

УДК 616-085:616.13-004.6

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.5.4653>

## Протизапальна терапія атеросклеротичних серцево-судинних захворювань

М.І. Лутай, О.М. Ломаковський, І.П. Голікова, В.В. Бугаєнко,  
М.П. Швидка, Н.Ю. Чубко, О.І. Моїсеєнко, Л.М. Ткаченко

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

У дослідженнях з первинної профілактики запалення та гіперліпідемія передбачали майбутні серцево-судинні події з аналогічною точністю. Ці початкові епідеміологічні дані зрештою сприяли клінічним випробуванням, які показали, що протизапальні засоби можуть суттєво знизити частоту серцево-судинних подій без зміни ліпідів крові. Поряд зі зростанням ефективності гіполіпідемічної терапії запалення стало важливим джерелом залишкового серцево-судинного ризику. Ці дані мають значення у виборі додаткових методів лікування зниження серцево-судинного ризику, оскільки вони припускають, що протизапальні методи лікування ще повністю не використані для клінічної допомоги і що зосередження уваги лише на зниженні атерогенних ліпідів навряд чи усуне весь судинний ризик. Це питання набуло більшої актуальності, оскільки колхіцин у низьких дозах став першим протизапальним засобом, схваленим Управлінням з контролю за продуктами та ліками США, для використання як додаткової терапії для зниження ризику рецидиву інфаркту міокарда, інсульту, коронарної ревазуляризації та серцево-судинної смерті. Останні дані свідчать про те, що втручання в запальні механізми ще не повністю використані для користі пацієнта.

**Ключові слова:** атеросклероз, локальне та системне запалення, дисліпідемія, лікування.

**А**теросклероз – це процес утворення бляшок в інтимі судин, що супроводжується хронічним судинним запаленням, опосередкованими факторами ризику [1]. Традиційно атеросклероз розглядався як захворювання накопичення холестерину, спричинене затримкою ліпопротеїнів, зокрема ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), в інтимі артерій. Накопичення ліпопротеїнів викликає безперервну інфільтрацію імунних клітин в атеросклеротичні бляшки [2]. Гіпотеза про те, що атеросклероз є запальним захворюванням, була вперше запропонована Расселом Россом у 1999 році на основі спостережень за тим, що циркулюючі в крові моноцити інфільтрують у жирову смужку. Антигени, що беруть участь в ініціації запалення при цьому захворюванні, тільки недавно почали з'ясовуватися. Дослідження показали, що

механізми вродженого та адаптивного імунітету можуть сприяти як розвитку, так і сповільненню атеросклерозу [3]. Багато даних свідчать про те, що потенційні антигени, залучені до атеросклерозу, містять неопітопи окиснених ЛПНЩ (окЛПНЩ), що утворюються в стінці судини. Крім того, інші потенційні антигени, які вивільняються апоптотичними клітинами в бляшках, можуть додатково сприяти прогресу атеросклерозу. Спостерігається дисрегуляція імунних клітин у бляшках [4]. Спостереження підкреслюють різноманітність фенотипу та функцій імунних клітин у бляшках, а взаємодія між системною імунною відповіддю та локальним запаленням у бляшці є стимулами прогресування та дестабілізації бляшок.

За останні три десятиліття були зроблені значні зусилля щодо розшифрування ролі Т-клітин

Ломаковський Олександр Миколайович, к. мед. н.,  
ст. наук. співр. відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби  
серця  
ORCID ID: 0000-0002-2490-2733  
E-mail: lomakovsky@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 23 травня 2025 року

Lomakovsky Oleksandr Mykolayovych, PhD, Senior Researcher  
of the Department of Atherosclerosis and Ischemic Heart  
Disease  
ORCID ID: 0000-0002-2490-2733  
E-mail: lomakovsky@ukr.net

Received on 23.05.2025

CD4+ при атеросклерозі. Численні дані свідчать, що Т-клітини Т-хелпери 1 (Th1) CD4+, що продукують інтерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), є проатерогенними і сприяють дестабілізації бляшок. Навпаки природні регуляторні Т-клітини (CD4+CD25+Foxp3+) (Treg), що мають вирішальне значення для підтримки імунного гомеостазу, пригнічують патогенні ефektorні Т-клітинні реакції та обмежують атеросклероз. У контексті гострого інфаркту міокарда експерименти показують, що регуляторні Т-клітини захищають від патологічного постішемичного ремоделювання [5]. Нові імуномодулювальні підходи до атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ), засновані на підвищенні Treg *in vivo*, останнім часом привернули велику увагу. Спостереження, що Treg добре реагує на наднизькі дози інтерлейкіну (ІЛ)-2, спонукало до терапії низькими дозами ІЛ-2 при ССЗ. У дослідженні LILACS низькі дози ІЛ-2 значно збільшили кількість Treg у пацієнтів зі стабільною або нестабільною ішемічною хворобою серця [6].

