

Регрессия атеросклероза при терапии статинами

А.В. Сусеков

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития. Москва, Россия

Statin therapy and atherosclerosis regression

A.V. Susekov

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Атеросклероз с его клиническими проявлениями и осложнениями продолжает лидировать в структуре заболеваемости и смертности развитых и развивающихся стран. Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы (статины) являются основными лекарственными препаратами в лечении пациентов с дислипидемиями (ДЛП) и атеросклерозом. Помимо рандомизированных, клинических исследований с “твердыми” конечными точками статины хорошо изучены в “регрессионных” исследованиях. В этих работах проверялась гипотеза, что интенсивное снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на 40-50 % от исходных значений может вызвать качественные и количественные изменения в коронарных артериях (КА). Результаты старых регрессионных исследований явились обоснованием для повышения доз статинов в клинической практике и проведения крупных, рандомизированных исследований со статинами. В современных регрессионных исследованиях используются такие методы мониторинга состояния атеросклероза в сосудах, как толщина комплекса интима-медия, ядерно-магнитный резонанс и внутрисосудистый ультразвук. С помощью этих методов было показано как замедление прогрессирования атеросклероза в сонных артериях (METEOR, розувастатин 40 мг/сут.; ENHANCE, эзетимиб 10 мг/сут. / симvastатин 20 мг/сут.), КА (REVERSAL, аторvastатин 80 мг/сут.) и регрессия (ASTEROID, розувастатин 40 мг/сут.). “Агрессивное” снижение липидов на 40-50 %, полученное в современных регрессионных исследованиях на высоких дозах статинов переносилось хорошо, серьезных побочных эффектов отмечено не было. Результаты и принципы таких исследований могут быть широко использованы в повседневной практике для оптимизации лечения тяжелых больных с ДЛП и атеросклерозом.

Ключевые слова: статины, холестерин липопротеидов низкой плотности, стабилизация, регрессия, коронарный атеросклероз, гиперхолестеринемия.

Various clinical forms and complications of atherosclerosis remain the leading causes of morbidity and mortality in both developed and developing countries. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) are the key components of pharmaceutical treatment in patients with dyslipidemia (DLP) and atherosclerosis. Statins have been thoroughly studied not only in randomised clinical trials with “hard” end-points, but also in the so called regression studies. The latter tested the hypothesis of qualitative and quantitative changes in coronary arteries (CA) due to aggressive reduction (-40-50% from baseline) of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels. The results of the first regression studies justified the increase of statin doses in clinical practice, as well as led to large randomised clinical trials of statin therapy. In current regression studies, vascular atherosclerosis is monitored using such methods as intima-media thickness assessment, magnetic resonance imaging, and intravascular ultrasound. Reduced progression of carotid atherosclerosis (METEOR Study, rosuvastatin 40 mg/d; ENHANCE Study, ezetimibe 10 mg/d plus simvastatin 20 mg/d) and CA atherosclerosis (REVERSAL Study, atorvastatin 80 mg/d), as well as atherosclerosis regression (ASTEROID Study, rosuvastatin 40 mg/d), was demonstrated. Aggressive lipid-lowering effect (-40-50%), observed for high statin doses in modern regression clinical trials, was well-tolerated, with no severe adverse events. The results and principles of regression studies could be widely used in clinical practice, to optimise the treatment of severe DLP and atherosclerosis.

Key words: Statins, low-density lipoprotein cholesterol, stabilisation, regression, coronary atherosclerosis, hypercholesterolemia.

©Сусеков А.В., 2010
e-mail: asus99@mail.ru
Тел.: (495) 414-69-96

[Сусеков А.В. — в.н.с. отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний]

