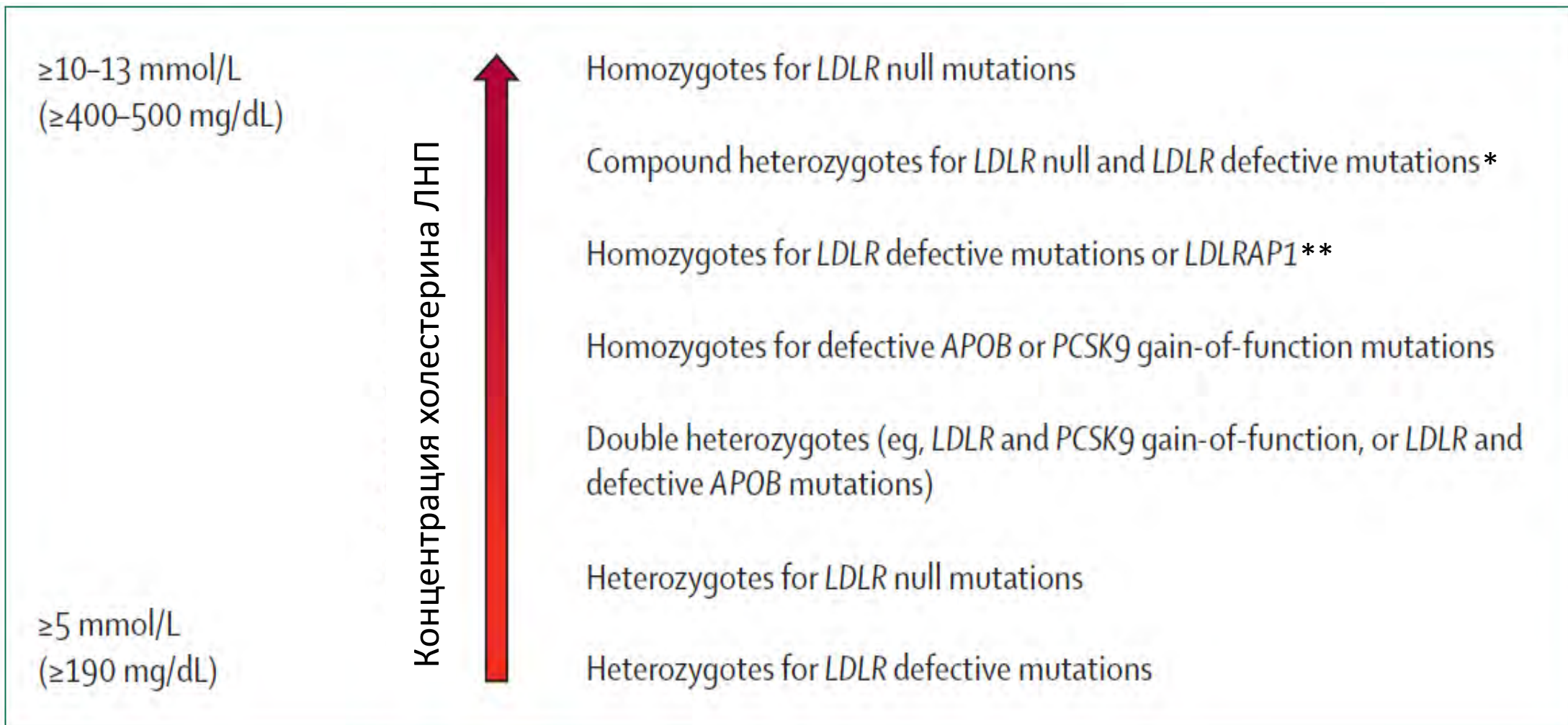
Семейная история преждевременного ССЗ у родственников первого поколения до 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин увеличивает риск ССЗ

Несколько генетических маркеров ассоциированы с увеличенным риском ССЗ, **но их использование в клинической практике не рекомендуется**

## Приложения генетического тестирования в профилактике атеросклероза

- **Диагностика более редких типов дислипидемий, оценка их тяжести, возможно и для более дифференцированного лечения (в частности, относится к семейной гиперхолестеринемии)**
- Оценка риска возникновения атеросклеротического заболевания
- Оценка эффектов длительной экспозиции к некоторым факторам, отчасти суррогат рандомизированных испытаний действия этих факторов

## Связь между выраженностью гиперхолестеринемии и обусловившей её мутацией



Santos RD et al,  
on behalf  
of the IAS  
Severe Familial  
Hyper-  
cholesterolemia  
Panel.  
Lancet  
Diabetes-  
Endocrinol  
2016; 4: 850–61

\* Compound heterozygosity – составная гетерозиготность – наличие в одном локусе двух аллелей с разными мутациями.

\* *LDLRAP1* – ген, кодирующий LDL receptor adaptor protein 1. *LDLRAP1* требуется для эффективного эндоцитоза ЛНП рецептора (вместе с ЛНП).

Идентификация причинного варианта гена не существенна ни для диагноза, ни для принятия решений при лечении, т.к. и для того и другого целесообразнее *руководствоваться концентрацией ХС ЛНП, а не генотипом.*

Необходимость в агрессивном лечении - аферезе липопротеинов, ломитапиде, мипомерсене, ингибировании PCSK9 – *зависит от концентрации ХСЛНП, а не от молекулярного диагноза.*

Например, носитель двух генетических вариантов с количеством ХСЛНП в крови в диапазоне, характерном для пациентов с гетерозиготной гиперхолестеринемией, может быть лечен как гетерозиготный, несмотря на то, что молекулярно у него гомозиготное заболевание.

И наоборот, у некоторых пациентов только с одной выявленной гетерозиготной мутацией концентрация ХСЛНП может соответствовать гомозиготному фенотипу.

“... identification of a causative gene variant is not essential for either diagnosis or treatment decisions, since these are guided more appropriately by LDL concentration and not by genotype”.

“The need for aggressive treatment—eg, lipoprotein apheresis, lomitapide, mipomersen, or PCSK9 inhibition—in such people depends on the LDL CH concentration and not the molecular diagnosis. For instance, a carrier of two genetic variants who has an amount of LDL CH in blood in the range of that for patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia could be treated as a heterozygote, even though molecularly they have homozygous disease. Conversely, some patients with only one heterozygous mutation detected might present with LDLCH concentrations consistent with the homozygous phenotype@.