Атеросклеротичні ураження людини, що прогресують, містять численні Т-клітини CD8+, які мають цитотоксичну функцію за допомогою секреції білків, таких як перфорин і гранзими, які роблять клітини-мішені пористими [7]. Виснаження CD8+ Т-клітин за допомогою моноклональних антитіл у мишей, схильних до атеросклерозу, знижує розвиток атеросклерозу [8]. CD8+ Т-клітини також беруть участь і в ускладненнях атеросклерозу. Експериментальні атеросклеротичні ураження залучають CD8+ Т-клітини, які демонструють маркери активації. В експерименті виснаження Т-клітин CD8+ при лікуванні моноклональними антитілами обмежило розмір інфаркту та зберегло систолічну функцію лівого шлуночка. У людей рівні гранзиму В корелюють зі стихійним несприятливим ремоделюванням [9] і передбачають смертність протягом одного року [10]. Загалом, ці дані підтверджують, що націлювання на цитотоксичні Т-клітини CD8+ є перспективним методом лікування атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. У наш час розробляється перше людське моноклональне антитіло, що руйнує Т-клітини CD8+.

Розуміння ролі підгруп В-клітин в атеросклерозі останнім часом суттєво покращало [11]. Клітини В1, що секретують природні антитіла ІgМ незалежним від Т-клітин чином, зв'язуються з окиснювально-специфічними епітопами, наявними на окиснених ЛПНЩ, окиснених фосфоліпідах та апоптотичних клітинах, і обмежують розвиток атеросклерозу. У людей рівні ІgМ у плазмі проти окиснених ЛПНЩ обернено корелюють з розміром атеросклеротичної бляшки та ішемічними атеротромботичними серцево-судинними

подіями [12]. Роль антитіл ІgG проти окиснених ЛПНЩ залишається невизначеною. Фолікулярні В-клітини – це звичайні В2-клітини, розташовані у вторинних лімфоїдних органах і крові, з декількома функціями, крім секреції антитіл, що включають вироблення цитокінів, коstimуляцію Т-клітин і презентацію антигенів. В2-клітини сприяють атеросклерозу за допомогою модуляції дендритних клітин та патогенної активності Т-клітин CD4+. Лікування антитілами до CD20 для виснаження В2-клітин зменшує атеросклероз у мишей [13]. Ба більше, виснаження клітин В2, опосередковане анти-CD20, зменшує розмір інфаркту та покращує систолічну функцію лівого шлуночка у мишей з інфарктом міокарда, запобігає мобілізації клітин В2 та залучення запальних моноцитів у ішемічну тканину серця [14]. Загалом, ці недавні результати свідчать про те, що виснаження клітин В2 шляхом лікування моноклональними антитілами анти-CD20 має забезпечити терапевтичний ефект при ССЗ.

Модуляція відповіді антитіл на специфічні окиснені епітопи є ще одним привабливим підходом до лікування ССЗ, пов'язаних з атеросклерозом. Дослідження GLACIER з використанням антиокЛПНЩ ІgG1 не зменшило запалення артеріальної стінки. Однак багато методологічних недоліків ускладнюють інтерпретацію результатів GLACIER. Була перевірена ефективність ортикумабу (людського антимальдондіальдегіду-АроВ100 ІgG1, націленого на цей специфічний для окиснення епітоп) для зниження запалення коронарних бляшок. Було виявлено зниження біомаркера візуалізації, пов'язаного із запаленням [15]. Різні стратегії вакцинації були вивчені щодо обмеження атеросклерозу, включаючи підходи імунізації проти антигенних епітопів, пов'язаних з АроВ. Ці підходи проходять остаточні клінічні випробування у людей [16]. Протизапальні втручання можуть не зменшити обсяг атероми, але пригнічення запалення сприятливо змінює структурні особливості (наприклад, товщину фіброзної капсули) та функціональні властивості бляшок (наприклад, протромботичний потенціал та активацію макрофагів), тим самим знижуючи ризик руйнування бляшок та утворення тромбів [17].

Через величезну складність і значною мірою невивченість механізмів запалення при атеросклерозі ефективні молекулярні мішені для розробки терапевтичних стратегій обмежені. Ймовірно, що досягнення в галузі технологій допоможуть вирішити багатовимірну проблему, викликану великою кількістю медіаторів та безліччю шляхів, які сприйнятливі до терапевтичного втручання. Розширення знань про основні молекулярні механізми та сигнальні каскади запалення при атеросклерозі має

стати пріоритетом для розробки ефективних терапевтичних втручань.

