

ВПЛИВ ІНТЕНСИВНОЇ ЛІПІДОЗНИЖУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ НА ПРОТИВАГУ ПОМІРНИЙ ТЕРАПІЇ НА ПРОГРЕСУВАННЯ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ. Рандомізоване контрольоване дослідження REVERSAL Скорочений виклад

S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Schoenhagen et al.
JAMA. 2004;291:1071-1080

У серії ключових клінічних досліджень було засвідчено, що препарати з групи статинів знижують як концентрацію атерогенних ліпопротеїнів, так і серцево-судинну захворюваність і смертність. Однак оптимальний підхід до зниження ліпідів за допомогою статинів у пацієнтів із встановленою ішемічною хворобою серця (ІХС) залишається невизначеним. Хоч ефективність різних статинів щодо зниження атерогенних ліпопротеїнів і судинного запалення суттєво коливається, вплив цих відмінностей на клінічні наслідки невідомий. Великі клінічні дослідження, в яких оцінювали захворюваність і смертність, були плацебо-контрольованими, тому вони не дають інформації щодо відмінностей між альтернативними статинами і того, яких цільових рівнів ліпідів треба досягати. Отже, немає адекватної наукової бази для того, щоб рекомендувати лікування з метою зниження холестерину ліпопротеїнів низької густини (Х-ЛПНГ) нижче тих рівнів, які пропонують нинішні рекомендації.

Ми порівняли ефекти двох різних статинів, застосовуючи внутрішньосудинний ультразвук. Один з цих режимів лікування мав на меті викликати помірне зниження рівня Х-ЛПНГ, тоді як інший — викликати інтенсивне (максимальне) зниження рівня Х-ЛПНГ. Внутрішньосудинний ультразвук забезпечує докладне зображення стінки судини за допомогою високочастотного (30 МГц) мініатюрного ультразвукового датчика. Шляхом рівномірного витягування датчика, розміщеного на кінці катетера, з коронарної артерії отримують зображення поперечного перерізу вздовж усієї зони інтересу судини, що дозволяє зробити точну кількісну оцінку атеросклеротичного ураження. У цьому дослідженні, яке отримало назву REVERSAL (the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering), визначали швидкість прогресування атеросклеротичного ураження в пацієнтів, яких лікували за допомогою двох різних статинів протягом 18-місячного періоду.

Методи

У дослідження залучали пацієнтів віком від 30 до 75 років, які мали клінічні показання для коронарографії і в яких виявили принаймні одне звуження коронарної артерії (звуження ангіографічного діаметра просвіту на 20% чи більше). У "цільовій судині" для проведення внутрішньосудинного ультразвукового дослідження не повинна була виконуватись ангіопластика і цільовий сегмент судини не повинен був мати звуження просвіту більше 50% при мінімальній довжині цього сегмента 30 мм. Ліпідні критерії вимагали, щоб рівень Х-ЛПНГ був між 3,24 і 5,44 ммоль/л після 4-10-тижневого періоду, коли пацієнти не отримували ліпідознижуючого лікування.

Вибір режимів лікування

Для помірної ліпідознижуючої лікування обрали правастатин у дозі 40 мг, оскільки це була найвища дозволена доза на момент початку дослідження і

цей препарат був одним з найліпше вивчених статинів у вторинній профілактиці коронарних подій. Оскільки передбачали, що вихідний середній рівень Х-ЛПНГ буде 3,89 ммоль/л, то очікували, що 40 мг правастатину знизять рівень Х-ЛПНГ приблизно до 2,59 ммоль/л. Для інтенсивної ліпідознижуючої терапії обрали аторвастатин* у дозі 80 мг, оскільки така доза цього препарату викликає найвираженіше зниження атерогенних ліпопротеїнів з усіх наявних нині методів лікування.

