

НЕВЫСОКИЕ ДОЗЫ СТАТИНОВ И КОМБИНАЦИЯ СТАТИНА С ЭЗЕТИМИБОМ У БОЛЬНЫХ КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ: ВЛИЯНИЕ НА ЛИПИДЫ КРОВИ, МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ТОЛЩИНУ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА

Н.А. Соколова², И.С. Явелов¹, Ю.Б. Белоусов¹,

М.В. Леонова¹, Е.В. Маклакова²

¹ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

² ЗАО МедСи, Москва

У больных каротидным атеросклерозом, не имевших выраженной гиперлипидемии, исследованы эффекты невысоких доз симвастатина (оригинального и генерика в средней суточной дозе 18 мг), аторвастатина (13 мг/сут), розувастатина (11 мг/сут) и симвастатина (12 мг/сут) в сочетании с эзетимибом (10 мг/сут). Оценивались показатели липидного обмена, уровни маркеров воспаления и толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) по данным дуплексного сканирования брахицефальных артерий. На протяжении 36 недель наблюдали 180 больных, 150 из которых получали активное лечение, 30 вошли в группу контроля. На фоне терапии невысокими дозами статинов и применения комбинации симвастатина с эзетимибом отмечено снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности минимум на 30 %, что привело к достижению целевых значений у части больных. Наибольший гиполипидемический эффект достигался при сочетании симвастатина с эзетимибом и монотерапии розувастатином. Уровень С-реактивного белка в крови на фоне монотерапии статинами существенно не изменился, а в группе комбинированной терапии симвастатином и эзетимибом отмечено его достоверное снижение. На фоне терапии невысокими дозами статинов и симвастатина в сочетании с эзетимибом ТИМ существенно не изменилась, что свидетельствует о торможении прогрессирования атеросклероза, в то время как в контрольной группе она достоверно увеличилась.

Ключевые слова: каротидный атеросклероз, толщина комплекса интима-медиа, статины, эзетимиб

Число больных с различными проявлениями атеросклероза остается высоким, что во многом связано со старением населения и широкой распространенностью факторов риска, важнейшим из которых является гиперлипидемия. Для нормализации липидного профиля и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений наряду с соблюдением гиполипидемической диеты во многих случаях необходим длительный прием гиполипидемических препаратов. При этом наиболее хорошо документирована польза от применения статинов [1–2]. Для наилучшего клинического эффекта в настоящее время рекомендуется добиваться достаточно низких значений холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [1, 3].

Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий считается мерой атеросклеротического поражения сосудов, сопряжена с наличием других факторов риска, а также является предиктором возникновения инфаркта миокарда и смерти [8–9]. Продемонстрировано, что гиполипидемическая терапия с использованием статинов приводит к замедлению увеличения ТИМ и при более интенсивном лечении (низких целевых значениях ХС ЛПНП, добавлении никотиновой кислоты) эффект вмешательства возрастает [10–12, 17]. При использовании высоких доз современных статинов продемонстрирована возможность выраженного замедления (фактического прекращения) увеличения ТИМ (розувастатин в дозе 40 мг/сут) и даже регресса имеющихся изменений (аторвастатин в дозе 80 мг/сут) [4, 13].

Однако в реальной клинической практике как в нашей стране, так и за рубежом врачи назначают минимальные стартовые дозы препаратов. Поэтому целевого уровня ХС ЛПНП достигают лишь небольшое число пациентов. Так, по данным Московского исследования статинов, среди больных, нуждающихся в гиполипидемическом лечении, начальные дозы препаратов получают 91 %, а целевых уровней ХС достигают лишь 29,8 % больных [14]. В исследовании REALITY (the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy), про-

веденном в 9 европейских странах, среди 58 223 больных групп высоко-го риска частота достижения целевых уровней ХС ЛПНП не превышала 40 %, а у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) составила всего 20,9 % [15].

Цель данного исследования состояла в оценке влияния невысоких доз различных препаратов из группы статинов, а также комбинации статина с ингибитором адсорбции ХС эзетимибом на показатели липидного обмена, маркеры воспаления и динамику атеросклеротического процесса у больных каротидным атеросклерозом в условиях реальной клинической практики одного из лечебных учреждений Москвы.