**Інгібітори інтерлейкіну-1.** Активация та вивільнення ІЛ-1 $\beta$  макрофагами бляшок пов'язані з хемотаксичними ефектами та підвищенням утворенням пінистих клітин, що значно сприяє запаленню в атеросклеротичних бляшках [18]. Крім того, інші клітини бляшок, такі як гладком'язові (ГМК), ендотеліальні (ЕК) та імунні клітини, також активуються та вивільняють ІЛ-1 $\beta$  [19]. Збільшення активного ІЛ-1 за допомогою ін'єкції екзогенного ІЛ-1 $\beta$  або зниження ІЛ-1Ra призводять до зростання бляшок та загострення атеросклерозу. Ці факти поряд з доказами досліджень на тваринах [19] демонструють атерогенну роль ІЛ-1 $\beta$ . Отже, ІЛ-1 $\beta$  є потенційною терапевтичною мішенню при атеросклерозі. Канакінумаб – це схвалене FDA моноклональне антитіло, яке специфічно націлене на ІЛ-1 $\beta$  [20]. У дослідженні CANTOS вивчалася терапевтична ефективність та протизапальна дія канакінумабу при атеросклерозі та його ускладненнях [21]. Канакінумаб вводився підшкірно групам пацієнтів у різних дозах (50, 150, 300 мг) з подальшим спостереженням протягом 3,7 року. Було показано, що вчСРБ знизився на 26, 37 і 41 % у групах, які отримували 50, 150 та 300 мг канакінумабу відповідно. При дозуванні 150 мг канакінумабу виявився ефективною протизапальною терапією, яка значно знизила рецидивні серцево-судинні події. Крім того, у пацієнтів, які отримували канакінумаб, спостерігалися нижчі показники госпіталізації та смертності, пов'язані з серцевою недостатністю [22]. Однак канакінумаб збільшував ризик інфекції, смертності та нейтропенії. Тому, незважаючи на ефект, ІЛ-1 $\beta$  є відносно небезпечною метою через його вирішальну роль у захисті організму від інфекцій. Це говорить про те, що ІЛ-1 $\beta$  не є ідеальною метою блокування запалення та його ускладнень при атеросклерозі.

**Інгібітори інтерлейкіну-6.** Тоцилізумаб є моноклональним антитілом, що контактує з мембранозв'язаним і розчинним рецептором ІЛ-6 (ІЛ-6R). Перешкоджання активації ІЛ-6R знижує рівні С-РБ разом із численними прозапальними медіаторами. Тоцилізумаб покращує ендотеліальну функцію, знижує окиснювальний стрес та послаблює протромботичні і запальні властивості моноцитів [23]. Інгібування ІЛ-6 тоцилізумабом у пацієнтів з інфарктом міокарда у дослідженнях ASSAIL-MI та MRC-ILA привело до зниження запальної реакції та помітного зниження вивільнення тропоніну [24]. Однак не було значної різниці між групами тоцилізумабу та плацебо в кінцевому розмірі інфаркту [24]. Зилтивекімаб – нове людське антитіло IgG1, спрямоване проти ліганду ІЛ-6. Зилтивекімаб може спричинити зниження загаль-

ного серцево-судинного ризику в пацієнтів із підвищеним запаленням на гемодіалізі шляхом зменшення запалення [25].

**Колхіцин.** Колхіцин – це схвалений FDA проти-запальний препарат, який використовується для лікування різних захворювань, таких як, наприклад, гостра подагра, перикардит та хвороба Бехчета [26]. Протягом століть цей алкалоїд витягувався з безчасника осіннього і використовувався для лікування набряку суглобів. Основний протизапальний механізм колхіцину – це зв'язування з димерами тубуліну та інгібування полімеризації мікротрубочок у нейтрофілах та моноцитах. Колхіцин знижує активацію комплексу інфламасоми NLRP3, пригнічуючи вивільнення ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6, що виробляються у відповідь на сигнали небезпеки [27]. Колхіцин значно знижує рівні С-реактивного білка та ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази А2, збільшує вироблення оксиду азоту, що вказує на покращення функції ендотелію. Дослідження низьких доз колхіцину у вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань (LoDoCo) показало зниження частоти серцево-судинної смерті, інсульту, гострого коронарного синдрому та зупинки серця поза стаціонаром на 67 % [28]. Колхіцин рекомендований до застосування настановою Європейського товариства кардіологів 2024 р. У дослідженні LoDoCo2 також виявлено зниження несприятливих серцево-судинних подій на 31 % серед пацієнтів зі стабільною ІХС, які отримували лікування колхіцином протягом 28,6 міс [29]. Лікування колхіцином у дослідженні COLCOT призвело до 23 % зниження первинної кінцевої точки, включаючи інфаркт міокарда, інсульт, зупинку серця, термінову госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії та серцево-судинну смерть. Ранній початок прийому колхіцину протягом 0–3 днів після інфаркту міокарда продемонстрував найбільшу користь з відносним зниженням ризику первинної кінцевої точки на 48 % [30]. Однак у групі лікування спостерігалися побічні ефекти, такі як дискомфорт у животі та нудота. Лікування колхіцином збільшило частоту пневмонії з 0,4 до 0,9 %. У дослідженні COPS колхіцин не вплинув на серцево-судинний результат протягом одного року в пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС), але був пов'язаний з вищою не-серцево-судинною смертністю, насамперед пов'язаною з виникненням серйозних інфекцій [31]. У дослідженні CLEAR SYNERGY (OASIS 9) (n=7062) визначалися довгострокові (3 роки) серцево-судинні ефекти колхіцину (0,5 мг/день) після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) при інфаркті міокарда. Первинний результат основних небажаних серцево-судинних подій (MACE), включно зі смертю від серцево-судинних захворювань, інфарктом міокарда, інсультом або реваскуляризацією, спричиненою