Первые попытки фармакологической коррекции гиперхолестеринемии (ГХС) были предприняты с начала 50-х годов прошлого века, когда английский ученый Pollas OJ. впервые применил растительные стеролы для снижения уровня холестерина (ХС) у человека [1]. Позднее в качестве средств, снижающих уровень ХС, использовали никотиновую кислоту (НК), холецирамин, клофибрат, неомицин, трипаранол и эстрогены. Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы (статины) впервые были открыты японскими учеными Акира Эндо и Масео Курода в начале 70-х годов. В 1976г эти лекарства были впервые назначены больным с наследственной ГХС [2]. С 80-х годов статины первой генерации стали интенсивно использоваться в липидных клиниках США и некоторых других стран. Значительный научный и практический вклад в формировании профилактической стратегии в снижении уровня ХС внесли, так называемые, регрессионные исследования с использованием повторной количественной коронароангиографии (КАГ). В качестве гиполипидемических препаратов в этих работах применялась либо монотерапия статинами первой второй генерации (ловастатин, симваастатин, флувастатин), никотиновая кислота, ионно-обменные смолы (ИОС) -холецирамин, коlestипол и их комбинации. Последние годы в повседневной клинической практике все шире используется розувастатин — статин четвертой генерации, обладающий выраженной ингибирующей активностью в отношении фермента ГМГ-Ко-А редуктазы. По данным сравнительных, клинических исследований розувастатин в начальной дозе 10 мг/сут. способен снижать уровень “плохого” ХС до 50 %, при этом 8 из 10 пациентов достигают целевого уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [3]. К лету 2010г практически завершена международная программа клинических исследований розувастатина GALAXY (“ГАЛАКТИКА”) [4].

Внедрение в клиническую практику метода внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) позволило по новому оценивать состояние коронарных артерий (КА) и с большей точностью мониторировать качество гиполипидемической терапии [5,6]. Кроме метода ВСУЗИ для диагностики и оценки качества гиполипидемической терапии в научной и клинической практике широко используется метод оценки толщины комплекса “интима-медия” (ТКИМ); этот метод был использован в целом ряде клинических исследований: METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin), ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances atherosclerosis regression), ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression) и ряде других. В этом обзоре будут обсуждаться современные подходы к регрессии (обратному развитию) атеросклероза КА при лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и нарушениями липидного обмена [7-10].

Регрессионные исследования с повторной количественной ангиографией 80-90-х годов

Результаты первого регрессионного исследования с использованием повторной КАГ LIT (Leiden Intervention Trial) были опубликованы в 1985г [11]. Это было двухлетнее, неконтролируемое исследование с применением диеты и физических упражнений у 39 больных с ГХС и стенозом КА ≥ 50 %. При снижении уровня ХС ЛНП всего на 10 %, у 46 % пациентов при повторной КАГ прогрессирования атеросклероза КА и появления новых атеросклеротических поражений отмечено не было.

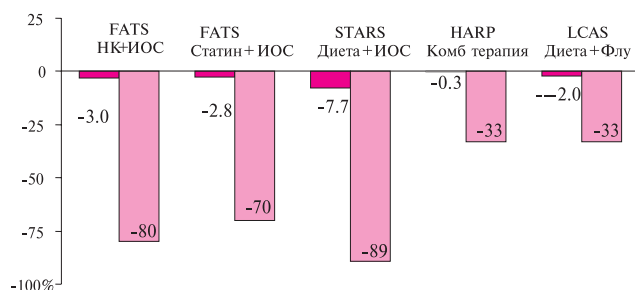
Впервые количественная КАГ для оценки эффекта гиполипидемической терапии была применена в исследовании FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study) [12], в котором в течение 2 лет пациенты получали лечение коlestиполом