Рандомізація

Ліпідознижуюче лікування припиняли на період принаймні 4 тижні. Після 2-тижневого періоду плацебо пацієнтів рандомізували на прийом або 80 мг аторвастатину (2 x 40 мг) на день і плацебо правастатину, або 40 мг правастатину (1 x 40 мг) на день і два плацебо аторвастатину (див. рис. 1). Пацієнти і весь персонал дослідження не знали про призначене лікування і про показники ліпідів. Внутрішньосудинне ультразвукове дослідження виконував персонал, який не знав про призначене лікування.

Катетеризація і внутрішньосудинний ультразвук

Після проведення діагностичної ангіографії виконували внутрішньосудинне ультразвукове дослідження в цільовому сегменті коронарної артерії. Після внутрішньокоронарного введення від 100 до 300 мкг нітрогліцерину в цільову коронарну артерію вводили внутрішньосудинний ультразвуковий катетер і датчик розміщували дистально від цільового сегмента. За допомогою моторчика датчик рівномірно витягували назад зі швидкістю 0,5 мм/сек. Під час цього отримували зображення зі швидкістю 30 зображень за секунду і записували їх на відеокасету. Рандомізували лише пацієнтів, якість ультразвукових зображень у яких відповідала встановленим критеріям.

Пацієнтів обстежували під час запланованих візитів до клініки кожні 3 місяці. Усі біохімічні показники визначали в центральній лабораторії.

Після 18-місячного періоду лікування учасникам проводили повторну катетеризацію серця і внутрішньосудинне дослідження. Ультразвуковий датчик розміщували в цільовій судині нижче цільового сегмента. Повторні зображення записували за умов, аналогічних вихідним.

Аналіз ультразвукового дослідження

Відеокасети з зображеннями аналізував персонал, який не знав про особливості лікування. Аналізували серію зображень поперечного перерізу судини через кожен міліметр.

Оператор вручну обводив краї просвіту артерії і краї зовнішньої еластичної мембрани. Первинну кінцеву точку (зміну загального об'єму атероми у відсотках) підраховували як:

$$\frac{\text{ЗОА (місяць 18)} - \text{ЗОА (вихідний)}}{\text{ЗОА (вихідний)}} \times 100,$$

де ЗОА – загальний об'єм атероми. Загальний об'єм атероми підраховували як суму різниць між площами зовнішньої еластичної мембрани і площами просвіту для всіх перерізів, що підлягали оцінці. Підраховували також вторинний параметр ефективності — зміни відсотка об'єму атероми.

* В Україні препарат зареєстрований компанією "Пфайзер" під назвою ЛІПРИМАР.

РЕЗУЛЬТАТИ Популяція пацієнтів

Між червнем 1999 року і вереснем 2001 року виконали скринінг 2163 пацієнтів, 657 з них рандомізували на лікування і 654 пацієнти отримали лікування у 34 центрах. Загалом 502 пацієнти мали якісні внутрішньосудинні ультразвукові дослідження до лікування і через 18 місяців лікування (249 у групі правастатину і 253 у групі аторвастатину).

