

Возможность стабилизации атеросклероза в сонных артериях при терапии статинами

З.Г.Лугинова[✉], М.В.Кошурникова, Е.Ю.Соловьева, Т.В.Балахонova, А.В.Сусеков
ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России.
121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

Атеросклероз и его основные осложнения (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, перемежающаяся хромота) являются серьезной медико-социальной проблемой в Российской Федерации. Ингибиторы редуцтазы гидроксиметил-глутарил кофермента А (статины) – обязательный компонент терапии в первичной и вторичной профилактике атеросклероза (Рекомендации European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society ESC/EAS 2011; Российского кардиологического общества/Российского национального общества атеросклероза – РКО/РНОА 2012). В этом литературном обзоре обсуждаются результаты ранних «регрессионных» исследований, приводятся краткий обзор современных исследований по регрессии и стабилизации атеросклероза с использованием магнитно-резонансной томографии, а также обоснование и исходные характеристики российского «регрессионного» исследования «FREGAT».

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, сонные артерии, трехмерное ультразвуковое исследование, стабилизация, регрессия, статины, Мертенил.

✉ luginovazoya@gmail.com

Statin therapy and atherosclerosis stabilization in carotid arteries

Z.G.Luginova[✉], M.V.Koshurnikova, E.Yu.Solovieva, T.V.Balakhonova, A.V.Susekov
Federal state budget foundation Russian cardiology scientific and production complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ya Cherepkovskaya, d. 15a

Atherosclerosis and its clinical implications (myocardial infarction, stroke, intermittent lameness) is a serious medico-social problem in Russia. Statins (or HMG-CoA reductase inhibitors) are the first-choice agents to prevent cardiovascular disease events. The paper presents the results of early regression studies and modern regression studies using MRI imaging concerning the regression or stabilization atherosclerosis and rationale and baseline characteristics of russian regression study “FREGAT”.

Key words: cardiovascular disease, atherosclerosis, carotid arteries, three-dimensional ultrasound, stabilization, regression, statins, Mertenil.

✉ luginovazoya@gmail.com

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности в Российской Федерации, как и в большинстве развитых стран СНГ и Восточной Европы [1]. В 2012 г. в РФ от заболеваний сердечно-сосудистой системы умерли 1055,6 тыс. человек, что составило 55,4% всех смертей [2]. Ингибиторы редуцтазы гидроксиметил-глутарил кофермента А (статины) являются обязательным компонентом терапии в первичной и вторичной профилактике атеросклероза (Рекомендации European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society – ESC/EAS 2011; Российского кардиологического общества/Российского национального общества атеросклероза – РКО/РНОА 2012) [3, 4]. Согласно результатам фармако-эпидемиологического исследования DYSIS (DYSlipidaemia International Study) 2012 г., рекомендации постоянного приема статинов получают 70–80% пациентов с высоким риском ишемической болезни сердца (ИБС). Последние результаты исследования DYSIS 2012 г. показали, что достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП (меньше 1,8 ммоль/л) у больных очень высокого риска в России по-прежнему составляет 12% [5].

В научной литературе опубликованы результаты десятков клинических исследований с использованием статинов, в которых убедительно продемонстрированы высокая эффективность и безопасность

этого класса препаратов. Результаты одного из мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовали более 90 тыс. пациентов (P.Amagenco и соавт., 2004) [6], показали, что прием статинов способствовал снижению примерно на 21% частоты развития инсультов любой этиологии в разных популяциях больных. После перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или транзиторной ишемической атаки (ТИА) у пациентов повышен риск повторного развития как острых цереброваскулярных, так и сердечно-сосудистых осложнений, включая ИМ. Вторичная профилактика с использованием статинов эффективно снижает риск развития повторных мозговых осложнений и сосудистой смерти у больных после перенесенного ишемического инсульта или ТИА (степень доказательности IA, рекомендации Российского кардиологического общества, Европейского общества кардиологов, Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов) [7–9]. Эффективность терапии статинами может быть оценена как по «суррогатным» лабораторным конечным точкам (достижение целевых уровней или процент снижения уровня ХС ЛПНП от исходных значений), так и/или по валидированным инструментальным конечным точкам (динамика толщины комплекса интима–медиа – ТИМ, размеров и структурных характеристик атеросклеротических бляшек – АСБ). Последний метод в большей степени используется для научных целей, а не в клинической практике.

Вместе с тем комбинированное использование лабораторных и инструментальных методов диагностики может быть полезно в повседневной клинической практике, в частности, потенциально может улучшить приверженность за счет визуализации эффективности статинотерапии. Эффективность лечения может быть оценена по результатам мониторинга лабораторных анализов через 1, 3–6 мес, в то время как оценка динамики атеросклероза по инструментальным конечным точкам – не ранее чем через год или два от начала терапии статинами.

Уменьшение некротического ядра с высоким содержанием липидов в атероме (LRNC)* и снижение провоспалительной активности на фоне лечения статинами приводят к уменьшению количества тромботических осложнений атеросклероза (W.Koenig, 1999; R.Ross, 1999) [10, 11]. В нестабильных АСБ у пациентов, не принимавших статины, липидное ядро достаточно выражено, а соединительнотканная покрышка атеромы тонкая и под действием высокоартериального давления (АД), ускорения кровотока в артерии и других факторов склонна к надрывам, что как следствие приводит к тромботическим осложнениям. Стабильные АСБ характеризуются наличием небольшого липидного ядра, плотной соединительнотканной покрышки, в целом более гомогенной структурой, в этих бляшках часто встречаются включения солей кальция [12].

По результатам большого исследования с использованием разных методов диагностики, включая данные гистологии (M.Puato и соавт., 2012) [13], изменение структуры АСБ на фоне терапии статинами приводит к трансформации состава атеромы и ее стабилизации.

В рамках первичной профилактики атеросклероза особое внимание уделяется диагностике и лечению его ранних форм, при которых чаще всего используется измерение ТИМ сонных артерий (СА). Этот метод приобрел высокую популярность и часто используется в клинической практике из-за неинвазивности и доступности тестов. Наряду с этим ТИМ может быть использована как предиктор коронарного атеросклероза у больных низким и умеренного сердечно-сосудистого риска [14–15]. В ряде исследований была продемонстрирована возможность стабилизации/регрессии ТИМ у пациентов, получающих статины (METEOR – Measuring Effects on Intima-Media thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin, REGRESS – Regression Growth Evaluation Statin Study).