Материал и методы

В исследование включались больные обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет с признаками каротидного атеросклероза, выявленными при дуплексном ультразвуковом исследовании сонных артерий (ТИМ более 0,9 см и/или атеросклеротические бляшки), с возможным наличием

гиперлипидемии IIa или IIb типов.

В исследование не включали:

- с наследственной и вторичной гиперлипидемией;
- с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ);
- с обострением ИБС;
- с острыми цереброваскулярными расстройствами давностью менее 2 месяцев;
- с хронической сердечной недостаточностью (более II функционального класса по NYHA);
- с тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации;
- с активными заболеваниями печени и/или повышением уровня трансаминаз более двух нормальных значений;
- с другими противопоказаниями к применению статинов (дерматомиозитом, полимиозитом);
- с индивидуальной непереносимостью статинов;

Кроме того, в исследование не включались женщины репродуктивного воз-

раста, которые не применяли адекватные методы контрацепции. Все пациенты, включенные в исследование, не получали гиполипидемические препараты в течение последних двух месяцев. Изучение было открытым проспективным; схема исследования представлен на рис. 1. Всем пациентам рекомендовано изменить образ жизни, отказаться от курения и соблюдать гипокалорийную и гипохолестериновую диету. Через месяц больные были распределены в 6 групп по 30 человек в каждой. В одной из них применяли симвастатин (Зокор, Merck Sharp & Dohme), в другой – симвастатин в сочетании с эзетимибом (Эзетролом, Schering-Plough), в третьей – генерик симвастатина Симгал (IVAX Pharmaceuticals), в четвертой – аторвастатин (Липримар, Goedecke GmbH), в пятой – розувастатин (Крестор, Astra Zeneca). Шестую контрольную группу составили больные, по разным (не медицинским) причинам отказавшиеся от гиполипидемического лечения.

Подбор дозы статина осуществлялся по усмотрению лечащего врача; эзетимиб применяли в фиксированной дозе – 10 мг/сут.

Уровень общего ХС определяли с помощью ферментативного фотометрического теста “CHOD-PAP” (ферментативным гидролизом и окислением), триглицеридов (ТГ) – ферментативного фотометрического теста с глицерин-3-фосфотоксидазой (реагенты “DiaSys”, Германия). Для определения ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) использовали реагенты фирмы “HUMAN” (Германия). Расчет уровня ХС ЛПНП проведен по формуле Фридляльда. Уровень С-реактивного белка (СРБ) определен высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии с использованием набора реактивов стандартных образцов и контрольных сывороток фирмы “DiaSys” (Германия). Состояние сонных артерий оценивали путем дуплексного ультразвукового сканирования на аппарате Phillips HD7. Определяли ТИМ,

