

**А.А. Ханюков,
Ю.П. Люлька**

СТАТИНЫ (АТОРВАСТАТИН) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ (ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ)

*Днепропетровская государственная медицинская академия
кафедра госпитальной терапии №2
(зав. – академик АМН Украины, д. мед. н., проф. Г.В. Дзяк)*

Ключевые слова: *хроническая ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, лечение, статины*

Key words: *chronic ischemic heart disease, peripheral arterial disease, treatment, statins*

Резюме. *Мета дослідження – оптимізація тактики ведення пацієнтів з системним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок). 50 включеним у дослідження хворим з хронічною ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруги II-III функціонального класу) та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок (ІІБ стадія за класифікацією Покровського) проводили стандартне загальноклінічне обстеження, лабораторні (загальні аналізи крові та сечі, ліпідний, печінковий, нирковий комплекси, коагулограма, глюкоза крові, С-реактивний білок) та інструментальні дослідження (електрокардіографія, ехокардіографія, визначення товщини комплексу інтима-медіа, ультразвукове дослідження артерій нижніх кінцівок, визначення кісточно-плечового індексу), а також вимірювали дистанцію «безболісної» ходи. Пацієнтам було призначено лікування: комбінована антитромботична терапія (аспірін – 75 мг на добу + клопидогрель (Тромбонет®) – 75 мг на добу), бета-адреноблокатор (бісопролол (Бісопрол®) – 5 – 10 мг на добу в залежності від початкової частоти серцевих скорочень), інгібітор АПФ (раміприл або періндоприл – 5-10 мг на добу залежно від початкового рівня артеріального тиску) і статин (аторвастатин (Аторвакор®) – 40 мг на добу). Період спостереження – 12 місяців. Комплексний підхід до ведення пацієнтів з системним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок) із застосуванням цільових доз аторвастатину (на тлі базисного лікування) значно поліпшує якість життя хворих, суттєво зменшує кількість епізодів ішемії міокарда та їх тривалість, знижує потребу в короткодійних нітратах, збільшує дистанцію «безболісної» ходи, призводить до вірогідного зменшення рівня загальної холестерину крові, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, індексу атерогенності, рівня С-реактивного білка, товщини комплексу «інтима-медіа», збільшення кісточно-плечового індексу, сприяє тенденції до збільшення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності.*

Summary. *The aim of our study was to optimize treatment of patients with systemic atherosclerosis (chronic ischemic heart disease and peripheral arterial disease). 50 persons with chronic ischemic heart disease (stable angina pectoris, II – III functional class) and peripheral artery disease (IIb stage by Pockrovskiy's classification) were included in our investigation. We performed standard clinical investigation, definition of laboratory indices, electrocardiography (ECG), echocardiography, determination of the thickness of intima-media complex, ultrasound investigation of arteries of lower extremities, determination of ankle-brachial index and distance of painless walking. Patients received complex treatment – combined antithrombotic therapy (aspirin – 75 mg per day and clopidogrel – 75 mg per day), beta-blocker (bisoprolol – 5-10 mg per day), ACE inhibitor (ramipril or perindopril – 5-10 mg per day) and statin (atorvastatin – 40 mg per day). Observation period was 12 months. Complex treatment strategy (including ag*

gressive statin therapy) provides the improving of life quality, diminishing the levels of total cholesterol, low density lipoproteins, triglycerides, C-reactive protein, decreasing of intima-media complex and increasing of ankle-brachial index. Besides, complex therapy was well tolerated by patients – serious adverse effects of treatment were not registered.

Прямая корреляционная связь между нарушениями липидного обмена и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, причиной развития которых является атеросклероз, общеизвестна и доказана во многих исследованиях [5, 6, 13]. В эпидемиологическом исследовании MRFIT была обнаружена достоверная взаимосвязь между плазменной концентрацией общего холестерина (ХС) и, в большей степени, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и уровнем смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы [23]. Не подлежит сомнению и тот факт, что уменьшение плазменных уровней атерогенных липидов приводит к снижению частоты развития нежелательных кардиоваскулярных исходов, связанных с атеросклеротическим процессом. В исследовании, проведенном Grundy S. с соавторами, было показано, что снижение уровня общего ХС на каждые 10% уменьшает смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) на 15%, а общую смертность – на 11%. Эти результаты были подтверждены данными Фремингемского и других широко известных исследований [16, 20].