Ранние регрессионные исследования с использованием терапии статинами (1985–2003 г.)

Термин «регрессионное исследование» используется в научной литературе по отношению к тем исследованиям, в которых на относительно небольшой выборке пациентов (сотни больных) в качестве первичной конечной точки выбираются результаты какого-либо инструментального метода (коронароангиография – КАГ, ТИМ, магнитно-резонансная томография – МРТ и т.д.). Пациенты, включенные в такие исследования, проходят базисное обследование этим методом и после рандомизации распределяются в одну из групп терапии. Основная группа, как правило, получает интенсивную терапию статинами или комбинированную терапию (статин и другой гиполипидемический препарат), вторая группа контроля –

стандартную терапию (монотерапия, например, правастатин 40 мг/сут или плацебо). Продолжительность таких исследований, как правило, не превышает двух лет. В регрессионных исследованиях изучается возможность стабилизации (и/или регрессии) по определенным инструментальным показателям (средний процент стеноза артерии, объем атеромы, объем некротического ядра АСБ и т.д.). Результаты ранних регрессионных исследований послужили обоснованием для проведения клинических исследований с твердыми конечными точками.

В 1985 г. были опубликованы результаты первого регрессионного исследования LIT (Leiden Intervention Trial), в котором изучалась связь между гиполипидемической диетой, уровнем липидов в крови и прогрессированием атеросклеротического поражения коронарного русла. В исследование были включены 39 пациентов со стабильной стенокардией со стенозированием просвета артерии не менее 50% по данным КАГ. Основные результаты этой работы показали, что при снижении уровня ХС ЛПНП всего на 10% у 46% пациентов при повторной КАГ прогрессирования коронарного атеросклероза и появления новых атеросклеротических поражений не выявлено [16]. Ограничением данного исследования и последующих аналогичных работ (CLAS I, 1987; CLAS II, 1990; D.Ornish и соавт., 1990; Heidelberg study, 1993) было использование полуколичественного анализа ангиограмм.

В исследовании FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study) впервые была применена оценка результатов лечения статинами и колестиполом с использованием повторной количественной ангиографии [17]. По результатам работы за 2 года интенсивной комбинированной терапии колестиполом 30 мг/сут и ловастатином 40 мг/сут было отмечено снижение уровня ХС ЛПНП на 46%, что сопровождалось регрессией коронарного атеросклероза у 32% пациентов. В настоящее время комбинированная терапия секвестрантами жирных кислот в сочетании со статинами практически не применяется, более того, в американских рекомендациях (2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults.) она не рекомендована [18]. Следует отметить, что ионообменные смолы (холестирамин, колестипол, колесевелам) в РФ на данный момент не зарегистрированы.

Влиянию терапии статинами на течение атеросклероза в сонных артериях посвящено значительное количество исследований.

В крупном исследовании ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study, 1994) оценивали эффективность терапии ловастатином (10–40 мг/сут) в сравнении с варфарином и плацебо на фоне приема ацетилсалициловой кислоты в течение 3 лет. В исследование были включены 919 больных с начальным бессимптомным атеросклерозом в СА по данным ультразвукового исследования (УЗИ). В группе терапии ловастатином отмечалась регрессия атером через 12 мес по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), при этом встречаемость больших сердечно-сосудистых событий и общая смертность были значимо меньше в группе терапии ловастатином (5 случаев); $p = 0,04$, чем в группе плацебо (14 случаев) [19].

В другом регрессионном исследовании CAIUS (The Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study) сравнивалась эффективность терапии правастати-

*Lipid-Rich Necrotic Core.

ном (40 мг в день; $n=151$) и плацебо ($n=154$) с определением ТИМ исходно и через каждые полгода до 3 лет включительно. В группе приема правастатина уровень ХС ЛПНП снизился на 0,22 ммоль/л после 3 мес, на 0,01 ммоль/л – в группе приема плацебо. Через 3 года уровень ХС ЛПНП практически не изменился (-0,23 и 0,01 ммоль/л соответственно). Прогрессирование среднего значения максимальной ТИМ в 12 сегментах (дистальный отдел общей СА – ОСА, область бифуркации и проксимальный сегмент внутренней СА, передняя и задняя стенка в каждой точке с двух сторон) было $0,009 \pm 0,0027$ и $0,0043 \pm 0,0028$ мм, соответственно, в год ($p < 0,0007$) в группах приема правастатина и плацебо [20]. За время исследования (36 мес) было зарегистрировано 5 серьезных сердечно-сосудистых событий (одно со смертельным исходом от ИМ) и 7 случаев исключения по причине онкологии. Таким образом, по данным исследования CAIUS, лечение правастатином 40 мг/сут приводит к замедлению прогрессирования ТИМ в каротидных артериях у лиц с бессимптомным атеросклерозом и умеренно повышенным уровнем ХС за 36 мес.

В двухлетнем многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании REGRESS сравнивалась эффективность терапии правастатином в дозе 40 мг/сут и с плацебо по данным УЗИ СА в В-режиме с измерением ТИМ у 885 мужчин с ИБС. По результатам исследования в группе терапии правастатином 40 мг/сут выявлена регрессия ТИМ (-0,05; $p < 0,0001$) по сравнению с группой приема плацебо за 24 мес терапии [21].

В рандомизированном исследовании LIPID (The LIPID study group, 1998) показано, что у 522 лиц с гиперхолестеринемией и ИБС, перенесших нестабильную стенокардию или ИМ, снижение уровня ХС ЛПНП на 25–30% уменьшает риск смерти и сосудистых осложнений. На фоне лечения правастатином снизились уровни общего ХС (ОХС) на 19%, ХС ЛПНП – на 27%, аполипопротеина В (АпоВ) – на 19% и триглицеридов (ТГ) – на 13%, и повысились уровни аполипопротеина А-1 (АпоА-1) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 4% по сравнению с группой приема плацебо. По данным УЗИ на фоне терапии правастатином ТИМ ОСА уменьшилась на 0,014 мм, в группе приема плацебо выявлено увеличение ТИМ на 0,048 мм ($p=0,0001$) за 4 года. Таким образом, результаты этого исследования могут свидетельствовать о том, что снижение уровня ХС ЛПНП в крови приводит к замедлению прогрессирования атеросклероза в каротидных артериях у лиц с исходным уровнем ОХС ≥ 6 ммоль/л за 4 года. Необходимо отметить, что в группе терапии правастатином риск смерти от ИБС снизился на 24% ($p < 0,001$), риск негеморрагического инсульта – на 23% ($p=0,016$) [22]. Однако, как указывалось, число больных в регрессионных исследованиях было недостаточно для решения вопроса о снижении сердечно-сосудистой смертности.

