

# Современные представления о возможности регрессии атеросклеротического поражения коронарных сосудов в результате фармакотерапии

Гуревич В. С., Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ГОУ ВПО СПбГМА имени И.И. Мечникова Росздрава, Санкт–Петербург

## Резюме

Возможность регрессии атеросклероза представляет для клиницистов основополагающую задачу. Наиболее мощными антиатерогенными препаратами являются статины, проявляющие, кроме гиполипидемического, и так называемые плеiotропные эффекты, прямо способствующие стабилизации, а иногда и обратному развитию атеросклеротических бляшек, т. е. замедлению атерогенеза. В настоящее время можно считать доказанным, что степень регресса атеросклеротического процесса напрямую зависит от достигнутого гиполипидемического эффекта, поэтому актуальность достижения целевых значений гиполипидемической терапии только возрастает. Одновременно усиливается значение оптимально выбранных препаратов для индивидуальной антиатерогенной терапии. Поэтому результаты ряда последних исследований (REVERSAL, ASTEROID), показавших возможность регресса атеросклеротического повреждения сосудистой стенки под влиянием фармакотерапии, приобретают существенное значение.

## Summary

A possibility of atherosclerosis regression is a fundamental challenge for clinicians. The most potent antiatherogenic drugs are statins which exert, in addition to lipid-lowering, also so-called pleiotropic effects. They directly provide stabilization and sometimes reversal of atherosclerotic plaques, thereby inhibiting atherogenesis. It can be considered proven that the degree of atherosclerotic process regression directly depends on the attained hypolipidemic effect, which additionally increases the urgency of achieving targets of lipid-lowering therapy. Significance of optimal drug choice for individual antiatherogenic therapy enhances simultaneously. Therefore results of a number of recent studies (REVERSAL, ASTEROID), which have demonstrated a possibility for regression of atherosclerotic lesions in vascular walls by pharmacotherapy, have acquired a considerable importance.

**В**озможность регрессии атеросклероза представляет для клиницистов основополагающую задачу, так как атерогенез рассматривается как длительно прогрессирующее поражение сосудистой стенки, ведущее рано или поздно к клиническим осложнениям в виде коронарной болезни сердца или, в зависимости от преимущественной локализации атеросклеротических бляшек, к нарушениям мозгового или периферического кровообращения. Результаты многолетних экспериментальных и клинических исследований позволили к настоящему времени окончательно сформулировать общее представление о том, что при патогенетически обоснованной антиатерогенной фармакотерапии регрессия атеросклероза в различной степени может иметь место на разных этапах атерогенеза. При этом необходимо исходить из того, что прогрессирующий атеросклероз в разных участках сосудистой системы может быть представлен разными стадиями патологического процесса. Ниже представлены основные аргументы, на которых базируются эти положения.

## Фармакотерапевтические мишени на разных этапах атерогенеза

На этапе инициации атеросклеротического поражения имеет место первичное повреждение эндотелия, которое морфологически характеризуется нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей, изменением расстояния между клетками, экспозицией субэндотелиальных структур [1]. Причинами этого могут быть интенсивное воздействие на сосудистую стенку пульсовой волны при АГ, экзогенных и эндогенных химических факторов, в частности, метаболитов табачного дыма, катехоламинов, продуктов перекисного окисления и гликозилирования. Важным фактором первичного повреждения эндотелия является бактериальная и вирусная инфекция и сопутствующие им клеточные и гуморальные иммунные и/или аутоиммунные реакции [2, 3]. С патогенетической точки зрения на данном этапе атерогенеза ключевым антиатерогенным лечением являются коррекция гипертонии, нарушений углеводного обмена и, что особенно важно, противовоспалительное и иммуномодулирующее медикаментозное воздействие.

