

Выраженное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности в сочетании с повышением холестерина липопротеинов высокой плотности может сопровождаться признаками уменьшения атеромы в коронарной артерии. Результаты испытания ASTEROID.*

Pronounced Lowering of Low Density Cholesterol Combined With Elevation of High Density Cholesterol Was Associated With Reduction of Coronary Atheroma. Results of ASTEROID Trial.

«Для определения влияния наблюдавшихся изменений на клинические исходы требуются дальнейшие исследования»
(Further studies are needed to determine the effect of the observed changes on clinical outcome).

S.E.Nissen и соавт. [1]

На очередной сессии Американской Коллегии Кардиологов доложены результаты испытания ASTEROID. Одновременно они были опубликованы в Журнале Американской Ассоциации Сердца [1]. Это испытание, выполненное на больных коронарной болезнью сердца, подтвердило результаты REVERSAL о благоприятном действии агрессивного режима гиполипидемической терапии на атеросклеротический процесс в коронарной артерии [2]. Кроме того, в нем с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования получены данные, согласно которым выраженное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП) на срок, превышающий длительность REVERSAL на ¼, в сочетании с существенным повышением холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛВП) может привести к уменьшению выраженности атеромы в коронарной артерии. Однако испытание не было контролируемым.

Ниже приводится перевод резюме публикации результатов ASTEROID.

*«**Контекст.** Предшествующие внутрисосудистые ультразвуковые испытания продемонстрировали замедление или прекращение прогрессирования атеросклероза при применении терапии статинами, но не предоставили убедительных свидетельств регрессии при использовании процентного объема атеромы (ПОА) - наиболее строгой характеристики прогрессирования или регрессирования заболевания, получаемой при с помощью внутрисосудистого ультразвука (ВСУЗ).*

***Цель.** Оценить, способна ли очень интенсивная терапия статинами вызвать регрессию коронарного атеросклероза по данным визуализации с помощью ВСУЗ.*

***План и проведение исследования.** Проспективное открытое ослепленное в отношении конечных точек испытание (Исследование для Оценки Эффекта Розувастатина на Определенную Внутрисосудистым Ультразвуком общую Нагрузку Атеромой) выполнено в 53 коммунальных и третичных медицинских центрах в США, Канаде, Европе и Австралии. Моторизованное извлечение ВСУЗ было использовано для оценки «нагрузки» атеромой в исходном состоянии и через 24 месяца лечения. Каждая пара исходных и полученных в конце наблюдения оценок была проанализирована вслепую.*

***Больные [рис.].** Между ноябрем 2002 года и октябрем 2003 года 507 больных были подвергнуты исходному ВСУЗ обследованию и они получили, по крайней мере, 1 дозу исследуемого лекарства. Через 24 месяца у 349 больных получены поддающиеся измерению (оценке) серийные ВСУЗ изображения.*

* Подготовлено Н.А.Грацианским

ASTEROID – больные скринированные, получавшие розувастатин, двукратно обследованные, и действительно включенные в анализ



S.E.Nissen et al, JAMA 2006; 295: jama.ama-assn.org

Рис. Больные скринированные, получившие розувастатин, двукратно обследованные, и действительно включенные в анализ. Объектом анализа стали данные 69% (сопоставление ПОА) и 63% (сопоставление подсегментов с наибольшей выраженностью заболевания) начавших лечение больных.

Вмешательство. Все больные получали интенсивную терапию розувастатином, 40 мг/сут.

Основной параметр оценки исходов (результатов). Два первичных параметра эффективности были определены заранее: изменения ПОА и изменения номинального объема атеромы в подсегментах артерии длиной 10 мм с наибольшей выраженностью заболевания при исходном обследовании. Также заранее была определена и вторичная переменная эффективности - изменение нормализованного общего объема атеромы для всей артерии.