Основной группой гиполипидемических препаратов, оказывающих наиболее выраженное влияние на уровень липидов, являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы, более известные как статины [3, 8, 12].

На сегодняшний день наиболее изученным представителем этой группы препаратов является аторвастатин, эффективность которого подтверждена в клинических исследованиях. Накоплена большая доказательная база по снижению сердечно-сосудистой и общей смертности при использовании этого препарата [1, 12]. Аторвастатин обладает высокой гипохолестеринемической активностью. Кроме того, он существенно снижает уровень ХС ЛПНП и триглицеридов. По действию на ХС ЛПНП аторвастатин превосходит другие разрешенные к применению статины, кроме розувастатина. Возможно использование дозировок от 10 до 80 мг в сутки, причем в крупных испытаниях изучалась и соответственно оценивалась эффективность разных доз, в том числе на значительном числе больных и при максимальной дозе 80 мг [12].

Положительные клинические эффекты стати-

нов связаны не только со снижением уровней ХС и ХС ЛПНП, но и со многими плеiotропными (нелипидными) эффектами. Среди изученных нелипидных эффектов статинов отмечают улучшение нарушенной сосудодвигательной функции эндотелия путем повышения выработки eNOS, снижение пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток и пролиферации макрофагов, снижение активности тромбоцитов, стабилизацию атеросклеротической бляшки, антиоксидантную активность, противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты [1, 12].

Особый интерес вызывает возможность статинов не только предотвращать или замедлять развитие атеросклеротического процесса, но и уменьшать размер уже существующей атеросклеротической бляшки. Аторвастатин первым доказал возможность замедления и регресса атеросклеротической бляшки как минимум в двух крупных работах с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ): REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) и ESTABLISH (Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event) [17, 21, 22].

Влияние аторвастатина на регресс атеросклероза коронарных артерий по результатам внутрикоронарного УЗИ оценивали в рандомизированном исследовании REVERSAL. Впервые сравнивалась скорость прогрессирования атеросклероза на фоне приема двух различных статинов: аторвастатина и правастатина в течение 1,5 лет. У больных ИБС, принимавших высокую дозу (80 мг/сут) аторвастатина, атеросклероз не прогрессировал, напротив, у лечившихся умеренной дозой (40 мг/сут) правастатина отмечался его заметный прогресс. При приеме аторвастатина площадь атеросклеротической бляшки уменьшилась на 5,6 мм², площадь просвета коронарной артерии увеличилась на 2,1 мм², а при приеме правастатина объем атеросклеротической бляшки, напротив, увеличился на 5,1 мм³ (p=0,02) [22].

Интересно сравнение результатов исследований ESTABLISH (аторвастатин) и ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma

burden) (розувастатин), поскольку в обоих испытаниях регресс коронарного атеросклероза оценивался по данным внутрисосудистого УЗИ. В исследовании ESTABLISH аторвастатин в дозе 20 мг показал достоверное уменьшение объема атеросклеротической бляшки на 13,1% у пациентов с ОКС уже через 6 месяцев лечения, тогда как в исследовании ASTEROID розувастатин в дозе 40 мг/сут. через 2 года лечения продемонстрировал уменьшение объема атеросклеротической бляшки всего лишь на 6,7 % [19, 21].

Таким образом, можно сделать вывод, что аторвастатин позволяет не только добиться выраженного и стойкого снижения атерогенных фракций липидов, но и, как следствие, существенно замедлить и даже остановить прогрессирование атеросклероза [17, 21, 22]. При этом именно аторвастатин в наибольшей степени соответствует основному принципу лечения атеросклероза: лечим не высокий ОХС, а пациента с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [12].