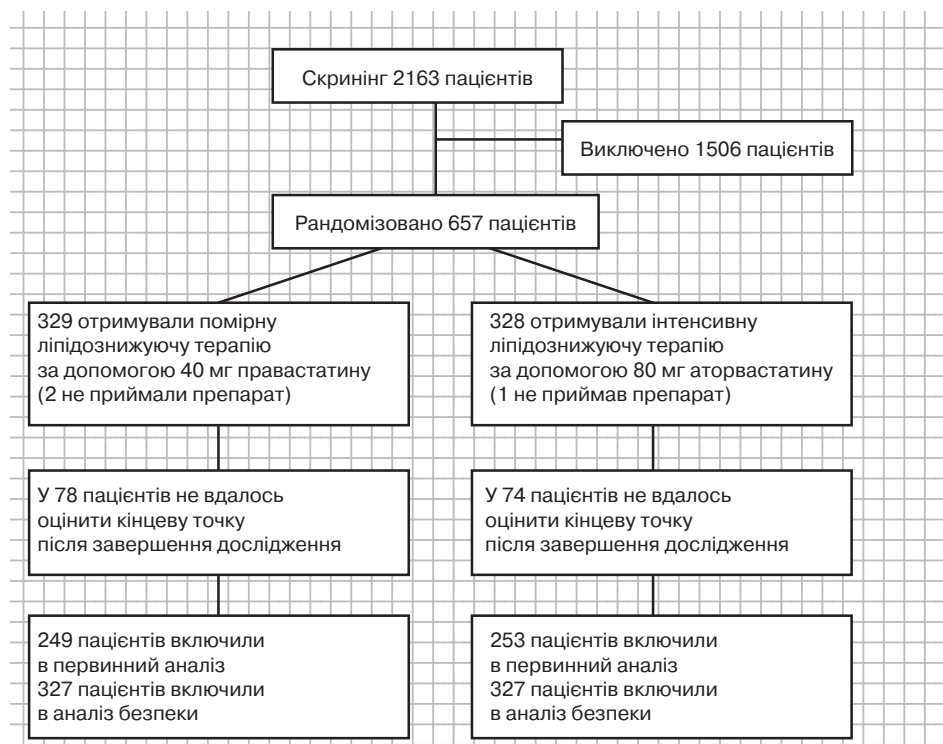


Рисунок 1. Розподіл пацієнтів.

Лабораторні результати

У таблиці 1 подано лабораторні дані на момент завершення дослідження для 2-х когорт лікування. Середній рівень Х-ЛПНГ був 2,05 ммоль/л для групи інтенсивного лікування (аторвастатин) і 2,85 ммоль/л для групи помірної лікування (правастатин) ($P < 0,001$). Також виявили суттєві відмінності стосовно зниження СРП: 36,4% у групі аторвастатину на противагу 5,2% у групі правастатину ($P < 0,001$).

Аналіз ефективності

Первинна ефективність. У таблиці 2 подано результати стосовно відсотка, на який змінився об'єм атероми. Порівнюючи два режими лікування, можна сказати, що швидкість прогресування атеросклеротичного процесу була суттєво нижчою у групі аторвастатину ($P = 0,02$). Зміна об'єму атероми була позитивною у групі правастатину (2,7%; 95% ДІ, 0,24–4,67), що вказує на чітке прогресування ($P = 0,001$ порівняно з вихідним рівнем). У групі аторвастатину зміна об'єму атероми була негативною (–0,4%, 95% ДІ, –2,35 до 1,49), що свідчить про відсутність прогресування захворювання ($p = 0,98$ порівняно з вихідним рівнем).

Таблиця 1.
Остаточні лабораторні результати (n = 502)

Параметр	Тип ліпідознижуючої терапії				Показник P
	Помірна; 40 мг правастатину (n = 249)		Інтенсивна; 80 мг аторвастатину (n = 253)		
	Остаточний (середнє, СВ)	Зміна від вихідного, %	Остаточний (середнє, СВ)	Зміна від вихідного, %	
Холестерин (мг/дЛ)					
Загальний	187,5 (32,2)	-18,4	151,3 (38,9)	-34,1	< 0,001
Ліпопротеїнів низької густини	110,4 (25,9)	-25,2	78,9 (30,2)	-46,3	< 0,001
Ліпопротеїнів високої густини	44,6 (11,3)	5,6	43,1 (11,3)	2,9	0,06
Тригліцериди (мг/дЛ)	165,8 (92,1)	-6,8	148,4 (94,9)	-20,0	< 0,001
Аполіпопротеїн В 100 (мг/дЛ)	118,1 (24,0)	-22,0	91,8 (27,9)	-39,1	< 0,001
С-реактивний протеїн (мг/дЛ)	2,9 (3,0)	-5,2	1,8 (3,7)	-36,4	< 0,001

Щоб перевести холестерин у ммоль/л, помножте на 0,0259; тригліцериди в ммоль/л — помножте на 0,0113.

