

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований

Екатерина Кронидовна Бутина*, Елена Викторовна Бочкарева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Мероприятия, направленные на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) более эффективны, если проводятся с учетом факторов риска их развития. Для стратификации сердечно-сосудистого (СС) риска при первичной профилактике используют скрининговые шкалы, которые полезны в определении популяционного риска. Оценка индивидуального риска ССЗ остается проблемой, для его уточнения используют биомаркеры и инструментальные исследования. УЗИ сонных артерий – это основной неинвазивный метод оценки сосудистого русла, который позволяет определить толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) и выявить наличие, локализацию и морфологию атеросклеротических бляшек (АСБ), т.е. субклинические признаки атеросклероза. В работе представлены различные точки зрения на диагностику ТКИМ и АСБ в сонных артериях, и их значение в качестве предикторов развития сердечно-сосудистых и церебро-васкулярных заболеваний среди лиц без болезней системы кровообращения, а также мнения о пользе ТКИМ для реклассификации пациентов с признаками субклинического атеросклероза. Дискуссия по поводу значения ТКИМ в стратификации СС риска и целесообразности данного показателя в клинической практике до сих пор не завершена. В соответствии с зарубежными и отечественными рекомендациями определение ТКИМ для стратификации СС риска наиболее целесообразно у лиц, имеющих промежуточный риск или несколько факторов риска развития ССЗ. В настоящее время не существует единой позиции в отношении стратегии первичной кардиоваскулярной профилактики среди пациентов промежуточного риска развития ССЗ. Именно у таких пациентов большое значение имеет оценка субклинического атеросклероза с использованием дополнительных методов, в том числе УЗИ сонных артерий. Обнаружение увеличенной ТКИМ сонных артерий должно оказывать влияние на выбор гиплипидемического препарата и интенсивность лечения. Однако диагностика субклинического атеросклероза не встроена в систему определения СС риска, что создает трудности при выборе тактики профилактического вмешательства, особенно среди пациентов промежуточного риска.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, толщина комплекса интима-медиа, атеросклеротическая бляшка.

Для цитирования: Бутина Е.К., Бочкарева Е.В. Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):558-566. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-558-566

The Value of Subclinical Carotid Atherosclerosis for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases. Review of the Main International Studies

Ekaterina K. Butina*, Elena V. Bochkareva

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Measures for the prevention of cardiovascular diseases (CVD) are more effective if they are performed taking into account the risk factors of their development. Screening scales, which are helpful in determining the population risk, are used in primary prevention for cardiovascular (CV) risk stratification. The assessment of individual CV risk remains a problem. Biomarkers and instrumental investigations are used for its detailing. Carotid ultrasound is the main noninvasive method of vascular assessment. It allows assessing the intima-media thickness (IMT) and detecting the presence, location and morphology of atherosclerotic plaques (ASP), in other words, subclinical signs of atherosclerosis. Different views on the diagnosis of IMT and ASP in the carotid arteries and their value as predictors of CV and cerebrovascular diseases among individuals without CVD are presented in the article. Opinions about the benefits of IMT assessment for re-classification of patients with signs of subclinical atherosclerosis are also presented. The debate about the value of IMT in the CV risk stratification, and the feasibility of its assessment in clinical practice has not yet been completed. Assessment of IMT for CV risk stratification is most appropriate in patients with intermediate risk or with multiple risk factors of CVD. Consensus on primary CV prevention strategies in patients with intermediate risk of CVD is currently unavailable. Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid ultrasound is important in such patients. The finding of increased carotid IMT should have an effect on the choice of hypolipidemic drug and intensity of treatment. However, the diagnosis of subclinical atherosclerosis is not built into the algorithm for determining the CV risk. This causes difficulties in choosing tactic of prophylactic intervention, especially for intermediate risk patients.

Keywords: cardiovascular diseases, intima-media thickness, atherosclerotic plaque.

For citation: Butina E.K., Bochkareva E.V. The Value of Subclinical Carotid Atherosclerosis for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases. Review of the Main International Studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):558-566. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-558-566

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): ebutina@gnicpm.ru

Received / Поступила: 21.07.2016

Accepted / Принята в печать: 22.07.2016

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин инвалидности и смертности как в нашей стране, так и за рубежом. В связи с этим большое внимание уделяется первичной профилактике ССЗ, которая наиболее эффективна в группах высокого риска заболеваний. В рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике ССЗ для выявления таких пациентов предлагается использовать скрининговые алгоритмы с применением различных шкал – Фрамингемской (Framingham Risk Score - FRS), европейской (Systematic Coronary Risk Evaluation - SCORE), the Reynolds Score. Эти шкалы полезны при определении популяционного риска, но не позволяют в должной мере оценить риск развития заболевания у конкретного человека. Для определения уровня индивидуального риска ССЗ используют дополнительные методы оценки субклинического атеросклероза, среди которых важное значение имеют дуплексное сканирование (ДС) сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и выявлением атеросклеротических бляшек (АСБ), определение плечелодыжечного индекса для выявления заболеваний сосудов нижних конечностей, скорость распространения пульсовой волны как показателя жесткости сосудистой стенки, а также коронарный кальций.