30 мг/сут. в комбинации с ловастатином 40 мг/сут. По данным повторной количественной КАГ, в этой группе (гр.) было достигнуто максимальное снижение ХС ЛНП (-46 %), что сопровождалось регрессией коронарного атеросклероза у 32 % больных. Пионером в области количественной оценки регрессии атеросклероза КА под влиянием интенсивной гиполипидемической терапии был американский кардиолог Blankehorn D., который получил первую документированную регрессию атеросклероза в КА в исследовании MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study) [13]. Продолжительность регрессионных исследований 80-90-х годов обычно не превышала 2 лет, в них включали относительно небольшое количество пациентов (n=229-653), уровень ХС ЛНП в гр. активной терапии снижался примерно на треть. Снижение уровня ХС плазмы крови сопровождалось весьма умеренными изменениями в коронарном русле: средний диаметр просвета КА увеличивался на сотые доли миллиметра (рисунок 1). По результатам этих работ и в ряде мета-анализов были сделаны важные практические выводы в отношении шансов на прогрессию/регрессию атеросклероза в КА [14-19]. По данным [20] процент пациентов с прогрессированием атеросклероза в КА в гр. активной терапии в первых регрессионных исследованиях колебался с 12 % в исследовании STARS (Saint-Thomas Atherosclerosis regression study) до 38 % в исследовании CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study). Несмотря на очень небольшие с анатомической точки зрения изменения в КА, риск фатальных и нефатальных осложнений атеросклероза в регрессионных исследованиях уменьшался на $\sim 1/3$. Во многих регрессионных исследованиях большинство стенозов были < 50 % по диаметру. Анализ регрессионных исследований (1984-1997) позволяет заключить, что монотерапия статинами в средних терапевтических дозах (20-40 мг/сут.) в течение ≥ 2 лет позволяет добиться стабилизации или создать предпосылки для регрессии атеросклероза КА [20-23]. Опыт классических “регрессионных” исследований с использованием повторной количественной КАГ подтвердил гипотезу “чем меньше уровень ХС ЛНП, тем лучше прогноз в плане сердечно-сосудистых осложнений”. Эти “классические” данные, полученные > 15 лет назад, хорошо согласуются с результатами мета-анализа по “агрессивной” липид-снижающей терапии, где было показано, что снижение уровня ХС ЛНП ≥ 40 % от исходных значений дает дополнительный выигрыш в уменьшении количества осложнений атеросклероза на 16-18 % [24].

Положительный опыт по эффективности и безопасности “агрессивного” снижения липидов, как в монотерапии, так и в комбинациях, полученный в старых регрессионных исследованиях, в значительной мере способствовал активному развитию статинов в качестве нового класса препаратов для лечения атеросклероза. С конца 90-х годов прошлого века появилась международная клиническая инициатива по повышению суточных доз статинов в повседневной клинической практике [25-35] и первые результаты исследований по современным синтетическим статинам — розувастатину и питавастатину [36,37].

Обоснование повышения доз статинов в клинической практике. Эффективность и безопасность лечения симвастатином и аторвастатином в дозе 80 мг/сут.

К концу 90-х годов прошлого столетия, по завершении крупномасштабных исследований со статинами: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), FH Regression Study (Familial Hypercholesterolemia Regression Study), AFCAPS/TexCAPS (Air



Примечание: HARP = Harvard Atherosclerosis Regression Project, LCAS = Lecsol Coronary Atherosclerosis Study, Флу = флувастатин.

Рис. 1 Изменение диаметра стеноза и снижение частоты сердечно-сосудистых событий в регрессионных исследованиях.

Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), была сформулирована концепция агрессивной гиполипидемической терапии: “Чем больше процент снижения уровня ХС ЛНП в плазме крови, тем больше снижение количества фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий” или “Чем меньше, тем лучше”. В это же время была выдвинута международная клиническая инициатива по повышению доз статинов в клинической практике [26–35]. С конца 90-х годов в ведущих липидных клиниках США, Европы и Южной Африки начались клинические испытания симвастатина и аторвастатина 80–160 мг/сут. В 1997 г. появилось первое сообщение об эффективности и переносимости симвастатина до 160 мг/сут. [26]. Пациенты (n=156) с уровнем ХС ЛНП > 160 мг/дл (>4,1 ммоль/л) были рандомизированы на 3 гр. на прием симвастатина 40, 80 и 160 мг/сут., соответственно. Степень снижения ХС ЛНП в этих гр. в течение 26 нед. лечения составила 41 %, 47 % и 53 %, соответственно. Снижение уровня триглицеридов (ТГ) у больных, принимавших симвастатин 40, 80 и 160 мг/сут. составило 21 %, 23 % и 33 %, уровень ХС липопротеидов высокой плотности ЛВП достоверно увеличился до 8 %. Переносимость высоких доз симвастатина была хорошей. У одного пациента (0,7 %) при лечении симвастатином 160 мг/сут. были явления миопатии, препарат был отменен. Повышение активности печеночных трансаминаз > 3 верхних пределов нормы (ВПН) было отмечено у 1 пациента, принимавшего симвастатин 80 мг/сут. и у 3 больных (2,1 %), принимавших этот препарат в дозе 160 мг/сут. Существенным недостатком международной клинической программы изучения эффективности монотерапии симвастатином 80 мг/сут. является отсутствие исследований с “твердыми” конечными точками.