На следующих этапах патогенеза атеросклероза происходит миграция гладкомышечных клеток в интиму и их трансформация в фибробласт–подобные клетки с частичной или полной потерей сократительных свойств. Вместе с коллагеновыми и эластическими волокнами они отграничивают липидное ядро от других тканей и формируют «покрышку» стабильной атеросклеротической бляшки, отделенную от кровотока эндотелием. Нестабильное (ранимое) состояние атеросклеротических бля-

шек имеет место в результате истончения покрышки из-за прогрессирования воспалительного процесса, увеличения ее внутреннего напряжения за счет роста липидного ядра и наружного напряжения за счет действия пульсовой волны, а иногда – как следствие резкой вазодилатации. Основной причиной ОКС, как ведущего клинического осложнения атеросклероза, является дестабилизация ранимой бляшки, заключающаяся в нарушении целостности ее покрышки и формировании тромба [4]. Поэтому целью превентивного лечения атеросклеротических поражений на этой стадии в первую очередь является сохранение стабильного состояния атеросклеротической бляшки.

Морфологически атеросклеротическое поражение сосудистой стенки разделяется на шесть стадий (типов) [5]. При начальном повреждении (тип I) обнаруживается повышенное число макрофагов и рассеянные пенные клетки. Эти изменения обычно более заметны в местах так называемого адаптивного утолщения интимы, подвергающихся более интенсивному механическому воздействию. Повреждения типа II (липидные полосы) являются сочетанием отложений пенных клеток и нагруженных липидами гладкомышечных клеток. Тип III – промежуточный между типом II и типом IV. Повреждения сосудистой стенки типа III содержат рассеянные внеклеточные липидные вкрапления и участки нарушения целостности интимы. Повреждения IV типа – собственно атерома, которой часто сопутствует клиническая симптоматика. Начиная с четвертой декады жизни, атеросклеротические образования, имеющие липидное ядро, могут также содержать толстые слои фиброзной соединительной ткани (повреждения V типа) и/или трещины, гематомы и внутренние тромбы (VI тип).

Очевидно, что наиболее подверженными обратному развитию являются атеросклеротические образования I–III типа. Вместе с тем можно ожидать снижения интенсивности патоморфологических изменений и при эффективном фармакологическом воздействии на локальные поражения IV и даже V типа. Что касается более поздних стадий эволюции атеросклеротической бляшки, то здесь присутствуют в основном необратимые изменения, а лекарственная терапия чаще всего носит симптоматический характер.

На первых этапах созревания атеросклеротические бляшки содержат большое количество липидов и имеют сравнительно тонкую соединительнотканную капсулу. Это так называемые «желтые бляшки», их называют иногда незрелыми или неконсолированными. Они занимают небольшую часть окружности сосуда и не вызывают его гемодинамически значимого суже-

ния. На этом этапе атерогенеза агрессивная гиполипидемическая терапия может приводить к уменьшению липидного ядра и к значительной отсрочке гемодинамических нарушений.

На более поздних этапах развития атеросклеротические бляшки представляют собой плотные ригидные образования, имеющие прочную соединительнотканую капсулу и относительно небольшое липидное ядро. Они отличаются выраженной гипертрофией гладкомышечного слоя, обычно расположены концентрически и вызывают гемодинамически значимое сужение сосуда. Наличие этих бляшек характерно для больных с медленно прогрессирующим стенозирующим атеросклерозом, их разрывы менее вероятны [6, 7]. На этом этапе нередко наиболее подходящими оказываются инвазивные методы лечения. Однако правильно подобранное фармакологическое лечение способствует повышению их эффективности за счет положительного влияния на сосудистый ремоделинг и активацию репаративных процессов в сосудистой стенке.

### Возможности лекарственной терапии в замедлении прогрессирования атеросклероза

Вышеизложенное в определенной степени объясняет с теоретической точки зрения достигнутые в последние десятилетия успехи в снижении частоты и тяжести коронарных событий с использованием антиатерогенных фармакологических агентов: статинов,  $\beta$ -блокаторов, антагонистов кальция, иАПФ, ингибиторов рецепторов ангиотензина, антитромбоцитарных препаратов.

В основе молекулярного механизма гиполипидемического действия статинов лежит ингибирование ключевого фермента начальных этапов синтеза ХС – гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы. Кроме того, статины обладают и т. н. плейотропными эффектами, реализация которых ведет к улучшению нарушенной эндотелиальной функции, подавлению медиаторов воспаления, предупреждению окислительной модификации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), стабилизации фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки, активации антитромбогенных и иммуномодулирующих реакций [8].