В другом исследовании ARBITER (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol), где сравнивалось влияние интенсивной терапии аторвастатином (80 мг/сут; $n=79$) и правастатином (40 мг/сут; $n=82$) в течение 1 года, у пациентов с атеросклеротическими поражениями сосудов применение аторвастатина в высокой дозе привело к достоверному снижению показателя ТИМ СА через 12 мес, в то время как в группе терапии правастатином эта величина осталась без изменений [23].

На наш взгляд, более важная информация о возможности стабилизации/регрессии представлена в исследованиях на популяции более тяжелых больных, а именно лиц с семейной гиперхолестеринемией. Так, в исследование N.De Sauvage (2003 г.) были включены 153 пациента с семейной гиперхолестеринемией. По результатам исследования после интенсивного лечения симвастатином (80 мг/сут) ТИМ достоверно уменьшилась в среднем на 0,081 мм ($p < 0,001$) за 24 мес [24].

В другое проспективное рандомизированное двойное слепое исследование ASAP (Effect of Aggressive versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression) было включено большее число пациентов ($n=325$) с семейной гиперхолестеринемией. Одна группа больных получала терапию аторвастатином 80 мг/сут ($n=160$), другая – симвастатином 40 мг/сут ($n=165$) в течение 24 мес. Как и в предыдущих работах, в качестве первичной конечной точки исследования было использовано измерение ТИМ. Результаты исследования ASAP показали, что терапия симвастатином в дозе 40 мг/сут на протяжении 24 мес недостаточна для регрессии начального атеросклероза в СА. В то время как интенсивная терапия аторвастатином привела к достоверному снижению средней величины ТИМ на 0,03 мм ($p=0,0017$) по сравнению с симвастатином (+0,036 мм; $p=0,0003$) [25].

Таким образом, даже у лиц с тяжелой семейной гиперхолестеринемией на фоне терапии высокими дозами статинов или комбинированной терапии (статин и другой гиполипидемический препарат) возможно добиться стабилизации/регрессии атеросклероза за относительно короткий срок (24 мес).

Как указывалось ранее, небольшое число пациентов в ранних регрессионных исследованиях (ARBITER) и недостаточно интенсивная терапия статинами в некоторых исследованиях (ACAPS, CAIUS) не позволили продемонстрировать отчетливого снижения сердечно-сосудистой смертности. Вместе с тем метаанализы этих работ позволили обосновать необходимость проведения рандомизированных исследований с твердыми конечными точками (4S – Scandinavian Simvastatin Survival Study, LIPID, CARE, JUPITER – Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin).

Современные регрессионные исследования с использованием МРТ и дуплексного сканирования СА (2007–2013 гг.)

С середины 1990-х гг. в серии крупных клинических исследований со статинами (4S) была показана возможность улучшения прогноза у пациентов с разным исходным уровнем ХС, у мужчин и женщин с различными сопутствующими заболеваниями и т.д. Особый интерес из современных регрессионных исследований влияния статинов на каротидный атеросклероз вызывает исследование МЕТЕОР с использованием розувастатина 40 мг/сут [26]. В это исследование были включены 984 пациента с низким сердечно-сосудистым риском и умеренно повышенным уровнем ХС (ХС ЛПНП не более 4 ммоль/л). Согласно критериям включения эти больные до рандомизации должны были иметь небольшие изменения в СА (толщина комплекса ТИМ не более 3,5 мм). Пациентов рандомизировали в группу терапии розувастатином (40 мг/сут) и группу приема плацебо с периодом наблюдения 2 года. Эффективность терапии розувастатином определялась изменениями максимума ТИМ (из 12 исследуемых участков: в ОСА, каротидном си-

нуса, внутренней СА с обеих сторон), а также средней ТИМ для ОСА. Средний уровень ХС ЛПНП исходно был 4,0 ммоль/л (достаточно высокий уровень). В ходе исследования в группе розувастатина ($n=702$) в сравнении с плацебо ($n=282$) было достигнуто снижение ХС ЛПНП на 49%, уровень ТГ уменьшился на 16%, а уровень ХС ЛПВП повысился на 8% (для всех показателей $p<0,001$). Интенсивная терапия розувастатином позволила замедлить прогрессирование максимальной ТИМ по данным повторного УЗИ через 24 мес терапии. В группе лиц, получавших розувастатин, было отмечено уменьшение ТИМ на 0,014 мм по сравнению с увеличением на 0,0131 мм в группе больных, принимавших плацебо ($p<0,001$). Тем не менее достоверных данных о регрессии атеросклероза по большинству сегментов СА (для первичной и вторичной точек) у пациентов, получавших розувастатин, получено не было. Стоит отметить, что в группе плацебо измерения ТИМ каротидных артерий свидетельствовали о значимом прогрессировании атеросклероза на всех участках СА (увеличение на 0,0131 мм; $p<0,001$). По результатам исследования МЕТЕОР можно судить, что интенсивная терапия розувастатином (40 мг/сут) в течение 2 лет может привести к достоверному замедлению атеросклероза в СА.

В последние годы возросла роль МРТ как нового неинвазивного метода диагностики и мониторинга течения атеросклероза в СА. Этот метод позволяет изучать морфологические характеристики стенки СА (исследования ORION – Outcome of Rosuvastatin treatment on Carotid Artery Atheroma: a Magnetic Resonance Imaging Observation, 2008; CHALLENGER и др.) [27, 28].