В соответствии с Европейскими рекомендациями к категории пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений относят больных с любыми клиническими проявлениями ИБС, периферическим атеросклерозом, атеросклерозом мозговых артерий, аневризмой брюшного отдела аорты. Эти пациенты в наибольшей мере нуждаются в активных мерах по вторичной профилактике, в которые в обязательном порядке должны входить агрессивная статинотерапия и антитромбоцитарная терапия [4, 9, 10, 11, 14, 15].

Исходя из современных рекомендаций, для пациентов с установленными ССЗ рекомендован целевой уровень общего ХС < 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л. Подобные цифры приводятся в Национальной образовательной программе по холестерину США (NCEP III) и подтверждаются Adult Treatment Panel III. В обновленном руководстве NCEP III для больных с высоким кардиоваскулярным риском, к которым относятся пациенты с системным атеросклерозом, предлагается целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л. У больных с хронической ИБС и атеросклеротическим поражением других сосудистых бассейнов с нормальным уровнем ХС ЛПНП его снижение должно составлять не менее 30-40 % от исходного [2, 8, 10, 11, 15, 18].

Однако, несмотря на то, что высокая антиатеросклеротическая активность статинов подтверждена результатами многочисленных исследований, статинотерапия не всегда приводит к достижению желаемого результата – целевого

уровня ХС ЛПНП и значительного снижения частоты развития осложнений атеросклероза. Одной из главных причин недостижения необходимого уровня ХС ЛПНП при использовании статинов и, соответственно, низкой клинической эффективности гиполипидемической терапии является использование недостаточных доз статинов [7, 24]. У категории пациентов высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений суточная доза аторвастатина должна составлять не менее 40 мг [1, 12, 17].

Целью нашего исследования явилась оптимизация тактики ведения пациентов с системным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) путем назначения комплексного лечения с использованием агрессивных доз аторвастатина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование было включено 50 больных (36 мужчин и 14 женщин, средний возраст – 59,4 ± 6,5 года) с хронической ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса, у 12 пациентов в анамнезе инфаркт миокарда) и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (ИБ стадия по классификации Покровского – появление боли в нижних конечностях при ходьбе на дистанцию менее 200 м). 32 пациента страдали эссенциальной АГ 1-3-й степени тяжести. 24 больных являлись курильщиками со стажем (стаж курения составил в среднем 13,5 ± 4,8 года).

В исследование не включались пациенты, перенесшие в предыдущие 2 месяца острое нарушение мозгового кровообращения или острый коронарный синдром, а также больные с пороками сердца, застойной сердечной недостаточностью, декомпенсированным сахарным диабетом, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, дыхательной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью, хроническими заболеваниями печени.

Всем больным проводили общезыкальные, лабораторные (общий анализ крови и мочи, липидный, печеночный, почечный комплексы, коагулограмма, глюкоза крови, С-реактивный белок) и инструментальные (электрокардиография, эхокардиография, определение толщины комплекса интима-медиа, ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей, определение лодыжечно-плечевого индекса) исследования, а также измеряли дистанцию «безболевой» ходьбы.

Пациентам было назначено следующее лечение: комбинированная антитромбоцитарная терапия (аспирин – 75 мг в сутки + клопидогрель (Тромбонет®), производитель – фармацевтическая компания Фармак®) – 75 мг в сутки), бета-адреноблокатор (бисопролол (Бисопрол®) – от 5 мг до 10 мг в сутки в зависимости от исходного темпа частоты сердечных сокращений), ингибитор АПФ (рамиприл или периндоприл – от 5 мг до 10 мг в сутки в зависимости от исходных цифр артериального давления) и статинов (аторвастатин (Аторвакор®, производитель – фармацевтическая компания Фармак®) – 40 мг в сутки).

До включения в исследование пациенты систематически не лечились.

Период наблюдения составил 12 месяцев.