В последние годы получены убедительные доказательства того, что антиатерогенные эффекты свойственны не только статинам. Значительное антиатерогенное действие демонстрируют антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, обладающие выраженным антиоксидантным эффектом, препятствующим, в частности, перекисному окислению ЛПНП и оказывающим защитное влияние на продукцию NO эндотелием. Перспективными в отношении антиатеросклеротического действия становятся представители нового класса гипотензивных препаратов, так называемые сартаны – ингибиторы рецепторов AT1 к АП. Особенно ярко это показано в отношении кандесартана.

Антиатерогенной активностью характеризуются, хотя и в разной степени, почти все антитромбоцитарные лекарственные средства, применяемые не только для вторичной профилактики клинических проявлений атеросклероза, но и для их лечения в активной фазе атеротромбоза. Из известных антитромбоцитарных препаратов доказанным антисклеротическим эффектом обладают клопидогрел и абиксимаб. Первый – за счет снижения экспрессии T-лимфоцитами одного из ключевых модуляторов воспаления и атерогенеза – лиганда CD40L, второй – в результате уменьшения воспалительного ответа моноцитов и гладкомышечных клеток на повреждение сосуда [9].

Наконец, антиатерогенный эффект, как следует, например, из результатов исследований BCAPS и ELVA, присущ и некоторым  $\beta$ -блокаторам (в частности, метопрололу). В данных исследованиях сравнивали эффективность метопролола сукцината и плацебо для профилактики увеличения толщины интимы-медии (ТИМ), а также частоты развития ИМ и инсульта в течение 3 мес. наблюдения у больных с бессимптомными бляшками в сонной артерии. Оказалось, что метопролола сукцинат оказывает антиатеросклеротическое действие, которое проявляется в виде аддитивного эффекта также и у больных, получающих терапию статинами [10].

По мере того, как накапливались сведения о прямой связи между эффективностью гиполипидемической терапии и снижением частоты нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых событий, в целом ряде исследований одновременно делались попытки продемонстрировать прямую связь этих показателей с регрессией атеросклеротического процесса. За исключением

в то время более точных количественных методов для оценки степени регрессии атеросклеротического поражения использовали расчет уменьшения степени стеноза, измеренного с помощью коронарной ангиографии. Несмотря на обнаруженную в этих исследованиях общую тенденцию к снижению степени стеноза под влиянием гиполипидемической терапии, данные были достаточно противоречивы. В основном это связано с недостаточной точностью ангиографических методов. С их помощью можно выявить собственно коронарный стеноз, но невозможно определить тип и степень атеросклеротического повреждения сосудистой стенки. Это объясняется, в частности, тем, что на начальном этапе атеросклеротическая бляшка за счет перестройки гладкомышечного слоя и внутренней эластической мембраны растет в противоположную просвету сосуда сторону. В результате происходит компенсация внутреннего диаметра сосуда. Он уменьшается только тогда, когда бляшка занимает более 40% от площади внутренней эластической мембраны [11]. Вместе с тем в вышеуказанных исследованиях на основании мета-анализа ангиограмм удалось выявить корреляцию степени снижения уровня ХС под действием статинов с замедлением прогрессирования атеросклеротического процесса, которое оценивали по динамике минимального диаметра просвета артерий.

Так, например, в исследовании PLAC I у 264 больных с коронарным атеросклерозом и легким или умеренным повышением уровня ХС правастатин задерживал прогрессирование атеросклероза, оцениваемое на основании динамики минимального просвета сосуда, на 40%. Эффект препарата был наиболее выраженным при небольшом стенозе (<50%) и для профилактики образования новых поражений [12].

В исследовании REGRESS терапия статинами оказывала выраженное влияние на прогрессирование атеросклероза, которое определяли с помощью количественной коронарной ангиографии у 885 больных с ИБС и нормальным или умеренно повышенным уровнем ХС. Было отмечено менее выраженное прогрессирование коронарного атеросклероза и снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений [13].

Значительно более продвинутым в отношении количественной оценки регресса атеросклеротических бляшек под действием статинов стало исследование REVERSAL [14]. В нем использовалось внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ). Внутрисосудистая эхография – это относительно новый метод исследования, который позволяет получить томографическое изображение атером в коронарных артериях с помощью миниатюрного высокочастотного датчика и дает возможность точной оценки выраженности атеросклеротического процесса.