Этот метод (МРТ с высоким пространственным разрешением) по сравнению с традиционными методами измерения ТИМ имел определенные преимущества, а именно, позволил более точно оценить динамику изменения бляшек на фоне терапии статинами или другими препаратами (R.Corti и соавт., 2005; исследования ORION; CHALLENGER, N.Такава и соавт., 2005; T.Saam и соавт., 2007) [27–32].

R.Corti и соавт. [32, 33] изучили влияние терапии симвастатином на динамику атеросклеротических изменений в СА с использованием МРТ. Было исследовано влияние агрессивной терапии статинами (симвастатин в дозе 80 мг/сут; $n=22$) по сравнению со стандартной терапией (симвастатин в дозе 20 мг/сут; $n=29$) на течение каротидного атеросклероза у пациентов с гиперлипидемией и наличием АСБ в грудной аорте и СА (толщина стенки грудной аорты 4,0 мм и более и/или СА 2,0 мм и более) на основе анализа 57 бляшек в СА по данным МРТ [32]. Эффект терапии симвастатином оценивался по изменению следующих параметров: площадь просвета сосуда (ППС), толщина стенки сосуда (ТСС), общая площадь сосуда (ОПС), площадь стенки сосуда (ПСС = ОПС - ППС). ППС каротидных бляшек уменьшилась на 14 и 18% для дозы симвастатина 20 и 80 мг/сут соответственно. ТСС каротидных артерий уменьшилась на 10% (доза симвастатина 20 мг/сут) и 17% (доза симвастатина 80 мг/сут). В этой же работе было обнаружено, что у больных с более низким уровнем ХС ЛПНП уменьшение площади просвета СА происходит быстрее. У пациентов, достигших уровня ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л ППС каротидных артерий уменьшилась достоверно больше, чем у лиц с ХС ЛПНП более 2,6 ммоль/л, независимо от дозы приема симвастатина (16% против 12%; $p=0,36$). Полученные результаты

свидетельствуют о том, что регрессии начальных проявлений атеросклероза в СА возможно добиться терапией статинами, и это в основном связано с их гиполипидемическим действием.

В исследовании ORION изучены среднесрочные эффекты (24 мес) по снижению количества нестабильных бляшек в СА у 43 больных при лечении розувастатином в дозах 5 и 40 мг/сут. Было установлено, что терапия розувастатином в минимальной суточной дозе 5 мг/сут в течение 2 лет может привести к достоверному снижению уровня ХС ЛПНП на 40%. Основные результаты исследования продемонстрировали возможность достоверной регрессии некротического ядра атеромы на 35,5% ($p=0,006$) в группе интенсивной терапии розувастатином (40 мг/сут). При этом в группе больных, получавших розувастатин 5 мг/сут, объем АСБ также уменьшился (на 17%) [27].

Полученные данные исследования ORION с использованием МРТ высокого разрешения свидетельствуют о том, что терапия розувастатином от минимальной до максимальной суточной дозы может уменьшать объем и изменять состав атеромы через 24 мес терапии.

В другом исследовании CHALLENGER (2009 г.), где также использовался метод МРТ, добились похожих результатов. Пятьдесят пациентов с гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП ≥ 120 мг/дл) и ТИМ СА 1,8 мм и более (фактически небольшие бляшки) находились на терапии розувастатином в дозе 5 мг/сут в течение 24 мес. Первичной конечной точкой исследования CHALLENGER были процентное изменение объема бляшки в СА, а также изменение состава атеромы после 96 нед лечения. Результаты этого исследования показали, что терапия розувастатином в дозе 5 мг/сут способствовала достоверной регрессии некротического ядра (LRNC) на 1,3% за 24 мес ($p=0,0015$), однако изменений в объеме атеромы обнаружено не было [28].

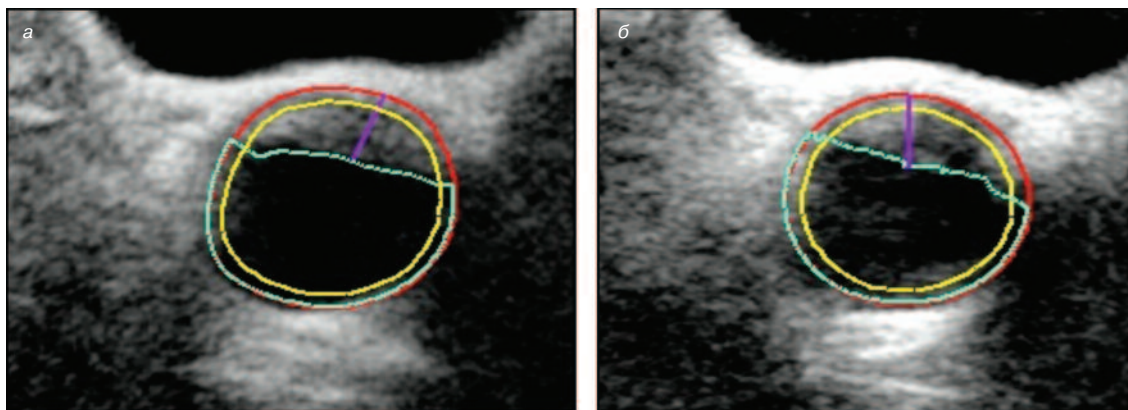
Таким образом, ряд исследований с использованием МРТ позволяет выходить на новые морфологические параметры, такие как LRNC, и оценивать их динамику.

Результаты метаанализа регрессионных исследований 2014 г.

С течением времени, когда накапливаются результаты регрессионных исследований схожего дизайна, появляется возможность оценить эти работы с помощью других статистических методов (метаанализ). В частности, в опубликованном в прошлом году метаанализе A.Noyes и соавт. (2014 г.) оценивалось необходимое минимальное время для регрессии АСБ у лиц с разной локализацией атеросклероза [32]. В метаанализ было включено 189 статей, из них в 50 работах было достаточно данных, чтобы судить о скорости регрессии, в 31 исследовании была показана регрессия атеромы. В целом в 11 работах продемонстрировали регрессию в СА, в 16 – в коронарных артериях и в 4 – в аорте. Из 50 исследований 22 работы проводились у лиц с атеросклерозом в каротидном бассейне, из них 10 исследований [19–26, 32, 33] продемонстрировали регрессию атеромы, 4 – показали значительную прогрессию [35–36] и 5 – отсутствие эффектов по сравнению с контрольной группой [27, 38–41].