Вторинна ефективність. У таблиці 2 також проілюстровано результати для наперед визначених вторинних параметрів ефективності. Суттєві відмінності на користь інтенсивного зниження ліпідів виявили для номінальних змін загального об'єму атероми (P = 0,02). Більші відмінності виявили для змін відсотка об'єму атероми (P < 0,001). У групі правастатину виявили прогресування для обох кінцевих точок порівняно з вихідним рівнем і жодного прогресування не виявили у групі аторвастатину (таблиця 2).

Для 10-мм субсегмента коронарної артерії з найбільш вираженим атеросклеротичним ураженням при ультразвуковому дослідженні відмінності між групами лікування також були суттєвими (P < 0,01). В обох групах виявили регрес атеросклерозу (P < 0,001 порівняно з вихідним рівнем у групі аторвастатину і P = 0,05 порівняно з вихідним рівнем у групі правастатину). Жодних відмінностей між групами не виявили стосовно 10-мм субсегмента з найменш вираженим атеросклеротичним ураженням.

Наперед визначені підгрупи. Результати стосовно прогресування атеросклеротичного ураження були подібними для пацієнтів з вихідними рівнями Х-ЛПНГ вище і нижче середніх.

Додатковий аналіз. Ми також порівняли швидкість прогресування у двох групах лікування для тих пацієнтів, які досягли рівнів Х-ЛПНГ менше 2,59 ммоль/л. У групі правастатину 65% пацієнтів досягли цих рівнів, тоді як у групі аторвастатину – 97%. Коли порівняли цих пацієнтів, то виявили сильну тенденцію

Таблиця 2.
Зміни об'єму атероми, зміни відсотка об'єму атероми і об'єм атероми у 10-мм субсегменті з найбільшим атеросклеротичним ураженням

	Правастатин (n = 249)	Аторвастатин (n = 253)	Показник Р між групами
Об'єм атероми, мм³			
Вихідний			
Середній (СВ)	194,5 (114,8)	184,4 (115,7)	
Медіана	168,6 (117,4 до 246,2)	161,9 (111,0 до 228,2)	0,20
Кінець дослідження			
Середній (СВ)	199,6 (112,3)	183,9 (108,8)	
Медіана	180,0 (125,5 до 255,3)	160,9 (107,4 до 240,3)	0,05
Номинальні зміни			
Середній (СВ)	5,1 (31,4)	-0,4 (31,8)	
Медіана (95% ДІ)	4,4 (0,1 до 6,0)	-0,9 (-3,5 до 1,6)	0,02
Показник Р порівняно з вихідним рівнем	0,01	0,72	
Відсоток змін, %			
Середній (СВ)	5,4 (20,1)	4,1 (29,6)	
Медіана (95% ДІ)	2,7 (0,2 до 4,7)	-0,4 (-2,4 до 1,5)	0,02
Показник Р порівняно з вихідним рівнем	0,001	0,98	
Відсоток об'єму атероми, %			
Вихідний			
Середній (СВ)	39,5 (10,77)	38,4 (11,27)	
Медіана	40,0 (32,5 до 46,3)	38,2 (31,7 до 45,8)	0,18
Кінець дослідження			
Середній (СВ)	41,4 (10,0)	39,0 (10,8)	
Медіана	41,8 (35,0 до 47,7)	38,7 (31,6 до 45,7)	0,004
Номинальні зміни			
Середній (СВ)	1,9 (4,9)	0,6 (5,1)	
Медіана (95% ДІ)	1,6 (1,2 до 2,2)	0,2 (-0,3 до 0,5)	< 0,001
Показник Р порівняно з вихідним рівнем	< 0,001	0,18	
Об'єм атероми у 10 мм субсегменті з найбільшим атеросклеротичним ураженням, мм³			
Вихідний			
Середній (СВ)	72,7 (29,0)	71,2 (29,8)	
Медіана	69,4 (50,9 до 91,9)	67,2 (50,4 до 90,6)	0,54
Кінець дослідження			
Середній (СВ)	71,0 (28,7)	67,0 (27,9)	
Медіана	67,5 (49,3 до 91,9)	63,4 (47,2 до 83,7)	0,16
Номинальні зміни			
Середній (СВ)	-1,7 (12,4)	-4,2 (12,8)	
Медіана (95% ДІ)	-1,2 (-2,63 до 0,20)	-4,2 (-5,2 до -2,9)	0,01
Показник Р порівняно з вихідним рівнем	0,049	< 0,001	