## Приложения генетического тестирования в профилактике атеросклероза

- Диагностика более редких типов дислипидемий, оценка их тяжести, возможно и для более дифференцированного лечения (в частности, относится к семейной гиперхолестеринемии)
- **Оценка риска возникновения атеросклеротического заболевания**
- Оценка эффектов длительной экспозиции к некоторым факторам, отчасти суррогат рандомизированных испытаний действия этих факторов

# Воспроизведённые локусы, значимо ассоциированные с коронарной болезнью при общегеномных исследованиях ассоциаций (GWAS) к началу 2016 (1)

## Replicated Genome-Wide Significant Loci for CAD

Хр-ма	Ближайший ген	Возможная функция относящаяся к КБС	Ведущий ОНП (SNP)	O	OR
1	<i>PPAP2B</i>	Regulation of cell–cell interactions	rs17114036	0.92	1.13
1	<i>PCSK9</i>	Regulation of LDL receptor recycling	rs11206510	0.85	1.08
1	<i>SORT1</i>	Regulate apoB secretion and LDL catabolism	rs599839	0.78	1.11
1	<i>IL6R</i>	IL-6 receptor, immune response	rs4845625	0.46	1.05
1	<i>MIA3</i>	Collagen secretion	rs17465637	0.73	1.08
2	<i>LINC00954</i>	LncRNA of unknown function	rs16986953	0.07	1.09
2	<i>APOB</i>	Major apolipoprotein of LDL	rs515135	0.78	1.07
2	<i>ABCG5/G8</i>	Cholesterol absorption and secretion	rs6544713	0.29	1.05
2	<i>VAMP5/8-GGXX</i>	Intracellular vesicle trafficking	rs1561198	0.47	1.06
2	<i>ZEB2-AC074093.1</i>	ZEB2-transcriptional repressor	rs2252641	0.44	1.03
2	<i>WDR12</i>	Component of nucleolar protein complex	rs6725887	0.14	1.14
3	<i>MRAS</i>	Cell growth and differentiation	rs9818870	0.15	1.07
4	<i>EDNRA</i>	Receptor for endothelin—vasoconstriction	rs1878406	0.16	1.06
4	<i>GUCY1A3</i>	Nitric oxide signaling	rs7692387	0.80	1.07
4	<i>REST-NOA1</i>	REST maintains VSMCs in a quiescent state	rs17087335	0.21	1.06
5	<i>SLC22A4/A5</i>	Organic cation transporter	rs273909	0.14	1.06
6	<i>ANKS1A</i>	May inhibit PDGF-induced mitogenesis	rs17609940	0.82	1.03
6	<i>PHACTR1</i>	Regulates protein phosphatase 1 activity	rs12526453	0.71	1.10
6	<i>KCNK5</i>	Potassium channel protein	rs10947789	0.78	1.05
6	<i>TCF21</i>	Transcriptional regulator	rs12190287	0.64	1.06
6	<i>SLC22A3-LPAL2-LPA</i>	Lipoprotein(a)	rs2048327	0.35	1.06
			rs3789220	0.02	1.42
6	<i>PLG</i>	Fibrinolysis	rs4252120	0.74	1.03

Хр-ма	Ближайший ген	Возможная функция относящаяся к КБС	Ведущий ОНП (SNP)	O	OR
7	<i>NOS3</i>	Production of nitric oxide	rs3918226	0.06	1.14
7	<i>HDAC9</i>	Represses MEF2 activity/beige adipogenesis	rs2023938	0.10	1.08
7	<i>ZC3HC1</i>	Encodes NIPA, regulator of cell proliferation	rs11556924	0.69	1.08
8	<i>LPL</i>	Lipolysis of TG-rich lipoproteins	rs264	0.85	1.06
8	<i>TRIB1</i>	TG, MAPK signaling, SMC proliferation	rs2954069	0.55	1.04
9	<i>CDKN2BAS</i>	Cellular proliferation, platelet function	rs10757274	0.48	1.21
9	<i>ABO</i>	IL-6, E-selectin, LDL-C levels	rs579459	0.21	1.08
10	<i>KIAA1462</i>	Component of endothelial cell–cell junctions	rs2505083	0.40	1.07
10	<i>CXCL12</i>	Endothelial regeneration; neutrophil migration	rs501120	0.81	1.08
			rs2047009	0.48	1.06
10	<i>LIPA</i>	Intracellular hydrolysis of cholesteryl esters	rs1412444	0.37	1.07
10			rs11203042	0.45	1.04
10	<i>CYP17A1-CNNM2-NT5C2</i>	CYP17A1: steroidogenic pathway	rs12413409	0.89	1.08
11	<i>PDGFD</i>	Role in SMC proliferation	rs974819	0.33	1.07
11	<i>SWAP70</i>	Leukocyte and VSMC migration and adhesion	rs10840293	0.55	1.06
11	<i>ZNF259 APOA5 APOC3</i>	TG-rich lipoprotein metabolism	rs964184	0.18	1.05
12	<i>SH2B3</i>	Negative regulator of cytokine signaling	rs3184504	0.42	1.07
12	<i>ATP2B1</i>	Intracellular calcium homeostasis	Rs7136259	0.43	1.04
12	<i>KSR2</i>	Suppressor of Ras2–cell proliferation; obesity	rs11830157	0.36	1.12*
13	<i>FLT1</i>	VEGFR family; angiogenesis	Rs9319428	0.31	1.04
13	<i>COL4A1/A2</i>	Type IV collagen chain of basement membrane	rs4773144	0.43	1.05
			rs9515203	0.76	1.07
14	<i>HHIPL1</i>	Unknown	rs2895811	0.41	1.04
15	<i>ADAMTS7</i>	Proliferative response to vascular injury	rs7173743	0.56	1.08
15	<i>SMAD3</i>	Downstream mediator of TGF- $\beta$ signaling	rs56062135	0.79	1.07

## Воспроизведённые локусы, значимо ассоциированные с коронарной болезнью при общегеномных исследованиях ассоциаций (GWAS) (2)