Оценку эффективности лечения проводили на основании изменения качества жизни пациентов, уменьшения количества и длительности приступов стенокардии, уменьшения потребности в короткодействующих нитратах, увеличения дистанции «безболевого» ходьбы, изменений показателей липидного комплекса, уровня С-реак-

тивного белка, динамики толщины комплекса интима-медиа, лодыжечно-плечевого индекса. Переносимость назначенного лечения оценивали следующим образом: «отлично» - побочные эффекты в течение периода наблюдения не возникали; «хорошо» - возникали побочные эффекты, не требующие отмены препарата; «неудовлетворительно» - возникали побочные эффекты, требующие отмены лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 12 месяцев лечения отмечалось улучшение качества жизни пациентов – выявлено достоверное уменьшение количества и продолжительности приступов стенокардии, уменьшение потребности в нитратах, увеличение дистанции «безболевого» ходьбы (табл. 1, рис 1).

За период проведения исследования 30 из 32 (93,75%) больных, страдающих артериальной гипертензией, достигли целевого уровня АД; 10 из 24 курящих пациентов полностью отказались от этой привычки (среднее количество сигарет, выкуриваемых больными, сократилось с $16,1 \pm 7,5$ штук в сутки до $9,5 \pm 3,8$ штук).

Таблица 1

Эпизоды ишемии миокарда, потребность в нитратах у включенных в исследование пациентов (M ± m)

Показатель	до лечения	через 12 месяцев
Количество эпизодов ишемии миокарда за сутки	$6,7 \pm 1,4$	$1,2 \pm 0,4^*$
Средняя продолжительность эпизода ишемии миокарда, минуты	$6,9 \pm 1,2$	$1,5 \pm 0,5^*$
Потребность в короткодействующих нитратах, таблетки в сутки	$3,0 \pm 0,5$	$0,3 \pm 0,1^*$
Частота сердечных сокращений	$83,8 \pm 8,6$	$58,4 \pm 3,1^*$

Примечание: * – разница статистически достоверна ($p < 0,01$)

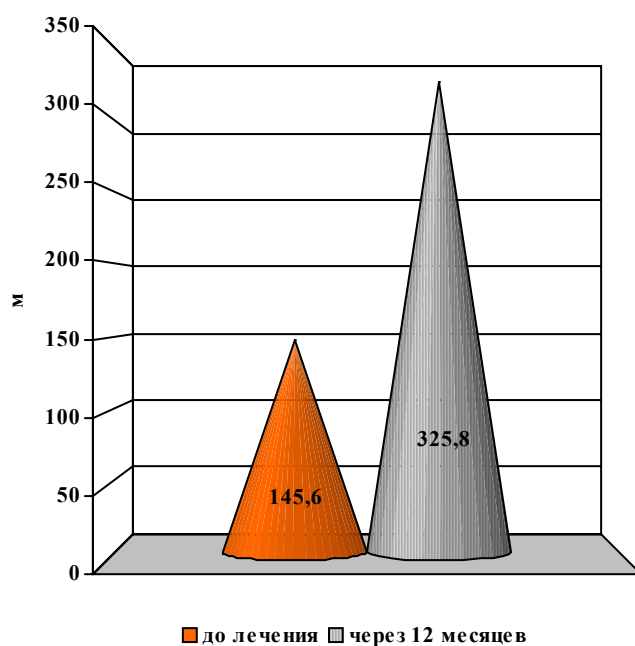


Рис. 1. Изменение дистанции «безболевой» ходьбы на фоне лечения (разница статистически достоверна, $p < 0,01$)

В конце периода наблюдения зарегистрировано достоверное уменьшение уровней общего холестерина (ОХ) крови, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), индекса

атерогенности, С-реактивного белка, выявлена тенденция к повышению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (табл. 2, рис. 2).