у напрямку до більш повільного прогресування у групі аторвастатину ($P = 0,07$). При аналізі цих підгруп, які досягли бажаних рівнів Х-ЛПНГ, виявили прогресування у групі правастатину і відсутність прогресування атеросклерозу у групі аторвастатину порівняно з вихідним рівнем.

Обидва режими лікування добре переносилися пацієнтами. Число клінічних подій у цьому 18-місячному дослідженні було надто малим, щоб провести аналіз захворюваності і смертності.

Обговорення

Хоча статини є тими сучасними кардіологічними препаратами, які найліпше вивчено, оптимальний підхід до зниження холестерину в пацієнтів із встановленою ІХС залишається суперечливим. Сучасні американські та європейські рекомендації наголошують на необхідності знижувати рівень Х-ЛПНГ до менш ніж 2,59 ммоль/л. У рекомендаціях зроблено припущення, що різні стратегії зниження ліпідів забезпечать подібні переваги, якщо пацієнти досягають рекомендованих цільових рівнів Х-ЛПНГ. Оскільки у великих дослідженнях статинів переважно застосовували однакову дозу одного статину в усіх пацієнтів, немає порівняльних даних, які би вказували на більш виражені клінічні переваги при досягненні більш агресивних цільових рівнів Х-ЛПНГ або застосуванні альтернативних препаратів. Ми наблизились до цієї прогалини у знаннях, виконавши перше активно контрольоване дослідження впливу статинів на прогресування ІХС.

У нашому дослідженні пацієнти з помірним підвищенням холестерину отримали 18 місяців інтенсивної терапії за допомогою 80 мг аторвастатину і в них виявили значне сповільнення прогресування коронарного атеросклерозу порівняно з пацієнтами, які отримали більш помірний за інтенсивністю режим лікування, що складався з 40 мг правастатину. Стосовно первинного і вторинного параметрів ефективності спостерігали нижчу швидкість прогресування процесу в більш інтенсивно лікованих пацієнтів ($P = 0,02$ до $P < 0,001$). Подібні результати спостерігали в наперед визначених підгрупах. Загалом ці знахідки дають вагомий доказ того, що інтенсивне лікування із застосуванням максимальної дозволеної дози аторвастатину сповільнює прогресування атеросклерозу порівняно з більш помірним режимом, який складається з 40 мг правастатину.

Ці знахідки мають потенціальне значення для рекомендацій стосовно лікування пацієнтів із дисліпідемією і встановленою ІХС. Нинішні рекомендації базуються на тому рівні Х-ЛПНГ, який вважається оптимальним для вторинної профілактики ($< 2,59$ ммоль/л). Наше дослідження свідчить, що оптимальний позитивний ефект досягається при застосуванні більш інтенсивного режиму (аторвастатин), метою якого є досягнення рівнів Х-ЛПНГ, що значно нижчі за теперішні рекомендації. Відмінності між двома режимами лікування були очевидними для пацієнтів, які мали вихідний рівень Х-ЛПНГ і холестерину ліпопротеїнів високої густини (Х-ЛПВГ) вище і нижче середніх. Таким чином, пацієнти, у яких на початку дослідження рівні Х-ЛПНГ були нижче середніх, мали аналогічні позитивні ефекти, коли вони отримували більш інтенсивний режим лікування (аторвастатин). Ця знахідка відповідає даним, отриманим в інших клінічних дослідженнях, наприклад, дослідженні Heart Protection Study, в якому засвідчили подальше зниження ризику, коли симвастатин призначали пацієнтам з вихідними рівнями Х-ЛПНГ вище і нижче 2,59 ммоль/л. Хоча наше дослідження не забезпечує достатніх доказів, щоб змінювати теперішні рекомендації, тривають кілька інших досліджень, в яких оцінюють клінічні наслідки, порівнюючи більш інтенсивне і менш інтенсивне ліпідознижуюче лікування.