REVERSAL – это 18-месячное многоцентровое рандомизированное двойное слепое параллельное исследование, которое проводилось в 34 центрах в США. После завершения вводного плацебо-периода были рандомизированы 654 больных, которые начали лечение аторвастатином 80 мг/сут. или правастатином 40 мг/сут. В конце 18-месячного периода больным повторно проводили внутрисосудистую эхографию и ангиографию.

Первичной целью исследования REVERSAL было сравнение влияния агрессивной гиполипидемической терапии аторвастатином 80 мг/сут. и стандартной терапии правастатином 40 мг/сут. на общий объем атеромы, который измеряли с помощью ВСУЗИ у больных коронарным атеросклерозом.

REVERSAL стало одним из первых исследований, в которых были сопоставлены эффекты двух гиполипидемических препаратов на развитие коронарного атеросклероза. В исследовании проверялась гипотеза о том, что степень прогрессирования атеросклеротического процесса зависит от интенсивности гиполипидемической терапии и, следовательно, от эффективности выбранного гиполипидемического средства. Первичным критерием эффективности была динамика общего объема атеромы в целевой коронарной артерии в течение 18 месяцев по сравнению с исходным показателем. Было обнаружено, что в течение полутора лет общий объем атеромы достоверно не изменился в сторону увеличения у больных группы аторвастатина (-0.4%;  $p=0.98$ ) и статистически значимо увеличился при лечении правастатином (+2.7%;  $p=0.001$ ). Динамика этого показателя достоверно отличалась между двумя группами ( $p=0.02$ ).

Сходные данные были получены при анализе динамики относительного объема атеромы. У больных, получавших атор-

вастатин, он существенно не изменился (+0.2%;  $p=0.18$ ), а у больных группы правастатина достоверно увеличился по сравнению с исходным (+1.6%;  $p<0.001$ ). Разница динамики этого показателя была достоверной между двумя группами ( $p<0.001$ ).

Эффекты препаратов на атеросклеротические поражения в наименее измененных сегментах целевого сосуда длиной 10 мм достоверно не отличались. Это, по мнению авторов, свидетельствует о том, что влияние гиполипидемической терапии на прогрессирование болезни прямо зависит от исходной выраженности атеросклеротического процесса.

До недавнего времени результаты исследования REVERSAL были эталонным доказательством возможности стабилизации атеросклеротического процесса с помощью агрессивной гиполипидемической терапии. Но настоящим прорывом в этом направлении стало исследование ASTEROID – открытое многоцентровое исследование для оценки влияния розувастатина (Крестор, AstraZeneca) на течение атеросклероза коронарных артерий с использованием ВСУЗИ у пациентов, которым была выполнена коронарография [15]. В исследовании приняли участие 507 пациентов в 53 центрах, которым до начала исследуемой терапии было проведено ВСУЗИ. Затем пациенты в течение 24 месяцев получали Крестор в дозе 40 мг/сут. Пригодными для статистического анализа были результаты ВСУЗИ 349 пациентов, которым это исследование было выполнено повторно по окончании исследования.

Основными критериями включения в исследование были следующие. Клинические показания для катетеризации сердца, ангиографические признаки атеросклероза коронарных артерий: как минимум, один участок поражения коронарной артерии с уменьшением просвета более чем на 20%; уменьшение просвета сосуда не более чем на 50% на протяжении  $\geq 40$  мм. Эта артерия не должна была быть вовлечена в чрескожные вмешательства и аорто-коронарное шунтирование, если они ранее проводились пациенту. Артерия не должна была являться шунтом, и ее поражение не должно было быть причиной перенесенного ранее ИМ.

Основными критериями исключения были: прием гиполипидемических препаратов в течение более чем трех месяцев за год, предшествующий включению пациента в исследование, ХСН III или IV ФК, ФВ ЛЖ  $< 0,35$ , недавно перенесенное аорто-коронарное шунтирование или клинически значимое заболевание сердца, которое могло потребовать хирургического лечения, заболевание печени в активной стадии или нарушение функции печени с уровнями АЛТ, АСТ или билирубина, превышающими верхнюю границу нормы в  $\geq 1,5$  раза, неконтролируемый СД (HbA1c  $\geq 10\%$ ), неконтролируемая АГ (АД  $\geq 200/100$  мм рт. ст.), уровень КФК, в 3 раза превышающий верхнюю границу нормы, уровень триглицеридов  $\geq 5,7$  ммоль/л (500 мг/дл), неконтролируемый гипотиреоз (превышение верхней границы нормы ТТГ в 1,5 раза).