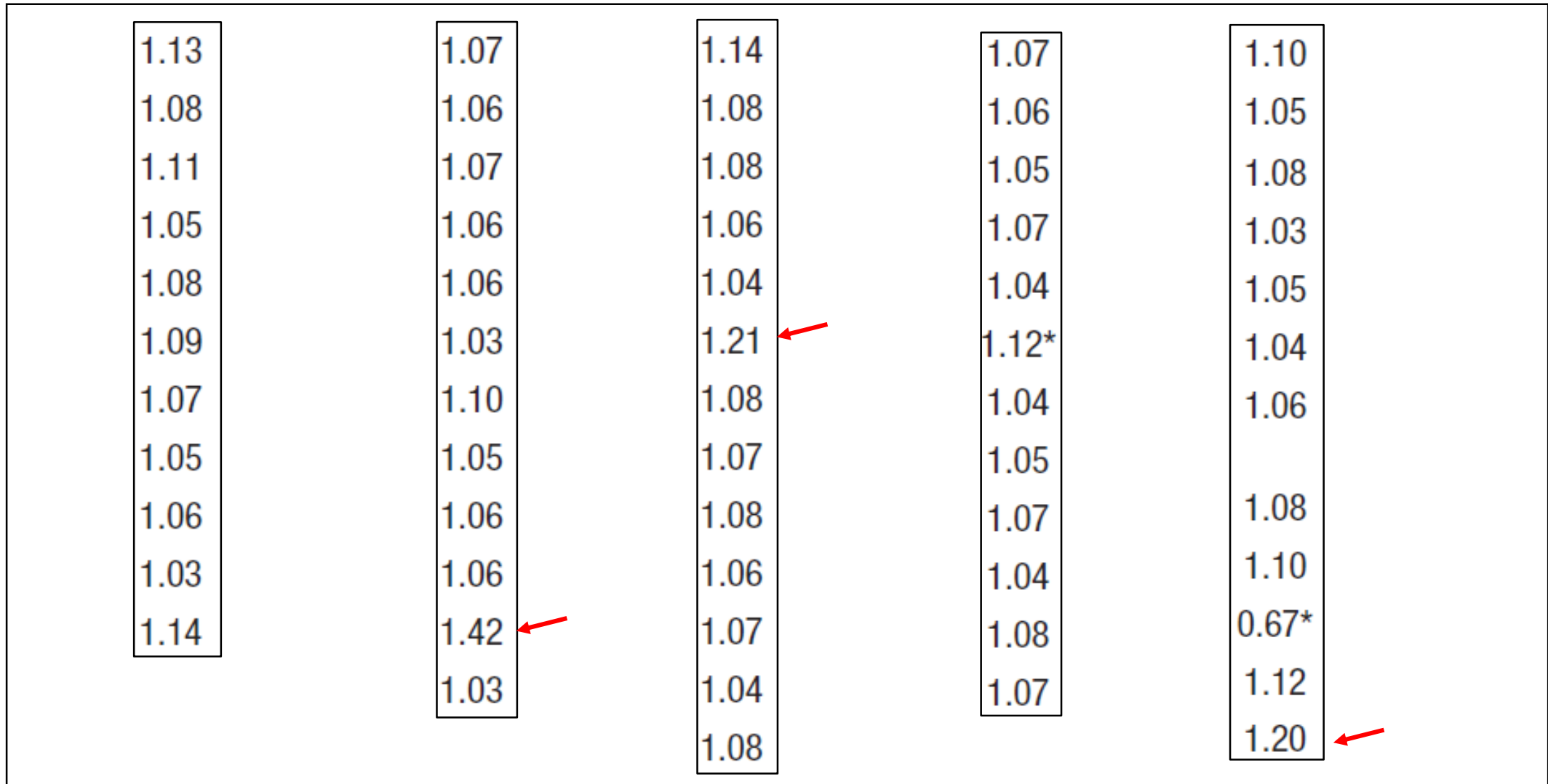
Хр-ма	Ближайший ген	Возможная функция относящаяся к КБС	Ведущий ОНП (SNP)	O	SH OR
15	<i>MFGE8-ABHD2</i>	MFGE8: lactadherin-VEGF neovascularization	rs8042271	0.90	1.10
15	<i>FURIN</i>	Endoprotease—TGF- $\beta$ 1 precursor and type I MMP	rs17514846	0.44	1.05
17	<i>BCAS3</i>	Rudhira—EC polarity and angiogenesis	rs7212798	0.15	1.08
17	<i>RAI1-PEMT-RASD1</i>	<i>PEMT</i> encoded protein converts PE to PC	rs12936587	0.61	1.03
17	<i>SMG6</i>	Role in nonsense mediated RNA decay	rs216172	0.35	1.05
17	<i>UBE2Z</i>	Protein ubiquitination; apoptosis	rs46522	0.51	1.04
18	<i>PMAIP1-MC4R</i>	<i>PMAIP1</i> : HIF1A-induced proapoptotic gene; <i>MC4R</i> : leptin signaling—obesity	rs663129	0.26	1.06
19	<i>LDLR</i>	LDL clearance	rs1122608	0.77	1.08
19	<i>APOE</i>	LDL and VLDL clearance	rs4420638	0.17	1.10
19	<i>ZNF507</i>	Unknown	rs12976411	0.09	0.67*
21	<i>KCNE2</i>	Maintains cardiac electric stability	rs9982601	0.13	1.12
22	<i>POM121L9P-ADORA2A</i>	Adenosine A2a receptor: infarct-sparing effects	rs180803	0.97	1.20

McPherson R, Tybjaerg-Hansen A. *Circ Res.* 2016 ;118:564



Воспроизведённые локусы, значимо ассоциированные с коронарной болезнью  
в общегеномных исследованиях ассоциаций (GWAS)

Отношения шансов - Odds ratios



Воспроизведённые локусы, значимо ассоциированные с коронарной болезнью  
 в общегеномных исследованиях ассоциаций (GWAS)  
 Варианты с наибольшим отношением шансов

Хр-ма	Ближайший ген	Возможная функция, относящаяся к КБС	Ведущий ОНП (SNP)		ОШ OR
6	<i>SLC22A3-LPAL2-LPA</i>	Lipoprotein(a)	rs3789220	0.02	1.42
9	<i>CDKN2BAS</i>	Cellular proliferation, platelet function	rs10757274	0.48	1.21
22	<i>POM121L9P-ADORA2A</i>	Adenosine A2a receptor: infarct-sparing effects	rs180803	0.97	1.20

Genetics of Coronary Artery Disease  
**Генетика заболевания коронарных артерий**

*R.McPherson, A.Tybjjaerg-Hansen*

Исследования привели к более широкому пониманию генетической архитектуры КБС и продемонстрировали, что она происходит **из кумулятивного эффекта**

**множественных обычных аллелей,**

**индивидуально с малой выраженностью эффекта,**

**а не от редких вариантов с большим эффектом на риск КБС.**

**... достигнут только ограниченный прогресс в понимании функции новых локусов, большинство из которых находятся в некодирующих областях генома.**

# Геномное предсказание (прогнозирование) риска при сложных заболеваниях человека и его клиническое применение (Abraham G, Inouye M., 2015)

«Сначала модели предсказания риска базировались на небольшом числе ОНП (SNPs), обычно на тех, что были идентифицированы как значимые (достоверные) в общегеномных исследованиях ассоциаций (GWAS). Однако последующие исследования показали, что предиктивная способность может быть существенно и надёжно увеличена включением в модель всех ОНП (SNIPs), **включая не достигшие общегеномного порога значимости (достоверности)**»

Initially, risk prediction models were based on small numbers of SNPs, typically those identified as genome-wide significant. However, subsequent studies have shown that predictive ability can be robustly and reliably increased by considering all SNPs in the model, **including those that did not reach the genome-wide significance threshold.**

*Abraham G, Inouye M. Genomic risk prediction of complex human disease and its clinical application. Current Opinion in Genetics & Development 2015; 33: 10*

# Геномное предсказание (прогнозирование) коронарной болезни сердца (КБС)

Genomic prediction of coronary heart disease

*Abraham G ... Shunkert H ... Samani N ... et al, 2016*

Общегеномные исследования ассоциаций (genome-wide association studies - GWAS) идентифицировали 56 генетических локусов, ассоциированных с КБС с общегеномной достоверностью (genome-wide significance).