Таблица Сравнительная характеристика групп больных, включенных в исследование

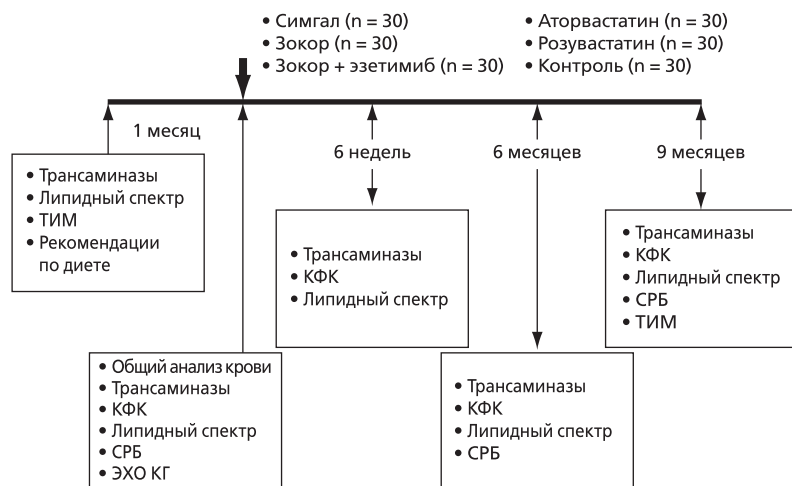
Параметры	Показатели по группам					
	Симгал	Зокор	Зокор + эзетимиб	аторвастатин	розувастатин	контроль
Возраст, лет	61,8 ± 8,0	59,1 ± 7,6	57,5 ± 8,5	59,1 ± 7,9	57,2 ± 7,5	55,4 ± 9,9
Мужчины, %	46,7	16,6	46,7	53,3	63,3	23,3
В анамнезе						
Курение, %	37,0	23,0	40,0	27,0	33,0	37,0
АГ, %	90,0	90,0	83,3	93,3	83,3	83,3
Инфаркт миокарда, %	13,3	6,7	10	6,7	10	0
Стенокардия, %	46,6	36,6	20,0	33,3	36,6	16,6
ОНМК, %	6,7	3,3	3,3	3,3	0	6,7
СД/НТГ, %	16,7	10,0	10,0	26,7	33,3	23,3
ИМТ, кг/м ²	28,6 ± 3,7	27,7 ± 3,6	28,0 ± 5,5	30,3 ± 4,8	30,4 ± 4,9	27,8 ± 6,5
Исходные показатели (M ± SD)						
ХС ЛПНП, мг/дл	141,5 ± 32,3	152,6 ± 18,7	168,8 ± 43,3	165,2 ± 40,6	143,7 ± 41,1	146,8 ± 45,7
ХС ЛПВП, мг/дл	57,5 ± 21,1	61,5 ± 11,3	55,6 ± 13,3	60,4 ± 13,2	58,0 ± 11,8	60,6 ± 12,5
ТГ, мг/дл	142,0 ± 71,3	108,3 ± 36,6	153,6 ± 77,1	150,9 ± 59,9	184,3 ± 11,9	122,4 ± 44,4
СРБ, мг/л #	3,2 (2,0; 7,0)	3,6 (1,6; 5,2)	2,6 (1,6; 4,7)	4,0 (2,5; 4,9)	2,1 (0,6; 4,0)	3,1 (1,6; 9)
ТИМ, мм	1,03 ± 0,27	1,12 ± 0,34	1,05 ± 0,27	1,150 ± 0,025	1,12 ± 0,35	0,92 ± 0,28 *
Исходное лечение						
Антиагреганты, %	33,3	33,3	40,0	20,0	46,7	16,7
БАБ, %	76,3	70,0	46,7	66,7	65,5	53,3
БКК, %	43,3	23,3	16,7	26,7	40	26,7
ИАПФ, %	63,3	53,3	40,0	56,7	43,3	50
АРА II, %	13,3	3,3	26,7 *	10	30 *	6,7
Гипогликемические препараты, %	13,3	3,3	6,7	0	23,3	0
Диуретики, %	26,7	40,0	26,7	36,7	23,3	43,3
Нитраты, %	6,7	3,3	6,7	0	3,3	0

Примечание. БАБ – β-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе.

Указаны медианы (в скобках 25-й и 75-й перцентили распределения показателя).

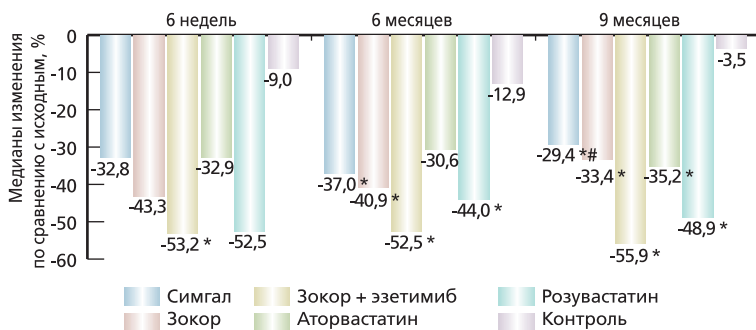
* p < 0,05 по сравнению с группами больных, не помеченными звездочкой.

Рис. 1. Схема исследования



Примечание: КФК – общая креатинфосфокиназа; СРБ – С-реактивный белок; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа сонных артерий; ЭХО КГ – эхокардиография.

Рис. 2. Изменение уровня ХС ЛПНП в крови



* p < 0,05 для различий с группой контроля; # p < 0,05 для различий с группой сочетания Зокора с эзетимибом.