В исследовании ASTEROID были значительно оптимизированы и стандартизированы методы измерения и оценки степени регрессии атеросклеротически измененных сегментов сосудов.

В качестве первичных и вторичных «конечных точек» были выбраны следующие параметры.

Первичные «конечные точки» (две конечные точки, определяемые с использованием ВСУЗИ):

- изменение относительного объема бляшки (ООБ) на протяжении всего сегмента коронарной артерии
- изменение абсолютного объема бляшки (АОБ) на протяжении наиболее пораженного сегмента (10 мм) коронарной артерии

Вторичные «конечные точки»:

- изменение нормализованного АОБ на протяжении всего сегмента артерии
- относительное изменение уровня липидов и липопротеидов по сравнению с исходными значениями

Первая первичная конечная точка определялась, как изменение ООБ на протяжении всего исследуемого сегмента коронарной артерии. Оно вычислялось, как разность между ООБ в конце и в начале исследования, и в случае уменьшения размеров бляшки принимало отрицательные значения.

Другая первичная конечная точка – изменение значения АОБ по сравнению с исходным уровнем на протяжении 10 мм сегмента с наибольшим исходным объемом бляшки. Оно рас-



Рисунок 1. Регресс атеросклеротических бляшек в результате лечения розувастатином (Крестор) в исследовании ASTEROID

считывалось сложением изменений в размерах бляшки на каждом из 10 последовательных сечений.

Вторичная конечная точка – изменение нормализованного общего объема бляшки по сравнению с исходным уровнем на протяжении всего сегмента артерии, измеренного при помощи ВСУЗИ. Оно вычислялось, как произведение средней площади бляшки и среднего количества поперечных сечений по ходу проведения ультразвукового датчика через артерию. Нормализация – способ получения сравнимых данных для каждого пациента. При этом устраняется влияние расстояния, которое проходит датчик, на результат и данные от каждого пациента вносят одинаковый статистический вклад. Для многофакторного анализа применялось преобразование Бонферони – уровень значимости был принят равным 0.025.

Оказалось, что по трем параметрам, которые были оценены по ВСУЗИ, у 78% пациентов, получавших розувастатин (т. е. почти у каждого четверых из пяти), было выявлено уменьшение выраженности атеросклеротического процесса по значениям объема бляшки в наиболее пораженном подсегменте. Все три параметра, по которым оценивалась эффективность лечения, продемонстрировали достоверное уменьшение интенсивности атеросклеротического поражения. Регрессия атеросклероза отмечалась практически во всех подгруппах пациентов, в том числе у мужчин и у женщин, пациентов молодого и старшего возраста, с диабетом и без диабета (рис. 1).

На рисунке 2 сравниваются результаты исследований REVERSAL и ASTEROID, в которых для оценки динамики атеросклеротических изменений под действием разных статинов был использован метод ВСУЗИ. Поскольку данные были получены в различных исследованиях, следует помнить об ограничениях при сравнении этих данных. Тем не менее прослеживается сильная корреляция между достигнутым уровнем ХС ЛПНП и изменением ООБ – наиболее достоверного показателя прогрессирования атеросклероза. Как следует из графика, для снижения уровня ХС ЛПНП не существует порогового значения – чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем более выражена регрессия атеросклероза. Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что если

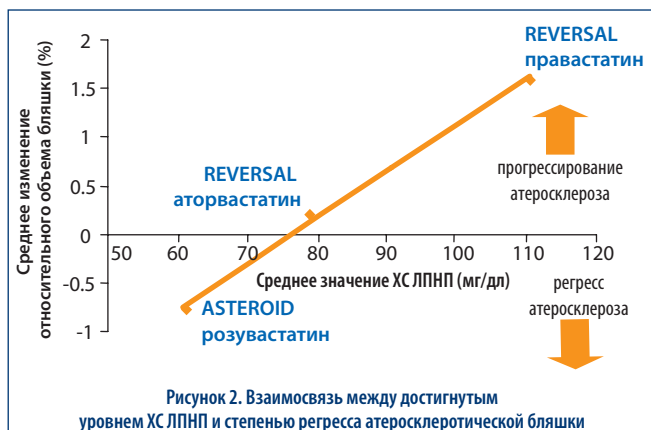


Рисунок 2. Взаимосвязь между достигнутым уровнем ХС ЛПНП и степенью регресса атеросклеротической бляшки