ішемією, для колхіцину порівняно з плацебо становив: 9,1 % проти 9,3 %, відношення ризиків (HR) 0,99 (95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,85–1,16;  $p=0,93$ ). Таким чином, рутинне використання колхіцину після ЧКВ при гострому інфаркті міокарда не принесло користі [32]. Незважаючи на багатообіцяючий результат дослідження COLCOT, воно страждає від неспецифічного націлювання, оскільки колхіцин не діє специфічно на імунні клітини або молекулярні мішені і загалом пригнічує нейтрофіли та макрофаги та їх секрецію цитокінів. Це демонструє необхідність визначення конкретних запальних мішеней для розробки більш точних протизапальних препаратів.

**Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2).** Інгібування SGLT2 однозначно визнане за його суттєвий вплив на цукровий діабет, серцеву недостатність та захворювання нирок [33]. Плейотропні ефекти пригнічення SGLT2 пояснюються різними механізмами, зокрема вираженими протизапальними ефектами [34]. Показано, що пригнічення SGLT2 знижує запальні маркери ІЛ-6, С-РБ, фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 у моделях тварин [35]. Було показано, що канагліфлозин має значні антиоксидантні властивості, що приводить до протизапального та антиапоптозного ефектів [36]. Інгібітори SGLT2 рекомендовані до застосування настановою Європейського товариства кардіологів 2024 р.

**Метотрексат.** Метотрексат пригнічує синтез прозапальних цитокінів, включно з ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6, що беруть участь у розвитку як атеросклерозу, так і імуніопосередкованих запальних захворюваннях. Терапія метотрексатом показала покращення профілю ЛПВЩ у пацієнтів з ревматоїдним артритом [37]. Ба більше, метотрексат продемонстрував антиатеросклеротичний ефект, активуючи рецептор аденозину А2А, що обмежує утворення пінистих клітин з макрофагів та стимулює зворотний транспорт холестерину. Метотрексат також знижував сироваткові рівні ліпопротеїну (а) і Е-селектину [38]. Однак у дослідженні CIRT низькі дози метотрексату не знижували нефатальний ІМ, нефатальний інсульт або смерть від серцево-судинних захворювань, а також рівні С-РБ [39]. Щобільше, метотрексат був пов'язаний з побічними ефектами, зокрема з підвищенням рівня ферментів печінки, зниженням кількості лейкоцитів, рівня гематокриту та вищою частотою раку шкіри [39].

**Глюкокортикоїди.** Глюкокортикоїди, безумовно, мають протизапальну дію, але спричиняють численні побічні ефекти при лікуванні серцево-судинної патології, оскільки послаблюють захисні сили організму, посилюють глікемію та дисліпідемію, підвищують артеріальний тиск, погіршують

загоєння ран. Дійсно, хоча експериментально глюкокортикоїди можуть зменшувати розмір інфаркту міокарда, вони можуть збільшувати ризик розриву шлуночка при гострому інфаркті міокарда.