а также наличие атеросклеротических бляшек. Исследование продолжалось 9 месяцев. Плановые визиты осуществлялись через 6 недель, 6 и 9 месяцев после начала приема препаратов.

Статистическая обработка данных осуществлена с помощью пакета статистических программ SPSS 16,0. Данные о непрерывных величинах с нормальным распределением представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD), в противном случае – в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей распределения показателя (межквартильного размаха). Сравнение дискретных величин осуществлено с помощью критерия χ² с коррекцией на непрерывность. Для межгруппового сравнения непрерывных величин (исходных значений показателей, выраженности изменений во

время исследования) в случае их нормального распределения применяли дисперсионный анализ с использованием теста ANOVA. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, применяли непараметрический критерий Крускала–Уоллеса. Для сопоставления эффективности лечения больных, получавших различные гипохолестеремические препараты, проводили дополнительный анализ без учета данных, полученных в группе контроля. В случаях, когда результаты указанных статистических тестов свидетельствовали о наличии достоверного межгруппового различия, группы, за счет которых возникло это различие, определяли с использованием попарных сравнений. Достоверным считали различия при значениях двустороннего p < 0,05.

Результаты

В исследование были включены 180 больных (из них 62,8 % мужчин), их характеристика представлена в таблице. Средний возраст составил 58,4 ± 8,4 года. В анамнезе АГ отмечена у 87,2 % больных, ИБС – у 39,5 %, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли 3,9 %, сахарный диабет (СД) – 20,0 %, курили 32,2 %, индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил 28,8 ± 5,02 кг/м². Нетяжелые проявления хронической сердечной недостаточности при включении в исследование выявлены у 3,9 % больных, фракция выброса левого желудочка составила в среднем 63,8 ± 6,5 %. В начале исследования средние уровни общего ХС составили 245,0 ± 38,8 мг/дл, ХС ЛПНП – 154,1 ± 38,5, ЛПВП – 58,9 ± 14,1, ТГ – 141,9 ± 73,9 мг/дл.

По большинству исходных показателей, включивших возраст, пол, распространенность основных факторов риска, исходный уровень липидов и СРБ, достоверных различий между группами выявлено не было. Статистически значимые различия отмечены по частоте использования антагонистов рецепторов ангиотензина II (в группах, получавших Зокор в сочетании с эзетимибом и розувастатин). В группе контроля средняя ТИМ оказалась достоверно меньше, чем в группах гипохолестеремической вмешательства.

Средняя суточная доза Симгала составила 19,0 ± 3,1 мг, Зокора – 18,0 ± 6,1, Зокора в сочетании с эзетимибом – 12,3 ± 4,3, аторвастатина – 13,3 ± 4,8, розувастатина – 11,0 ± 3,8 мг.

Данные об изменениях уровня ХС ЛПНП в ходе исследования представлены на рис. 2. Статистически значимое снижение уровня ХС ЛПНП наблюдалось во всех группах гипохолестеремической терапии в течение всего периода наблюдения. В контрольной группе через 6 недель от начала исследования отмечено достоверное снижение уровня ХС ЛПНП, однако впоследствии через 6 и 9 месяцев уровень ХС ЛПНП существенно не отличался от исходного. Наиболее выраженный гипохолестеремический эффект по степени снижения уровня ХС ЛПНП

достигался при использовании комбинации Зокор + эзетимиб, а также монотерапии розувастатином.

Доля больных, достигших уровня ХС ЛПНП ниже 100 мг/дл, представлена на рис. 3. При использовании гиполипидемических препаратов доля лиц, достигших целевых значений этого показателя (диапазон – от 48,0 до 89,3 %), была достоверно выше, чем в группе контроля (11,1 %). Доля больных, достигших уровня ХС ЛПНП ниже 75 мг/дл, представлена на рис. 4. При использовании гиполипидемических препаратов доля лиц, достигших целевых значений этого показателя, была достоверно выше, чем в группе контроля, и колебалась от 12,5 до 46,7 %.