Исследования предсказующей силы однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms - SNPs) в некоторых из этих локусов индивидуально или в комбинации показали только небольшое улучшение предсказания риска КБС, вероятно потому, что вместе эти варианты объясняют менее 20% наследуемости КБС.

Как показано недавно для других характеристик, таких как рост и ИМТ, **большая часть необъяснённой наследуемости спрятана среди тысяч ОНП (SNPs), не достигших общегеномной значимости** (достоверности в общегеномных исследованиях ассоциаций – GWAS).

# Геномное предсказание (прогнозирование) коронарной болезни сердца (КБС - CHD)

Genomic prediction of coronary heart disease

*Abraham G ... Shunkert H ... Samani N ... et al, 2016*

Мы создали **genetic risk score (GRS)** из **49 310 ОНП (SNPs)** - **49K GRS**

основываясь на мета-анализе связи с КБС по данным консорциума CARDIoGRAMplusC4D

Затем независимо тестировали его, используя пять проспективных популяционных когорт:

три FINRISK, всего n=12 676, с возникновением 757 событий КБС;

две Framingham Heart Study (FHS), всего n=3406, с возникновением 587 событий КБС.

Wellcome Trust Case/Control Consortium Coronary Artery Disease dataset

(WTCCC-CAD) (1,926 cases and 2,938 controls)

MIGen case/control dataset (Harps subset) (531 cases and 488 controls)

Association of CHD Risk in a Genome-wide Old-versus-young Setting'

(ARGOS) familial hypercholesterolemia study

CARDIoGRAMplusC4D (Coronary ARtery Disease Genome wide Replication and Meta-analysis (CARDIoGRAM) plus The Coronary Artery Disease (C4D) Genetics consortium represents a collaborative effort to combine data from multiple large scale genetic studies to identify risk loci for CAD and MI.

**CARDIoGRAMplusC4D tested associations of 79,128 SNPs in 63,746 CHD cases and 130,681 controls**

*Abraham G et al. Eur Heart J 2016 37: 3267. Advance Access Sep 21, 2016*

## Геномное предсказание коронарной болезни сердца

**Ассоциация 49K GRS с возникновением КБС (incident CHD) в пяти исследованиях (на 1 стандартное отклонение GRS)**

<b>Dataset</b>	<b># Incident CHD/Non-CHD</b>	<b>Odds Ratio (95% CI)</b>
WTCCC-CAD1	1926/2938	1.74 (1.63–1.86)
MIGen-Harps	488/531	1.57 (1.37–1.81)
ARGOS FH	248/216	1.49 (1.21–1.84)
FINRISK	757/11919	1.74 (1.61–1.89)
FHS	587/2819	1.28 (1.17–1.41)

Integration of the GRS with the Framingham Risk Score or ACC/AHA13 scores improved the 10 years risk, particularly for individuals  $\geq 60$  years.

Интеграция GRS с Framingham Risk Score или ACC/AHA13 score  
улучшила оценку 10 летнего риска, особенно у лиц 60 лет и старше

# Геномное предсказание (прогнозирование) коронарной болезни сердца (КБС)

Genomic prediction of coronary heart disease

*Abraham G ... Shunkert H ... Samani N ... et al, 2016*

**Эти результаты, если будут подтверждены в дальнейших исследованиях и на различных популяциях, предполагают изменение существующей более 40 лет стратегии скрининга КБС.**

Т.е., определение геномного риска на ранней стадии со скринингом в более поздний период жизни традиционных клинических оценок риска (risk scores) для дополнения фонового геномного риска.

Основываясь на ранней стратификации геномного риска, лица с более высоким риском могут получить пользу от раннего обращения к нутриционистам, режимов упражнений, программ прекращения курения, или раннего применения лекарственных вмешательств (терапии статинами, средствами, снижающими АД) с целью минимизации риска КБС.

Our results, if validated in further studies and across different populations, suggest a potential paradigmatic shift in the current CHD screening strategy which has existed for over 40 years— namely determination of genomic risk at an early stage with screening later in life through traditional clinical risk scores to complement background genomic risk. Based on early genomic risk stratification, individuals at higher risk may benefit from earlier engagement with nutritionists, exercise regimes, smoking cessation programs or be initiated early on medical interventions such as statin therapy or blood pressure lowering medications to minimize future CHD risk.

*Abraham G et al. Eur Heart J 2016 37: 3267. Advance Access Sep 21, 2016*



# Включение оценки генетического риска в общую оценку риска коронарной болезни сердца (КБС)

Incorporating a Genetic Risk Score Into Coronary Heart Disease Risk Estimates

Пациенты (n=203, 45–65 лет) с промежуточным (intermediate, 5-20%) риском КБС, не на статинах, случайным образом распределены к получению информации о 10-ти летнем риске КБС рассчитанном **по стандартной шкале (РСШ),**  
**или РСШ в сочетании с оценкой генетического риска (РСШ+).**

Пациенты РСШ+ стратифицированы по РСШ на имеющих высокий или средний/низкий риск КБС.

Информацию сообщал генетик-консультант, затем принималось общее с врачом решение о терапии.