Результаты. Средний (стандартное отклонение - СО) исходный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП-ХС) 130.4 (34.3) мг/дл снизился до 60.8 (20.0) мг/дл, среднее уменьшение - 53.2% ($p < 0.001$). Средний исходный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП-ХС) 43.1 (11.1) мг/дл возрос до 49.0 (12.6) мг/дл, увеличение на 14.7% ($p < 0.001$) [табл. 1]. Среднее изменение ПОА для всего сосуда было -0.98% (3.15%) с медианой -0.79% (97.5% ДИ -1.21% до -0.53%) ($p < 0.001$ по отношению к исходному). Среднее (СО) изменение объема атеромы в 10 миллиметровых подсегментах с наибольшей выраженностью заболевания было -6.1 (10.1) мм^3 с медианой -5.6 мм^3 (97.5% ДИ -6.8 до -4.0 мм^3) ($p < 0.001$ по отношению к исходному) [табл. 2]. Изменение общего объема атеромы отразило уменьшение на 6.8% (медиана) со средним (СО) уменьшением -14.7 (25.7) мм^3 и медианой уменьшения -12.5 мм^3 (95% ДИ -15.1 до -10.5 мм^3) ($p < 0.001$ по отношению к исходному). Нежелательные явления (события) были нечастыми и близкими к наблюдавшимся в других испытаниях статинов [табл. 3,4].

Заключение. При терапии статином очень высокой интенсивности с использованием розувастатина в дозе 40 мг/сут достигнуты средний ЛНП-ХС 60.8 мг/дл и увеличение ЛВП-ХС на 14%. Это привело к достоверной регрессии атеросклероза по всем

трем заранее определенным ВСУЗ оценкам выраженности заболевания. Лечение до уровней ЛНП-ХС ниже установленных принятыми в настоящее время рекомендациями, если оно сопровождается существенным увеличением ЛВП-ХС, может привести к регрессии атеросклероза у больных коронарной болезнью. Для определения влияния наблюдавшихся изменений на клинические исходы требуются дальнейшие исследования».

Таблица 1.

Средние уровни ХС ЛНП и ЛВП - исходные и в конце испытания.

	ХС ЛНП исходный, мг/дл (ммоль/л)	ХС ЛНП во время лечения, мг/дл (ммоль/л)	р	ХС ЛВП исходный, мг/дл (ммоль/л)	ХС ЛВП во время лечения, мг/дл (ммоль/л)	р
Розувастатин 40 мг (n=346*)	130.4 3.38	60.8 (1.57)	<0.001	43.1 (1.1)	49.0 (1.27)	<0.001
Среднее изменение в %, метод наименьших квадратов		-53.2			+14.7	

Примечание. * У 3 из закончивших испытание больных не было исходных лабораторных данных.

Таблица 2.

Результаты ВСУЗ исследования – исходные и в конце испытания

Параметр ВСУЗ	Исходное обследование	Через 24 месяца	Абсолютное изменение	Относительное изменение (%)
Средний процентный объем атеромы (n=349)	39.6	38.6	-0.98	-
Средний объем атеромы в наиболее пораженном под-сегменте длиной 10 мм ³ (n=319)	65.1	59.0	-6.1	-8.5
Средний нормализованный общий объем атеромы, мм ³ (n=349)	212.2	197.5	-14.7	-6.7

Таблица 3.

Основные нежелательные явления

Событие	Число больных (%)*
Смерть	4 (0.8)
Инфаркт миокарда	10 (2.0)
Инсульт	3 (0.6)

Примечание: % рассчитан на 507 больных, хотя бы 1 раз получивших розувастатин.

Таблица 4.

**Прекратившие прием лекарства из-за нежелательных событий,
связанных с лечением**

	Число больных (%)*
Скелетно-мышечные жалобы (боль или слабость)	19 (3.7)
Желудочно-кишечные жалобы (боль в животе или тошнота)	2 (0.4)
Новообразования	2 (0.4)
Повышение креатинкиназы	2 (0.4)
Повышение АЛТ или билирубина	2 (0.4)
Сердечно-сосудистые расстройства (стенокардия, застойная сердечная недостаточность, аритмии и другие типы ишемических событий)	22 (12.2)

Примечание: % рассчитан на 507 больных, хотя бы 1 раз получивших розувастатин.

Дополнительные факты.

Включались только «статины-наивные» больные (согласно критерию «наивности» больные не должны были принимать статины по крайней мере в течение 3 месяцев на протяжении последнего года). Если больные получали какое-либо липид-снижающее лекарство на протяжении предшествующих 4 недель, то до включения они проходили 4-х недельный период отмывки.

По первичному параметру эффективности ПАО регрессия наблюдалась у 63.6%, прогрессирование – у 34.4% больных.