за основу эффективности статина взять степень его влияния на рост объема атеросклеротической бляшки, то такое сравнение будет в пользу розувастатина, который в настоящее время является единственным представителем этой группы антиатерогенных средств, способствующим объективно доказанному регрессу атеросклеротического процесса.

На основании приведенных выше данных можно сделать следующие выводы:

- Независимо от клинических проявлений атеросклероза локальные поражения сосудистой стенки могут быть представлены разными типами активности атеросклеротического процесса, а патоморфологические признаки атерогенеза в разных сегментах сосудов могут отражать его различные этапы, от начальных до финальных, с элементами фиброза, кальцификации и атеротромбоза.
- Из этого следует, что, во-первых, имеется, по меньшей мере, теоретическая возможность с помощью фармакотерапии способствовать замедлению прогрессирования атеросклероза, что, в свою очередь, приведет к снижению частоты и тяжести коронарных событий, а во-вторых в связи с мультифокальностью и полиморфизмом атеросклеротических повреждений, антиатерогенную терапию никогда не поздно начать, так как для нее в сосудистой системе практически всегда находится подходящая патоморфологическая мишень. Это также означает, что в таком лечении важную роль приобретает превентивная составляющая, что, безусловно, отразится на снижении вероятности «отсроченных» коронарных событий.
- Ряд кардиотропных препаратов (антагонисты кальция последнего поколения, некоторые β-блокаторы, антитромбоцитарные средства, ингибиторы рецепторов ангиотензина) обладают, кроме основных фармакологических эффектов, и выраженным антиатерогенным действием. В то же время наиболее мощными антиатерогенными препаратами являются статины, проявляющие, кроме гиполипидемического, в сущности тоже антиатерогенного, и так называемые плейотропные эффекты, прямо способствующие стабилизации, а иногда и обратному развитию атеросклеротических бляшек, т. е. замедлению атерогенеза. В настоящее время можно считать доказанным, что степень регресса атеросклеротического процесса напрямую зависит от достигнутого гиполипидемического эффекта, поэтому актуальность достижения целевых значений гиполипидемической терапии только возрастает. Одновременно усиливается значение оптимально выбранных препаратов для индивидуальной антиатерогенной терапии. В этом отношении результаты ряда последних исследований о возможности регресса атеросклеротического повреждения сосудистой стенки под влиянием фармакотерапии приобретают существенное значение.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(5):840–856.
2. Jonasson L, Holm J, Skalli O et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis.* 1986;6(2):131–138.
3. Gurevich VS. Influenza, autoimmunity and atherogenesis. *Autoimmun Rev.* 2005;4(2):101–105.
4. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J.* 1990;11(suppl E):3–19.
5. Constantinides P. Plaque hemorrhages, their genesis and their role in supra-plaque thrombosis and atherogenesis. In: Glagov S, Newman WP, Schaffer SA, eds. *Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque.* New York, NY: Springer-Verlag; 1990:394–411.
6. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 1989;63(10):114E–120E.
7. Tracy RE, Devaney K, Kissling G. Characteristics of the plaque under a coronary thrombus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1985;405(4):411–427.
8. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(11):1712–1719.
9. Hermann A, Rauch B, Braun M et al. Platelet CD40 ligand (CD40L) – subcellular localization, regulation of expression, and inhibition by clopidogrel. *Platelets.* 2001;12(2):74–82.
10. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation.* 2001;103(13):1721–1726.
11. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316(22):1371–1375.
12. Pitt B, Mancini J, Ellis SG et al, for the PLAC I Investigators. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1133–1139.
13. Jukema JW, Brusckie AVG, van Boven AJ 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(10):2528–2540.
14. Nissen S, Tuscus M, Schoenhagen P et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004;291(9):1071–1080.
15. Nissen S, Nichols S, Sipahi L et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295(13):1556–1565.