В 10 регрессионных исследованиях [19–26, 34, 35] с участием 3500 пациентов с гиперхолестеринемией (средний возраст 57 лет), с преобладанием больных

Больной К. 57 лет. Диагноз. ИБС. Атеросклероз аорты, коронарных и брахиоцефальных артерий. Состояние после ТБКА со стентированием передней нисходящей артерии; гиперхолестеринемия; а – исходно, объем атеромы 56 мм³; б – через 3 мес, объем атеромы 46 мм³.



Примечание. Цвета: желтый – просвет интима–медиа; голубой – просвет сосуда; красный – адвентиция; фиолетовый – толщина атеромы.

мужского пола (63,3%), со средним уровнем липидов ХС ЛПНП 7,55 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,72 ммоль/л; продолжительность терапии статинами составила от 12 до 48 мес. В этих работах изучалась терапия статинами предыдущего поколения – правастатином [20–22, 23], в других исследованиях пациенты принимали аторвастатин [25, 26] и симвастатин [24, 25, 32, 33], и лишь в одном исследовании МЕТЕОР [27] больные получали розувастатин (см. выше). В большинстве этих исследований применялись статины в максимальных дозах: правастатин 40 мг/сут, аторвастатин 80 мг/сут, симвастатин 80 мг/сут, розувастатин 40 мг/сут, и было достигнуто снижение уровня ХС ЛПНП в среднем на 46,2%. В группах плацебо достоверного уменьшения среднего уровня ХС ЛПНП обнаружено не было [19–22, 26].

Показано, что в среднем для регрессии атеромы независимо от локализации атеросклероза необходимо 19,7 мес непрерывной терапии статинами. Это говорит о том, что больные очень высокого сердечно-сосудистого риска должны получать агрессивную терапию статинами не менее 2 лет. На наш взгляд, данные результаты метаанализа представляют большую ценность для повседневной клинической практики. Авторы работы считают, что после этого срока (19,7 мес) вполне возможно снизить дозу статинов или сделать перерыв в лечении, что не находит отражения в современных рекомендациях по терапии дислипидемии. Данные метаанализа регрессионных исследований важны, но недостаточны для прямого переноса в повседневную клиническую практику. Окончательное решение о пользе того или иного вида лечения должно приниматься с учетом улучшения прогноза и снижения сердечно-сосудистой и общей смертности.

Регрессионные исследования с короткими сроками статинотерапии

В международной научной литературе достаточно данных о возможности стабилизации/регрессии на фоне лечения статинами при среднесрочном и длительном приеме (в среднем 24 мес).

Есть отдельные предпосылки о возможности стабилизации/регрессии в более короткие сроки – менее 12 мес [42–44]. В работе С. Ainsworth и соавт. были продемонстрированы краткосрочные эффекты (3 мес) снижения объема бляшек в СА у 38 больных с бессимптомным каротидным атеросклерозом (стенотоз более 60%), средний возраст 69,42±7,87 года. Па-

циенты были рандомизированы на 2 группы: терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут (n=17) и плацебо (n=21). В группе пациентов, принимавших плацебо, зарегистрирована прогрессия атеросклероза по объему атеромы в каротидном бассейне +16,81 мм³, в то время как в группе принимавших статины отмечалась регрессия – 90,25 мм³ [42]. В других исследованиях К. Yamada и соавт. были получены аналогичные результаты по уменьшению объема бляшек в СА у 20 пациентов с бессимптомным каротидным атеросклерозом (стенотоз более 60%) на фоне терапии аторвастатином 20 мг/сут (6 мес) по сравнению с плацебо [43]. В группе терапии аторвастатином отмечалась значительная регрессия объема атером в СА с 58,4±25,6 до 47,8±23,5%. Еще одна работа Т. Nakamura продемонстрировала влияние терапии питавастатином 4 мг/сут на каротидный атеросклероз (n=33) по сравнению с плацебо (n=32) у лиц с острым коронарным синдромом. В группе терапии питавастатином отмечено уменьшение эхогенности с -18,7±3,3 до -12,7±2,3 дБ ($p<0,001$); в группе плацебо: с -19,0±3,5 до -16,9±3,2 дБ ($p<0,01$) за 1 мес [44]. Таким образом, в этой работе показана возможность стабилизации «мягких» атером в СА уже через 1 мес на фоне приема питавастатина (4 мг/сут).

Линейные измерения параметров АСБ (величина ТИМ, высота бляшки, процент стеноза в СА) позволяют выявить достоверные изменения в атероме только при длительном наблюдении, в то время как трехмерные параметры (объем АСБ, объем стенки) позволяют увидеть изменения в более короткие сроки при меньшем количестве наблюдений. Для того чтобы выявить достоверные изменения в АСБ за короткий промежуток времени, целесообразно назначать интенсивную терапию статинами (аторвастатин 80 мг/сут или розувастатин 40 мг/сут) у лиц с более выраженным каротидным атеросклерозом.

Таким образом, к моменту начала исследования «ФРЕГАТ» было достаточно данных о возможности стабилизации/регрессии атеросклероза в СА при длительности лечения от 12 до 24 мес. Вместе с тем в мировой научной литературе недостаточно данных о возможной регрессии каротидного атеросклероза в более короткие сроки (менее 12 мес). Это явилось обоснованием для проведения рандомизированного исследования «ФРЕГАТ» на базе лаборатории клинической липидологии ФГБУ РКНПК. В исследовании «ФРЕГАТ» проверяется следующая гипотеза: может ли

