

Достижения антиатеросклеротической терапии

Темченко А.В.^{1,3}, Никифоров Н.Г.^{2,3}, Орехова В.А.³,
Мельниченко А.А.³, Карагодин В.П.³, Собенин И.А.⁴, Орехов А.Н.^{3,4}

¹ — Московский физико-технический институт (Государственный университет), Московская область,

г.Долгопрудный, 141700, Институтский пер., д. 9, тел. +7(495)4088290, pk@phystech.edu

² — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Москва, 121552, ул. 3-я Черепковская, д.15 а, тел. +7(499)1491708, cclibr@cardio.ru

³ — Научно-исследовательский институт атеросклероза, Инновационный центр Сколково, Москва, 143025, ул. Новая, д 100, тел. +7(495)4120113, +7(495)4121557, office@inat.ru

⁴ — ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, д 8, тел. +7(499)6012181, niiopp@mail.ru

Атеросклероз — это комплексное заболевание сосудов, которое может привести к преждевременной смерти. На настоящий момент проведено множество исследований ряда препаратов, приводящих к снижению показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и/или способствующих регрессии атеросклеротических поражений. Результатами клинических испытаний считаются как показатель общей смертности, так и показатель смертности от ССЗ, а также риск инфаркта миокарда. Используя ряд биомаркеров, можно быстро и качественно оценивать эффективность новых сердечно-сосудистых препаратов. Было показано, что статиновая терапия, основанная на воздействии на метаболизм липопротеидов низкой плотности, способствует регрессии атеросклероза. Ряд новых препаратов, влияющих на метаболизм липопротеидов высокой плотности или на воспалительные и окислительные процессы, в настоящее время проходят испытания, и ожидается, что результатом этих испытаний будет регрессия атеросклероза. В обзоре показаны исследования новых лекарственных антиатеросклеротических препаратов с использованием методов визуализации, применяемых для определения степени развития атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, заболевание коронарных артерий, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, магнитно-резонансное исследование, компьютерная томография

Введение

Основной причиной смертности в последние 50 лет являются ССЗ [6]. Несмотря на то, что уровень ССЗ в мире остается высоким, наши представления о фундаментальных механизмах их развития улучшаются, и вместе с фармакологическим арсеналом они уже внесли вклад в медленное, но непрерывное снижение количества людей с риском ССЗ [35, 91]. Однако случаи ССЗ и уровень связанных с ними смертей в странах с низким и средним уровнями доходов выросли с большой скоростью. Также повысилась вероятность возникновения ССЗ у некоторых подгрупп, таких, например, как молодые люди совершеннолетнего возраста [31].

Общепринято считать, что возникновение атеросклероза включает комплекс взаимодействий между окислительным стрессом, воспалительными стимулами и хемокинами, провоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли α и интерлекин-1, а также инфильтрацией окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛНП), что приводит к эндотелиальной дисфункции [43]. Нарушения в эндотелии, приводящие к повышенной адгезии молекул, способствуют инфильтрации моноцитов, которые дифференцируются в макрофаги, наполняются липидами и становятся пенистыми клетками. Вместе с активированными Т-лимфоцитами макрофаги выделяют протеазы, которые способствуют развитию нестабильной и уязвимой бляшки, с риском ее последующего разрыва [34]. Такие условия микроокружения вызывают перемещение гладкомышечных клеток (которые также могут стать пенистыми клетками) к интима. Таким образом, просвет пораженной артерии уменьшается в разме-

рах, поскольку толщина, прочность, и чувствительность стенки артерии повышаются. Макроскопические деформации стенки сосуда были описаны в первых аутопсийных исследованиях, которые подтвердили присутствие атеросклероза в коронарных артериях пациентов, умерших от внезапной сердечной смерти [16].

Основанное на обширных исследованиях мнение о том, что развитие атеросклеротических повреждений зависит исключительно от липидных отложений, было вытеснено современным представлением о том, что активация иммунного и воспалительного ответов играет центральную роль в образовании и развитии атеросклеротической бляшки. Вдобавок к известным общепринятым и развивающимся концепциям, основанным на изменении уровня липидов и липопротеидов, в настоящее время исследуются некоторые препараты уменьшающие системное и локальное воспаление.

В этом обзоре мы рассмотрим последние успехи в фармакологическом лечении атеросклероза. Мы начнем с представления последних достижений в диагностике атеросклероза. Далее мы обсудим лекарства, понижающие уровень ЛНП, такие, как статины, а также и препараты, повышающие уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛВП), такие, как ингибитор транспортного белка эфиров холестерина, ниацин и другие препараты, направленные на атеросклеротическое воспаление.

Достижения в диагностике атеросклероза

Сердечно-сосудистые препараты должны быть проверены в крупномасштабных рандомизированных клинических исследованиях, определяющих преимущество пре-

парата над действующим стандартом лечения с учетом снижения риска ССЗ. Мониторинг проводится на ранних этапах разработки препаратов для оценки их эффективности, что позволяет решать: либо остановить разработку препарата, либо перейти к последующим этапам испытаний с большей уверенностью. С помощью мониторинга можно убедиться в достоверности наблюдаемых клинических эффектов сердечно-сосудистых препаратов. Существует множество методов визуализации для диагностики атеросклероза, которые различаются по их возможности визуализировать стенку сосуда и/или его просвет, разрешающей способностью, инвазивности, радиоактивности, надежности [84]. Например, внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) — инвазивный метод диагностики, который дает томографическое изображение в хорошем разрешении как артериальной стенки, так и просвета сосуда. ВСУЗИ позволяет установить достоверную регрессию атеросклеротических бляшек. Метод определения толщины интимы-медии сонной артерии и наличия атеросклеротических бляшек при помощи ультрасонографии выдержал испытание временем. Также этот метод позволяет прогнозировать клинические эффекты сердечно-сосудистых медикаментов. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сонных артерий позволяет неинвазивно получить изображение артериальной стенки и просвета сосуда, не подвергая пациента облучению, но разрешение полученных снимков ниже, чем при использовании ВСУЗИ. Также при помощи МРТ можно получить информацию о составе атеросклеротической бляшки. Используя позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) для оценки поглощения ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в стенке сосуда, с помощью компьютерной томографии можно выявить метаболическую активность клеток и возможное воспаление в артериальной стенке.

