

S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi et al.

Влияние интенсивной терапии статином на обратное развитие коронарного атеросклероза

Атеросклероз является хроническим прогрессирующим заболеванием, в основе которого лежит образование в стенке артерий атеросклеротических бляшек.

За последние 20 лет в клиническую практику были внедрены разнообразные гиполипидемические средства, однако наибольший интерес вызывают ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А редуктазы (статины). Хотя режим назначения этих препаратов служит объектом самого пристального изучения, вопрос об оптимальном уровне холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) остается нерешенным. В исследованиях TNT и IDEAL, дизайн которых предусматривал активный контроль, было показано, что по сравнению с лечением умеренными дозами статинов терапия последними в высоких дозах приводит к более отчетливому снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Соответственно, при проведении вторичной профилактики у некоторых пациентов, относящихся к группе очень высокого риска, целевым уровнем ХС ЛПНП рекомендовано считать <1,8 ммоль/л. Одновременно с испытаниями, ориентированными на клинические исходы, проводятся также исследования, в которых прогрессирование атеросклероза на фоне гиполипидемической терапии оценивают посредством визуализирующих методов. Если раньше с этой целью использовали количественную коронароангиографию либо ультразвуковое сканирование сонных артерий, то в последние годы стали применять внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ).

По данным предыдущих исследований, основанных на ВСУЗИ, у принимающих статины больных прогрессирование атеросклероза замедляется либо приостанавливается; в то же время убедительных доказательств обратного развития атеросклероза в этих работах получено не было. Так, не удалось выявить снижения процентного объема атеромы (ПОА) – ультразвукового показателя, наиболее точно отражающего степень прогрессирования либо регресса атеросклеротических изменений в сосудах.

Цель исследования: оценить с помощью ВСУЗИ способность высоких доз статина вызывать обратное развитие атеросклероза коронарных артерий.

Материал и методы

Проспективное открытое слепое клиническое испытание ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) проводилось в 53 медицинских центрах (первичного и третичного уровней) Австралии, США, Канады и стран Европы. Выраженность коронарного атеросклероза оценивали посредством ВСУЗИ в исходном состоянии (n=507), а также спустя 24 мес от начала терапии (n=349) розувастатином в высокой дозе (40 мг/сут). Сопоставление каждой пары ВСУЗИ-изображений осуществляли слепым методом. Для первичной оценки эффективности лечения использовали 2 показателя – динамику ПОА и изменение абсолютного объема атеромы (АОА), расположенной на 10-мм сосудистом сегменте, в котором, по данным исходного обследования, выраженность атеросклеротического поражения была максимальной. Вторичным критерием эффективности служила динамика нормализованного показателя общего объема атеромы во всей артерии.

Результаты

Концентрация ХС ЛПНП, равная в исходном состоянии $130,4 \pm 34,3$ мг/дл, благодаря терапии снизилась на 53,2% ($p < 0,001$) и составила $60,8 \pm 20,0$ мг/дл. Исходный уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $43,1 \pm 11,1$ мг/дл на фоне лечения повысился до $49,0 \pm 12,6$ мг/дл, т.е. на 14,7% ($p < 0,001$). ПОА в среднем уменьшился на $0,98 \pm 3,15\%$, а медиана этого показателя составила $-0,79\%$ (97,5% доверительный интервал (ДИ) от $-1,21$ до $-0,53$; $p < 0,001$ в сравнении с исходными данными). Абсолютный объем атеромы на 10-миллиметровом сосудистом сегменте снизился на $6,1 \pm 10,1$ мм², причем медиана данного показателя оказалась равной $-5,6$ мм² (97,5% ДИ от $-6,8$ до $-4,0$; $p < 0,001$ в сравнении с исходными данными). Медиана общего объема атеромы уменьшилась на 6,8%, при этом в абсолютном выражении редукция составила $14,7 \pm 25,7$ мм³ с медианой $-12,5$ мм³ (95% ДИ от $-15,1$ до $-10,5$; $p < 0,001$ в сравнении с исходными данными). Побочные эффекты терапии розувастатином наблюдались редко, их частота не отличалась от таковой в других клинических испытаниях.

Обсуждение

Клинические испытания, проводившиеся на протяжении последних 20 лет, показали, что гиполипидемические препараты уменьшают как заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС), так и смертность вследствие данной патологии. Эти эффекты обусловлены, главным образом, снижением темпа прогрессирования коронарного атеросклероза. Основной целью лечения ИБС является регресс фиброатеромы, которого на практике, к сожалению, трудно достичь; тем не менее

в большинстве клинических испытаний было показано, что активная гиполипидемическая терапия (преимущественно с использованием статинов) действительно снижает темп нарастания атеросклеротических изменений (S. Nissen et al., 2004; J. Tardif et al., 2004; S. Nissen et al., 2005).