Международный опыт использования аторвастатина в суточной дозе 80 мг/сут. хорошо представлен в рандомизированных клинических исследованиях MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), AVERT (Atorvastatin Versus Revascularisation Treatments), REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid lowering), PROVE-IT (Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy), TNT (Treating to New Targets) и других работах [31–35]. За последние 6 лет было проведено несколько контролируемых, клинических исследований с аторвастатином 80 мг/сут., общее число включенных пациентов в гр. активной терапии составило > 8900 человек. Эти исследования проводились на популяции больных с острым коронарным синдромом (ОКС) — MIRACL, PROVE-IT, у больных с семейной гиперхолестеринемией — ASAP, и у больных со стабильной стенокардией — AVERT, REVERSAL, TNT, с продолжительностью 16 нед. —

4,9 лет. В зависимости от критериев включения, дизайна и исходных значений липидов, процент снижения липидов в этих исследованиях варьировал от -40 % (MIRACLE) до -56 % (вторая фаза исследования TNT). Только одно исследование было проведено с плацебо-контролем (MIRACL), в остальных был использован препарат сравнения (начальная доза аторвастатина или правастатина 40 мг/сут.). При анализе частоты побочных эффектов (ПЭ), вероятно, следует обратиться к результатам исследования TNT с максимальным количеством больных, получавших аторвастатин 80 мг/сут. и продолжительностью ~ 5 лет. Частота повышения активности трансаминаз печени > 3 ВПН в исследовании TNT у больных со стабильной стенокардией составила ~ 1,2 %, миопатии встречались чаще — 4,8 %, рабдомиолиз был диагностирован у 2 человек из 4995 (0,04 %). В гр. сравнения (ГС) (аторвастатин 10 мг/сут.), частота рабдомиолиза была сопоставимой (3 из 5006 пациентов — 0,06 %). По данным исследования TNT при снижении уровня ХС ЛНП ниже рекомендуемого целевого уровня в 2,6 ммоль/л можно рассчитывать на дальнейшее снижение количества сердечно-сосудистых осложнений в 22 %. Практическое использование аторвастатина в дозе 80 мг/сут. весьма ограничено по причине риска ПЭ и высокой стоимости лечения. С точки зрения перспектив клинического использования аторвастатина и симвастатина в дозах 80 мг/сут. заслуживает внимания мета-анализ [38]. В ретроспективном анализе (n=27548, средний период лечения статинами 3,4 года) было установлено, что лечение аторвастатином 80 мг/сут. или симвастатином 80 мг/сут. ассоциировано с риском любого ПЭ на 44 %, что ведет к отмене терапии в 28 % случаев. Риск повышения активности ферментов печени возрастает в 4,48 раз, повышения активности креатинфосфокиназы (КФК) — в 9,97 раз. При этом можно ожидать снижения сердечно-сосудистой смертности и случаев инфаркта миокарда (ИМ) на 16 %, инсульта (МИ) — на 18 %. В этот мета-анализ не были включены пациенты, принимавшие розувастатин. Авторы мета-анализа сделали вывод, что для большинства пациентов достаточно применение начальных и умеренных доз статинов (симвастатин и аторвастатин — до 40 мг/сут.).

Современные регрессионные исследования с использованием метода внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и измерения толщины комплекса интима-медия (ТКИМ)

Проведение современных регрессионных исследований стало возможным с появлением синтетических статинов аторвастатина и розувастатина, которые применялись в высоких дозах — 80 и 40 мг/сут., соответственно, и появление и развитие метода внутрисосудистого или ВСУЗИ (рисунок 2). Метод ВСУЗИ позволяет определить стенозы в КА даже в тех случаях, когда при “золотом стандарте” — КАГ видны чистые КА. В частности, атеросклероз КА в возрасте < 15 лет встречается в 8 % случаев, в возрасте 16–20 лет — у 33 % здоровых людей, в возрасте 21–25 лет — больше чем у половины пациентов и в возрасте 26–39 лет — у 67 % пациентов [5].