Таблица 2

Влияние терапии на липидный спектр крови и уровень глюкозы крови ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	Через 12 месяцев
ОХ, ммоль/л	$6,38 \pm 0,37$	$4,19 \pm 0,19^*$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,44 \pm 0,21$	$2,31 \pm 0,16^*$
ТГ, моль/л	$2,75 \pm 0,15$	$1,90 \pm 0,10^*$
ХС ЛПВП, моль/л	$0,83 \pm 0,11$	$1,02 \pm 0,13$
Индекс атерогенности	$6,69 \pm 0,48$	$3,11 \pm 0,25^*$

Примечание. * – статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

Через 12 месяцев лечения зафиксировано достоверное уменьшение толщины комплекса «интима-медиа» с $1,35 \pm 0,08$ мм до $1,11 \pm 0,06$ мм ($p < 0,05$), достоверное увеличение лодыжечно-плечевого индекса с $0,51 \pm 0,05$ до $0,70 \pm 0,08$ ($p < 0,05$).

Переносимость назначенной терапии расценивалась как «отличная» у 96% больных (по-

бочные эффекты в течение периода наблюдения не возникали) и «хорошая» у 4% пациентов (на начальных этапах лечения отмечался незначительный дискомфорт в эпигастральной области, что не привело к необходимости отмены рекомендованного лечения).

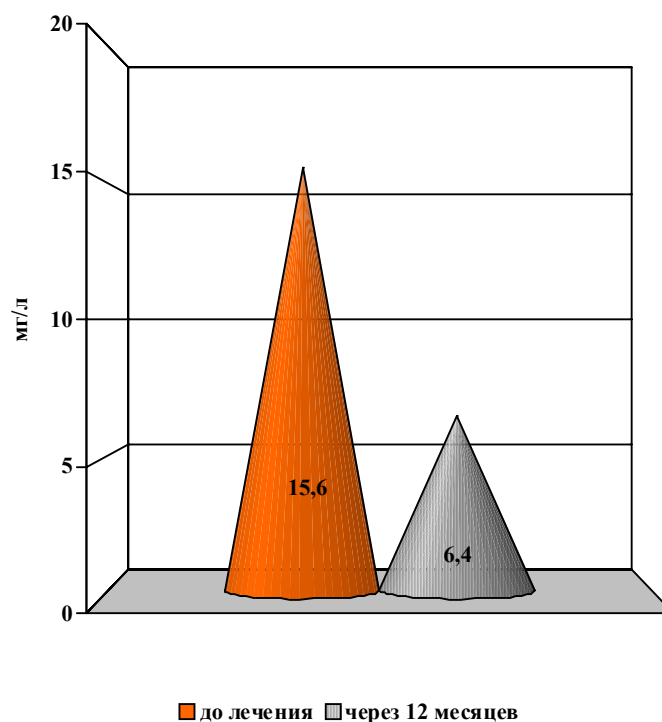


Рис. 2. Влияние терапии на уровень С-реактивного белка (разница статистически достоверна, $p < 0,01$)

ВЫВОДЫ

1. Комплексное лечение пациентов с системным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) с использованием целевых доз аторвастатина улучшает качество жизни больных: уменьшается количество и продолжительность приступов стенокардии, уменьшается потребность в короткодействующих нитратах, увеличивается дистанция «безболевого» ходьбы;

2. Применение целевых доз аторвастатина (Аторвакор® 40 мг, производитель – фармацевтическая компания Фармак®) у больных с системным атеросклерозом обеспечивает достоверное уменьшение уровня общего холестерина

крови, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, коэффициента атерогенности, С-реактивного белка, ведет к тенденции к увеличению уровня липопротеидов высокой плотности;

3. Комплексный подход к лечению больных с системным атеросклерозом с применением целевых доз аторвастатина приводит к достоверному уменьшению толщины комплекса «интима-медиа», достоверному увеличению лодыжечно-плечевого индекса;

4. Комплексное лечение пациентов с системным атеросклерозом с использованием целевых доз аторвастатина хорошо переносится пациентами и не вызывает побочных явлений, требующих отмены лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Т. Влияние различных подходов к терапии статинами у пациентов высокого риска с точки зрения сосудистого эндотелия / Ф.Т. Агеев, Б.Д. Кулев // Здоров'я України. – 2011. - № 4. – С. 9 – 10.