**Інгібітори ксантинооксидази (КО).** Алопуринол і оксипуринол діють як конкурентний субстрат для ксантинооксидази, ферменту, відповідального за перетворення гіпоксантину на ксантин та ксантину на сечову кислоту [40]. Інгібітори КО значно зменшують вироблення сечової кислоти та окиснювальний стрес, знижуючи ризик ендотеліальної дисфункції та запалення [41]. Було показано, що алопуринол має три ключові дії, які забезпечують значну користь для серцево-судинної системи. По-перше, він знижує рівень сечової кислоти у крові, що має прозапальні ефекти. По-друге, він пригнічує генерацію активних форм кисню, які сприяють ендотеліальній дисфункції та нестабільності атеросклеротичних бляшок [42]. Нарешті, він має потенціал уповільнювати атеросклероз, запобігати гострим ішемічним подіям і захищати від ішемічно-реперфузійного пошкодження [42]. У пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією введення оксипуринолу призводило до значного збільшення мінімального діаметра артеріального просвіту та коронарного кровоплину. Лікування алопуринолом значно збільшувало загальний час виконання вправ, час до депресії сегмента ST і час до стенокардії аналогічно до багатьох антиангінальних препаратів [43].

**Антагоніст Р-селектину.** Інклакумаб безпосередньо націлений на молекулу клітинної адгезії Р-селектин, який бере участь у тромбоутворенні та запаленні. Крім того, Р-селектин був ідентифікований як незалежний фактор ризику захворювань периферійних артерій та зниження кістково-плечового індексу. Інклакумаб знижує ушкодження міокарда при інфаркті міокарда [44]. Хоча дані експерименту і вказують на те, що антагоніст Р-селектину інклакумаб здатний покращувати перебіг захворювання периферійних артерій, доказів у клінічних дослідженнях немає [45].

**Пропротеїнова конвертаза субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9).** PCSK9 в наш час визнали важливим фактором патофізіології атеросклерозу. Це розчинний білок, який руйнує рецептори ЛПНЩ печінки та підвищує рівень холестерину ЛПНЩ у крові. PCSK9 в основному синтезується та секретується печінкою, а також експресується у клітинах центральної нервової системи, легень, нирок, кишківника та кровеносних судин. Крім метаболізму холестерину, PCSK9 також регулює інші фізіологічні процеси, такі як запалення, гемостаз та відновлення тканин [46]. PCSK9 діє як прозапальний медіатор. Декілька досліджень продемонстрували, що дефіцит PCSK9 значно знижує

рівні плазмових прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$  та MCP-1 [48]. Були виявлені неліпідознижувальні ефекти PCSK9, такі як активація тромбоцитів та посилення запалення. Тому інгібування PCSK9 є потенційною терапевтичною метою для запобігання ускладнень атеросклерозу [47]. За останнє десятиліття пасивна імунотерапія з використанням моноклональних антитіл PCSK9 є важливим проривом у терапії зниження рівня ліпідів. Однак дослідження на тваринних моделях показали, що інгібітори PCSK9 мають прямиї протизапальний ефект незалежно від зниження рівня холестерину ЛПНЩ, що потребує подальших досліджень. Вакцинація є новою стратегією інгібування PCSK9, що активно розробляється. Вакцини PCSK9 AT04A, L-IFPTA та алірокумаб знизили рівень сироваткового холестерину, зменшили судинне та системне запалення та обмежили розвиток атеросклерозу [48]. У недавніх метааналізах інгібітори PCSK9, такі як два повністю людські моноклональні антитіла до PCSK9 (алірокумаб і еволокумаб), показали значне зниження серцево-судинних подій, таких як коронарна ревазуляризація, інфаркт міокарда та ішемічний інсульт, але не продемонстрували позитивного впливу на серцево-судинну смертність [49]. Інгібітори PCSK9 рекомендовані до застосування настановою Європейського товариства кардіологів 2024 р.

**Статини.** Дослідження показали, що статини ефективні у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних подій не лише внаслідок гіполіпідемічного ефекту, але також через їх протизапальні властивості [50]. Загалом метааналізи рандомізованих досліджень показують, що протизапальні втручання у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які вже перебували на терапії статинами, знижують ризик інфаркту міокарда та інсульту [51]. Дослідження візуалізації з використанням  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкози показали, що статини зменшують запалення у бляшках, що виражається у зменшенні некротичного ядра та об'єму бляшки,

незалежно від змін у холестерині ЛПНЩ [52]. Водночас терапія аторвастатином не виявляла холестерин-незалежних ефектів щодо запалення при атеросклеротичних ураженнях у мишей [53]. Показано також, що терапія статинами зменшує прогресування коронарного атеросклерозу у хворих на ішемічну хворобу серця незалежно від вихідних рівнів С-РБ [54]. Встановлено зниження рівня С-РБ, але жодного впливу статинів не було знайдено на рівні ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$ . Розуміння перехресних взаємодій запалення, атерогенезу та ІХС вкрай необхідне для покращення прогнозування ризику, розробки цільових протизапальних методів лікування та покращення клінічних результатів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Розширюються можливості в терапії атеросклерозу, які стали можливими завдяки використанню корекції вродженого імунітету та перспективі модуляції адаптивного імунітету як антиатеросклеротичної стратегії. Досягнуто значного прогресу в контролі атерогенних ліпопротеїнів. Однак націлення на запалення та імунітет дає можливість усунути залишковий ризик, що виникає в осіб з добре контрольованими ліпідними профілями. Зрештою, нормалізація способу життя, ліпідів та усунення залишкового запалення допоможе покращити серцево-судинні наслідки.