В настоящее время для определения индивидуального риска большую накопленную базу имеют исследования в отношении коронарного кальция и ТКИМ. При этом по литературным данным показатели ТКИМ более чувствительны для определения кардиоваскулярного риска у людей молодого и среднего возраста, коронарный кальций – в старшей возрастной категории [1, 2]. В нашем обзоре мы остановимся только на ультразвуковом исследовании (УЗИ) сонных артерий для первичной профилактики ССЗ.

Ультразвуковое исследование сонных артерий

УЗИ сонных артерий – это основной неинвазивный метод оценки сосудистого русла, который позволяет определить утолщение сосудистой стенки, нарушение дифференциации на слои или дисплазию в разных сегментах (общая сонная, бифуркация, внутренняя и наружная сонные), а также выявить АСБ, их локализацию и структуру. Ультразвуковые исследования в В-режиме соответствуют критериям рентгеновской ангиографии, которая является золотым стандартом для принятия клинических решений, и использовались в 2-х крупнейших канонических исследованиях – североамериканском NASCET и европейском ESCT в 1980-е годы [3].

Имеются существенные различия между исследованиями в определении диапазона значений ТКИМ, что зависит от методики расчета этого показателя, количества

анализируемых сегментов, их локализации, а также некоторых технических аспектов [4]. Измерение ТКИМ в общей сонной артерии имеет лучшую воспроизводимость, чем в других сегментах сонной артерии из-за простоты доступа. В то же время атеросклеротический процесс быстрее прогрессирует в зоне бифуркации и внутренней сонной артерии, поэтому оценка ТКИМ только общей сонной может привести к недостаточному пониманию выраженности процесса и значимости выявленных изменений. Это было продемонстрировано в мета-анализе, включавшем 27 когортных исследований, где значения ТКИМ в бифуркации и во внутренней сонной артерии имели большую диагностическую значимость для развития инфаркта миокарда (ИМ), чем ТКИМ общей сонной артерии [5].

В 2007 г. Манхеймский консенсус определил необходимые условия для выполнения УЗИ высокого разрешения сонных артерий, позволяющие унифицировать получаемые результаты: требования к аппаратуре, персоналу, методике проведения исследования, а также рекомендации по анализу результатов [6]. Авторы протокола полагают, что измерение ТКИМ является «первым кандидатом» при определении индивидуального риска по сравнению с традиционной оценкой. При этом они ссылаются на результаты большого популяционного исследования PARC STUDY, где проводился сравнительный анализ эффективности использования ТКИМ и Фрамингемской шкалы как индикаторов индивидуального риска возникновения сосудистых событий, при этом была получена умеренная, но достоверная корреляция. Позже требования Манхеймского консенсуса вошли в Американские рекомендации по проведению УЗИ каротидных артерий 2008 г. [7].

Возраст является фактором риска ССЗ, который ассоциируется с увеличением толщины интима-медиа сонных артерий. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что ежегодный прирост ТКИМ сонных артерий составляет от 0,004 до 0,01 мм. В то же время у людей молодого возраста, страдающих семейной гиперхолестеринемией, скорость прогрессирования может быть больше. По данным интервенционных исследований у лиц с клиническими проявлениями атеросклероза увеличение ТКИМ может достигать, в среднем, 0,0147 мм в год [8], а в некоторых исследованиях – и до 0,02 мм в год. Тем не менее, в общей популяции среди лиц возрастной категории 45-85 лет скорость прироста ТКИМ сонных артерий составляет приблизительно 0,008 мм в год [9].

В настоящее время границы нормы в отечественных и зарубежных рекомендациях несколько различаются. В российских рекомендациях по диагностике и коррекции липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2011) [10] предлагается градация ТКИМ в зависимости от пола и возраста: до 40

лет у мужчин и женщин пороговая величина составляет 0,7 мм, для мужчин 40-50 лет – 0,8 мм, старше 50 лет – 0,9 мм, для женщин 40-60 лет – 0,8 мм, старше 60 лет – также 0,9 мм. В Европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (2013) [11] предусмотрен единый показатель нормальной величины ТКИМ – 0,9 мм.

Большой интерес представляют исследования, где вероятность развития сердечно-сосудистых (СС) событий сопоставлена с квартилями распределения ТКИМ (≤ 25 , 25-75 и ≥ 75 процентиля с учетом пола, возраста и этнической принадлежности). Показано, что при значениях ТКИМ, относящихся к 75 процентилю и более, риск СС событий достоверно возрастает [12]. Выполненные ранее исследования продемонстрировали, что наличие АСБ является еще более сильным предиктором кардиоваскулярных событий и смертности, поэтому пациенты с АСБ относятся к группе высокого СС риска [1].

Однако в последние годы появились обзоры и мета-анализы, в которых делаются более осторожные выводы о роли ТКИМ как индикатора СС событий. По мнению некоторых авторов ТКИМ является независимым, но слабым предиктором коронарной болезни сердца (КБС). Возможно, что такие результаты связаны с тем, что в большинстве анализируемых исследований ТКИМ измерялась только в общей сонной артерии. По их данным добавление информации о величине ТКИМ к традиционным факторам риска (ФР) не приводило к изменению оценки кардиоваскулярного риска, а при прогнозировании КБС значение ТКИМ уступало АСБ в качестве предиктора [13]. Тем не менее, в ряде работ все же предлагается использовать измерение ТКИМ в качестве дополнительной информации для стратификации риска пациента в индивидуальных случаях [14]. В 2007 г. был опубликован мета-анализ 8 крупных проспективных исследований, показавший, что увеличение ТКИМ на 0,1 мм сопровождается увеличением риска развития ИМ на 10-15%, а риска инсульта – на 13-18%, с учетом пола и возраста, однако эта зависимость носила нелинейный характер [15]. В противоположность этому в исследовании PROG-IMT, включавшем 36984 пациента со средней длительностью наблюдения 7 лет, опубликованном в 2012 г. Lorenz M.W. и соавт., не было получено достоверной ассоциации между величиной ТКИМ и кардиоваскулярным риском [16]. Таким образом, вопрос о значении ТКИМ для стратификации кардиоваскулярного риска все еще остается дискуссионным [17].