ЛНП-понижающие терапии: от статинов к ингибиторам PCSK9

Статины были введены в клиническую практику в конце 80-х после открытия ЛНП рецептора и синтеза химических соединений, которые воздействуют на HMG-CoA редуктазу и уровень экспрессии ЛНП рецепторов. Снижая синтез и повышая отток ЛНП, статинотерапия понижает уровень холестерина ЛНП в плазме до 54% (у людей) [3]. Было показано, что статины обладают противовоспалительными свойствами и положительно влияют на функции эндотелия [45]. В рандомизированных клинических испытаниях, было показано, что статины понижают риск ССЗ на 25–50% [3]. В 90-х годах проводя ряд плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований, установили положительное воздействие статиновой терапии на атеросклеротическое поражение сонной артерии [25, 36, 65]. Эти исследования положили начало для REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) испытаний, целью которых было сравнение воздействий от повышенных доз аторвастатина (80 мг/день) и правастатина (40 мг/день) на атеросклеротическую бляшку у 502 пациентов с установленным заболеванием коронарной артерии. Объем бляшки измерялся при помощи ВСУЗИ [54]. Применение повышенных доз аторвастатина снижало темпы развития атеросклероза (среднее изменение: $-0,9 \text{ мм}^3$), в то время как обычная доза правастатина в среднем повышала объем бляшки на $4,4 \text{ мм}^3$. В исследованиях ASTEROID

(A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden), проводилось испытание повышенных доз розувастатина у 349 пациентов с установленным заболеванием коронарной артерии (исследовалась только одна группа испытуемых, контрольной группы не было). После 2 лет терапии при помощи метода ВСУЗИ были обнаружены значительные улучшения: в среднем, объем атеросклеротической бляшки уменьшился на 0,98%, объем в самых пораженных участках уменьшился на $6,1 \text{ мм}^3$, общий объем бляшки уменьшился на $14,7 \text{ мм}^3$ (6,7%) [54].

Хотя эффективность повышенных доз статинов различной активности сравнивалась в проспективных рандомизированных клинических исследованиях, до недавнего времени было мало известно о воздействии различных по интенсивности схем приема статинов на развитие атеросклероза. В конце 2011 г. было проведено исследование SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin), в котором тестировались две наиболее интенсивные схемы приема статина, в настоящий момент применяемые в клинической практике (аторвастатин 80 мг/день и розувастатин 40 мг/день) на протяжении 2 лет. Исследования проводились на группе пациентов с установленной коронарной болезнью сердца при помощи ВСУЗИ. Методом ВСУЗИ были измерены относительные объемы атеросклеротических бляшек, было показано, что обе схемы приема препаратов вызывают значительную регрессию атеросклероза, что являлось основным результатом исследований (0,99% для аторвастатина и 1,22% для розувастатина, разница не является статистически значимой). Однако розувастатин приводит к большим снижениям общего объема атеросклеротической бляшки, чем аторвастатин (это является вторичным результатом исследования). Хотя степень регрессии атеросклероза, наблюдаемая в исследовании SATURN, была беспрецедентной по сравнению с мониторинговыми исследованиями, упомянутыми выше, важно отметить, что прогрессирование атеросклероза наблюдалось примерно у трети пациентов. Это наблюдение, вместе с общепринятым мнением, что только 25–50% случаев ССЗ предотвращаются сильнодействующими статинами, подчеркивает важность поиска новых методов оптимальной терапии ССЗ.

Ген, кодирующий пропротеин конвертазу субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9), был идентифицирован как ключевой элемент в метаболизме ЛНП. PCSK9 связывается с ЛНП рецептором и отвечает за его деградацию в лизосомах. Было показано, что общие мутации в локусе PCSK9 связаны с уровнем ЛНП-холестерина, тяжестью атеросклероза коронарных артерий, и риском ССЗ в общей популяции [14, 17]. Недавно было обнаружено, что гиперэкспрессия PCSK9 ускоряет развитие атеросклероза, в то время как инактивация гена PCSK9, по-видимому, препятствует развитию атеросклероза у мышей [23]. У обезьян разовая доза антител, нейтрализующих PCSK9, понижает уровень ЛНП-холестерина до 80% [13]. Первые испытания на людях с применением моноклональных антител против PCSK9 (REGN727) недавно продемонстрировали значительный эффект новой терапии на уровень ЛНП-холестерина, который уменьшился более чем на 60% после инъекций [80]. Хотя терапевтические агенты, действующие на PCSK9, являются многообещающими, их влияние на развитие атеросклероза должно быть под-

тверждено и необходимо определить популяцию пациентов, для которой преимущества будут максимальны. Несмотря на то, что статины успешно применялись для уменьшения риска ССЗ, особенно у людей с высоким уровнем риска, наибольшее уменьшение уровня ЛНП-холестерина было достигнуто при ингибировании PCSK9, чем при использовании только статинов.

ЛВП-повышающие терапии

Положительная роль ЛВП в атеросклерозе подтверждается их функциями в оттоке холестерина из клетки и обратном транспорте холестерина, а также корреляцией уровня холестерина ЛВП с понижением риска ССЗ. Один из простейших способов проверить гипотезу о том, что повышение уровня ЛВП или улучшение их функциональности влияет на развитие атеросклероза, включает в себя прямую инфузию ЛВП или ЛВП-подобных частиц в кровотоки и оценку их влияния на развитие атеросклероза у пациентов с установленным заболеванием коронарной артерии. Вдобавок к инфузии ЛВП и/или апоА-1 подобных пептидов, другие ЛВП-повышающие терапии включают ингибиторы СЕТР (транспортный белок холестериновых эфиров), апоА-1 индукторы, ниацин.

Инфузия ЛВП-подобных частиц

АпоА-1 — самый важный белок ЛВП частиц, участвующий в ранних стадиях обратного транспорта холестерина [48]. Первое значимое исследование инфузии ЛВП-подобных частиц проводилось на группе людей с острым коронарным синдромом (ОКС), в ходе которого 5 раз в неделю пациенты получали инъекции апоА-1 Milano/фосфолипид комплексов (ЕТС-216) или плацебо [56]. В «Milano»-версии белка апоА-1 аргинин заменяет цистеин в положении 173, таким образом, позволяя формировать связанные дисульфидными мостиками димеры. Считается, что переносчики Milano-комплексов апоА-1 обладают исключительной продолжительностью жизни [32]. У 47 пациентов с ОКС, обследованных методом ВСУЗИ в исследованиях AIM (апоА-1 Milano), ЕТС-216 привели к значительному уменьшению атеросклеротической бляшки коронарной артерии, по сравнению с исходным показателем.

В исследованиях ERASE (Effect of Reconstituted HDL on Atherosclerosis-Safety and Efficacy) оценивался эффект CSL-111 (который состоит из нативного апоА-1, выделенного из плазмы человека, соединенного с соевым фосфатидилхолином) на общий объем атеросклеротической бляшки и ее характеристики, которые определялись при помощи ВСУЗИ, а также индекса коронарного поражения в количественной коронарной ангиографии (QCA) примерно у 140 пациентов, которые 4 раза в неделю получали инъекции CSL-111 или плацебо [81]. Также как и апоА-1 Milano, CSL-111 приводит к значительному уменьшению объема атеросклеротической бляшки, по сравнению с исходным значением (которое достоверно не отличалось от плацебо). Однако применение CSL-111 коррелировало со значительными изменениями характеристик бляшки (определенных ВСУЗИ) и коронарного индекса в QCA, которые достоверно отличались от плацебо.