Отже, локальне та системне запалення при атеросклерозі забезпечується активацією клітинних і гуморальних вроджених та адаптивних ланок імунної системи. Лікарські засоби, що гальмують запалення при атеросклерозі, здатні сприятливо впливати на прогноз серцево-судинних ускладнень. Інгібітори SGLT2, колхіцин, інгібітори PCSK9 рекомендовані до застосування настановами Європейського товариства кардіологів 2024 р. Складність механізмів запалення при атеросклерозі потребує значних зусиль у пошуку молекулярних мішеней для розробки ефективних та безпечних терапевтичних втручань.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: основна концепція статті, редагування тексту – М.Л., О.Л.; аналіз літературних джерел – О.Л., М.Ш., Н.Ч., О.М., Л.Т.; написання статті – О.Л., І.Г., В.Б.; підготовка списку літератури – М.Ш.*

## Література

1. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis—from experimental insights to the clinic. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021;20:589-610. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00198-1>
2. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2022. [Online ahead of print] <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00584-1>
3. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2019;124:315-327. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313591>
4. Fernandez DM, Rahman AH, Fernandez NF, Chudnovskiy A, Amir ED. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. *Nat Med.* 2019;25:1576-1588. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0590-4>
5. Santos-Zas I, Lemarié J, Zlatanova I, Cachanado M, Seghezzi