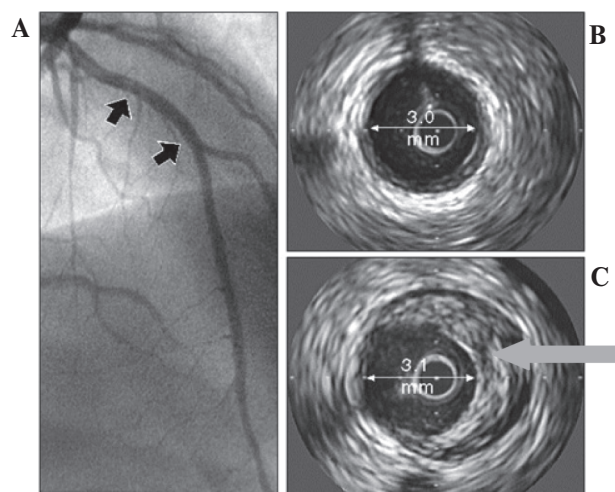
В исследовании REVERSAL был использован метод ВСУЗИ для оценки состояния коронарного русла после интенсивной липид-снижающей терапии [5]. Была поставлена цель сравнить режимы интенсивной (аторвастатин 80 мг/сут.) и умеренной (правастатин 40 мг/сут.) гиполипидемической терапии на динамику атеросклеротической бляшки (АБ) по данным ВСУЗИ КА у 654 больных ИБС. Продолжительность исследования составила 18 мес. Уровень ХС ЛНП снизился до 2,85 ммоль/л в гр. правастатина и до 2,05 ммоль/л в гр. аторвастатина (p<0,001). С-реактивный белок (СРБ) был снижен на 5 % в гр. правастатина и на 36,4 % в гр. аторвастатина.

Средний процент объема АБ не увеличился (+0,2 %) в гр. агрессивной терапии (аторвастатин 80 мг/сут.), в то время у больных, принимающих правастатин, было отмечено достоверное возрастание этого показателя на 1,6 %. По мнению авторов REVERSAL эффект интенсивной липид-снижающей терапии обусловлен значительно большим снижением атерогенных липопротеидов и СРБ у пациентов, получавших аторвастатин 80 мг/сут. [5].

В исследовании ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) 349 пациентов лечились розувастатином 40 мг/сут. в течение 24 мес. [6]. В начале и в конце исследования было проведено ВСУЗИ КА. Во время исследования удалось добиться снижения уровня ХС ЛНП на 53 % от исходных значений и достичь среднего уровня ХС ЛНП 60 мг/дл (1,54 ммоль/л). Длительное лечение розувастатином 40 мг/сут. переносилось хорошо, количество подъемов активности печеночных трансаминаз и КФК не превышало 1 %. К концу исследования у большинства пациентов удалось нормализовать общий объем АБ и объем АБ в наиболее пораженных сегментах (78 % больных), 64 % больных, участвовавших в исследовании, продемонстрировали регрессию коронарного атеросклероза по среднему % объема АБ. В исследовании REVERSAL была получена стабилизация атеросклероза КА на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут., в исследовании ASTEROID — отчетливая регрессия.