Несмотря на то, что АСБ и увеличение ТКИМ являются проявлениями одного и того же заболевания, их значение как предикторов кардиальных и церебральных эпизодов различно [6]. Увеличение ТКИМ более типично для общей сонной артерии, чаще развивается при артери-

альной гипертензии (АГ) и является предиктором инсульта, тогда как АСБ встречаются в бифуркации и внутренней сонной артерии, и их наличие ассоциируется в большей степени с гиперлипидемией и развитием ИМ [4, 18].

Ранее выполненные исследования нашли различную ассоциацию между наличием АСБ и конечными точками (ИМ и инсультом). В одних работах было продемонстрировано, что АСБ обладает большей диагностической точностью в качестве предиктора развития ИМ, чем увеличение ТКИМ [5], в других – инсульта [15, 19, 20].

Naqvi с соавт. [21] изучали с помощью каротидной ультрасонографии распространенность субклинического атеросклероза в группах низкого, промежуточного и высокого риска у 136 пациентов. Из 103 человек, имеющих низкий риск развития СС3 (<10%), 68 человек (66%) имели ТИМ, определяемый как $>75\%$ процентиля или АСБ, т.е. на самом деле относились к группе высокого риска. В 2013 г. было опубликовано исследование, включавшее 3778 пациентов, из которых 2354 относились к низкому и промежуточному риску развития СС3. Среди этих пациентов 25,1% имели АСБ в сонных артериях и также нуждались в реклассификации в группу высокого риска [22]. В ряде других исследований распространенность АСБ среди пациентов промежуточного риска составляла 32-35% [23, 24].

Дискуссия по поводу значения ТКИМ в стратификации СС риска и целесообразности данного показателя в клинической практике до сих пор не завершена. Вместе с тем, зарубежные и отечественные рекомендации по лечению и профилактике СС3 указывают на необходимость применения УЗИ сонных артерий с этой целью.

В соответствии с **Американскими рекомендациями по оценке сердечно-сосудистого риска у асимптомных пациентов (2010)** целесообразно определять ТКИМ у пациентов промежуточного риска развития СС3 (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [25].

В **Американских рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями экстракраниальных и вертебральных артерий (2011)** предписано выполнение УЗИ сонных артерий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза, но с наличием 2 и более ФР: артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение, семейный анамнез раннего развития СС3 (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C). Не рекомендовано для рутинного скрининга пациентов без ФР (класс рекомендаций III, уровень доказательности C) вследствие высокой вероятности ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов и экономической нецелесообразности таких обследований [26].

В **Европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике (2012)** [27] отмечается, что в группе людей с субкли-

ническим атеросклерозом (например, наличием АСБ по данным каротидной ультрасонографии) риск развития ССЗ может быть выше, чем расчетный показатель по SCORE. При этом визуализирующие методы обследования могут быть значимы (полезны) для пациентов, относящихся к промежуточному риску ССЗ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).

В **Европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2016)** [28] также отмечено, что выявление АСБ путем сканирования каротидных артерий может привести к изменению оценки СС риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B). Рутинное исследование ТКИМ для улучшения оценки СС риска не рекомендовано (класс рекомендаций III, уровень доказательности A).

В соответствии с **Европейскими рекомендациями по лечению артериальной гипертонии (2013)** ДС сонных артерий показано всем пациентам с повышенным давлением в качестве дополнительного метода обследования для выявления поражения органов-мишеней. При этом указывается, что АСБ, наряду с микроальбуминурией, увеличением скорости пульсовой волны и гипертрофией левого желудочка могут быть предикторами СС смертности, независимо от стратификации риска по SCORE, что является важным аргументом для оценки поражения органов-мишеней в повседневной клинической практике [11].

Согласно **Национальным клиническим рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике (2011)** ДС сонных артерий, наряду с определением скорости распространения пульсовой волны и лодыжечно-плечевым индексом, входит в стандарт обследования лиц, имеющих умеренно повышенный риск развития ССЗ по шкале SCORE, для оценки субклинического атеросклероза. Предполагается, что наличие каротидного атеросклероза может служить основанием для более активной лечебной и профилактической тактики ведения пациентов. Указывается также, что проведение исследования нецелесообразно при доказанном атеросклерозе и в тех случаях, когда полученные результаты не повлияют на уже проводимую терапию [29].

Исследования по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

К наиболее значимым исследованиям по изучению влияния ТКИМ для первичной профилактики ССЗ следует отнести:

ARIC - The Atherosclerosis Risk in Communities (1987-1993 гг.; n=13145; 7289 женщин и 5552 мужчин в возрасте 45-64 лет без клинических признаков ИБС). Длительность наблюдения составила от 4-х до 7 лет, в среднем – 5,2 года. Изучалась взаимосвязь между толщиной стенки сонных артерий в разных ее сег-

ментах (общей сонной артерии, бифуркации и внутренней сонной артерии), и заболеваемостью ИБС. Для верификации изменений в сонных артериях анализировали среднее значение ТКИМ задней стенки указанных сегментов с двух сторон. Коронарным событием считалось развитие ИМ, выполнение реваскуляризации миокарда и СС смерть.