Исследование ASTEROID планировалось для того, чтобы продемонстрировать возможность достижения обратного развития атеросклероза на фоне терапии статинами. В соответствии с этим были выбраны такие критерии эффективности, которые не позволяли рассматривать в качестве первичной конечной точки ни замедление прогрессирования атеросклероза, ни даже отсутствие отрицательной динамики. Единственным благоприятным исходом терапии считали обратное развитие процесса, которое констатировали при статистически достоверном (ДИ не включает 0) уменьшении размеров бляшки, визуализируемой с помощью ВСУЗИ. Следует особо подчеркнуть, что, несмотря на высокое методологическое качество настоящего испытания, удалось установить регресс всех 3 ВСУЗИ-параметров, причем выявленная динамика характеризовалась высоким уровнем статистической значимости. На рисунке показаны ВСУЗИ-сканогаммы поперечного сечения сосуда до начала лечения и спустя 24 мес приема розувастатина, благодаря которому площадь фиброатеромы уменьшилась с 10,16 до 5,81 мм².

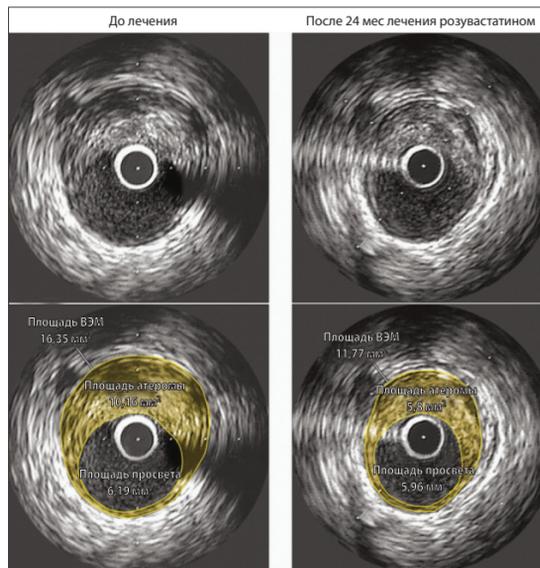


Рис. Вверху слева – срезовое изображение сосуда, полученное с помощью ВСУЗИ до лечения, вверху справа – то же после лечения. Внизу – те же изображения с измеренной площадью. Площадь атеромы уменьшилась с 10,16 до 5,81 мм². ВЭМ – внешняя эластическая мембрана

Другая важная особенность клинического испытания ASTEROID заключалась в тех уровнях ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, которые были достигнуты благодаря розувастатину. Так, снижение ХС ЛПНП до 1,6 ммоль/л и увеличение ХС ЛПВП на 14,7% не были достигнуты ни в одном из проводившихся до сих пор испытаний, посвященных статинам.

Интересно, что в предыдущих крупномасштабных исследованиях, основанных на применении ВСУЗИ, не удавалось продемонстрировать обратного развития атеросклероза на фоне приема статинов. Их способность вызывать регресс фиброатеромы была показана лишь в 2 небольших одноцентровых клинических испытаниях (L. Jensen et al., 2004; S. Okazaki et al., 2004). Открытое исследование L. Jensen и соавт. (2004), включавшее 40 пациентов, обнаружило уменьшение объема бляшки спустя 12 мес терапии симвастатином. Однако авторы изучали небольшой участок артерии, средняя длина которого составила лишь 5,9 мм. По данным S. Okazaki и соавт. (2004), обследовавших пациентов с острым коронарным синдромом (n=24), 6-месячная терапия аторвастатином вызывает регресс атеросклеротических изменений на участке артерии длиной в среднем 8,9 мм. Указанным исследованием присущ ряд методологических ограничений, затрудняющих трактовку полученных результатов и препятствующих их обобщению. В частности, в данных работах изучали лишь небольшие сегменты коронарных артерий, которые, возможно, не отражали истинных морфологических изменений во всем сосуде. Кроме того, в этих исследованиях объем выборки был слишком мал, причем среди больных оказались лица, которым выполняли коронарные вмешательства, способные изменять истинные размеры фиброатеромы. Наконец, ни в одной из работ не изучался наиболее точный ВСУЗИ-показатель величины атеросклеротической бляшки – ПОА.