Небольшое исследование методом ВСУЗИ подтвердило эффект от инъекций делипидированных ЛВП на пара-

метр ВСУЗИ у 28 пациентов с ОКС [89]. Результаты этих исследований указали на регрессию атеросклероза, с понижением общего объема атеросклеротической бляшки на 12,2% у пациентов и увеличением в среднем на 2,8% в контрольной группе. Хотя разница между двумя группами не является статистически значимой, ожидается, что дальнейшие исследования прольют свет на возможности инъекций делипидированных ЛВП. Эффект CER-001, апоА-1-содержащих ЛВП-подобных соединений на параметры ВСУЗИ в настоящее время исследуется в большой выборке пациентов (n=500) в SHI-SQUARE испытании (Can HDL Infusions Significantly Quicken Atherosclerosis Regression?).

Недавно было показано, что орально принимаемый препарат (RVX-208), стимулирующий печеночный синтез апоА-1, умеренно повышает уровень апоА-1, ЛВП-холестерина, и уровень больших частиц ЛВП [49]. Недавно началось исследование ВСУЗИ с целью определить, способен ли данный препарат повлиять на атеросклеротическую бляшку у больных с коронарной болезнью и низким уровнем ЛВП-холестерина [51].

Ингибиторы СЕТР

Ингибиторы СЕТР — это эффективный способ повысить уровень ЛВП-холестерина. Путем ингибирования СЕТР (фермента, ответственного за транспорт холестериновых эфиров от ЛВП к липопротеидам, содержащим аполипопротеид-В) было показано, что перорально принимаемые средства влияют на уровень как ЛВП-, так и ЛНП-холестерина. Испытание ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerosis Events), в котором использовался торцетрапиб (ингибитор СЕТР), выявило мало преимуществ, а также вред препарата, что, по-видимому, обусловлено его нецелевой токсичностью [5, 10, 37, 55]. Это вызвало недоверие к ЛВП-повышающим средствам терапии, целью которых было снижение риска ССЗ. Однако доклинические и клинические исследования, в которых использовались другие ингибиторы СЕТР, не показали, что торцетрапиб обладает нецелевой токсичностью. Было установлено, что анацетрапиб понижает уровень ЛВП-холестерина на 40% и повышает уровень ЛНП-холестерина почти на 140% [12]. Похожие результаты были получены для эвацетрапиба [50]. На данный момент проходит третья фаза клинического исследования анацетрапиба — REVEAL [Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-Modification], NCT01252953), результаты которого ожидаются в 2014 г. В настоящее время не проводится испытаний потенциального влияния анацетрапиба или эвацетрапиба на развитие атеросклероза.

Эффект далцетрапиба на метаболизм ЛВП может отличаться по сравнению с другими ингибиторами СЕТР. Так, далцетрапиб может связываться с различными сайтами молекулы СЕТР и, как было показано в модели на грызунах, сильнее влияет на обратный транспорт холестерина по сравнению с торцетрапибом и анацетрапибом [53]. Повышение уровня ЛВП-холестерина, вызванное далцетрапибом (30—35%), было более скромным по сравнению с другими ингибиторами СЕТР у людей [4]. В исследовании dal-PLAQUE-1 было обнаружено влияние далцетрапиба на характеристики позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии и МРТ. В этом исследо-

вании принимали участие 130 пациентов с ССЗ, которые ежедневно получали 600 мг далцетрапиба или плацебо в течение 24 мес. [30].

Отрицательное действие далцетрапиба не было выявлено. Лечение далцетрапибом приводило к сокращению увеличения общей площади сосуда в динамике или его реконструкции. Как показала позитронно-эмиссионная томография (при помощи которой измерялось поглощение ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в наиболее пораженном участке сосуда), у пациентов с самыми значительными улучшениями (после 24 мес.) в общем объеме площади сосуда, после 6 месяцев наблюдалось уменьшение воспаления, вызванного атеросклеротической бляшкой.

Другое крупномасштабное плацебо-контролируемое исследование dal-PLAQUE-2 на данный момент находится в процессе реализации. В нем примут участие более 900 пациентов с ССЗ, которые в течение 24 мес. будут получать далцетрапил или плацебо (NCT01059682). Целью данного исследования, результаты которого ожидаются в 2014 г., является оценка влияния далцетрапиба на развитие атеросклероза при помощи методов ВСУЗИ, QCA, сонографии сонной артерии в В-режиме. Впервые динамика атеросклероза будет прослеживаться у одного пациента в двух сосудистых руслах: сонной и коронарной артериях [84]. В крупном испытании OUTCOMES-1 изучалось влияние далцетрапиба на исход ССЗ у 15 800 больных с установленным острым коронарным синдромом, однако оно преждевременно завершилось в мае 2012 г. из-за недостатка положительных результатов [75].

Ниацин

Существует другой ЛВП-повышающий агент — ниацин. Хотя механизмы его действия до конца не изучены, было показано, что ниацин может повысить уровень холестерина ЛВП благодаря своему антилиполитическому эффекту [86] и путем стимуляции биогенеза в печени [93]. В исследовании ARBITER 6-HALTS (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effect of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatments Strategied) было сопоставлено влияние ниацина и эзетимиба (ингибитора поглощения холестерина) на толщину комплекса интима-медиа у больных группы повышенного риска, принимающих симвастатин [85]. После 14 мес. лечения ниацином толщина комплекса интима-медиа у пациентов значительно уменьшилась (среднее изменение: $-0,0142$ мм) по сравнению с теми, кто принимал эзетимиб (толщина комплекса интима медиа не изменилась: $-0,0007$). Последние результаты исследования AIM-HIGH (Atherosclerosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes) не показали предполагаемого клинического эффекта от добавления ниацина к симвастатину, что противоречит данным предыдущих исследований с применением ниацина. Это может быть связано с недостатками плана клинического исследования, включая нарушение дозировки статина и применения эзетимиба среди испытуемых, положительный эффект небольшой дозы ниацина в капсуле плацебо, меньшими, чем ожидалось, различиями в уровне холестерина между группами принимающих плацебо и ниацин, а также относительно небольшой выборкой испытуемых (3300 пациентов) [1]. Ожидается, что результаты исследования HPS2-THRIVE (Treatment of High-Den-

sity Lipoprotein to Reduce the Incidence of Vascular Events), в котором участвовало более 20 000 пациентов, определят роль ниацина в статиновой терапии для людей, страдающих атеросклерозом.