Было выявлено, что частота развития ИБС была выше у пациентов с высоким уровнем основных ФР, таких как АГ, гиперлипидемия, курение и более высокие значения ТКИМ. Так, при увеличении среднего показателя ТКИМ на 0,19 мм риск развития ИМ и смерти возрастал на 36%. Исследователи обнаружили, что среди пациентов, перенесших коронарное событие, ТКИМ более 1 мм встречалась значительно чаще ($p<0,01$), чем при отсутствии таких событий. Особенно четко эта зависимость наблюдалась среди женщин, у которых при ТКИМ более 1 мм риск СС событий возрастал в 5 раз, тогда как у мужчин – только в 2 раза. Среди женщин с самыми низкими значениями ТКИМ распространенность ИБС была достоверно ниже, чем у мужчин той же категории, однако при ТКИМ более 1 мм частота возникновения коронарных событий среди мужчин и женщин была сопоставима [12].

Дальнейшее 15-летнее наблюдение позволило Nambi и соавт. в 2010 г. опубликовать дополнительный анализ, в котором изучалась возможность улучшения прогноза развития ИБС при добавлении сведений о ТКИМ и наличии АСБ к традиционным ФР [30]. В соответствии с Фрамингемской шкалой все пациенты были распределены в группы низкого, промежуточного и высокого риска развития ССЗ. Наряду с этим по результатам УЗИ сонных артерий в зависимости от распределения показателей ТКИМ были выделены 3 группы пациентов: ≤ 25 процентиля, с 25-75 процентиля и ≥ 75 процентиля.

Были рассмотрены 3 модели: в первом случае – к традиционным ФР добавляли информацию о ТКИМ, во втором – сведения о наличии или отсутствии АСБ в сонных артериях, в третьем – учитывали и ТКИМ, и наличие АСБ. Выявлено, что с увеличением ТКИМ возрастало и количество пациентов, имеющих АСБ: так, среди пациентов, относящихся к ТКИМ < 25 процентиля, АСБ находили у 13,6% обследованных, а у пациентов с ТКИМ > 75 процентиля – уже у 65,3% лиц. При сопоставлении группы риска развития ССЗ и наличием АСБ было выявлено, что в группе с низким риском бляшки обнаружены у 24% пациентов, в группе среднего риска – у 34%, а среди лиц очень высокого риска АСБ выявлены почти у половины пациентов, относящихся к этой группе.

Добавление информации о наличии АСБ и ТКИМ к традиционным ФР позволяло достоверно улучшить качество прогнозирования риска развития коронарных со-

бытий как у мужчин, так и у женщин. Однако у женщин большую ценность имела модель традиционных ФР с информацией о наличии АСБ, а у мужчин – модель ФР в сочетании со значениями ТКИМ сонных артерий. Таким образом, с учетом развившихся коронарных событий такая комплексная оценка привела к реклассификации риска у 9,9% пациентов, при этом наибольший процент пациентов, которым потребовалась реклассификация, относились к группе промежуточного СС риска.

Одно из первых исследований по изучению взаимосвязи ТКИМ и возникновением новых эпизодов ИМ и инсульта у лиц старшего возраста без клинических признаков ССЗ – **Cardiovascular Health Study** (1989–1990) [31]. В анализ было включено 4476 человек в возрасте от 65 лет и старше, средний период наблюдения составил 6,2 года. Анализовалась максимальная ТКИМ для общей сонной и внутренней сонной артерий, которая вычислялась как среднее значение между максимальными величинами ТКИМ, полученными для передней и задней стенок сосудов слева и справа, а также комбинированный показатель, полученный путем усреднения максимальной толщины внутренней и общей сонной артерий.

В этом исследовании впервые проанализирована корреляция между значениями ТКИМ в соответствии с квинтильными распределениями показателей и возникновением кардиоваскулярных событий, таких как ИМ и инсульт. Было выявлено, что среди пациентов с наибольшей ТКИМ, то есть относящихся к 5 квинтили, относительный риск возникновения ССЗ, с учетом пола и возраста, возрастал в 3,9 раза по сравнению с группой лиц, имеющих минимальные изменения ТКИМ ($p < 0,001$). Также с увеличением квинтили возрастала ежегодная заболеваемость ИМ и инсультом. При анализе связи между локализацией изменений в различных сегментах сонной артерии и возникновением конечных точек (сердечно-сосудистых событий) исследователи обнаружили, что увеличение ТКИМ в общей сонной артерии чаще ассоциировалось с развитием инсультов, а изменения ТКИМ во внутренней сонной – с ИМ. Увеличение комбинированного (интегрального) показателя общей сонной и внутренней сонной артерий также сопровождалось повышением относительного риска развития СС событий. При этом авторы делают вывод, что этот комбинированный показатель являлся лучшим предиктором неблагоприятных событий, чем значения ТКИМ в каждом отдельно взятом сегменте.

Таким образом, данное исследование впервые продемонстрировало достоверную корреляционную связь между ТКИМ и возникновением новых случаев кардиоваскулярных заболеваний у пожилых.