- JC, Benamer H, Goube P, Vandestienne M, Cohen R, Ezzo M, et al. Cytotoxic CD8+ T cells promote granzyme B-dependent adverse post-ischemic cardiac remodeling. *Nat Commun.* 2021;12:1483. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21737-9>
6. Zhao TX, Sriranjana RS, Tuong ZK, Lu Y, Sage AP, Nus M, Hubsch A, Kaloyirou F, Vamvaka E, Helmy J, et al. Regulatory T-cell response to low-dose interleukin-2 in ischemic heart disease. *NEJM Evidence.* 2022;1:EVIDo2100009. <https://doi.org/10.1056/EVIDo2100009>
  7. Fernandez DM, Rahman AH, Fernandez NF, Chudnovskiy A, Amir ED, Amadori L, Khan NS, Wong CK, Shamailova R, Hill CA, et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. *Nat Med.* 2019;25:1576-1588. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0590-4>
  8. Cochain C, Koch M, Chaudhari SM, Busch M, Pelisek J, Boon L, Zerneck A. CD8+ T cells regulate monopoiesis and circulating Ly6C high monocyte levels in atherosclerosis in mice. *Circ Res.* 2015;117:244-253. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.304611>
  9. Santos-Zas I, Lemarié J, Tedgui A, Ait-Oufella H. Adaptive immune responses contribute to post-ischemic cardiac remodeling. *Front Cardiovasc Med.* 2019;5:198. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00198>
  10. Santos-Zas I, Lemarié J, Zlatanova I, Cachanado M, Seghezzi JC, Benamer H, Goube P, Vandestienne M, Cohen R, Ezzo M, et al. Cytotoxic CD8+ T cells promote granzyme B-dependent adverse post-ischemic cardiac remodeling. *Nat Commun.* 2021;12:1483. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21737-9>
  11. Porsch F, Mallat Z, Binder CJ. Humoral immunity in atherosclerosis and myocardial infarction: from B cells to antibodies. *Cardiovasc Res.* 2021;117:2544-2562. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab285>
  12. Taleb A, Willeit P, Amir S, Perkmann T, Kozma MO, Watztenböck ML, Binder CJ, Witztum JL, Tsimikas S. High immunoglobulin-M levels to oxidation-specific epitopes are associated with lower risk of acute myocardial infarction. *J Lipid Res.* 2023;64:100391. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2023.100391>
  13. Ait-Oufella H, Herbin O, Bouaziz JD, Binder CJ, Uyttenhove C, Laurans L, Taleb S, Van Vré E, Esposito B, Vilar J, et al. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice. *J Exp Med.* 2010;207:1579-1587. <https://doi.org/10.1084/jem.20100155>
  14. Zouggari Y, Ait-Oufella H, Bonnin P, Simon T, Sage AP, Guérin C, Vilar J, Caligiuri G, Tsiatoulas D, Laurans L, et al. B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction. *Nat Med.* 2013;19:1273-1280. <https://doi.org/10.1038/nm.3284>
  15. Farina CJ, Davidson MH, Shah PK, Stark C, Lu W, Shirodaria C, Wright T, Antoniadou CA, Nilsson J, Mehta NN. Inhibition of oxidized low-density lipoprotein with orticumab inhibits coronary inflammation and reduces residual inflammatory risk in psoriasis: a pilot randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Cardiovasc Res.* 2024;120:678-680. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae057>
  16. Roy P, Ali AJ, Kobiyama K, Ghosheh Y, Ley K. Opportunities for an atherosclerosis vaccine: from mice to humans. *Vaccine.* 2020;38:4495-4506. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.039>
  17. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med.* 2015;278:483-493. <https://doi.org/10.1111/joim.12406>
  18. Han J-I, Song Y-x, Yao W-j, Zhou J, Du Y, Xu T. Follicle-stimulating hormone provokes macrophages to secrete IL-1 $\beta$  contributing to atherosclerosis progression. *J Immunol.* 2023;210:25-32. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200475>
  19. Liberale L, Montecucco F, Schwarz L, Lüscher TF, Camici GG. Inflammation and cardiovascular diseases: lessons from seminal clinical trials. *Cardiovasc Res.* 2021;117:411-22. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa211>
  20. Galozzi P, Baggio C, Bindoli S, Oliviero F, Sfriso P. Development and role in therapy of canakinumab in adult-onset still's. *Front Pharmacol.* 2018;9:1074. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01074>
  21. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-31. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707914>
  22. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, Anker SD, Abbate A, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure. *Circulation.* 2019;139:1289-1299. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038010>
  23. Ruiz-Limon P, Ortega R, de la Rosa IA, Del Carmen Abalos-Aguilera M, Perez-Sanchez C, et al. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation. *Transl Res.* 2017;83:87-103. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.12.003>
  24. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, Sharma K, Tøllefsen IM, et al. Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1845-1855. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.049>
  25. Pergola PE, Devalaraja M, Fishbane S, Chonchol M, Mathur VS. Ziltivekimab for treatment of anemia of inflammation in patients on hemodialysis: results from a phase 1/2 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:211-222. <https://doi.org/10.1681/asn.2020050595>
  26. Liberale L, Montecucco F, Schwarz L, Lüscher TF, Camici GG. Inflammation and cardiovascular diseases: lessons from seminal clinical trials. *Cardiovasc Res.* 2021;117:411-22. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa211>
  27. Silvis MJ, Fiolet AT, Opstal TS, Dekker M, Suquilanda D, et al. Colchicine reduces extracellular vesicle NLRP3 inflammasome protein levels in chronic coronary disease: a LoDoCo2 biomarker substudy. *Atherosclerosis.* 2021;334:93-100. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.005>
  28. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, Eikelboom JW, Jolly SS, Keech AC, Kelly P, Tong DC, Layland J, Nidorf SM, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2021;42:2765-2775. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab115>
  29. Samuel M, Tardif JC, Bouabdallaoui N, Khairy P, Dubé MP, Blondeau L, Guertin MC. Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol.* 2021;37:776-785. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.10.006j>
  30. Bouabdallaoui N, Tardif J-C, Waters DD, Pinto FJ, Maggioni