Противовоспалительная терапия

Общепризнанная роль воспаления в атеросклерозе способствует применению фармакологических противовоспалительных препаратов для лечения пациентов с ССЗ. Противовоспалительный эффект лейкотриенов негативно влияет на стабильность атеросклеротической бляшки [79]. Ингибирование 5-липоксигеназы (ключевой фермент биосинтеза лейкотриенов) было испытано при лечении астмы, а также других воспалительных заболеваний [40]. Недавно было показано, что использование ингибитора 5-липоксигеназы VIA-2291 приводит к статистически значимым снижениям уровня С-реактивного белка в плазме и объеме некальцифицированной атеросклеротической бляшки коронарной артерии (измеренном при помощи компьютерной томографии). Испытания проводились у пациентов с ОКС на ранних стадиях, которые прошли 24-недельный курс лечения в 2-фазовом исследовании VIA-ACS [83]. Также в небольшом 2-фазовом рандомизированном исследовании было показано, что противовоспалительный серпин (ингибитор серпин-протеазы, активированный вирусами с целью понизить воспалительную реакцию хозяина на вторжение) — серп-1 предотвращает повышение тропонина и креатинкиназы — миокардиального изофермента после чрескожной коронарной ангиопластики у пациентов с ранней стадией ОКС [82].

Другие агенты с возможным противовоспалительным эффектом нацелены на фосфолипазу A2 (PLA2) [46]. Дарапладиб и вареспладиб воздействуют на разные подсемейства PLA2, а именно липопротеид-связывающей (Lp)-PLA2 и секретируемой (s)-PLA2 соответственно. Влияние 12-месячного лечения дарапладибом на атеросклеротическую бляшку коронарной артерии было изучено при помощи ВСУЗИ и радиочастотного анализа у 330 пациентов с ССЗ [76]. Хотя исследование не достигло первичной конечной точки, размер некротической бляшки продолжил увеличиваться у пациентов принимающих плацебо, но не у тех, кто принимал дарапладиб. Этот ингибитор Lp-PLA2 на данный момент испытывается в двух крупных контрольных исследованиях, результаты которых ожидаются в 2013 г. [17] и 2014 г. [58] соответственно. Хотя на второй стадии клинических исследований вареспладиб привел к значительному снижению уровней атерогенных липопротеидов и С-реактивного белка в плазме [71], исследование VISTA-16, изучающее влияние s-PLA2 ингибитора на сердечно-сосудистую заболеваемость [80], было преждевременно остановлено в марте 2012 г., так как результаты независимого комитета по мониторингу данных и безопасности субъектов исследования не выявили доказательств преимуществ вареспладиба.

Селектины участвуют в связывании лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием, а также во взаимодействии между ними [42]. Адгезия молекул может играть ключевую роль в атеротромботическом процессе у пациентов с ССЗ. Моноклональные антитела против Р-селектина в настоящее время исследуются в двух клинических исследованиях (SELECT-ACS и SELECT-CABG). Исследова-

ние SELECT-ACS ориентировано на 500 пациентов, страдающих острым коронарным синдромом (ОКС) на ранней стадии, проходящих чрескожную коронарную ангиопластику. SELECT-CABG направлено на проверку гипотезы о том, что ингибирование Р-селектина понижает закупорку шунта при аорто-коронарного шунтировании и снижает недомогание в первый год после операции.

Другие фармакологические мишени, такие как ингибитор интерлейкина-1 β (IL-1 β), также могут представлять интерес в снижении риска ССЗ у пациентов с ишемической болезнью сердца. Было показано, что моноклональные антитела, направленные на IL-1 β , ингибируют формирование атеросклеротической бляшки у мышей с недостатком Е-аполипротеида [7]. Гипотеза о том, что снижение воспаления путем ингибирования IL-1 β приведет к благоприятному клиническому исходу, ляжет в основу исследования CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study). В плацебо-контролируемом исследовании CANTOS будет изучено влияние канакинумаба на более чем 17 000 пациентах, проходящих лечение после инфаркта миокарда более 30 дней по общепринятому стандарту [70].

Новые представления о микроРНК

Гипотеза о том, что микроРНК является критическим регулятором ССЗ, завоевывает все большее признание. Однако, функции РНК и процессы, лежащие в основе механизмов ее действия, еще не изучены. Характерные пути циркуляции микроРНК наблюдались при инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, атеросклерозе (недавно рассмотрено в [18]). Здесь мы в нескольких словах обсудим несколько последних исследований, (на приматах) которые вызвали интерес к микроРНК в качестве возможных терапевтических мишеней, влияющих на регуляцию метаболизма липидов и липопротеидов [72]. К. Виккерс и соавторы [87] недавно продемонстрировали способность ЛВП к транспорту эндогенной микроРНК и переносу мутаций микроРНК, которые различаются у больных и здоровых. Было показано, что ингибирование наиболее экспрессируемой микроРНК в печени miR-122 снижает уровень холестерина в плазме с изменениями во фракциях ЛВП и ЛНП [29]. Полученные данные также подтверждаются испытаниями на обезьянах без каких-либо признаков токсичности [28]. Эффективность anti-miR-122 в I фазе клинических исследований (NCT01200420) указывает на возможность применения микроРНК мутаций и/или ингибиторов для лечения дислипидемии.

Другим примером, демонстрирующим большое будущее микроРНК как терапевтических мишеней, являются микроРНК-33а и микроРНК-33б. Было показано, что они подавляют экспрессию транспортера холестерина ABCA1. В исследованиях на мышах было обнаружено, что использование порождающей антагонизм miR-33а может стать эффективным способом поднять уровень ЛВП холестерина и вызвать защиту от атеросклероза [68]. Основываясь на этих данных, К. Раупег и соавторы [67] использовали африканских зеленых марьшпек в модели, приближенной к человеку. Ингибирование miR-33а и miR-33б приводило к повышению ЛВП-холестерина в плазме с сопутствующим понижением уровня триглицеридов липоп-

ротеидов очень низкой плотности — ЛПОНП. Эта работа продемонстрировала важность исследования ингибиторов miR-33 в качестве лечения дислипидемии и атеросклероза.

Роль натуральных препаратов в регрессии атеросклероза

Развитие атеросклероза происходит в течение многих лет. Натуральные продукты могли бы стать альтернативой обычной медицине, не дающей должного результата при столь продолжительном лечении. Было показано, что накопление липидов сопровождается стимуляцией других проявлений атеросклероза на клеточном уровне, а именно синтезом внеклеточного матрикса и пролиферацией [61]. А значит, исследование эффекта экстракта чеснока на содержание внутриклеточных липидов связано с изучением механизмов антиатеросклеротических эффектов чеснока.