Предварительные данные исходной клинико-демографической характеристики пациентов по группам			
Показатель	Группа А n=40 Мертенил®, 40 мг/сут	Группа Б n=36 Стандартная терапия статинами	Достоверность
Возраст, лет	60,6±4,9	61,2±4,65	н/д
Индекс массы тела, кг/м ²	28,3±3,19	27,9±4,14	н/д
Мужской пол	35 (87,5%)	30 (83,3%)	н/д
Число пациентов, перенесших ИМ	32 (80%)	34 (94,4%)	н/д
Число пациентов, перенесших инсульт	1 (2,5%)	1 (2,7%)	н/д
Число пациентов, перенесших операцию по реваскуляризации сосудов (АКШ, ТБКА, стентирование и др.)	38 (95%)	34 (94,4%)	н/д
Число пациентов с АГ	38 (95%)	35 (97,2%)	н/д
Среднее систолическое АД, мм рт. ст.	130,5±13,6	130,2±14,1	н/д
Среднее диастолическое АД, мм рт. ст.	78,2±8,2	76,8±7,4	н/д
ОХС, ммоль/л	5,81±0,95	6,11±1,4	н/д
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,03±0,88	4,24±1,1	н/д
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,28	1,0±0,36	н/д
ТГ, ммоль/л	1,85±0,63	1,73±0,36	н/д
АпоА-1, мг/дл	137,5±21,8	142,6±18,3	н/д
АпоВ, мг/дл	108,1±23,1	101,9±24,1	н/д
АЛАТ, Ед/л	26,2±10,6	24,9±11,1	н/д
АСАТ, Ед/л	22,6±5,51	23,8±6,1	н/д
КК, Ед/л	134,2±100,2	142,0±104,1	н/д
Глюкоза, ммоль/л	6,35±0,79	6,28±0,82	н/д
Креатинин, мкмоль/л	72,5±8,93	74,5±7,06	н/д

Примечание. АЛАТ – аланинаминотрансфераза, АСАТ – аспартатаминотрансфераза, КК – креатинкиназа, н/д – недостоверно.

интенсивная терапия розувастатином привести к замедлению прогрессирования атеросклероза по данным современного метода трехмерного УЗИ СА. Недостаточное количество данных по краткосрочной регрессии, а также новый метод 3D-УЗИ позволили нам сформулировать основные задачи исследования «ФРЕГАТ» для проверки этой гипотезы.

Внедрение в клиническую практику новой технологии визуализации сосудов (3D-УЗИ) позволило осуществить контроль за изменением объема АСБ с целью оценки эффективности гипохлипидемической терапии [44, 45]. При этом было доказано, что определение объема атеромы является более информативным и точным методом по сравнению с простым измерением ТИМ и определением степени стеноза [47].

В 2012–2013 гг. в лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов отдела новых методов диагностики в ФГБУ РКНПК был внедрен и стандартизирован метод трехмерного УЗИ СА [48]. Эта методика в автоматическом режиме явилась основным инструментальным методом для проверки главной гипотезы исследования – возможной регрессии/стабилизации АСБ в СА за короткий период терапии статинами (12 нед).

К настоящему времени (начало марта 2014 г.) в исследование включены 76 пациентов в двух группах (основная и контрольная) очень высокого сердечно-сосудистого риска с дислипидемией. Набор больных в исследование «ФРЕГАТ» закончен в феврале 2014 г. Большинство пациентов – это мужчины (87,5%), перенесшие ИМ (80%), 2,5% больных перенесли ишемический инсульт. Большинство пациентов имели в анамнезе аортокоронарное шунтирование (АКШ), транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику – ТБКА (95%), у 95% выявлена контролируемая артериальная гипертензия – АГ (см. таблицу).

Исходные средние уровни ОХС составили 5,81±0,95 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,03±0,88 ммоль/л. У 40 пациентов из основной группы на фоне терапии Мертенилом 40 мг/сут (розувастатином компании «Гедеон Рихтер») уровень ХС ЛПНП снизился на 45% от исходных значений за 3 мес, что свидетельствует о высокой липидснижающей эффективности Мертенила.

Приведенные данные согласуются с результатами исследования «40×40», полученными в лаборатории клинической липидологии ФГБУ РКНПК в 2013 г. Тогда у пациентов очень высокого риска перевод с текущей терапии статинами на интенсивное лечение розувастатином 40 мг/сут (Мертенил®) способствовал дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 35%. В результате почти треть больных достигла целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л [49]. В исследовании «40×40» получены данные о высокой гипохлипидемической эффективности, переносимости и безопасности Мертенила в дозе 40 мг/сут у разных категорий пациентов. Препарат Мертенил® на сегодняшний день является самым изученным биоэквивалентным розувастатином в России. Опыт применения препарата Мертенил® в исследованиях, к которых участвовали более 6500 больных с дислипидемией и разными сопутствующими заболеваниями, позволил добиться значительного снижения ОХС, ХС ЛПНП и ТГ при минимуме побочных явлений [50–54].

В ходе исследования с помощью 3D-УЗИ у 58 пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска был измерен объем 89 атером, из них к моменту написания статьи доступны данные по конечным точкам у 38 больных (65 атером). Согласно исходным данным, средние значения суммарного объема АСБ у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого

риска составили 156,5 мм³. По предварительным данным, в группе терапии Мертенилом 40 мг/сут отмечалось снижение суммарного объема АСБ на 0,026% от исходного значения за 3 мес терапии. Окончательные данные исследования «ФРЕГАТ» ожидаются к концу 2015 г.

На рисунке представлено оригинальное изображение 3D-УЗИ конкретного участника исследования. Левая часть рисунка представляет вид артерии с наличием атеромы, объем которой равен 56 мм³ до терапии Мертенилом 40 мг/сут, а правая часть – эту же самую артерию с атеромой через 3 мес, объем атеромы уменьшился до 46 мм³ (на 0,17%), при неизменном проценте стеноза артерии (27%).

Заключение

Рандомизированные клинические исследования со статинами, проведенные за последние 20 лет, продемонстрировали высокую эффективность в снижении уровня липидов и улучшения прогноза (уменьшение общей и сердечно-сосудистой смертности). Наряду с исследованиями, где изучались «твердые» конечные точки, большую роль играют исследования с использованием инструментальных методов (дуплексное сканирование, МРТ и т.д.).

В этой статье обсуждались результаты ранних и «классических» регрессионных исследований со статинами, в которых была показана возможность замедления прогрессирования атеросклероза в СА. Метаанализ регрессионных исследований A.Noyses и соавт. 2014 г. показал возможность достижения регрессии атеросклероза за 19,7 мес терапии статинами.