З дослідження REVERSAL можна зробити припущення про кілька потенційних механізмів досягнення більшого клінічного ефекту при інтенсивному режимі ліку-

вання. Більшість атерогенних ліпопротеїнів були знижені більшою мірою у групі інтенсивного лікування (аторвастатин), у тому числі рівні Х-ЛПНГ, загального холестерину і тригліцеридів. Однак на результати могли вплинути й інші фактори, крім більш вираженого зниження Х-ЛПНГ, у тому числі різний ефект двох режимів лікування на запалення. Зниження на 36,4% СРП у групі аторвастатину порівняно з 5,2% зниженням цього фактору запалення у групі правастатину було більшим, ніж очікували, і статистично значущим ($P < 0,001$). Потрібен додатковий аналіз, щоб прояснити зв'язок між ступенем зниження СРП та інших маркерів запалення і впливом на прогресування коронарного атеросклерозу.

Відсутність прогресування атеросклерозу в інтенсивно лікованій когорті була очевидною для первинної кінцевої точки, трьох наперед визначених вторинних кінцевих точок і в 22 наперед визначених підгрупах. Ці підгрупи включали чоловіків і жінок, осіб з діабетом і без нього, осіб з гіпертензією і без неї. І навпаки, пацієнти, які отримали менш інтенсивне лікування — 40 мг правастатину, засвідчили суттєве прогресування стосовно всіх наперед визначених параметрів ефективності і 15 із 22 підгруп.

Лінійний регресійний аналіз виявив для обох препаратів зворотний зв'язок між відсотком зниження рівня Х-ЛПНГ і прогресуванням атеросклерозу (зміна об'єму атероми). Однак лише зниження рівня Х-ЛПНГ не могло пояснити всі відмінності в ефективності. **Швидкість прогресування при будь-якому рівні Х-ЛПНГ була меншою при лікуванні аторвастатином порівняно з правастатином.** Ці дані дають серйозні підстави припустити, що й інші фактори також відіграють суттєву роль у поліпшенні результатів у групі, лікованій аторвастатином. Найімовірнішим поясненням є те, що у групі аторвастатину було більш виражене зниження СРП і тригліцеридів. Це спостереження підтримує той факт, що прогресування атеросклерозу виникало навіть у тих пацієнтів з групи правастатину, в яких вдалось знизити рівень Х-ЛПНГ нижче рекомендованого цільового рівня 2,59 ммоль/л. Важливо також і те, що нижчої швидкості прогресування у більш інтенсивній групі лікування аторвастатином було досягнуто при профілі безпеки і переносимості, подібному до більш помірному режиму лікування правастатином.