- AP, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J*. 2020;41:4092-4099. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa659>
31. Tong DC, Quinn S, Nasis A, Hiew C, Roberts-Thomson P, et al. Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2020;142:1890-1900. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.050771>
32. D'Entremont M-A, Lee SF, Mian R, Kedev S, Montalescot G, Cornel JH, et al. Design and rationale of the CLEAR SYNERGY (OASIS 9) trial: A 2x2 factorial randomized controlled trial of colchicine versus placebo and spironolactone vs placebo in patients with myocardial infarction. *Am Heart J*. 2024;275:173-182. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2024.06.007>
33. Carnicelli AP, Mentz RJ. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: the Heart and Kidney Working Better Together. *Am Heart Assoc*. 2021;322-325. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.052048>
34. La Grotta R, de Candia P, Olivieri F, Matakchione G, Giuliani A, et al. Anti-inflammatory effect of SGLT-2 inhibitors via uric acid and insulin. *CMLS*. 2022;79:273. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04289-z>
35. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, et al. The impact of SGLT2 inhibitors on inflammation: a systematic review and meta-analysis of studies in rodents. *Int Immunopharm*. 2022;111:109080. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109080>
36. Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, Akawi N, Kotanidis CP, et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications. *Eur Heart J*. 2021;42:4947-4960. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab420>
37. Charles-Schoeman C, Lee Y-Yin, Shahbazian A, Wang X, Elashoff D, et al. Improvement of high-density lipoprotein function in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate monotherapy or combination therapies in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;9:46-57. <https://doi.org/10.1002/art.39833>
38. Hjeltnes G, Hollan I, Førre O, Wiik A, Lyberg T, et al. Serum levels of lipoprotein (a) and E-selectin are reduced in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or methotrexate in combination with TNF- $\alpha$ -inhibitor. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;31:415-421. <https://doi.org/10.3899/jrheum.111401>
39. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon D, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019;380:752-762. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809798>
40. Singh TP, Skalina T, Nour D, Murali A, Morrison S, et al. A meta-analysis of the efficacy of allopurinol in reducing the incidence of myocardial infarction following coronary artery bypass grafting. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18:1-9. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0881-6>
41. Guedes M, Esperança A, Pereira AC, Rego C. What is the effect on cardiovascular events of reducing hyperuricemia with allopurinol? An evidence-based review. *Rev Port Cardiol*. 2014;33:727-732. <https://doi.org/10.1016/j.rpece.2014.06.003>
42. Struthers A, Shearer F. Allopurinol: novel indications in cardiovascular disease. *Heart*. 2012;98:1543-1545. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302249>
43. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375:2161-2167. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60391-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60391-1)
44. Antonopoulos AS, Papanikolaou E, Vogiatzi G, Oikonomou E, Tousoulis D. Anti-inflammatory agents in peripheral arterial disease. *Curr Opin Pharm*. 2018;39:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.11.001>
45. Casella IB, Presti C. A new era of medical therapy for peripheral artery disease. *J Vasc Bras*. 2020;19:e20190056. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190056>
46. Silverstein RL. PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9) Goes "DAMP". *Circulation*. 2021;143:62-64. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.051940>
47. Walley KR, Thain KR, Russell JA, Reilly MP, Meyer NJ. PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med*. 2014;6:258ra143. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008782>
48. Momtazi-Borojeni AA, Jaafari MR, Afshar M, Banach M, Sahebkar A. PCSK9 immunization using nanoliposomes: preventive efficacy against hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Arch Med Sci*. 2021;17:1365-1377. <https://doi.org/10.5114/aoms/133885>
49. Casula M, Olmastroni E, Boccalari MT, Tragni E, Pirillo A, et al. Cardiovascular events with PCSK9 inhibitors: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharm Res*. 2019;143:143-150. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.03.021>
50. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120:229-243. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.308537>
51. Niu Y, Bai N, Ma Y, Zhong P-Y, Shang Y-S, Wang Z-L. Safety and efficacy of anti-inflammatory therapy in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22:84. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02525-9>
52. Kwon O, Kang S-J, Kang SH, Lee PH, Yun S-C, et al. Relationship Between Serum Inflammatory Marker Levels and the Dynamic Changes in Coronary Plaque Characteristics After Statin Therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005934. <https://doi.org/10.1161/circimaging.116.005934>
53. Hellberga S, Sippolaa S, Liljenbäckab H, et al. Effects of atorvastatin and diet interventions on atherosclerotic plaque inflammation and [18F]FDG uptake in Ldlr-/-Apob100/100 mice. *Atherosclerosis*. 2017;263:369-376. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.004>
54. Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Impact of Baseline Lipoprotein and C-Reactive Protein Levels on Coronary Atheroma Regression Following High-Intensity Statin Therapy. *Am J Cardiology*. 2014;114(10):1465-1472. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.08.009>

**Anti-inflammatory therapy of atherosclerotic cardiovascular diseases****M.I. Lutai, O.M. Lomakovsky, I.P. Golikova, V.V. Bugayenko, M.P. Shvydka, N.Yu. Chubko, O.I. Moiseenko, L.M. Tkachenko**

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

In primary prevention studies, inflammation and hyperlipidemia predicted future cardiovascular events with similar accuracy. These initial epidemiological data eventually led to clinical trials that demonstrated that anti-inflammatory agents can significantly reduce the incidence of cardiovascular events without altering blood lipids. As lipid-lowering therapy has become more effective, inflammation has emerged as an important source of residual cardiovascular risk. These data are important in selecting additional therapies to reduce cardiovascular risk because they suggest that anti-inflammatory therapies are not yet fully utilized in clinical care and that focusing solely on lowering atherogenic lipids is unlikely to eliminate all vascular risk. This issue has gained more relevance since low-dose colchicine became the first anti-inflammatory agent approved by the US Food and Drug Administration for use as an adjunctive therapy to reduce the risk of recurrent myocardial infarction, stroke, coronary revascularization, and cardiovascular death. Recent evidence suggests that inflammatory mechanisms have not yet been fully exploited for the benefit of the patient.

**Key words:** atherosclerosis, local and systemic inflammation, dyslipidemia, treatment.