Регистрируемые параметры: ХС ЛНП через 6 мес, физическая активность, диета, приём статинов

Эффект информирования пациентов  
о результатах включения оценки генетического риска  
в общую оценку риска коронарной болезни сердца (КБС)  
Приём статинов

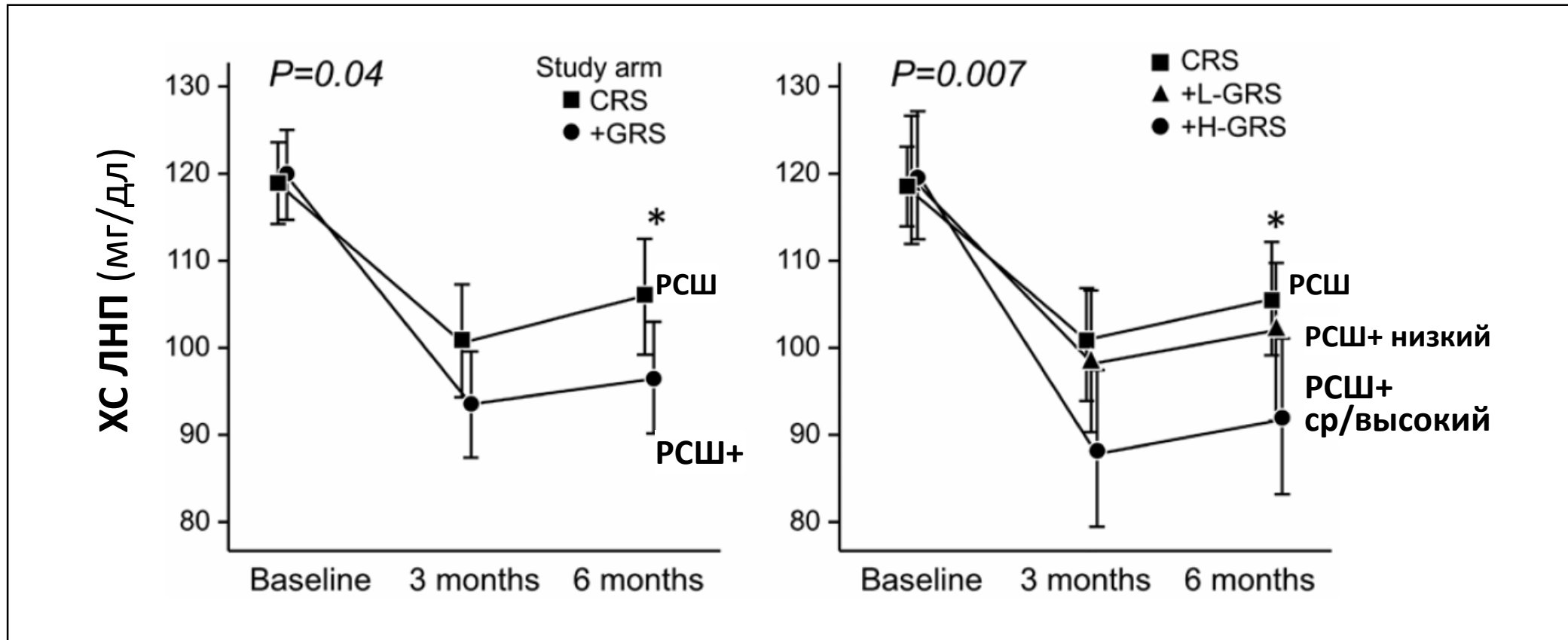
Статины (n, %)	До	3 месяца	6 месяцев
РСШ	0 (0)	23 (23.7)	21 (21.9)
РСШ+	0 (0)	41 (40.2)	40 (39.2)*
РСШ+ низкий	0 (0)	14 (28.6)	14 (28.6)
РСШ+средн/выс	0 (0)	27 (50.9)	26 (49.1)

10-ти летний риск КБС, рассчитанный:

**РСШ** - по стандартной шкале (РСШ),

**РСШ+** - РСШ в сочетании с оценкой генетического риска

Эффект информирования пациентов  
о результатах включения оценки генетического риска  
в общую оценку риска коронарной болезни сердца (КБС)  
Уровень ХС ЛНП



## Генетический риск, приверженность здоровому образу жизни и коронарная болезнь

Подсчёт генетического риска - анализ до 50 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП – SNP), достоверно ассоциированных с заболеванием коронарных артерий в предшествовавших исследованиях общегеномных ассоциаций (GWAS), в трёх проспективных когортах.

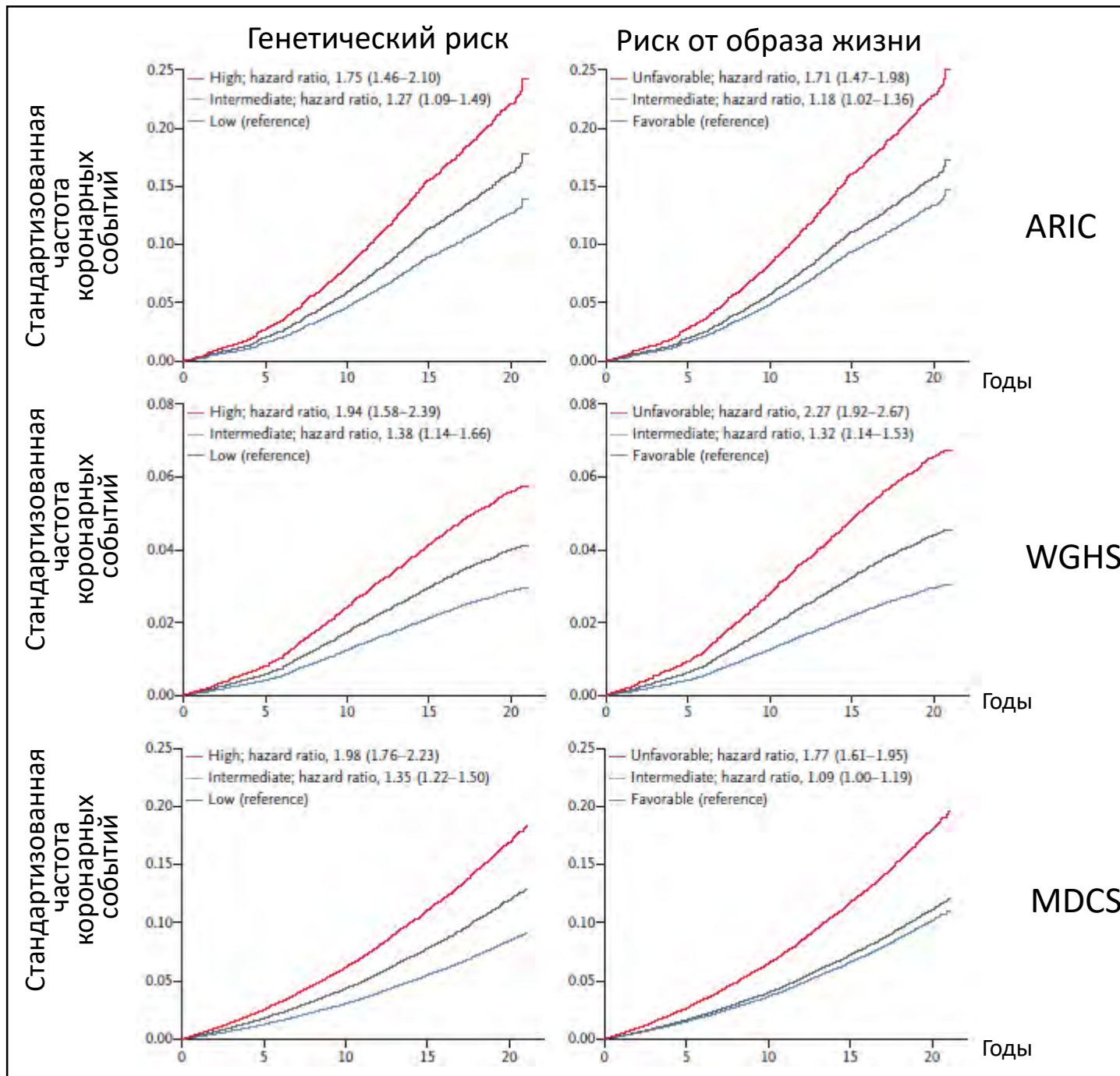
Когорта	п участников
Риск Атеросклероза в Общинах (Atherosclerosis Risk in Communities - ARIC)	7184
Здоровье женского генома (Women's Genome Health Study - WGHS)	21222
Исследования Диеты и Рака в Мальмё (Malmö Diet and Cancer Study - MDCS)	22389