Алликор (чеснок)

Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование «Мониторирование атеросклероза при снижении атерогенности» (МАСА) (ClinicalTrials.gov Identifier, NCT01734707). Целью данного исследования была оценка влияния Алликора на динамику изменения диффузного утолщения интима медиального слоя сонных артерий [59]. Прием препарата сопровождался снижением атерогенности сыворотки крови, низкий уровень которой в течение эксперимента поддерживался постоянным. У группы, принимавшей алликор, наблюдалась регрессия поражений и уменьшение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), в сравнение с плацебо-контролируемой группой. После терапии в течение 2 лет наблюдалось значительное различие в сокращении ТИМ. При этом в группе плацебо средняя скорость увеличения ТИМ сонных артерий составила $0,015 \pm 0,008$ мм в год, при средней исходной ТИМ $0,931 \pm 0,009$ мм, а в основной группе изменения составили $-0,022 \pm 0,007$ мм в год, что существенно отличается от группы плацебо ($p=0,002$). Положительный эффект лечения Алликором был более выражен в течение первого года приема препарата и составил $-0,028 \pm 0,008$ мм в первый год и $-0,016 \pm 0,007$ мм — во второй. Результаты данного эксперимента в основном совпадают с проведенным ранее исследованием Koscielny и соавт. [38]. После 4 лет лечения препаратом Kwai (содержащем чеснок), рост атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях замедлился на 5—18%. В данном эксперименте было обнаружено, что размер атеромы при лечении чеснока уменьшился на 6—13% за 4 года. Однако в возрасте между 50 и 80 годами (когда наблюдался наибольший размер атеросклеротической бляшки) при терапии чесночным препаратом, размер бляшки оставался примерно постоянным [38]. Также уменьшение ТИМ, продемонстрированное в МАСА, сравнимо с наиболее успешными клиническими испытаниями других соединений [8, 9, 19, 33, 64, 74, 77, 92]. При этом в этих исследованиях использовались мощные липидоснижающие агенты или антагонисты кальция, механизм действия которых связан со снижением уровня холестерина-ЛНП, основным фактором риска для развития атеросклероза, а также гемодинамическим стрессом сосудистой стенки.

Прямое влияние чеснока на атеросклероз обсуждалось в нескольких работах [27, 39, 41, 66, 69]. Антиатеросклеротическое действие чеснока может быть обусловлено его способностью снижать уровень холестерина в крови [15, 69]. Этот эффект достигается путем ингибирования гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМК-КоА-редуктазы) [88].

Антиатеросклеротическое и антиатерогенное действие алликора также было изучено. Клетки были выделены из атеросклеротического поражения и из непораженной интимы аорты человека. В культуре нормальных клеток было инициировано проявление атеросклероза (добавлением в нее атерогенной сыворотки больных с ангиографическим подтвержденным атеросклерозом). Чеснок способствовал снижению уровня триглицеридов, свободного и этерифицированного холестерина в клетках, выделенных из пораженной интимы, и предупреждал вызванное атерогенной сывороткой накопление липидов в клетках, выделенных из здоровой интимы. Исследование показало прямое антиатеросклеротическое и антиатерогенное действие алликора.

Инфламинат (календула, бузина, фиалка)

Воспалительные цитокины играют не последнюю роль в развитии атеросклероза [2, 20, 44]. Лекарства, обладающие противовоспалительным эффектом, могут быть использованы в качестве профилактики атеросклероза. Инфламинат был изучен в пилотном клиническом исследовании по протоколу, применявшемся в описанном ранее исследовании MACA (ClinicalTrials.gov Identifier, NCT01723404). При сравнении группы принимавшей инфламинат с плацебо-контролируемой, было показано, что инфламинат способствует регрессии атеросклероза [59].

Каринат (продукт, богатый фитоэстрогенами)

Заместительная гормональная терапия у женщин, в качестве профилактики атеросклероза после менопаузы дала негативные результаты в ряде исследований: WHI, PEPI и HERS [11, 22, 26, 47, 63, 78]. Фитоэстрогены могли бы стать хорошей альтернативной заменой такому лечению. Проводился скрининг многих продуктов, богатых фитоэстрогенами. Большой антиатеросклеротический потенциал показали чеснок, экстракт виноградных косточек, листья зеленого чая и шишки хмеля. На основании данных продуктов была разработана биологически активная добавка «Каринат». Этот препарат продемонстрировал антиатерогенный эффект на клеточных моделях. Для оценки лечения Каринатом было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием женщин в пери- и постменопаузальном периоде (ClinicalTrials.gov, NCT01741974 и NCT01742000). Основным параметром была скорость изменений ТИМ за год, а вторичным — динамика протекания климактерического синдрома, это параметр учитывался только у перименопаузальных женщин. В результате данных исследований выяснилось, что скорость развития атеросклероза у женщин в постменопаузальный период крайне высока: Увеличение ИМТ составило 13% в год, а рост бляшек 40% в год. В группе, принимавшей Каринат, средняя ТИМ не изменилась (статистически незначимое увеличение на 6 мкм в

год, т.е. менее 1%). Тем не менее, было зафиксировано торможение роста бляшек (27% за год).

Использование фитоэстрогенного комплекса женщинами в период менопаузы полностью подавляет образование новых атеросклеротических поражений, а также в 1,5 раза замедляет развитие существующих бляшек [59].

Гранатовый сок

Израильскими исследователями было проведено двойное слепое параллельное исследование, целью которого было изучение влияния гранатового сока на людей с умеренным риском ишемической болезни сердца [21]. Значительные различия с группой плацебо были обнаружены лишь по одному параметру, характеризующему ТИМ. Положительного влияния гранатового сока на развитие атеросклероза в сонных артериях не было обнаружено, однако скорость увеличения ТИМ сонной артерии была ниже у исследуемых с повышенным уровнем триглицерид-содержащих ЛНП, низким уровнем ЛВП-холестерина и более высоким окислительным стрессом [21].

Выводы

Мы представили последние достижения в разработке препаратов, направленных на регрессию атеросклероза. Хотя большинство препаратов, рассмотренных в этой статье, дает неплохие результаты в регрессии атеросклероза, требуется дополнительная работа в виде крупных и продолжительных исследований, для утверждения лекарств.

Список литературы

1. AIM-HIGH Investigators, Boden W.E., Probstfield J.L., Anderson T., Chaitman B.R., Desvignes-Nickens P. et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — 365. — P. 2255–2267.
2. Aidinian G., Weiswasser J.M., Aroa S., Abularrage C.J., Singh N., Sidawy A.N. Carotid plaque morphologic characteristics // *Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.* — 2006. — 18(1). — P. 63–70.
3. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet.* — 2005. — 366. — P. 1267–1278.
4. Ballantyne C.M., Miller M., Niesor E.J., Burgess T., Kallend D., Stein E.A. Effect of dalcetrapib plus pravastatin on lipoprotein metabolism and high-density lipoprotein composition and function in dyslipidemic patients: results of a phase IIb dose-ranging study // *Am Heart J.* — 2012. — 163. — P. 515–521, 21 e1-3.
5. Baier P.J., Caulfield M., Eriksson M., Grundy S.M., Kastelein J.J., Komajda M. et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 357. — P. 2109–2122.
6. Beaglehole R., Bonita R. Global public health: a scorecard // *Lancet.* — 2008. — 372. — P. 1988–1996.
7. Bhaskar V., Yin J., Mirza A.M., Phan D., Vanegas S., Issafas H. et al. Monoclonal antibodies targeting IL-1 beta reduce biomarkers of atherosclerosis in vitro and inhibit atherosclerotic plaque formation in Apolipoprotein E-deficient mice // *Atherosclerosis.* — 2011. — 216. — P. 313–320.
8. Blankenhorn D.H., Selzer R.H., Crawford D.W., Barth J.D., Liu C.R., Liu C.H., Mack W.J., Alaupovic P. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. Two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound // *Circulation.* — 1993a. — 88(11). — P. 20–28.
9. Blankenhorn D.H., Azen S.P., Krams D.M., Mack W.J., Cashin-Hemphill L., Hodis H.N., DeBoer L.W., Mahler P.R., Masteller M.J., Vailas L.I., Alaupovic P., Hirsch L.J. MARS Research Group. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The

Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS) // *Ann. Intern. Med.* — 1993b. — 119(10). — P. 969–976.