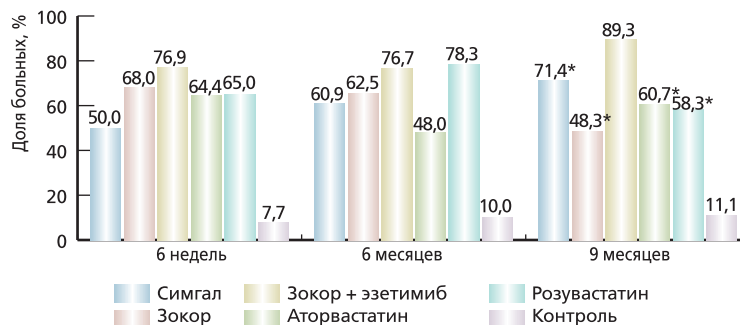
Данные об уровнях СРБ в крови в ходе исследования представлены на рис. 5. Достоверные изменения (уменьшение значений показателя) отмечены только через 9 месяцев лечения Зокором в сочетании с эзетимибом (медианы – 2,6 и 1,4 мг/л соответственно; $p = 0,001$).

Данные об изменении ТИМ сонных артерий представлены на рис. 6. Существенного изменения ТИМ в правой и левой сонных артериях пациентов групп гиполипидемического лечения не произошло, в то время как в группе контроля этот показатель достоверно увеличился: в среднем с 0,96 до 1,06 мм справа и 1,01 до 1,19 мм слева ($p = 0,001$).

Обсуждение

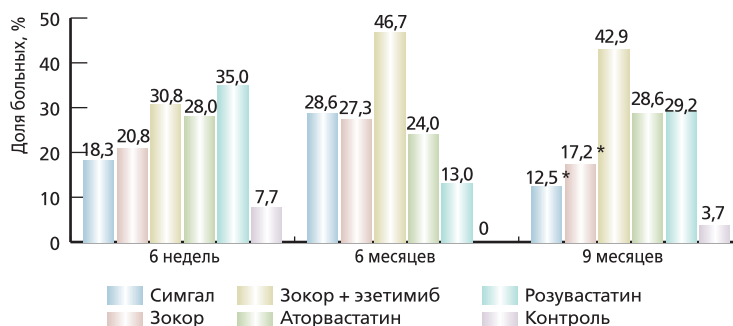
В данное исследование были отобраны лица с начальным поражением сонных артерий (повышенной ТИМ) или наличием атеросклеротических бляшек, видимых при ультразвуковом исследовании. У пациентов выявлены следующие факторы риска прогрессирования атеросклероза: АГ (87,2 %), СД (20,0 %), курение (32,2 %); кроме того, многие имели избыточную массу тела, 40 % больных каротидным атеросклерозом – клинические проявления коронарного атеросклероза. Средние исходные значения ХС ЛПНП были невысокими и составляли 154,1 мг/дл, но даже при наличии умеренного риска неблагоприятного течения заболева-

Рис. 3. Доля больных с уровнем ХС ЛПНП < 100 мг/дл



Примечания: для всех групп лечения $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями и группой контроля. * $p < 0,05$ по сравнению с группой терапии Зокором в сочетании с эзетимибом.

Рис. 4. Доля больных с уровнем ХС ЛПНП < 75 мг/дл



Примечание: для всех групп лечения $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями и группой контроля. * $p < 0,05$ по сравнению с группой терапии Зокором в сочетании с эзетимибом.

ния это требует дополнительного гиполипидемического лечения [16]. Средние уровни ХС ЛПВП и ТГ находились в пределах нормальных значений.