Роттердамское исследование **Rotterdam study** (1990–1993 гг.) включало 7983 человек старше 55 лет, не

имеющих в анамнезе ССЗ. Авторы исследования на подгруппе пациентов по методу «случай-контроль» изучали взаимосвязь между ТКИМ общей сонной артерии и риском развития ИМ и инсульта. Длительность наблюдения составила 2,7 лет. В основную группу вошли пациенты, у которых за время исследования развились ИМ или инсульт, контрольную группу – пациенты, у которых не возникло конечных точек. При анализе было выявлено, что риск инсульта постепенно возрастал с увеличением ТКИМ общей сонной артерии, а риск развития ИМ достоверно возрастал только в группе пациентов, относящихся к самой высокой квинтили ТКИМ [19].

CAPS - Carotid Atherosclerosis Progression Study – проспективное исследование по оценке динамики каротидного атеросклероза в разных возрастных группах и его связи с прогнозом заболевания. Было включено 5056 пациентов от 19 до 90 лет, средний возраст составил 50,1 год, период наблюдения – 4,2 года. Изменения ТКИМ оценивались в общей сонной и внутренней сонной артериях, а также в зоне бифуркации. Увеличение ТКИМ в общей сонной артерии и в зоне бифуркации являлось достоверным предиктором риска развития ИМ и комбинированной конечной точки (ИМ, инсульта и смерти), причем эта ассоциация была характерна как для молодой возрастной категории (до 50 лет), так и для старшей – после 50 лет [32]. Авторы исследования проанализировали математическую модель, где использовали ТКИМ в качестве дополнительной информации к традиционным ФР. Оказалось, что количество реклассификаций было настолько малым, что использовать ТКИМ для индивидуальной стратификации СС риска нецелесообразно [33].

IMPROVE study – проспективное когортное исследование в рамках Европейского популяционного исследования, посвященное изучению прогрессирования ТКИМ сонных артерий как предиктора сосудистых событий среди пациентов высокого риска. Принимало участие 3482 человека, имеющих 3 и более ФР, средний возраст около 64 лет, длительность наблюдения – 21,5 мес. За это время у 129 участников впервые развилось сосудистое событие, причем у 35% из них – на фоне липидснижающей терапии. Первый этап анализа динамики ТКИМ выполнен через 15 мес. По данным УЗИ определяли средние и максимальные значения ТКИМ в общей сонной, внутренней сонной артерий и бифуркации с обеих сторон. За время наблюдения отмечалось достоверное увеличение ТКИМ во всех сегментах, при этом наибольшая степень прогрессирования была отмечена в бифуркации, а наименьшая – в общей сонной. Авторы высказывают мнение, что достоверную связь с СС риском имеет только показатель максимальной ТКИМ [34].

METEOR (Measuring effects on intima-media thickness: an evaluation of rosuvastatin) – многоцентровое

рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по изучению влияния розувастатина на прогрессирование ТКИМ в сонных артериях у лиц низкого риска с субклиническим атеросклерозом. Включено 984 мужчин и женщин, средний возраст которых составлял 57 лет, имевших низкий риск развития ССЗ по Фрамингемской шкале – <10%, умеренное повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (в среднем 154 мг/дл) и ТКИМ $\geq 1,2$, но <3,5 мм. Основная группа получала розувастатин в дозе 40 мг/сут, контрольная – плацебо. Длительность наблюдения составила 2 года. В этом исследовании ТКИМ анализировалась наиболее детально – из 12 позиций (передняя и задняя стенки общей сонной артерии, бифуркации и внутренней сонной артерии), при этом датчик располагался под 5 разными углами с каждой стороны. Для передней и задней стенок внутренней сонной и бифуркации сонной артерии измерялась только максимальная ТКИМ для всех углов, а в общей сонной артерии – средняя и максимальная ТКИМ для всех углов с обеих сторон. Прием розувастатина приводил к достоверному снижению ХС ЛПНП – на 49%, общего холестерина (ОХС) – на 34%, триглицеридов – на 16% и увеличению холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 8% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Розувастатин замедлял скорость прогрессирования максимальной ТКИМ во всех 12 точках, причем достоверные различия были получены уже через 1 год приема статина. Через 24 мес изменения в лечебной группе составили – 0,0014 мм в год, в группе плацебо ТКИМ увеличилась на 0,0131 мм в год ($p < 0,001$). В этом исследовании не было получено статистически значимой регрессии заболеваемости на фоне приема розувастатина [35].

ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Progression Study) – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование. Включено 919 человек в возрасте от 40 до 79 лет, с умеренным повышением ХС ЛПНП от 130 до 189 мг/дл и ТКИМ 1,5–3,5 мм, без предшествующего ИМ, инсульта, стенокардии. Пациенты были рандомизированы в 4 группы: различные комбинации ловастатина, варфарина или плацебо, также все участники получали небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК; 81 мг в сутки). Продолжительность исследования составила 3 года. ТКИМ анализировалось в 12 позициях (передняя и задняя стенки общей сонной артерии, бифуркации и внутренней сонной артерии). Первичной конечной точкой было изменение усредненной величины из всех максимальных значений ТКИМ, вторичной – возникновение ССЗ. Начальная доза ловастатина составляла 20 мг/сут, при отсутствии достижения целевых значений липидов доза препарата могла быть увеличена до 40 мг/сут, таким об-