Оценка приверженности к здоровому образу жизни	1 - отсутствие курения в настоящее время
	2 - отсутствие ожирения
	3 - регулярная физическая активность
	4 - здоровая диета

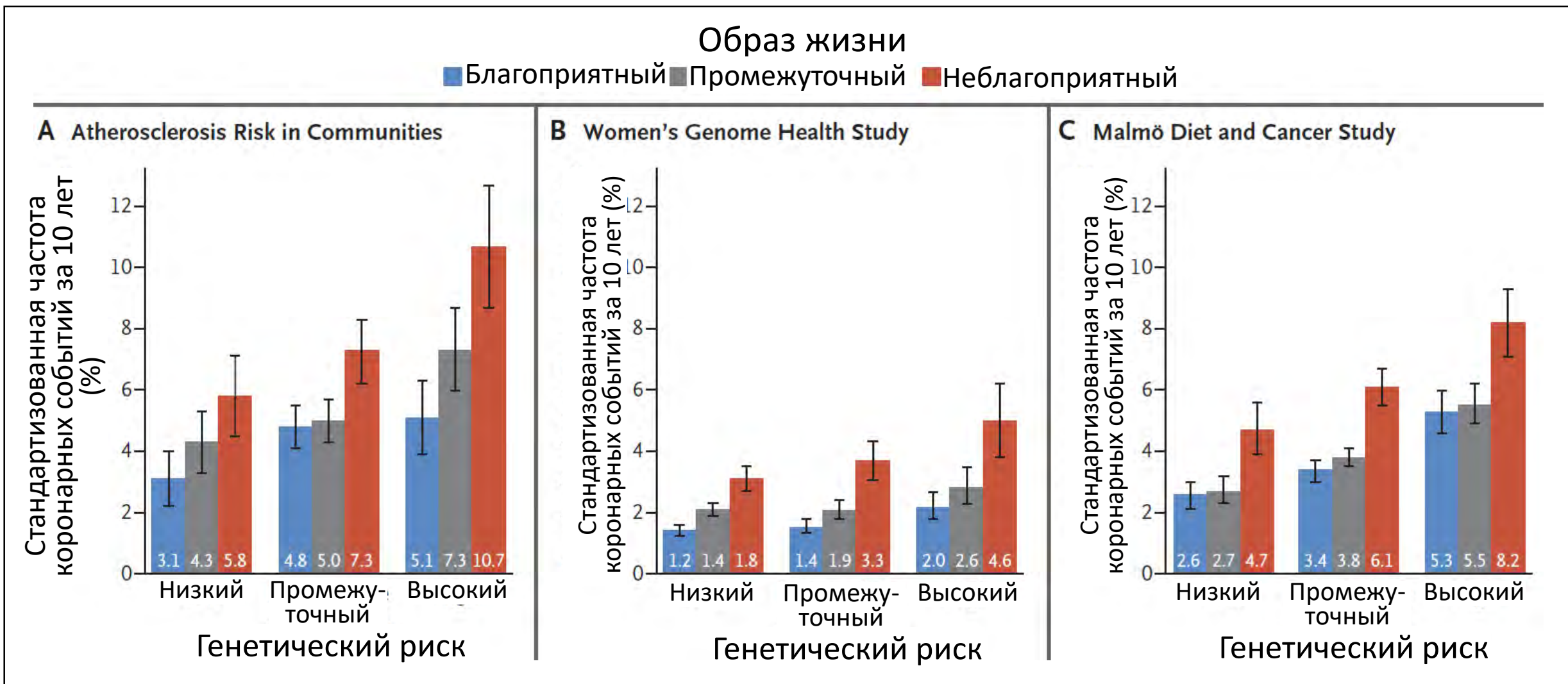
# Частоты коронарных событий в зависимости от генетического риска, и риска, обусловленного образом жизни.

Coronary Events Rates, According to Genetic and Lifestyle Risk in the Prospective Cohorts

*Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease*  
 Khera AV et al.  
*N Engl J Med* 2016;  
 375:2349



# Частота коронарных событий за 10 лет в проспективных когортах. Зависимость от образа жизни и генетического риска



# Генетический риск, приверженность здоровому образу жизни и коронарная болезнь

1. Наследуемые варианты ДНК и факторы образа жизни вносят независимые вклады в предрасположенность к заболеванию коронарных артерий. Подтверждается, что генетические варианты, идентифицируемые с рождения, влияют на коронарный риск.
- 2. Здоровый образ жизни ассоциируется с одинаковым относительным снижением частоты событий в каждой страте генетического риска.**  
Абсолютное снижение риска, обусловленное приверженностью к здоровому образу жизни, наибольшее при высоком генетическом риске.
3. Пациенты могут приравнивать оценку риска, основанную на ДНК, к предопределённости, невозможности улучшить исходы. Но **эти результаты свидетельствуют, что факторы образа жизни могут модифицировать риск независимо от профиля генетического риска пациента.**

## Приложения генетического тестирования в профилактике атеросклероза

- Оценка риска возникновения атеросклеротического заболевания
- **Оценка эффектов длительной экспозиции к некоторым факторам, отчасти суррогат рандомизированных испытаний действия этих факторов**



## Вариации в [генах] *PCSK9* и *HMGCR* и риск сердечно-сосудистого заболевания и диабета

**112772** участника (**14120** с сердечно-сосудистыми событиями и **10635** с диабетом)

из 14 проспективных исследований (когортных или случай-контроль),  
индивидуальные данные которых имелись в Базе данных программы

Генотипов и Фенотипов Национального центра Биотехнологической информации.