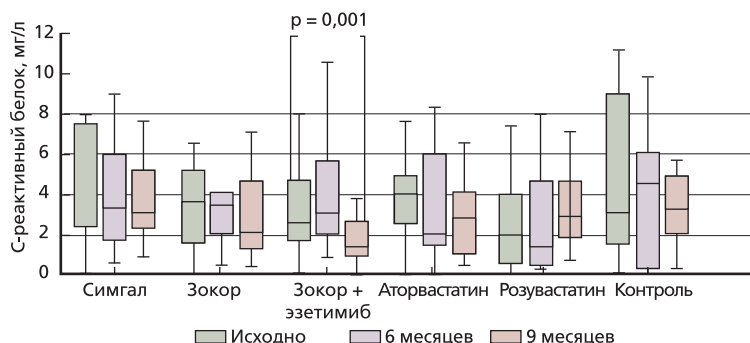
В реальной клинической практике применяют небольшие (“начальные”) дозы статинов и целевые уровни ХС ЛПНП достигаются достаточно редко. В данном исследовании оказалось, что даже при использовании невысоких доз статинов в тех случаях, когда нет выраженной гиперлипидемии, существует возможность заметно снизить уровень ХС ЛПНП и более чем в 40 % случаев поддерживать значения этого показателя ниже 100 мг/дл. При этом добавление к невысокой дозе статина (симвастатина) препарата с другим механизмом действия (эзетимиба) позволяет добиться более выраженного гиполипидемического эффекта, сопоставимого с начальной дозой наиболее активного статина (розувастатина).

Гиполипидемическое действие симвастатина в сочетании с эзетимибом в данном исследовании было максималь-

ным, чему соответствовали результаты снижения уровня СРБ в крови, который достоверно уменьшился только в данной группе больных. Можно предположить, что эффект был достигнут за счет добавления к лечению эзетимиба, поскольку монотерапия более высокими дозами симвастатина с этой точки зрения оказалась безуспешной.

Ни один из режимов гиполипидемической терапии в данном исследовании не сопровождался уменьшением ТИМ сонных артерий, однако не было и признаков его прогрессирования в отличие от группы контроля, в которой отмечен достоверный прирост ТИМ. По-видимому, это во многом связано с недостаточно высокой дозой статинов. Результаты ряда других исследований указывают на то, что регресса каротидного атеросклероза можно ожидать при поддержании достаточно низких значений уровня ХС ЛПНП (70–80 мг/дл и ниже) на фоне высоких доз статинов (аторвастатина в дозе 80 мг/сут, розувастатина в дозе 40 мг/сут) [3–6].

Рис. 5. Динамика уровня С-реактивного белка в крови в процессе исследования



Примечание: Горизонтальные линиями показаны медианы, прямоугольниками – межквартирный размах, тонкими линиями – минимальные и максимальные значения показателей.

В частности, по данным исследования ARBITER (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol), ТИМ не увеличивалась при уровне ХС ЛПНП 110 ± 30 мг/дл на фоне 12-месячного использования 40 мг правастатина, в то время как при ХС ЛПНП 76 ± 23 мг/дл при приеме 80 мг аторвастатина ТИМ достоверно уменьшилась [4]. В нашем исследовании уровень ХС ЛПНП через 9 месяцев от начала приема статинов составлял в среднем $105,3 \pm 39,2$ мг/дл, т. е. был близок к уровню, когда ожидается замедление прогрессирования процесса.

Более низкие значения уровня липидов получены только при сочетании симвастатина с эзетимибом (в среднем $79,2$ мг/дл), однако при этом заметного антиатерогенного эффекта выявлено не было.

Представляется, что отсутствие влияния на ТИМ сонных артерий в этой группе больных соответствует результатам исследования ENHANCE (Ezetimibe and simvastatin

in Hypercholesterolemia enhance atherosclerosis regression), в котором более выраженное итоговое снижение уровней ХС ЛПНП и СРБ, достигнутое за счет добавления эзетимиба к высокой дозе статина, не приводило к дополнительному положительному влиянию на признаки каротидного атеросклероза [7].

В исследовании ARBITER 6-HALTS (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies), несмотря на выраженное дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на фоне добавления эзетимиба к статину у пациентов с низким ХС ЛПНП (менее 100 мг/дл) и невысокими значениями ХС ЛПВП отмечено увеличение ТИМ в ближайшие 14 месяцев. Одновременно при добавлении к статину никотиновой кислоты ТИМ достоверно уменьшилась, несмотря на менее выраженное снижение уровня ХС ЛПНП (при этом, правда, в отличие от эзетимиба отмечено повышение уровня ХС ЛПВП) [17]. Все это

заставляет сомневаться в способности эзетимиба воздействовать на ТИМ.