разом, средняя доза статина составила 26 мг/сут. Варфарин назначался в дозе 1 мг/сут без дальнейшей коррекции. На фоне ловастатина через 6 мес наблюдалось значимое снижение ХС ЛПНП на 28% ($p < 0,0001$), через 3 года на 25%, также отмечено увеличение ХС ЛПВП на 5% ($p < 0,0001$). Прием варфарина не приводил к дополнительному изменению липидного спектра, а регулярный прием АСК усиливал влияние ловастатина на уровень ХС ЛПНП приблизительно на 25% по сравнению с нерегулярным приемом. Изменения в скорости прогрессирования ТКИМ в группе ловастатина по сравнению с группой плацебо были отмечены уже через 12 мес наблюдения, а к концу исследования достигли значимых различий – 0,009 мм/год в группе статина и 0,006 мм/год в группе плацебо ($p < 0,001$). Также в конце периода наблюдения группы ловастатина и плацебо статистически значимо различались по частоте возникновения СС событий. В группе ловастатина развилось 5 нефатальных ИМ, а в группе плацебо – у 14 пациентов (инсульт, ИМ и СС смерть; $p = 0,04$) [36].

CAIUS (The Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound study) – многоцентровое двойное слепое плацебо контролируемое исследование, включено 305 пациентов в возрасте 45–64 года с бессимптомным повышением уровня ХС ЛПНП 3,88 – 6,47 ммоль/л, триглицеридов < 2,82 ммоль/л и изменениями сосудистой стенки хотя бы в одной из сонных артерий. Длительность наблюдения составила 3 года. В лечебной группе пациенты получали правастатин в дозе 40 мг/сут, в контрольной группе – плацебо. УЗИ сонных артерий проводилось с оценкой ТКИМ передней и задней стенок общей сонной, бифуркации и внутренней сонной с обеих сторон. В группе правастатина у 76,8% больных наблюдалось снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 10%, неудовлетворительный эффект от липидснижающей терапии (снижение менее чем на 10%) был выявлен у 13,2% пациентов, в среднем на фоне терапии уровень ХС ЛПНП снизился на 22,5%. На фоне правастатина наблюдалось уменьшение прогрессирования каротидного атеросклероза по сравнению с группой плацебо, однако степень снижения уровня ХС ЛПНП не коррелировала со скоростью прогрессирования ТКИМ. Авторы предполагают, что такое влияние правастатина на ТКИМ сонных артерий связано не только с гиполипидемическим действием статинов, но и их плеiotропными эффектами [37].

KAPS (Kuopio Atherosclerosis Prevention Study 1990–1993) проводилось для оценки влияния правастатина на прогрессирование атеросклероза в сонных и бедренных артериях и снижение ХС ЛПНП. В исследование была включена подгруппа больных с гиперхолестеринемией, не имевших СС осложнений и наблюдавшихся в рамках популяционного проспективного исследования распространенности ФР ИБС

(KIND). Включено 447 мужчин в возрасте от 44 до 65 (в среднем 57 лет), имевших повышение ОХС < 7,5 ммоль/л и ХС ЛПНП $\geq$ 4,0 ммоль/л, которые рандомизированы в две группы. Основная группа получала правастатин в суточной дозе 40 мг, а контрольная – плацебо. Длительность наблюдения составила 3 года. На фоне терапии правастатином уровень ОХС и ХС ЛПНП снизился на 21 и 27,4%, соответственно, по сравнению с исходными значениями, а триглицеридов (ТГ) – на 7,6% ($p < 0,001$). В группе плацебо значимой динамики липидов получено не было. Показатели ХС ЛПВП в основной группе не изменились по сравнению с исходным уровнем, а в группе плацебо значительно снизились, что привело к появлению статистически значимых различий между группами. Уровень аполипопротеина В снизился на 19,5% в группе правастатина и остался на прежнем уровне в группе плацебо.

Анализировали ТКИМ задней стенки общей сонной артерии, в области бифуркации и общей бедренной артерии, при этом также учитывалось курение пациентов. Прием правастатина сопровождался существенным замедлением прогрессирования ТКИМ на 45% по сравнению с плацебо ($p = 0,005$). Эффект препарата был более выраженным у курящих пациентов с исходно более высокими значениями ТКИМ и с дефицитом витамина Е. Наиболее выраженный эффект гиполипидемической терапии наблюдался в общей сонной артерии, в других анализируемых сегментах достоверной разницы получено не было. В группе плацебо ежегодная скорость прогрессирования КИМ была выше при более высоких исходных значениях ТКИМ, а также у курящих по сравнению с некурящими пациентами. Достоверных изменений в бедренной артерии получено не было [38].

ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin Atherosclerosis Progression) [39] – исследование сравнительной эффективности стандартной и интенсивной гиполипидемической терапии в отношении ТКИМ у больных семейной гиперхолестеринемией. Включено 325 пациентов, средний возраст которых составил 48,5 лет, а длительность наблюдения – 2 года. Уровень ХС ЛПНП до включения в исследование превышал 173 мг/дл. Сравнивали аторвастатин в дозе 80 мг/сут (интенсивная терапия) и симвастатин 40 мг/сут в качестве стандартной терапии. На фоне лечения аторвастатином наблюдалось значимое снижение ТКИМ на 0,031 мм ($p = 0,0017$), а в группе симвастатина этот показатель увеличился на 0,036 мм ($p = 0,0005$). Таким образом, ТКИМ в группе, принимавшей стандартную дозу симвастатина, была значимо выше, чем на фоне интенсивной терапии аторвастатином ($p = 0,0001$). Уровень ХС ЛПНП также более значимо снизился в группе аторвастатина.