10. Bots M.L., Visseren F.L., Evans G.W., Riley W.A., Revkin J.H., Tegeler C.H. et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial // *Lancet.* — 2007. — 370. — P. 153–160.

11. Burger H.G., MacLennan A.H., Huang K.E., Castelo-Branco C. Evidence-based assessment of the impact of the WHI on women's health // *Climacteric.* — 2012. — 15(3). — P. 281–287.

12. Cannon C.P., Shah S., Dansky H.M., Davidson M., Brinton E.A., Gotto A.M. et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — 363. — P. 2406–2415.

13. Chan J.C., Piper D.E., Cao Q., Liu D., King C., Wang W. et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — 106. — P. 9820–9825.

14. Chen S.N., Ballantyne C.M., Gotto Jr. A.M., Tan Y., Willerson J.T., Marian A.J. A common PCSK9 haplotype, encompassing the E670G coding single nucleotide polymorphism, is a novel genetic marker for plasma low-density lipoprotein cholesterol levels and severity of coronary atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — 45. — P. 1611–1619.

15. Chen Z.Y., Jiao R., Ma K.Y. Cholesterol-lowering nutraceuticals and functional foods // *J. Agric. Food Chem.* — 2008. — 56(19). — P. 8761–8773.

16. Cliff W.J., Heathcote C.R., Moss N.S., Reichenbach D.D. The coronary arteries in cases of cardiac and noncardiac sudden death // *Am. J. Pathol.* — 1988. — 132. — P. 319–329.

17. Cohen J.C., Boerwinkle E., Mosley Jr. T.H., Hobbs H.H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 354. — P. 1264–1272.

18. Creemers E.E., Tijssen A.J., Pinto Y.M. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease // *Circ. Res.* — 2012. — 110. — P. 483–495.

19. Crouse J.R. 3rd, Byington R.P., Bond M.G., Espeland M.A., Craven T.E., Sprinkle J.W., McGovern M.E., Furberg C.D. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II) // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — 75(7). — P. 455–459.

20. Daugherty A., Webb N.R., Rateri D.L., King V.L. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Cytokine regulation of macrophage functions in atherogenesis // *J. Lipid Res.* — 2005. — 46(9). — P. 1812–1822.

21. Davidson M.H., Maki K.C., Dicklin M.R., Feinstein S.B., Witchger M., Bell M., McGuire D.K., Provost J.C., Liker H., Aviram M. Effect of consumption of pomegranate juice on carotid intima-media thickness in men and women at moderate risk for coronary heart disease // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — 104(7). — P. 936–942.

22. de Villiers T.J., Stevenson J.C. The WHI: the effect of hormone replacement therapy on fracture prevention // *Climacteric.* — 2012. — 15(3). — P. 263–266.

23. Denis M., Marcinkiewicz J., Zaid A., Gauthier D., Poirier S., Lazure C. et al. Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice // *Circulation.* — 2012. — 125. — P. 894–901.

24. Detrano R., Guerci A.D., Carr J.J., Bild D.E., Burke G., Folsom A.R. et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 358. — P. 1336–1345.

25. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS) // *Lancet.* — 1994. — 344. — P. 633–638.

26. Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J., Lin L., Snider J., Prat A., Parker J.S., Luo J., DeSchryver K., Allred D.C., Esserman L.J., Untch G.W., Margenthaler J., Babiera G.V., Marcom P.K., Guenther J.M., Watson M.A., Leitch M., Hunt K., Olson J.A. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype — ACOSOG Z1031 // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — 29(17). — P. 2342–2349.

27. El-Sayyad H.I., Abou-El-Naga A.M., Gadallah A.A., Bakr I.H. Protective effects of *Allium sativum* against defects of hypercholesterolemia on pregnant rats and their offspring // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2010. — 3(2). — P. 152–163.

28. Elmen J., Lindow M., Schutz S., Lawrence M., Petri A., Obad S. et al. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates // *Nature.* — 2008. — 452. — P. 896–899.

29. Esau C., Davis S., Murray S.F., Yu X.X., Pandey S.K., PEAR M. et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo anti-sense targeting // *Cell Metabol.* — 2006. — 3. — P. 87–98.

30. Fayad Z.A., Mani V., Woodward M., Kallend D., Abt M., Burgess T. et al. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial // *Lancet.* — 2011. — 378. — P. 1547–1559. A clinical trial evaluating the safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel noninvasive multimodality imaging showing no evidence of pathological effect related to the arterial wall over 24 months and possible beneficial vascular effects of dalcetrapib, including the reduction in total vessel enlargement over 24 months.

31. Ford E.S., Zhao G., Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — 55. — P. 1310–1317.

32. Gualandri V., Franceschini G., Sirtori C.R., Gianfranceschi G., Orsini G.B., Cerrone A. et al. AIMilano apolipoprotein identification of the complete kindred and evidence of a dominant genetic transmission // *Am. J. Hum. Genet.* — 1985. — 37. — P. 1083–1097.

33. Hodis H.N. Reversibility of atherosclerosis — evolving perspectives from two arterial imaging clinical trials: the cholesterol lowering atherosclerosis regression study and the monitored atherosclerosis regression study // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1995. — 25. — Suppl. 4. — S25–S31.

34. Hulsmans M., Holvoet P. The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis // *J. Cell. Mol. Med.* — 2010. — 14. — P. 70–78.

35. Hunink M.G., Goldman L., Tosteson A.N., Mittleman M.A., Goldman P.A., Williams L.W. et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980–1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment // *JAMA.* — 1997. — 277. — P. 535–542.

36. Jukema J.W., Bruschke A.V., van Boven A.J., Reiber J.H., Bal E.T., Zwinderman A.H. et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) // *Circulation.* — 1995. — 91. — P. 2528–2540.

37. Kastelein J.J., van Leuven S.I., Burgess L., Evans G.W., Kuivenhoven J.A., Barter P.J. et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — P. 1620–1630.

38. Koscielny J., Klussendorf D., Latza R., Schmitt R., Radtke H., Siegel G., Kiesewetter H. The antiatherosclerotic effect of *Allium sativum* // *Atherosclerosis.* — 1999. — 144(1). — P. 237–249.

39. Lavu M., Bhushan S., Lefer D.J. Hydrogen sulfide-mediated cardioprotection: mechanisms and therapeutic potential // *Clin. Sci. (Lond).* — 2011. — 120(6). — P. 219–229.