2. Арутюнов Г.П. Научные исследования и реальная практика: как определить цели терапии для пациента с атеросклерозом / Г.П. Арутюнов // Приложение к журналу «Сердце». – 2007. - № 2. – С. 2 – 9.

3. Дислипидемії: діагностика, профілактика та лікування: метод. рекомендації (за ред. проф. Мітченко О.І., проф. Лутая М.І.). – К., 2007. – 55 с.

4. Діагностика та лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок, поєднаної з мультифокальним атеросклерозом: метод. рекомендації (за ред. проф. Мішалова В.Г.). – К., 2007. – 64 с.

5. Коваленко В.Н. Дислипидемии: от факторов риска к коронарному атеросклерозу / В.Н. Коваленко // Здоров'я України. – 2010. - № 1. – С. 60.

6. Либов И.А. Нарушение липидного обмена и атеросклероз: актуальность проблемы и диагностика / И.А. Либов, Д.А. Иткин, С.В. Черкесова // Лечащий врач. – 2005. - № 5. – С. 24 – 29.

7. Лутай М.И. Анализ медикаментозной терапии ишемической болезни сердца в Украине: результаты исследования PULSAR / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко // Укр. кардіол. журнал. – 2010. - № 3. – С. 36 – 43.
8. Лутай М.И. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії: метод. рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України / М.И. Лутай, А.Ф. Лисенко. – К., 2008. – 62 с.
9. Мишалов В.Г. Атеротромбоз: нужно ли напоминать о том, о чем знают все? / В.Г. Мишалов // Здоров'я України. – 2010. - № 1. – С. 52 – 53.
10. Мишалов В.Г. Руководство по ведению пациентов с заболеванием периферических артерий (нижних конечностей, почек, кишечника и абдоминальной аорты) Ч. I / В.Г. Мишалов, Н.Ю. Литвинова // Хірургія України. – 2006. - № 2. – С. 4 – 13.
11. Мишалов В.Г. Руководство по ведению пациентов с заболеванием периферических артерий (нижних конечностей, почек, кишечника и абдоминальной аорты) Ч. II / В.Г. Мишалов, Н.Ю. Литвинова // Хірургія України. – 2006. - № 3. – С. 13 – 21.
12. Недогода С.В. Выбор статина для гиполлипидемической терапии с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины: (обзор лит.) / С.В. Недогода // Ліки України. – 2008. - № 7. – С. 73 – 75.
13. Нетяженко В.З. Дислипидемія як фактор кардіоваскулярного ризику / В.З. Нетяженко, О.Г. Пузанова // Внутрішня медицина. – 2009. – № 3. – С. 93 – 110.
14. АНА/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute / S.C.Jr. Smith, J. Allen, S.N. Blair [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2363-2372.
15. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. J. Cardiovasc. Prevent Rehabil. – 2007. – Vol. 14. – S. 2.
16. For the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol education program adult treatment panel III guidelines / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, C.N. Merz [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 227 – 239.
17. Grines C.L. The role of statins in reversing atherosclerosis; what the latest regression studies show / C.L. Grines // J. Intern. Cardiol. – 2006. – Vol. 19. – P. 3 – 9.
18. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on Practice Guidelines on Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M.A. Garcia, D. Adrisino [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – N 10. – P. 1 – 63.
19. Nissen S. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTERIOD trial / S. Nissen, S. Nicholls, I. Sipahi // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 1556-1565.
20. O'Donnel C. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study / C. O'Donnel, R. Elosua // Rev. Esp. Cardiol. – 2008. – Vol. 61. – P. 299 – 310.
21. Okazaki S. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study / S. Okazaki, T. Yokoyama, K. Miyauchi // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1061-1068.
22. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 1071 – 1080.
23. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke and total mortality: The Cardiovascular Health Study / B.M. Psaty, M. Anderson, R.A. Kronmal [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2004. – Vol. 52. – P. 1639 – 1647.
24. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals / T. Pearson, I. Laurora, H. Chu [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 459 – 467.