Доля нежелательных явлений рассчитывалась на 507 больных, хотя бы раз получивших розувастатин, а не на закончивших фазу лечения.

Из обсуждения публикации.

У 22 больных, которые были выведены из испытания в связи с ишемическими событиями, могло происходить прогрессирование стенозирования (они «могли представлять прогрессоров»), и это является потенциальным источником ошибки (source of bias). Несмотря на полезность ВСУЗ, продемонстрированную в нескольких испытаниях по оценке эффективности, степень, в которой документированная ВСУЗ регрессия будет транслироваться в уменьшение выраженности болезни и смертности, остается спекулятивной (предположительной)

Из редакционного комментария к публикации.

Публикация результатов ASTEROID сопровождается комментарием Blumenthal R.S. и Кариг N.K [2]. Они отметили следующие ограничения испытания: отсутствие контрольной группы с несколько менее интенсивным режимом снижения холестерина липопротеинов низкой плотности; отсутствие парных ультразвуковых исследований в менее измененных заболеваниями коронарных сегментах для демонстрации воспроизводимости измерений объема атеромы; исключение больных с коронарными стенозами, превышающими 50% в целевом сегменте. Кроме того, по мнению комментаторов, план исследования порождает вопрос о том, не зависит ли выраженность изменений атеромы от того, получал ли больной ранее статины (т.к. в ASTEROID включались «статины-наивные» больные). Это признается особенно важным при сравнении результатов ASTEROID и REVERSAL, в котором больные могли получать липид-снижающую терапию до момента включения [2].

Дополнение.

Наиболее ярко возможность регрессии стенозов коронарных артерий под влиянием комбинированной гиполипидемической терапии была продемонстрирована с помощью количественной коронарной ангиографии довольно давно [4]. Причем регрессия стенозов коррелировала не только со снижением ХСЛНП и аполипопротеина В, но и со степенью повышения ХСЛВП. В этом исследовании, которое продолжалось немногим больше ASTEROID, был отмечен и явный клинический эффект гиполипидемической терапии [4].

Недавно признаки регрессии атеросклеротических изменений в коронарных артериях больных ишемической болезнью сердца с гиперхолестеринемией уже после 12 месяцев применения симвастатина в дозе 40 мг/сут были продемонстрированы с помощью ВСУЗ L.O.Jensen с соавт., но также в неконтролируемом испытании [5]. Уровень ХСЛНП в этом испытании был снижен на 42.6% (с 4.0 ± 0.8 до 2.2 ± 0.6 ммоль/л, $P < 0.001$). Полученные данные указывают на терапевтические возможности менее интенсивного снижения уровня липидов и, соответственно, на слабость аргумента о неэтичности контролируемых испытаний статинов, которым авторы ASTEROID обосновывали отказ от группы сравнения. Именно симвастатин в дозе 40 мг/сут считали бы целесообразным использовать как вмешательство сравнения по отношению к розувастатину авторы комментария публикации ASTEROID R.S.Blumenthal и N.K.Кapur [3]. Доводы в пользу такого предложения следующие – клиническая эффективность симвастатина в дозе 40 мг/сут доказана в Исследовании Защита Сердца (HPS), после появления генериков он повсеместно становится самым распространенным лекарством группы статинов. Сравнительное испытание с розувастатином позволило бы сопоставить действие на развитие атеромы наиболее активного гиполипидемического вмешательства с вмешательством с доказанным клиническим эффектом, которое скорее всего в ближайшее время будет наиболее широко использоваться в практической медицине.

Литература

1. S.E.Nissen, S.J.Nicholls, I.Sipahi, et al, for the ASTEROID Investigators. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis. The ASTEROID Trial. JAMA 2006; 295: Published online March 13, 2006; jama.ama-assn.org.
2. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1071-1080.
3. Blumenthal R.S., Kapur N.K. Can a Potent Statin Actually Regress Coronary Atherosclerosis? JAMA 2006; 295: Published online March 13, 2006; jama.ama-assn.org.
4. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipidlowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Engl J Med 1990; 323: 1289-1298.
5. Jensen L.O., Thyssen P., Pedersen K.E., et al. Regression of coronary atherosclerosis by simvastatin: a serial intravascular ultrasound study. Circulation 2004; 110: 265-270.