40. Lehnigk B., Rabe K.F., Dent G., Herst R.S., Carpentier P.J., Magnussen H. Effects of a 5-lipoxygenase inhibitor, ABT-761, on exercise-induced bronchoconstriction and urinary LTE4 in asthmatic patients // *Eur. Respir. J.* — 1998. — 11. — P. 617–623.

41. Lei Y.P., Liu C.T., Sheen L.Y., Chen H.W., Lii C.K. Diallyl disulfide and diallyl trisulfide protect endothelial nitric oxide synthase against damage by oxidized low-density lipoprotein // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2010. — 54. — Suppl. 1. — S42–S52.

42. Ley K., Kansas G.S. Selectins in T-cell recruitment to non-lymphoid tissues and sites of inflammation // *Nat Rev Immunol.* — 2004. — 4. — P. 325–335.

43. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature.* — 2002. — 420. — P. 868–874.

44. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — 83(2). — 456S–460S.

45. Liu P.Y., Liu Y.W., Lin L.J., Chen J.H., Liao J.K. Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation // *Circulation.* — 2009. — 119. — P. 131–138.

46. Lp-LPA(2) Studies Collaboration, Thompson A., Gao P., Orfei L., Watson S., Di Angelantonio E. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies // *Lancet.* — 2010. — 375. — P. 1536–1544.

47. Masood D.E., Roach E.C., Beaugerard K.G., Khalil R.A. Impact of sex hormone metabolism on the vascular effects of menopausal hormone therapy in cardiovascular disease // *Curr. Drug Metab.* — 2010. — 11(8). — P. 693–714.
48. Navab M., Shechter I., Anantharamaiah G.M., Reddy S.T., Van Lenten B.J., Fogelman A.M. Structure and function of HDL mimetics // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — 30. — P. 164–168.
49. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J., Chapman M.J., Erbel R.M., Libby P. et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — 365. — P. 2078–2087. This study compared the highest doses of two intensive statin regimens to determine whether there were discernible differences in their effects on the progression of coronary atherosclerosis and shows that high-dose, intensive statin therapy can be administered safely and can promise regression of atherosclerotic plaque.
50. Nicholls S.J., Brewer H.B., Kastelein J.J., Krueger K.A., Wang M.D., Shao M. et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2011. — 306. — P. 2099–2109.
51. Nicholls S.J., Gordon A., Johannson J., Ballantyne C.M., Barter P.J., Brewer H.B. et al. ApoA-I Induction as a Potential Cardioprotective Strategy: Rationale for the SUSTAIN and ASSURE Studies. Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy. — 2012. — 26. — P. 181–187.
52. Nicholls S.J., Hsu A., Wolski K., Hu B., Bayturan O., Lavoie A. et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — 55. — P. 2399–2407.
53. Niesen E.J., Magg C., Ogawa N., Okamoto H., von der Mark E., Matile H. et al. Modulating cholesteryl ester transfer protein activity maintains efficient pre-beta-HDL formation and increases reverse cholesterol transport // *J. Lipid Res.* — 2010. — 51. — P. 3443–3454.
54. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., Libby P., Raichlen J.S., Ballantyne C.M. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial // *JAMA.* — 2006. — 295. — P. 1556–1565.
55. Nissen S.E., Tardif J.C., Nicholls S.J., Revkin J.H., Shear C.L., Duggan W.T. et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — P. 1304–1316.
56. Nissen S.E., Tsunoda T., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Cooper C.J., Yasin M. et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2003. — 290. — P. 2292–2300.
57. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Brown B.G., Ganz P., Vogel R.A. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2004. — 291. — P. 1071–1080.
58. O'Donoghue M.L., Braunwald E., White H.D., Serruys P., Steg P.G., Hochman J. et al. Study design and rationale for the Stabilization of pLaques using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SOLID-TIMI 52) trial in patients after an acute coronary syndrome // *Am. Heart J.* — 2011. — 162. — P. 613–619 e1.
59. Orekhov A.N., Sobenin I.A., Korneev N.V., Kirichenko T.V., Myasoedova V.A., Melnichenko A.A., Balcells M., Edelman E.R., Bobryshev Y.V. Anti-Atherosclerotic Therapy Based on Botanicals // *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* — 2012.
60. Orekhov A.N., Tertov V.V., Kudryashov S.A., Smirnov V.N. Triggerlike stimulation of cholesterol accumulation and DNA and extracellular matrix synthesis induced by atherogenic serum or low density lipoprotein in cultured cells // *Circ. Res.* — 1990a. — 66(2). — P. 311–320.
61. Orekhov A.N., Tertov V.V., Pokrovsky S.N., Adamova I.Yu., Martsenyuk O.N., Lyakishev A.A., Smirnov V.N. Blood serum atherogenicity associated with coronary atherosclerosis. Evidence for non-lipid factor providing atherogenicity of low-density lipoproteins and an approach to its elimination // *Circ. Res.* — 1988a. — 62(3). — P. 421–429.
62. Orekhov A.N., Tertov V.V., Smirnov V.N. Lipids in cells of atherosclerotic and uninvolved human aorta. II. Lipid metabolism in primary culture // *Exp Mol Pathol.* — 1985b. — 43(2). — P. 187–195.
63. Pellegrini C.N., Vittinghoff E., Lin F., Hulley S.B., Marcus G.M. Statin use is associated with lower risk of atrial fibrillation in women with coronary disease: the HERS trial // *Heart.* — 2009. — 95(9). — P. 704–708.
64. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., Hunninghake D.B., Mancini G.B., Miller M.E., Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // *Circulation.* — 2000. — 102(13). — P. 1503–1510.
65. Pitt B., Mancini G.B., Ellis S.G., Rosman H.S., Park J.S., McGovern M.E. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — 26. — P. 1133–1139.
66. Prasad K. Natural products in regression and slowing of progression of atherosclerosis // *Curr. Pharm. Biotechnol.* — 2010. — 11(8). — P. 794–800.
67. Rayner K.J., Esau C.C., Hussain F.N., McDaniel A.L., Marshall S.M., van Gils J.M. et al. Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides // *Nature.* — 2011. — 478. — P. 404–407.
68. Rayner K.J., Sheedy F.J., Esau C.C., Hussain F.N., Temmel R.E., Parathath S. et al. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* — 2011. — 121. — P. 2921–2931.
69. Reinhart K.M., Talati R., White C.M., Coleman C.I. The impact of garlic on lipid parameters: a systematic review and meta-analysis // *Nutr. Res. Rev.* — 2009. — 22(1). — P. 39–48.
70. Ridker P.M., Thuren T., Zalewski A., Libby P. Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) // *Am. Heart J.* — 2011. — 162. — P. 597–605.
71. Rosenson R.S., Elliott M., Stavis Y., Hislop C., Investigators P.I. Randomized trial of an inhibitor of secretory phospholipase A2 on atherogenic lipoprotein subclasses in statin-treated patients with coronary heart disease // *Europ. Heart J.* — 2011. — 32. — P. 999–1005.
72. Sacco J., Adeli K. MicroRNAs: emerging roles in lipid and lipoprotein metabolism // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2012.
73. Salonen J.T., Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression // *Circulation.* — 1993. — 87 (3 Suppl.). — II56–II65.
74. Salonen R., Nyssonen K., Porkkala-Sarataho E., Salonen J.T. The Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): effect of pravastatin treatment on lipids, oxidation resistance of lipoproteins, and atherosclerotic progression // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — 76(9). — 34C–39C.
75. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ballantyne C.M., Barter P.J., Holme I.M., Kallend D. et al. Rationale and design of the dal-OUT-COMES trial: efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome // *Am. Heart J.* — 2009. — 158. — P. 896–901 e3.
76. Serruys P.W., Garcia-Garcia H.M., Buszman P., Erne P., Verheye S., Aschermann M. et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque // *Circulation.* — 2008. — 118 — P. 1172–1182.
77. Smilde T.J., van Wissen S., Wollersheim H., Trip M.D., Kastelein J.J., Stalenhoef A.F. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial // *Lancet.* — 2001. — 357(9256). — P. 577–581.
78. Smith N.L., Wiley J.R., Legault C., Rice K.M., Heckbert S.R., Psaty B.M., Tracy R.P., Cushman M. Effect of progestogen and progestogen type on hemostasis measures in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) Study // *Menopause.* — 2008. — 15(6). — P. 1145–1150.
79. Spanbroek R., Grabner R., Lotzer K., Hildner M., Urbach A., Ruhling K. et al. Expanding expression of the 5-lipoxygenase pathway within the arterial wall during human atherosclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003 — 100. — P. 1238–1243.
80. Stein E.A., Mellis S., Yancopoulos G.D., Stahl N., Logan D., Smith W.B. et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — 366. — P. 1108–1118. A phase 1 clinical trial with a monoclonal antibody against PCSK9 showing significantly reduced LDL cholesterol levels in healthy volunteers and in subjects with familiar or nonfamiliar hypercholesterolemia.