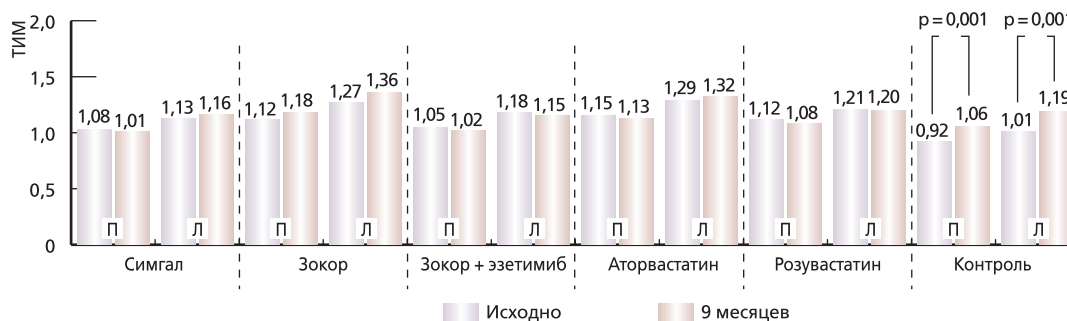
Таким образом, проведенное исследование позволяет предполагать, что при использовании невысоких («начальных») доз гиполипидемических препаратов у больных каротидным атеросклерозом, не имеющих высокого уровня ХС ЛПНП, низкого уровня ХС ЛПВП и гипертриглицеридемии, существует возможность не только улучшить показатели липидного спектра, но, по-видимому, и замедлить прогрессирование каротидного атеросклероза.

Выводы

Невысокие дозы статинов, применяемые в широкой врачебной практике, способствовали существенному снижению уровня ХС ЛПНП в крови у больных каротидным атеросклерозом, не имеющих выраженной гиперлипидемии.

Наибольший и сопоставимый эффект достигался при использовании симвастатина в средней суточной дозе 12 мг в сочетании с эзетимибом и монотерапии розувастатином в средней суточной дозе 11 мг. Лечение невысокими дозами статинов не сопровождалось статистически значимыми изменениями уровня СРБ в крови; его достоверное снижение отмечено только в группе больных, получавших комбинацию симвастатина с эзетимибом. На фоне применения невысоких доз статинов и невысокой дозы симвастатина в сочетании с эзетимибом ТИМ сонных артерий не увеличивалась, в то время как в отсутствие гиполипидемического лечения отмечено достоверное прогрессирование каротидного атеросклероза.

Рис. 6. Изменение ТИМ правой (П) и левой (Л) сонных артерий



ЛИТЕРАТУРА

1. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis or data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267–78.
2. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178:576–84.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–207.
4. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512–17.
5. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:1071–80.
6. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis. The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006;295.
7. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431–43.
8. Bots M, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: a Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432–37.
9. Hodis H, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *An Intern Med* 1998;128:262–69.
10. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994; 90:1679–87.
11. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:548–6.
12. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. 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;106:2055–60.
13. Crouse III 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;297:1344–53.
14. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MMS) // Сердце. 2006. № 5. С. 324–28.
15. Van Ganse E, Laforest L, Alemao E, et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1389–99.
16. Gotto AM, Opie LH. Lipid-Modifying Antiatherosclerotic drugs. In: *Drugs for the Heart*. Eds. Opie L.H., Gersh B.J. 7th Ed., Elsevier Saunders 2009;341–72.
17. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-Release Niacin or Ezetimibe and Carotid Intima-Media Thickness. 2009 *N Engl J Med* 2009;361.

Информация об авторах:

Соколова Наталья Александровна – соискатель кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, врач ЗАО МедСи.

E-mail: nataliasokolova@list.ru;

Явелов Игорь Семенович – профессор кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

E-mail: yavelov@yahoo.com;

Белуосов Юрий Борисович – заведующий кафедрой клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Тел. (499)-261-65-10, e-mail: belouspharma@mtu-net.ru;

Леонова Марина Васильевна – профессор кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Тел. (499)-261-23-08, e-mail: anti23@mail.ru;

Маклакова Елена Владимировна – заведующая терапевтическим отделом МедСи.

Тел. (495) 253-51-68, e-mail: nataliasokolova@list.ru