... использованы генетические индексы (genetic scores),

**состоящие из независимо наследуемых вариантов в генах, кодирующих *PCSK9*  
и 3-гидрокси метилглутарил коэнзим А редуктазу (*HMGCR* - мишень статинов),**

чтобы случайным образом распределить участников

в группы в соответствии с числом унаследованных ими снижающих ХСЛНП аллелей.

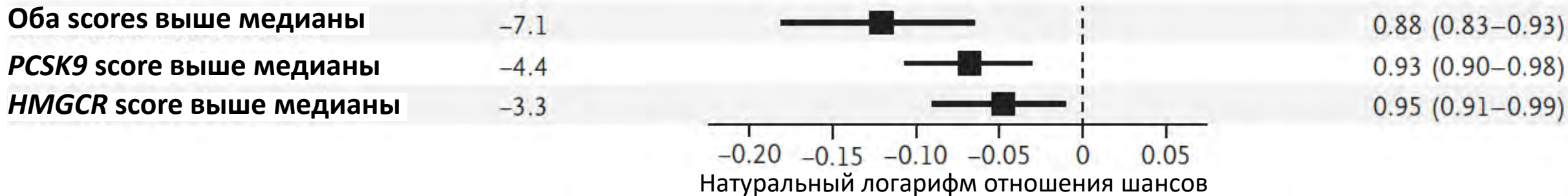
Сравнено влияние более низкого ХСЛНП, обусловленного вариантами в *PCSK9* и *HMGCR*,  
на риск сердечно-сосудистых событий и диабета.

The study included 112,772 participants (with 14,120 cardiovascular events and 10,635 cases of diabetes) from 14 prospective cohort or case-control studies ... for whom individual participant-level data were available as part of the **Database of Genotypes and Phenotypes program of the National Center for Biotechnology Information**. We used genetic scores consisting of independently inherited variants in the genes encoding *PCSK9* and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (the target of statins) as instruments to randomly assign participants to groups according to the number of LDL cholesterol-lowering alleles that they had inherited. We compared the effects of lower LDL cholesterol levels that were mediated by variants in *PCSK9*, *HMGCR*, or both on the risk of cardiovascular events and the risk of diabetes.

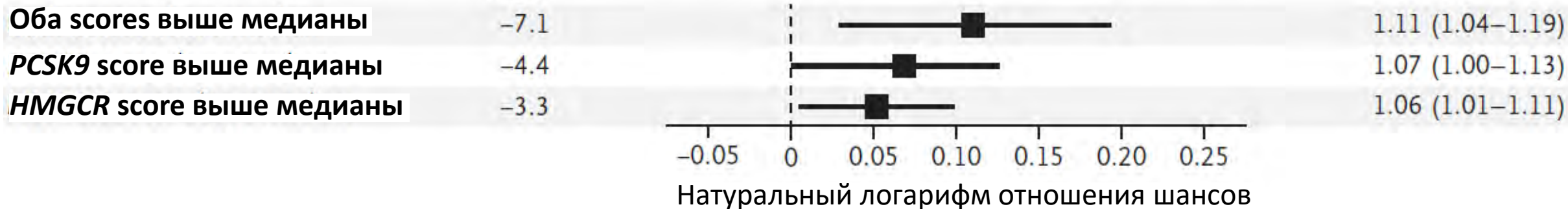
# Вариации в [генах] *PCSK9* и *HMGCR*, ассоциированные с более низким ХСЛНП и риск сердечно-сосудистого заболевания и диабета

Разница по ХСЛНП vs оба индекса (scores) меньше медианы (мг/дл)

Отношение шансов для ИМ и смерти от КБС (95%ДИ)



Отношение шансов диабета (95%ДИ)



Variation in *PCSK9* and *HMGCR* and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes

## Вариации в [генах] *PCSK9* и *HMGCR*, ассоциированные с более низким ХСЛНП, и риск сердечно-сосудистого заболевания и диабета

... мы обнаружили, что варианты в *PCSK9* и *HMGCR* ассоциированы с приблизительно одинаковым эффектом на риск сердечно-сосудистых событий и очень близким эффектом на риск диабета на единицу снижения уровня ХСЛНП.

Эти эффекты независимы и аддитивны.

... we found that variants in *PCSK9* and *HMGCR* were associated with approximately the same effects on the risk of cardiovascular events and very similar effects on the risk of diabetes per unit decrease in the LDL cholesterol level. We also found that these effects were independent and additive.

То, что варианты в *PCSK9* и *HMGCR* ассоциированы с очень близкими эффектами на риск диабета на единицу снижения уровня ХСЛНП, подразумевает, что **ингибиторы *PCSK9* могут также увеличить риск вновь возникшего диабета.**

... finding that variants in *PCSK9* and *HMGCR* were associated with very similar effects on the risk of diabetes per unit decrease associated with very similar effects on the risk of diabetes per unit decrease in the LDL cholesterol level implies that, like statins, *PCSK9* inhibitors may also increase the risk of new-onset diabetes.