81. Tardif J.C., Gregoire J., L'Allier P.L., Ibrahim R., Lesperance J., Heinson T.M. et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // JAMA. — 2007. — 297. — P. 1675–1682.

82. Tardif J.C., L'Allier P.L., Gregoire J., Ibrahim R., McFadden G., Kostuk W. et al. A randomized controlled, phase 2 trial of the viral serpin Serp-1 in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention // Circ. Cardiovasc. Interv. — 2010. — 3. — P. 543–548.

83. Tardif J.C., L'Allier P.L., Ibrahim R., Gregoire J.C., Nozva A., Cossette M. et al. Treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA-2291 (Atre-leuton) in patients with recent acute coronary syndrome // Circ. Cardiovasc. Imaging. — 2010. — 3. — P. 298–307.

84. Tardif J.C., Lesage F., Harel F., Romeo P., Pressacco J. Imaging biomarkers in atherosclerosis trials // Circ. Cardiovasc. Imaging. — 2011. — 4. — P. 319–333. This is a comprehensive review on imaging bio-markers of atherosclerosis, including molecular imaging by different modalities, their strengths and limitations and their application to drug trials and clinical patient evaluation.

85. Taylor A.J., Villines T.C., Stanek E.J., Devine P.J., Griffen L., Miller M. et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness // N. Engl. J. Med. — 2009. — 361. — P. 2113–2122.

86. Tunaru S., Kero J., Schaub A., Wufka C., Blaukat A., Pfeffer K. et al. PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its antilipolytic effect // Nat. Med. — 2003. — 9. — P. 352–355.

87. Vickers K.C., Palmisano B.T., Shoucri B.M., Shamburek R.D., Remaley A.T. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins // Nat. Cell Biol. — 2011. — 13. — P. 423–433.

88. Vidyashankar S., Sambaiah K., Srinivasan K. Regression of preestablished cholesterol gallstones by dietary garlic and on- ion

in experimental mice // Metabolism. — 2010. — 59. — P. 1402–1412.

89. Waksman R., Torguson R., Kent K.M., Pichard A.D., Sudath W.O., Satler L.F. et al. A first-in-man, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and feasibility of autologous delipidated high-density lipoprotein plasma infusions in patients with acute coronary syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — 55. — P. 2727–2735.

90. White H., Held C., Stewart R., Watson D., Harrington R., Budaj A. et al. Study design and rationale for the clinical outcomes of the STABIL-ITY Trial (STabilization of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapLadIb TherapY) comparing darapladib versus placebo in patients with coronary heart disease // Am. Heart J. — 2010. — 160. — P. 655–661.

91. Yeh R.W., Sidney S., Chandra M., Sorel M., Selby J.V., Go A.S. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. — 2010. — 362. — P. 2155–2165.

92. Zanchetti A., Rosei E.A., Dal Palu C., Leonetti G., Magnani B., Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness // J. Hypertens. — 1998. — 16(11). — P. 1667–1676.

93. Zhang L.H., Kamanna V.S., Ganji S.H., Xiong X.M., Kashyap M.L. Niacin increases HDL biogenesis by enhancing DR4-dependent transcription of ABCA1 and lipidation of apolipoprotein A-I in HepG2 cells // J. Lipid Res. — 2012. — 53. — P. 941–950.

Послупила 16.03.2013

Achievements in therapy of atherosclerosis

Temchenko A.V.^{1,3}, Nikiphorov N.G.^{2,3}, Orekhova V.A.³,
Melnichenko A.A.³, Karagodin V.P.³, Sobenin I.A.⁴, Orekhov A.N.^{3,4}

¹ — Moscow Institute of Physics and Technology (State University), 9 Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141700, Russia

² — Russian Cardiology Research and Production Complex, 3-rd Cherepkovskaya 15-A, 121552, Moscow, Russia

³ — Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Center, PO Box №21, 121609, Moscow, Russia

⁴ — Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiyskaya Str. 8, 125315, Moscow, Russia

Atherosclerosis is the main reason of high morbidity and mortality in the world. To date, numerous studies of medicines which decrease mortality due to cardiovascular diseases (CVD) and/or facilitate regression of atherosclerotic lesions have been conducted. Parameters assessed in the clinical studies are total mortality, mortality due to CVD and myocardial infarction risk. Using a number of biomarkers, new drugs efficiency can be tested quickly and comprehensively. Therapy with statins targeted to low density lipoprotein metabolism was shown to promote atherosclerosis regression. A group of new drugs affecting high density lipoprotein metabolism or inflammatory and oxidative processes are currently under investigation and believed to be effective in atherosclerosis regression. This paper reviews studies on the newest anti-atherosclerotic drugs with cutting-edge imaging methods used to estimate atherosclerosis severity.

Key words: atherosclerosis, coronary artery disease, intravascular ultrasound, magnetic resonance imaging, computed tomography