ENHANCE (Ezetimibe and simvastatin in Hypercholesterolemia enhance atherosclerosis regression) [40] – рандомизированное двойное слепое исследование, в котором оценивали влияние двух режимов терапии (симвастатин в дозе 80 мг/сут в качестве монотерапии и в комбинации с эзетимибом в дозе 10 мг/сут) на динамику ТКИМ в сонной и бедренной артериях у 720 больных с семейной гиперхолестеринемией в течение 24 мес. Вычислялось среднее значение ТКИМ, полученное среди 3 сегментов: общей сонной, бифуркации и внутренней сонной с обеих сторон. Исследование не выявило преимуществ комбинации симвастатина и эзетимиба по сравнению с монотерапией одним статином как для сонной, так и для бедренной артерий.

Помимо статинов, изучалось влияние фибратов на ТКИМ у 225 пациентов с артериальной гипертензией и гиперлипидемией в течение 24 мес [41]. Основная группа получала микронизированный фенофибрат в дозе 160 мг/сут, а контрольная – плацебо. Все пациенты получали индивидуально подобранную антигипертензивную терапию. Было достигнуто достоверное снижение уровня ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов и увеличение ХС ЛПВП. Значения ТКИМ в общей сонной и внутренней сонной артериях существенно не изменились, однако имелось значимое снижение отношения ТКИМ к диаметру сосудов. При этом в лечебной группе количество АСБ и развившихся инсультов было достоверно меньше, чем в контрольной. Авторы делают вывод, что фенофибрат в комбинации с антигипертензивной терапией способен предотвратить прогрессирование каротидного атеросклероза и снизить частоту инсультов у пациентов с АГ.

Проведенные исследования с основными группами антигипертензивных препаратов показали, что они могут самостоятельно оказывать положительное влияние на ТКИМ сонных артерий. Большинство таких исследований включало небольшое количество участников. Исключение составляет ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) – крупное проспективное двойное слепое рандомизированное исследование, в котором изучалось влияние лацидипина на ТКИМ и количество АСБ у 2334 пациентов с АГ в возрасте 45–75 лет. В течение 4 лет пациенты получали в качестве антигипертензивной терапии лацидипин или атенолол. ТКИМ изучалась в общей сонной артерии и бифуркации как среднее значение из максимальных величин задней стенки указанных сегментов. Выявлено, что ежегодные темпы прогрессирования ТКИМ в группе атенолола составили 0,0145 мм в год, а в группе лацидипина – 0,0087 мм в год, то есть на 40% меньше, чем в группе атенолола ($p = 0,0073$). Среди пациентов, принимавших антагонисты кальция, наблюдалось уменьшение прогрессирования АСБ и регресс уже имеющихся. При этом антигипертензивное действие

препаратов в отношении офисного давления было сопоставимым, а при суточном мониторинге АД обнаружился более выраженный эффект атенолола. Достоверной разницы между группами в частоте СС событий не было, тем не менее, относительный риск развития инсульта, основных СС событий и смерти были несколько ниже на фоне лацидипина [42].

Хочется остановиться и еще на одном исследовании, о котором мы уже упоминали – Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) – многоцентровое мультиэтническое исследование, где сравнивались маркеры, позволяющие улучшить определение кардиоваскулярного риска у пациентов с промежуточным риском развития ССЗ. Были включены 6814 человек в возрасте от 45 до 84 лет, не имеющих кардиоваскулярных заболеваний на момент включения, у которых оценивалась предсказательная ценность коронарного кальция, ТКИМ, плече-лодыжечный индекс, высокоспецифичный С-реактивный белок, поток-зависимая вазодилатация и наследственный анамнез возникновения ИБС. Показано, что коронарный кальций был лучшим предиктором развития СС событий по сравнению с ТКИМ, но ТКИМ являлась точным предиктором инсульта [43]. Наличие АСБ служит независимым предиктором кардиоваскулярных событий, и при добавлении к Фрамингемской шкале риска позволяет улучшить ее предсказательную ценность [44]. Также в рамках этого исследования была выявлена и еще одна интересная особенность, противоречащая последним американским рекомендациям по лечению холестерина для снижения кардиоваскулярного риска (2013) [45]. Около 50% пациентов, имеющих высокий риск ССЗ и нуждающихся в назначении статинов,

имеют показатели коронарного кальция равные нулю, и, следовательно, не являются кандидатами на гиполлипидемическую терапию [46].