Для настоящего исследования было выбрано 2 первичных критерия эффективности. Это позволило получить независимые доказательства того, что розувастатин вызывает обратное развитие атеросклероза. Изучение динамики процесса

в пределах 10-мм сосудистого сегмента, наиболее пораженного атеросклерозом, аналогично подходу, который использовали L. Jensen и соавт. (2004) на менее протяженных участках артерии. Нужно, однако, учитывать, что для оценки регресса атеросклеротических изменений эта конечная точка является значительно менее жесткой, чем ПОА – критерий, отражающий действие препарата по всему длиннику артерии и, таким образом, являющийся эталонным, наиболее доказательным свидетельством обратного развития бляшки. До сих пор ПОА в качестве конечной точки использовали только в одном небольшом исследовании (S. Nissen et al., 2003), включавшем больных, которым внутривенно вводили ХС ЛПВП-миметик (аполипопротеин А-1 – миланский фосфолипид).

Дизайн клинического испытания, посвященного ВСУЗИ-оценке прогрессирования либо регресса атеросклероза, всегда будет порождать множество вопросов, требующих специального рассмотрения. Так, в современных руководствах и практических рекомендациях у больных, нуждающихся во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, предусмотрено проведение интенсивной терапии. Следовательно, рандомизация пациентов с манифестной ИБС в группу плацебо либо низкодозовой терапии статинами является этически неприемлемой (S. Grundy et al., 2004). В свою очередь, отсутствие контрольной группы обуславливает необходимость внесения таких изменений в дизайн работы, которые позволяют избежать систематических ошибок, связанных с интерпретацией ВСУЗИ-данных. В настоящем исследовании каждую пару изображений (исходное и заключительное) оцифровывали, вследствие чего удалялись персональные данные о лицах, выполнявших ВСУЗИ. Далее в каждой паре рандомизированно меняли порядковый номер изображения, используя специальное кодирование, разработанное приглашенными (внешними) специалистами по статистическому анализу. Такая процедура была разработана, чтобы скрыть от исследователей, оценивавших ВСУЗИ-изображения, информацию о том, какое из них является исходным, а какое заключительным. Это защищало от систематической ошибки, связанной с интерпретацией 2 парных изображений.

Особого внимания заслуживает степень регресса атеросклеротических бляшек. Исследование показало, что розувастатин вызывает обратное развитие атеросклероза практически во всех подгруппах обследованных: у мужчин и женщин, у пожилых пациентов и лиц более молодого возраста, причем эффект препарата не зависит от исходного уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПВП.

Несмотря на общеизвестные ограничения, которые присущи сравнительному анализу данных, полученных в различных клинических испытаниях, предпринято множество попыток сопоставить результаты настоящей работы с результатами других исследований, основанных на применении ВСУЗИ как метода оценки прогрессирования либо обратного развития атеросклероза (A-Plus, CAMELOT, REVERSAL-atorvastatin, REVERSAL-rosuvastatin). Как показал линейный регрессионный анализ, отмечается тесная корреляция между концентрацией ХС ЛПНП, достигнутой на фоне гиполипидемической терапии в вышеуказанных исследованиях, и ПОА, который служит наиболее жесткой конечной точкой, получаемой с помощью ВСУЗИ ($r^2=0,97$, $p < 0,001$). Следовательно, не существует таких значений ХС ЛПНП, достижение которых благодаря приему статинов не сопровождалось бы дополнительной пользой. Иными словами, если считать, что регресс атеросклеротических изменений является благоприятным исходом, то его выраженность будет тем отчетливее, чем больше удастся снизить уровень ХС ЛПНП. Кроме того, по данным исследования ASTEROID, статины, которые изначально были разработаны для снижения ХС ЛПНП, одновременно увеличивают ХС ЛПВП, а это, в свою очередь, усиливает регресс атеросклеротических поражений.

Не вызывает сомнений, что настоящее исследование внесло важный вклад в понимание механизмов развития и принципов оптимальной терапии ИБС. Так, согласно традиционной точке зрения, атеросклероз представляет собой необратимо прогрессирующее заболевание, даже самое активное лечение которого имеет небольшую эффективность. Результаты данной работы вселяют больший оптимизм, поскольку показывают, что агрессивная гиполипидемическая терапия вызывает обратное развитие атеросклеротического процесса.

Выводы

Розувастатин в дозе 40 мг/сут снижает ХС ЛПНП ниже рекомендуемого уровня, а также существенно повышает ХС ЛПВП, что приводит к обратному развитию атеросклеротического поражения коронарных артерий. Вклад этого эффекта в клинические исходы ИБС будет выяснен в последующих работах.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA. 2006; 295(13): 1556-1565.

Перевел с англ. Глеб Данин