Результаты исследования METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) были опубликованы в марте 2007г [7]. Это исследование проводилось у 984 практически здоровых людей, с риском осложнений атеросклероза < 10 % по алгоритму NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), имеющих небольшие изменения в сонных артериях (СА) (ТКИМ ≤ 3,5 мм) и умеренную ГХС (ХС ЛНП ≤ 4 ммоль/л). Эти пациенты получали лечение 40 мг/сут. розувастатина или плацебо в течение 2 лет. Эффективность терапии розувастатином определялась по изменению средней ТКИМ в 12 местах общей СА. В гр. розувастатина было достигнуто снижение уровня ХС ЛНП на 48,8 %, повышение ХС ЛВП на 8 %, снижение ТГ на 17 %. Через 24 мес. ТКИМ продолжала увеличиваться (медленная прогрессия), а в гр. пациентов, лечившихся розувастатином, было отмечено небольшое, но достоверное уменьшение этого параметра на 0,0014 мм. Частота ПЭ у пациентов на терапии розувастатином была небольшая и составила 1,1 %. Исследование METEOR — первая работа, показавшая эффективность предупреждения развития атеросклероза в СА у практически здоровых людей при липид-снижающей терапии розувастатином за 2 года. Утолщение КИМ — ранний доклинический признак атеросклероза, который может быть диагностирован инеинвазивным ультразвуковым методом высокого разрешения. Монотерапия розувастатином 40 мг/сут., как было показано в исследовании METEOR, позволяет замедлить прогрессирование атеросклероза у пациентов с ГХС в гр. низкого риска. Эти данные явились основанием для регистрации FDA в 2008г и в Российской Федерации (РФ) в 2009г новых показаний для розувастатина — “замедление прогрессирования атеросклероза”.

В исследовании ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation) 43 пациента > 18 лет с ХС ≤ 6,5 ммоль/л и стенозами 16-79 % в СА были рандомизированы на прием розувастатина 5 и 40 мг/сут. на 24 мес. [39]. В качестве контроля проводимой терапии помимо липидов был использован метод ЯМР АБ СА. С помощью этого метода оценивались не только



Примечание: А — “чистые КА” на КАГ, В — небольшая атеросклероза на ВСУЗИ, С — большая атеросклероза, выявленная с помощью ВСУЗИ. Адаптировано с разрешения профессора Nissen S.E., 2008.

Рис. 2 Диагностические возможности внутрикоронарного ультразвука.

количественные характеристики АБ, но и их морфология (плотность, наличие кальцинатов и т. д.). В течение исследования у пациентов на фоне приема небольшой дозы розувастатина было достигнуто снижение уровня ХС ЛНП на 39 %, на дозе 40 мг/сут. — 58 %. По основным результатам ORION на разных дозах розувастатина (5 и 40 мг/сут.) достоверной разницы по средним объемам АБ в СА получено не было. Вместе с тем в обеих гр. лечения количество богатых липидами АБ (“lipid-rich necrotic core”) уменьшилось на 41,4 % ($p=0,005$).

Довольно много противоречивых дискуссий вызвали результаты исследования ARBITER 6-HALTS (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol 6 — HDL and LDL Treatment Strategies), в котором изучалась эффективность комбинированной терапии статин+эзетимиб по сравнению с комбинацией статинов и НК по влиянию на ТКИМ [10]. 107 пациентов с ГХС и ИБС, которые получали лечение статинами, были рандомизированы на комбинированную терапию статин+эзетимиб 10 мг/сут. или статин+ниацин замедленного высвобождения 2 г/сут. Исследование было прекращено досрочно через 14 нед. ввиду явного преимущества по первичной конечной точке в гр. с ниацином, где была зарегистрирована достоверная регрессия ТКИМ на 0,0102 мм ($p<0,001$). В гр. комбинированной терапии с эзетимибом регрессии ТКИМ получено не было. Многие эксперты считают, что окончательные выводы о целесообразности комбинированной терапии статинами с эзетимибом можно будет сделать после окончания исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) с “твердыми” конечными точками [41].

В 2007г был опубликован мета-анализ регрессионных исследований, по результатам которого была показана значимость воздействия на 2 липидных параметра — “плохой” и “хороший” ХС [40]. Ретроспективный анализ включил анализ данных из 4 проспективных, рандомизированных исследований, проведенных в период 1999-2005 гг. среди 1455 пациентов с КАГ документированным атеросклерозом в КА, которые получали лечение статинами 18-24 мес. Основной задачей этой работы было сопоставление между изменениями липидов и объемом атеросклеротических поражений в КА. В мета-анализ были включены фрагменты из исследований REVERSAL, CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit

Таблица 1

Липидные параметры у пациентов без регрессии (n=1085) и у пациентов со значительной регрессией коронарного атеросклероза (n=370)

	На лечении		% изменений от исх. значений	
	Нет регрессии (n=1085)	Регрессия (n=370)	Нет регрессии (n=1085)	Регрессия (n=370)
ОХС, ммоль/л	4,34	4,15***	-14,8	-18,9***
ТГ, ммоль/л	1,55	1,46 нд	-2,7	-2,6 нд
ХС ЛНП, ммоль/л	2,34	2,15***	-21,5	-29,3**
ХС ЛВП, ммоль/л	1,17	1,21 p=0,6	+6,5	+10,3**
СРБ, г/дл	2,0	2,0 p=0,48	-14,3	-31,0 *

Примечание: ***p < 0,001; * p < 0,1, нд — недостаточно.