Це перше велике рандомізоване дослідження, в якому безпосередньо порівнювали швидкість прогресування ІХС у пацієнтів, яких лікували двома різними статинами. Усі попередні дослідження, в яких оцінювали прогрес-регрес коронарного атеросклерозу, були плацебо-контрольованими і мали довшу тривалість (2–3 роки). Хоча недавнє дослідження, виконане в одному центрі, в якому застосовували комбінацію симвастатину і ніацину, засвідчило зменшення важкості ангіографічного стенозу, більшість попередніх досліджень засвідчили лише сповільнення прогресування захворювання, а не регрес чи відсутність прогресування. Однак у цих дослідженнях типово застосовували стартові дози статинів і тому не вивчали потенціал більш інтенсивної терапії стосовно сповільнення чи запобігання прогресуванню. Наше дослідження мало кілька важливих переваг над попередніми дослідженнями. Активно тестований препарат аторвастатин (у дозі 80 мг) є більш потужним ліпідознижуючим засобом і викликав як зниження рівня Х-ЛПНГ майже на 50%, так і суттєве зниження СРП. Метод оцінки атеросклерозу (внутрішньосудинний ультразвук) є також відносно новим, він дає змогу вимірювати безпосередньо об'єм атероми, а не лише звуження просвіту. Цікаво, що два інші дослідження, в яких застосовували ультразвуковий метод для зображення стінки судини (вимірювання товщини інтими-медії сонної артерії), також засвідчили сповільнення прогресування атеросклерозу при інтенсивному лікуванні із застосуванням 80 мг аторвастатину.

Важливість такої кінцевої точки клінічного дослідження, як швидкість прогресування атеросклерозу, також потребує додаткового коментарю. Дуже непросто провести активно контрольоване дослідження статинів із застосуванням таких клінічних точок, як захворюваність і смертність, оскільки відмінність у частоті подій, імовірно, буде малою. Такі дослідження потребують залучення приблизно 10 000 пацієнтів з терміном спостереження 5-6 років. Дизайн нашого дослідження дав змогу порівняти 2 активні препарати при розмірі вибірки приблизно 500 пацієнтів і тривалості спостереження лише 18 місяців. Однак, щоб прийняти цей результат як клінічно значущий, важливо мати доказ зв'язку між швидкістю прогресування і клінічними наслідками. Такий зв'язок було продемонстровано в попередніх агіографічних дослідженнях, в яких підтвердили вищу частоту негативних клінічних наслідків у пацієнтів з більш швидким прогресуванням захворювання. У цих дослідженнях невеликі відмінності у швидкості прогресування атеросклерозу асоціювались із суттєвими відмінностями у клінічних наслідках.