В соответствии с международными и российскими рекомендациями пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска в большинстве случаев требуется агрессивная терапия статинами в высоких дозах. В последние годы был получен положительный опыт по изучению эффективности и безопасности Мертенила 40 мг/сут. Российский и международный опыт свидетельствует о хорошей переносимости, безопасности и эффективности лечения розувастатином, включая высокие дозы. В лаборатории клинической липидологии ФГБУ РКНПК проводится первое рандомизированное исследование «ФРЕГАТ», в котором будет проверена гипотеза о возможности регрессии атеросклероза в СА на фоне терапии розувастатином 40 мг/сут за 12 нед. Результаты этого исследования представляют большой научный и практический интерес. Накопление и распространение такого опыта среди российских врачей может способствовать улучшению качества лечения статинами в нашей стране и служить надежным инструментом в снижении сердечно-сосудистой смертности в РФ.

Литература/References

1. Шальнова СА, Деев АД. Тенденции смертности в России в начале XXI в. (по данным официальной статистики). *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2011; 10 (6): 5–10. / *Sbal'nova SA, Deev AD. Tendentsii smertnosti v Rossii v nachale XXI v. (po dannym ofitsial'noi statistiki). Kardiiovask. terapiia i profilaktika*. 2011; 10 (6): 5–10. [in Russian]
2. *Демографический ежегодник России. 2010.* / *Demograficheskii ezhegodnik Rossii. 2010.* [in Russian]
3. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis 2011*; p. 217.SS1–S44
4. *Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации (V пересмотр). Атеросклероз и дислипидемии*. 2012; 4 (9). / *Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza: Rossiiskie rekomendatsii (V peresmotr). Ateroskleroz i dislipidemii*. 2012; 4 (9). [in Russian]

pidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza: Rossiiskie rekomendatsii (V peresmotr). Ateroskleroz i dislipidemii. 2012; 4 (9). [in Russian]

5. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения липидного спектра у пациентов с дислипидемиями, получающих статины в реальной клинической практике в РФ (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2012; 4: 1–10. / *Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutunov G.P. i dr. Sokhraniaviesia narusheniia lipidnogo spektra u patsientov s dislipidemiiami, poluchaiushchikh statiny v real'noi klinicheskoi praktike v RF (rossiiskaia chast' issledovaniia DYSIS). Kardiiovask. terapiia i profilaktika*. 2012; 4: 1–10. [in Russian]
6. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. *Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis*. *Stroke* 2004; 35: 2902–9.
7. *Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемии. Пациент. фармакотерапия в кардиологии*. 2012 (Прил. 1). / *Rekomendatsii Evropeiskogo obschestva kardiologov i Evropeiskogo obschestva ateroskleroza po lecheniiu dislipidemii. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2012 (Pril. 1). [in Russian]
8. *Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. 5-й пересмотр*. М., 2012. / *Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii. 5-i peresmotr*. М., 2012. [in Russian]
9. *Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной гипертензией (Российский согласительный документ). Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов*. М., 2012. / *Natsional'nye rekomendatsii po vedeniiu patsientov s sosudistoi arterial'noi gipertenziei (Rossiiskii soglasitel'nyi dokument). Rossiiskoe obschestvo angiologov i sosudistykh khirurgov, Assotsiatsiia serdechno-sosudistykh khirurgov*. М., 2012. [in Russian]
10. Koenig W. *Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation*. *Eur Heart J* 1999; 1 (Suppl. 1): 19–26.
11. Ross R. *Atherosclerosis an inflammatory disease*. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
12. Nordestgaard BG, Grønboldt ML, Sillensen H et al. *Echolucent rupture-prone plaques*. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14 (5): 505–12.
13. Puato M, Zambon A, Faggin E et al. *Statin treatment and carotid plaque composition. Review of clinical studies*. *Curr Vasc Pharmacol* 2012.
14. Hodis HN, Mack WJ, La Bree L et al. *Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized, controlled clinical trial*. *Ann Intern Med* 1996; 24: 548–56.
15. Kroon AA, Asten van WJ, Stalenboef AFH. *Effects of apberesis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolaemic patients with coronary artery disease*. *Ann Intern Med* 1996; 125: 945–54.
16. Amtenius 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.
17. 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.
18. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. *2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl. 2): S1–45.
19. Furberg CD, Adams Jr HP, Applegate WB et al. *For the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) research group*.

- Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90: 1679e87.
20. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study (CAIUS). *Am J Med* 1996; 101: 627e34.
 21. De Groot E, Zwinderman AH, van der Steen AF et al. Variance components analysis of carotid and femoral intima-media thickness measurements. REGRESS Study Group. Interuniversity Cardiology Institute of The Netherlands, Utrecht, The Netherlands. Regression growth evaluation statin study. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24: 825e32.
 22. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G et al. Effects of lowering average of below average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation* 1998; 97: 1784e90.
 23. Taylor AJ, Kent SM, Flaberty PJ et al. ARBITER: arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima-medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055e60.
 24. De Sauvage N, De Groot E, Zwinderman AH et al. Regression of carotid and femoral artery intima-media thickness in familial hypercholesterolemia: treatment with simvastatin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1837e41.
 25. Smilde TJ, van WS, Wollersheim H et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577e81.
 26. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344e53.
 27. 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 (584): e1-8.
 28. Miyauchi K, Takaya N, Hirose T et al. Rationale and design of the carotid plaque in human for all evaluations with aggressive rosuvastatin therapy (CHALLENGER trial): evaluation by magnetic resonance imaging. *Circ J* 2009; 73 (1): 111-5.
 29. Saam T, Kerwin WS, Chu B et al. Sample size calculation for clinical trials using magnetic resonance imaging for the quantitative assessment of carotid atherosclerosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 7: 799-808.
 30. Takaya N, Yuan C, Chu B et al. Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: a high resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2005; 111: 2768-75.
 31. Saam T, Yuan C, Chu B et al. Predictors of carotid atherosclerotic plaque progression as measured by noninvasive magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis* 2007; 194: e34-42.
 32. Corti R, Fayad ZA, Fuster V et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001; 104: 249e52.
 33. Corti R, Fuster V, Fayad ZA et al. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 106e12.
 34. Adam M, Noyes, Paul D, Thompson. A systematic review of the time course of atherosclerotic plaque Regression. *Atherosclerosis* 2014; 234 (1): 75-84.
 35. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758e64.
 36. Takahashi T, Ishii N, Itai K et al. HMG-CoA reductase inhibitors suppress the development and progression of carotid artery intimal medial thickening in hypercholesterolemic type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 149e53.
 37. Yu CM, Zhang Q, Lam L et al. Comparison of intensive and low-dose atorvastatin therapy in the reduction of carotid intimal-medial thickness in patients with coronary heart disease. *Heart* 2007; 93: 933e9.
 38. Crouse JR, Byington RP, Bond MG. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455e9.
 39. Beisbuizen ED, van de Ree MA, Jukema JW et al. Two-year statin therapy does not alter the progression of intima-media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004; 12: 2887e92.
 40. Bots ML, Visseren FL, Evans GW et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 153e60.
 41. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356: 1620e30.
 42. Ainsworth CD, Blake CC, Tamayo A et al. 3D Ultrasound Measurement of Change in Carotid Plaque Volume: A Tool for Rapid Evaluation of New Therapies. *Stroke* 2005; 36: 1904-9.
 43. Kiyofumi Y, Shinichi Y, Masanori K et al. Effects of Atorvastatin on Carotid Atherosclerotic Plaques: A Randomized Trial for Quantitative Tissue Characterization of Carotid Atherosclerotic Plaques with Integrated Backscatter Ultrasound. *Cerebrovasc Dis* 2009; 28: 417-24.
 44. Nakamura T, Obata JE, Kitata Y, Takano H et al. Rapid stabilization of vulnerable carotid plaque within 1 month of pitavastatin treatment in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51 (4): 365-71.
 45. Schminke U, Motsch L, Griewing B et al. Three-dimensional power-mode ultrasound for quantification of the progression of carotid artery atherosclerosis. *J Neurol* 2000; 247: 106-11.
 46. Steinke W, Hennerici M. Three-dimensional ultrasound imaging of carotid artery plaques. *J Card Tech* 1989; 8: 15-22.
 47. Schminke UL, Motsch L, Hilker L, Kessler C. Three-dimensional ultrasound observation of carotid artery plaque ulceration. *Stroke* 2000; 31: 1651-5.
 48. Кошурникова МВ, Балахонова ТВ, Карпов ЮА. Возможности ультразвуковой трехмерной визуализации при изучении размеров и структуры атеросклеротической бляшки. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013; 4: 31-9. / Koshurnikova MV, Balakhonova TV, Karpov YuA. Vozmozhnosti ultrazvukovoi trekhmernoi vizualizatsii pri izuchenii razmerov i struktury ateroskleroticheskoi blyashki. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2013; 4: 31-9. [in Russian]
 49. Зубарева МЮ, Рожкова ТА, Амелишккина ВА и др. Эффективность, безопасность и переносимость терапии розувастатином 40 мг/сут у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска с первичной гиперхолестеринемией (результаты 24-недельного исследования «40x40»). *Фарматека*. 2013; 7: 63-8. / Zubareva M.Yu., Rozhkova TA, Amelishkikina VA. i dr. Effektivnost', bezopasnost' i perenosimost' terapii rozuvastatinom 40 mg/sut u bol'nykh ochen' vysokogo serdechno-sosudistogo riska s pervichnoi giperkholesterinemiei (rezultaty 24-nedel'nogo issledovaniia «40x40»). *Farmateka*. 2013; 7: 63-8. [in Russian]
 50. Kekes E, Csaszar A. Testing the anti-lipid properties of rosuvastatin – a non-interventional, observational clinical study (TIGER). *Cardiol Hungarica* 2012; 42 (2): 61-7.
 51. Гиляревский С.Р., Орлов ВА, Кузьмина И.М. и др. Гиполипидемические эффекты применения интенсивных режимов приема статинов при лечении больных с острым коронарным синдромом: подходы к выбору препарата и его дозы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012; 4: 36-41. / Giliarevskii S.R., Orlov VA, Kuz'mina I.M. i dr. Gipolipid-

micheskie efekty primeneniia intensivnykh rezhimov priema statinov pri lechenii bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom: podkbody k vyboru preparata i ego dozy. Kardiologiya i serdechno-sosudistaia khirurgiya. 2012; 4: 36–41. [in Russian]

52. Дранкина ОМ, Палаткина ЛО, Зятенкова ЕВ. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов. *Врач. 2012; 9: 5–8.* / *Drapkina OM, Palatkina LO, Ziatenkova EV. Pleiotropic effects of statins. Vliianie na zhestkost' сосудов. Vrach. 2012; 9: 5–8. [in Russian]*
53. Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Шахрай Н.Б. и др. Влияние розувастатина на липидный обмен, микроциркуляцию и показатели центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом. *Consilium Medicum. 2011; 13 (5):*

3–10. / *Zadionchenko VS, Shekhan GG, Shakhrai NB, et al. Vliianie rozuvastatina na lipidnyi obmen, mikrotsirkulatsiu i pokazateli tsentral'noi gemodinamiki u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom. Consilium Medicum. 2011; 13 (5): 3–10. [in Russian]*

54. Каминный АИ, Шувалова ЮА, Шишова ТА, Каминная ВИ, Тутунов В.С., Соболева ДИ, Кухарчук В.В. Эффективность и безопасность терапии розувастатином. Результаты 8-недельного исследования «От 5 до 40». *Фарматека 2014; 13: 40.* / *Kaminnyy AI, Shivalova YA, Shisova TA, Kaminnaya VI, Tutunov VS, Soboleva DI, Kubarchuk VV. Efficacy and safety of rosuvasatin «From 5 to 40». The results of the 8-week study. Farmateka 2014; 13: 40. [in Russian]*

Сведения об авторах

Лугинова Зоя Григорьевна – аспирантка лаб. клинической липидологии отд. проблем атеросклероза ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: luginovazoya@gmail.com

Кошурникова Марина Викторовна – канд. мед. наук, лаборант-исследователь лаб. ультразвуковых методов исследования сосудов отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Соловьева Елена Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клинической липидологии отд. проблем атеросклероза ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Балахонова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. ультразвуковых методов исследования сосудов отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Сусеков Андрей Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., рук. лаб. клинической липидологии отд. проблем атеросклероза ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

— * —