Occurrences of Thrombosis), ACTIVATE (Acyl-CoA: Cholesterol acyltransferase Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation) и ASTEROID. Среднее снижение уровня ХС ЛНП в этих исследованиях составило 23,5 %, уровень ХС ЛВП в среднем повысился на 7,5 %. Эти изменения в липидах сопровождались достоверным уменьшением общего объема АБ на 2,4 %. Чем больше уровень ХС ЛНП, тем выше шансы на прогрессирование атеросклероза и, наоборот, повышение уровня ХС ЛВП было связано с большей вероятностью на обратное развитие атеросклероза. Как и в ранних регрессионных исследованиях 80-90-х годов было уже раз подтверждено правило “Уровень ХС ЛНП в плазме крови больше связан с прогрессированием атеросклероза, а уровень ХС ЛВП связан с его обратным развитием”. В таблице 1 представлены абсолютные и относительные параметры у пациентов, у которых, по данным мета-анализа, была отмечена значительная регрессия АБ [40].

Чем ближе липидные параметры (ХС ЛНП и ХС ЛВП) к современным международным и российским целевым уровням, тем больше шансов на регрессию коронарного атеросклероза. Шансы на обратное развитие атеросклероза возрастают, если при достигнутом целевом уровне ХС ЛНП одновременно удастся снизить уровень СРБ примерно на треть и повысить содержание ХС ЛВП не менее чем на 7 % от исходных значений. Уровень ТГ, по результатам мета-анализа не играет большой роли в создании предпосылок регрессии атеросклероза. Таким образом, по результатам завершенных регрессионных исследований можно получить своеобразный “рецепт” для регрессии коронарного атеросклероза:

- Достижение уровня ХС ЛНП $\downarrow$ 2,0 ммоль/л или снижение уровня ХС ЛНП на 40-50 % от исходных значений.
- Повышение содержания ХС ЛВП плазмы крови на 7-10 % от исходных значений.
- Снижение активности высокочувствительного СРБ на 30 % или достижение значений $\leq$ 2 г/дл.
- Поддержание достигнутых целевых значений липидов — 24 мес.

Литература

1. Pollac OJ. Reduction of blood cholesterol in man. Circulation 1953; 7: 702-6.
2. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. J Lipid Res 1992; 33: 1569-82.
3. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al, STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). Am J Cardiol 2003; 92(2): 152-60.
4. Schuster H. The Galaxy Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. Expert Rev Cardiovasc Ther 2007; 5(2): 177-93.
5. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, et al., REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 3; 291(9): 1071-80.
6. Nissen S, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. JAMA 2006; on-line, March 13.
7. Crouse III JR, Raichlen JS, Riley WA. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk

- Individuals With Subclinical Atherosclerosis The METEOR Trial. JAMA 2007; 297: 1344-53.
8. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes E, et al. for the ENHANCE investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolaemia. N Engl J Med 2008; 358: 1431-43.
 9. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid-lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. Lancet 2001; 357 (9256): 574-81.
 10. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, et al. The ARBITER 6 HALTS trial 9Arterial biology for the Investigation of the treatment effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose and treatment duration. JACC 2010; 55(24): 2721-6.
 11. Amtzenius AC, Kromhout D, Barth JD et al. Diet, lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. N Engl J Med 1985; 312(13): 805-11.
 12. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Engl J Med 1990; 323: 1289-98.
 13. Blankenhorn DH, Azen SP, Dransch DM, et al. Coronary Angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Ann Intern Med 1993; 119 (10): 969-76.
 14. Effects of simvastatin on coronary atheroma: The Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS). Lancet 1994; 344: 633-8.
 15. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. Effects of monotherapy with an HMG-Co-A reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Interventional Trial. Circulation 1994; 89(3): 959-68.
 16. Groot E, Jukema JW, Bruschke AV, et al. Effects of lipid-lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderate elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). Circulation 1995; 91: 2528-40.
 17. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, et al. Effects of Fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and coronary atherosclerosis study (LCAS)). Am J Cardiol 1997; 80: 278-86.
 18. Bestehorn H-P, Rensing UFE, Roskamm H, et al. The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease. The Multicentre Coronary Intervention Study (CIS). Eur Heart J 1997; 18(2): 226-34.
 19. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, et al. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC-I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. JACC 1995; 26: 1113-20.
 20. Waters D. Stabilization of coronary atherosclerosis. Science Press Ltd, 1994. London P.76.
 21. Thompson GR. Angiographic trials of lipid-lowering therapy: end of an era? Br Heart J 1995; 74: 343-7.
 22. Thompson GR, Holyer J, Waters DD. Percentage change rather than plasma level of LDL — cholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease. Curr Opin Lipidol 1995; 6: 386-8.
 23. Thompson GR. What targets should lipid-modulating therapy achieve to optimise the prevention of coronary heart disease? Atherosclerosis 1997; 131: 1-5.
 24. Canon C, Steinberg B, Murphy S, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcome trials comparing intensive versus moderate statin therapy. JACC 2006; 48(3): 438-45.
 25. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol -lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins. Lancet 2005; 366(9494): 1267-78.
 26. Davidson MH, Stein EA, Dujovne CA, et al. The efficacy and six week tolerability of Simvastatin 80 and 160 mg/day. Am J Cardiol 1997; 79: 38-42.
 27. Marais AD, Firth JC, Bateman ME, et al. Atorvastatin, an effective lipid — modifying agent in familial hypercholesterolaemia. Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1527-31.
 28. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Chick G, Crook MA. Comparison of therapy with simvastatin 80 mg and atorvastatin 80 mg in patients with familial hypercholesterolaemia. International J Clin Pract 1999; 53(8): 609-11.
 29. Stein E, Davidson MH, Dobs AS, et al. Efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day in hypercholesterolemic patients. The Expanded Dose Simvastatin U.S. Study Group. Am J Cardiol 1998; 82(3): 311-6.
 30. Ose L, Davidson MH, Stein EA, et al. Lipid-altering efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day: long-term experience in a large group of patients with hypercholesterolemia. World Wide Expanded Dose Simvastatin Study Group. Clin Cardiol 2000; 23(1): 39-46.
 31. Crouse JR 3rd, Frohlich J, Ose L, et al. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. Am J Cardiol 1999; 83(10): 1476-7, A7.
 32. Illingworth DR, Crouse JR 3rd, Hunninghake DB, et al. A comparison of simvastatin and atorvastatin up to maximal recommended doses in a large multicenter randomized clinical trial. Curr Med Res Opin 2001; 17(1): 43-50.
 33. Schwartz GG, Ollson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering. (MIRACL) study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285(13): 1711-8.
 34. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495-504.
 35. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus evascularization Treatment Investigators. N Engl J Med 1999; 341(2): 70-6.
 36. Olsson AG. Statin therapy and reduction in low-density lipoprotein cholesterol: initial clinical data on the potent new statin rosuvastatin. Am J Cardiol 2001; 87(5 Suppl. 1): 33-6.
 37. Ollson AG, Pears J, McKellar J, et al. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolaemia. Am J Cardiol 2001; 88(5): 504-8.
 38. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. Clin Ther 2007; 29(2): 253-60.
 39. Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. Am Heart J 2008; 155(3): 584-8. Epub 2008 Jan 18.
 40. Nichols SJ, Tuzcu ME, Sipahi I, et al. Statins, High-density lipoprotein cholesterol and regression of coronary atherosclerosis. JAMA 2007; 297: 499-509.
 41. Califf R, Lokhnygina Y, Cannon CP, et al. An update on the IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. Am J Cardiol 2010; in press.

Поступила 02/08-2010