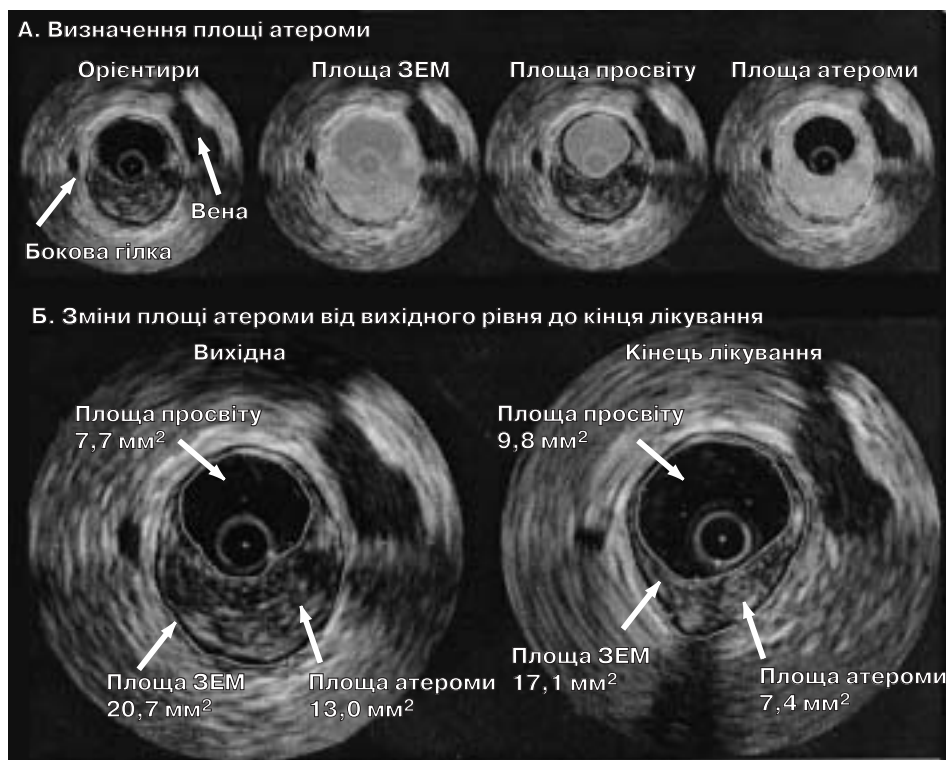


Рисунок 2. Внутрішньосудинні ультразвукові зображення на початку дослідження і після завершення лікування.

А. Площу атероми розраховують, віднімаючи площу просвіту судини від площі зовнішньої еластичної мембрани (ЗЕМ). **Б.** Пацієнт, якого рандомізували на 80 мг аторвастатину. Відзначається суттєве зменшення площі атероми (з 13,0 до 7,4 мм²). Відзначається менш виражене збільшення площі просвіту (з 7,7 до 9,8 мм²).

Ми вважаємо, що наше дослідження відіграє важливу роль для розуміння природного перебігу ІХС. Раніше коронарний атеросклероз сприймали як процес прогресуючого захворювання, при якому більшість методів лікування дають змогу лише сповільнити невідворотне прогресування хвороби. Наше дослідження свідчить про зміщення цієї парадигми, адже інтенсивні ліпідознижуючі стратегії можна застосувати для зупинення і потенціального реверсу процесу атеросклеротичного захворювання. У деяких пацієнтів із дослідження REVERSAL ми спостерігали суттєвий регрес атеросклерозу (рисунок 2). Ці спостереження підтверджують потенціал антиатеросклеротичної терапії викликати реверсію патологічного процесу. Однак треба наголосити, що багато пацієнтів в обох групах мали суттєвий прогрес захворювання, незважаючи на терапію статинами.

Наше дослідження має свої обмеження. Внутрішньосудинний ультразвук є відносно новим методом оцінки важкості атеросклерозу, тому клінічне значення доказів позитивного впливу препаратів, отриманих за допомогою внутрішньосудинного ультразвуку, залишається нез'ясованим. Ми визнаємо, що такі значущі негативні клінічні наслідки, як смерть чи ІМ, є найважливішими клінічними точками для досліджень вторинної профілактики. Було надто мало подій для статистичного аналізу, оскільки за 502 пацієнтами стежили лише 18 місяців. Тому наші знахідки повинні бути підтверджені у великих дослідженнях, в яких порівнюватимуть захворюваність і смертність при застосуванні альтернативних ліпідознижуючих режимів. Тепер тривають кілька досліджень, в яких порівнюють ефект інтенсивного і помірного ліпідознижуючого режимів на клінічні наслідки. Результати цих досліджень з'являться через кілька років.

Незважаючи на зазначені обмеження, ми вважаємо, що виправданими є такі висновки. При вторинній профілактиці інтенсивне лікування із застосуванням 80 мг аторвастатину в пацієнтів з помірним підвищенням холестерину сповільнило прогресування коронарного атеросклерозу порівняно з більш помірним ліпідознижуючим режимом, при якому застосовували 40 мг правастатину. Порівняно з вихідним рівнем інтенсивне лікування спинило прогресування атеросклерозу, тоді як помірна терапія асоціювалась із суттєвим прогресуванням захворювання. Інтенсивний режим викликав більш виражене зниження атерогенних ліпопротеїнів і СРП, що, імовірно, пояснює позитивні результати. Необхідна інтенсивніша ліпідознижуюча терапія, ніж та, яку пропонують нині національні і міжнародні рекомендації, щоб досягти максимального сповільнення прогресування коронарного атеросклерозу.

Підготував *Володимир Павлюк*