Закключение

В настоящее время не существует единой позиции в отношении стратегии первичной кардиоваскулярной профилактики среди пациентов промежуточного риска развития ССЗ. Многие исследователи сходятся во мнении, что именно у таких пациентов важное значение имеет оценка субклинического атеросклероза с использованием новых маркеров, в том числе УЗИ сонных артерий [14, 17, 47]. Ряд крупных проспективных исследований свидетельствует о том, что с клинической точки зрения обнаружение увеличенной ТКИМ сонных артерий должно оказывать влияние на выбор гиполлипидемического препарата и интенсивность лечения. Однако в современных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике ССЗ основанием для назначения терапии статинами является уровень холестерина и сопутствующие заболевания, а наличие увеличенной ТКИМ и гемодинамически незначимых АСБ при этом не учитывается. Таким образом, диагностика субклинического атеросклероза не встроена в систему определения СС риска, что создает трудности при выборе тактики профилактического вмешательства среди пациентов промежуточного риска.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Mookadam F, Moustafa SE, Lester SJ et al. Subclinical atherosclerosis: evolving role of carotid intima-media thickness. *Prev Cardiol* 2010; 13: 186-97.
2. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Design, Development and Therapy* 2011; 5: 325-80.
3. Von Reutern G-M, Goertler M-W, Bornstein NM et al. Grading Carotid Stenosis Using Ultrasonic Methods. *Stroke* 2012; 43: 916-21.
4. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J* 2010; 31: 1682-9.
5. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 220(1): 128-33.
6. Touboul PJ., Hennerici M.G., Meairs S. et al Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75-80.
7. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93-111.
8. Bots ML, Evans GW, Riley WA, et al. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke* 2003; 34: 2985-94.
9. Polak JF. Carotid intima-media thickness an early marker of cardiovascular disease. *Ultrasound Quarterly* 2009; 25: 55-61.
10. Oganov RG., ed. National clinical guidelines for the diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for prevention and treatment of atherosclerosis. Moscow: Silicea Poligraf; 2011. In Russian (Оранов Р.Г., ред. Национальные клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечению атеросклероза. М.: Силицеа Полиграф; 2011).
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
12. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al. Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
13. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 182-5.
14. Nair SB, Malik R, Khattar RS. Carotid intima-media thickness: ultrasound measurement, prognostic value and role in clinical practice. *Postgrad Med J* 2012; 88: 694-9.
15. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. *Circulation* 2007;115(4):459-67.
16. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012; 379(9831): 2053-62.
17. Bauer M, Caviezel S, Teynor A et al. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13705.
18. Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2009; 11(1): 21-7.

19. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7.
20. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T et al. Carotid Plaque Area and Intima-Media Thickness in Prediction of First-Ever Ischemic Stroke A 10-Year Follow-Up of 6584 Men and Women: The Tromsø Study. *Stroke* 2011; 42: 972-8.
21. Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F et al. High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 809-15.
22. Coll B, Betriu A, Feinstein SB et al. The Role of Carotid Ultrasound in Assessing Carotid Atherosclerosis in Individuals at Low-to-intermediate Cardiovascular Risk. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66(12): 929-34.
23. Postley JE, Prez A, Wong ND, Gardin JM. Prevalence and distribution of subclinical atherosclerosis by screening vascular ultrasound in low and intermediate risk adults: the New York Physicians Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1145-51.
24. Abe Y, Rundek T, Sciacca RR, et al. Ultrasound assessment of subclinical cardiovascular disease in a community-based multiethnic population and comparison to the Framingham score. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1374-8.
25. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: e50-103.
26. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: e16-94.
27. Perk J, Backer GD, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
28. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(11): NP1-NP96.
29. National guidelines on cardiovascular prevention (2011). *Kardiovaskularnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10(6): 46-7. In Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике (2011). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011; 10(6): 46-7).
30. Nambi V, Chambless L, Folsom AR et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1600-7.
31. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
32. Lorenz MW, Kegl von S, Steinmetz H et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37: 87-92.
33. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010; 31(16): 2041-8.
34. Baldassarre D, Veglia F, Hamsten A et al. Progression of carotid intima-media thickness as predictor of vascular events: results from the IMPROVE study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2273-9.
35. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-53.
36. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB et al. Effect of Lovastatin on Early Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events. *Circulation* 1994; 90: 1679-87.
37. Baldassarre D, Veglia F, Gobbi C. Intima-media thickness after pravastatin stabilizes also in patients with moderate to no reduction in LDL-cholesterol levels: the carotid atherosclerosis Italian ultrasound study. *Atherosclerosis* 2000; 151: 575-83.
38. Salonen R, Nyyssönen K, Porkkala E et al. A Population-Based Primary Preventive Trial of the Effect of LDL Lowering on Atherosclerotic Progression in Carotid and Femoral Arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758-64.
39. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-81.
40. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1431-43.
41. Zhu S, Su G, Meng Qh. Inhibitory effects of micronized fenofibrate on carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Clin Chem* 2006; 52(11): 2036-42.
42. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A. Calcium Antagonist Lacidipine Slows Down Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Principal Results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a Randomized, Double-Blind, Long-Term Trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-7.
43. Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke* 2011; 42: 3017-21.
44. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(2): e000087.
45. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt B): 2889-934.
46. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines. MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1657-68.
47. Lee CH, Park S. The Role of Carotid Ultrasound for Cardiovascular Risk Stratification beyond Traditional Risk Factors. *Yonsei Med J* 2014; 55(3): 551-7.

About the Authors:

Ekaterina K. Butina – MD, Ph.D., Senior Researcher, Laboratory of Drug Prevention in Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Noninfectious Diseases in the Health Care System, State Research Center for Preventive Medicine
Elena V. Bochkareva – MD, Ph.D., Head of Laboratory of Drug Prevention in Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Noninfectious Diseases in the Health Care System, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Бутина Екатерина Крониловна – к.м.н., с.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ
Бочкарева Елена Викторовна – д.м.н., руководитель лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