# Ассоциация фракций липидов с риском заболевания коронарных артерий и диабетом

## Базы данных, использованные для выполнения работы

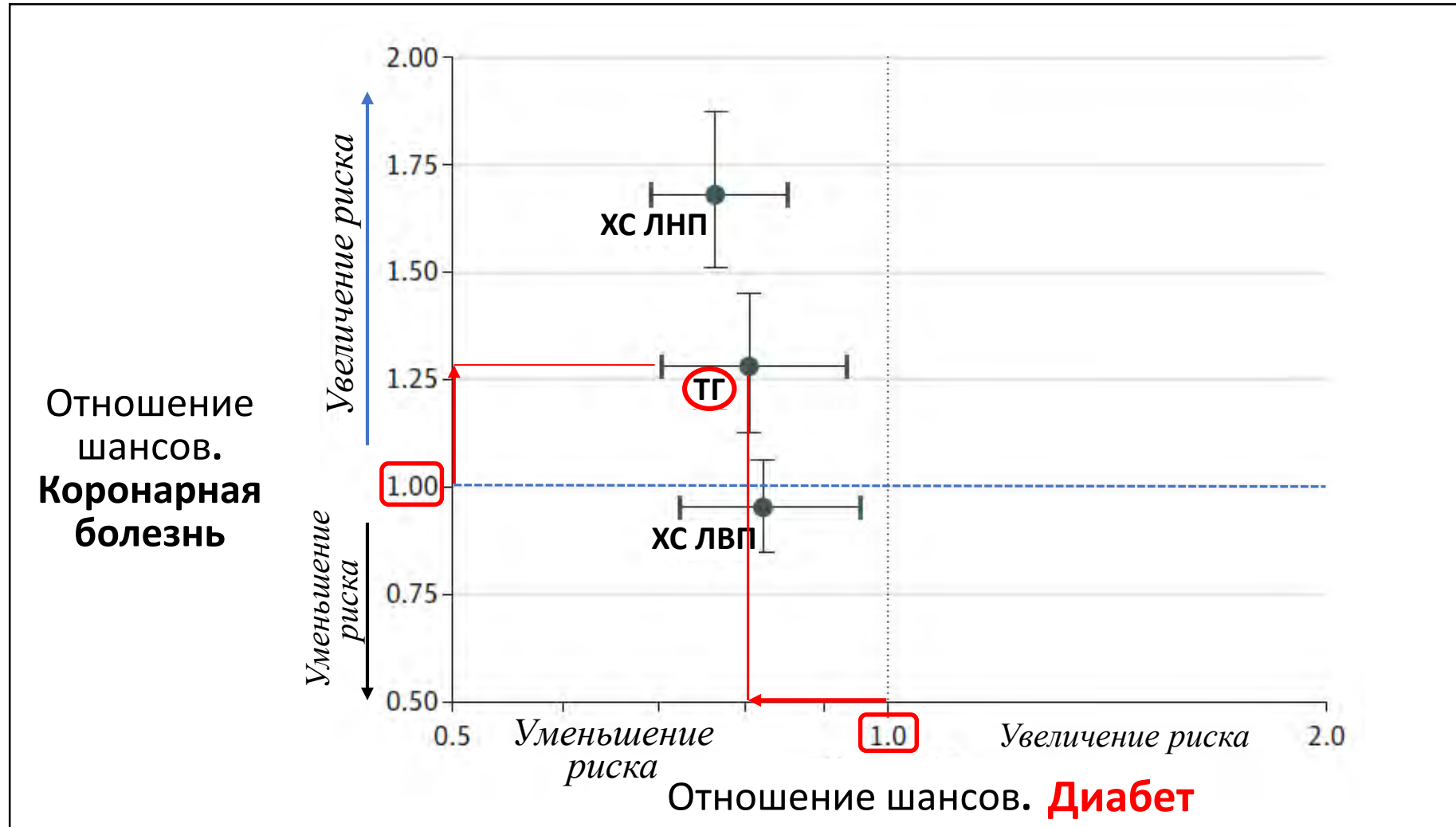
Consortium	Trait/Disease	No. of Participants
GLGC <sup>19</sup>	LDL-C, HDL-C, TGs	188 577
DIAGRAM <sup>20</sup>	Diabetes	Diabetes, 34 840; controls, 114 981
CARDIoGRAMplusC4D <sup>21</sup>	CAD	CAD, 63 746; controls, 130 681

Использовано для создания Genetic score

GLGC - Global Lipids Genetic Consortium  
DIAGRAM - Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis  
CARDIoGRAMplusC4D - Coronary Artery Disease Genome-wide Replication and Meta-analysis plus Coronary Artery Disease Genetics

Crosshair Plot of a 1-SD Increase in Lipids and Risk of Coronary Artery Disease (CAD) and Diabetes

# Увеличение липидов на 1 ст. отклонение и риск коронарной болезни и диабета



1 ст отклонение
ХСЛНП – 38 мг/дл
0.98 ммоль/л
ТГ – 89 мг/дл
1.01 ммоль/л

## Ассоциация фракций липидов с риском заболевания коронарных артерий и диабетом

### Ключевые положения

...

В этом анализе, основанном на менделевской рандомизации, более высокие уровни ХС ЛПН и ТГ на протяжении жизни ассоциированы с более высоким риском заболевания коронарных артерий.

В то же время, **более высокие уровни ХСЛНП, ХСЛВП, и ТГ** ассоциированы с **уменьшенным риском диабета.**

Т.о. более низкие уровни ХСЛНП и ТГ могут увеличить риск диабета.

В клинических испытаниях модифицирующих липиды агентов следует тщательно мониторировать возникновение диабета.

In this mendelian randomization analysis, a lifelong higher low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglyceride (TG) levels was found to be associated with higher risk of coronary artery disease. In contrast, higher levels of all 3 lipid traits (LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, and TGs) was associated with a reduced risk of diabetes. Lower LDL-C and TG levels may increase risk of diabetes; clinical trials of lipid-modifying agents should carefully monitor for the incidence of diabetes.

Комментарий *Saleheen D, Rader DJ, Voight BF.* к результатам J.White и соавт.

Disentangling the causal association of plasma lipid traits and type 2 diabetes using human genetics

## Распутывание причинной ассоциации характеристик липидов плазмы и диабета типа 2 (ДТ2) с использованием генетики человека

Хотя

«Данные этого исследования об ассоциации генетически обусловленных уровней триглицеридов и ДТ2 наиболее контра интуитивны» [противоречат интуитивно ожидаемому].

The findings on the association of genetically mediated levels of triglycerides and diabetes from this study are the most counterintuitive

Тем  
не  
менее

«White и соавт. предоставляют свидетельства того, что повышенные уровни триглицеридов играют причинную защитную роль в развитии диабета типа 2».

White et al provide evidence that elevated TG levels have a causally protective role in the development of T2D

«Если это истинно, последствия (приложения) этого значительны, включая возможность, что **вмешательства, направленные на снижение уровней ТГ, могут парадоксально увеличить риск ДТ2.**

Проведено несколько крупных клинических испытаний снижения ТГ, прежде всего с фибратами.

В этих исследованиях к настоящему времени нет предположения об увеличении риска ДТ2 у участников, рандомизированных к активному лечению.

Учитывая время, которое потребовалось, чтобы выявить связь между терапией статинами и повышенным риском диабета (приблизительно 20 лет),

**будет важно тщательно мониторировать исходы в этих исследованиях».**

If true, the implications of this are substantial, including the potential that intervention to reduce TG levels could paradoxically increase the risk for T2D. That said, there have been a number of large TG-lowering clinical trials to date, primarily with fibrates, and in those studies, there is currently no suggestion of increased T2D risk in those participants randomized to active treatment. Given the time it took to uncover the association between statin therapy and increased risk for T2D (approximately 20 years), it will be important to monitor outcomes for these trials carefully.