

Интенсивная статинотерапия при ишемической болезни сердца

В последние годы во всем мире отмечается рост распространенности ишемической болезни сердца (ИБС), что связано прежде всего с увеличением влияния факторов сосудистого риска. В то же время благодаря постоянному совершенствованию терапевтической и хирургической помощи пациентам с кардиологической патологией все большее число таких больных выживают после острого коронарного события. По сравнению с общей популяцией пациенты с ИБС имеют более высокий абсолютный риск повторных коронарных событий и, следовательно, получают более выраженный эффект от лекарственных препаратов, в частности статинов и антигипертензивных средств.

Назначение статинов пациентам с подтвержденным диагнозом ИБС не только приносит пользу их здоровью, но и является экономически выгодным, так как позволяет избежать затрат на лечение осложнений. В ряде исследований с применением препаратов этой группы одной из задач было найти ответ на вопрос, можно ли с помощью интенсивной (т. е. высокими дозами) статинотерапии еще больше снизить риск кардиоваскулярных событий у больных стабильной ИБС и у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Настоящая статья является обзором крупных ($n > 1000$ пациентов) рандомизированных клинических исследований (РКИ) интенсивной статинотерапии у пациентов с ИБС, в которых сравнивались два статина (один в высокой дозе, другой – в стандартной). В ней будут использованы следующие определения:

- Стабильная ИБС – наличие инфаркта миокарда (ИМ), стенокардии или реваскуляризации в анамнезе.

- ОКС – наличие типичных симптомов ишемии миокарда с новыми изменениями на ЭКГ, указывающими на ИМ или ишемию, с повышением или без повышения кардиальных ферментов выше верхней границы нормы.

В обзор не включали исследования интенсивной гиполипидемической терапии, в которых сообщались только промежуточные исходы (например, прогрессирование атеросклероза [1, 2]) или использовались конечные точки, основанные только на симптомах (например, ишемии [3]). Так как риск нефатальных кардиоваскулярных событий и смертельного исхода в значительной степени отличается у больных стабильной ИБС и у пациентов с недавно перенесенным ОКС, дальнейшее обсуждение будет организовано по двум сценариям.

Сценарий первый: стабильная ишемическая болезнь сердца

В эпидемиологических исследованиях было показано наличие положительной корреляции между холестерином сыворотки и риском развития ИБС и одновременно отсутствие границы, ниже которой снижение холестерина не приносило бы пользы [4, 5]. По данным РКИ, в частности исследования HPS (Heart Protection Study), у пациентов с низким холестерином липопротеидов низкой плотности (ЛПНП; < 100 мг/дл), как и у больных с более высоким холестерином ЛПНП, снижение кардиоваскулярного риска при лечении статинами зависит от изначального абсолютного риска и снижения холестерина ЛПНП под действием терапии [6]. Таким образом, пациенты с изначальным более высоким холестерином ЛПНП получают больше пользы от лечения, чем больные с более низким холестерином ЛПНП. Основываясь на данных около полумиллиона пациенто-лет наблюдения, полученных у более 90 тыс. участников 14 клинических исследований, экспертная группа СТТ (Cholesterol Treatment Trialists) пришла к выводу, что лечение статинами достоверно снижает относительный риск (ОР):

- коронарной смерти на 19% (абсолютное снижение риска 1,4% у пациентов с ИМ или ИБС в анамнезе и 0,4% у лиц без этой патологии);

- необходимости в реваскуляризации миокарда на 24% (абсолютное снижение риска 2,7 и 1,2% соответственно);

- инсульта на 17% (абсолютное снижение риска 0,8 и 0,5% соответственно);

- значимых сосудистых событий на 21% (абсолютное снижение риска 4,8 и 2,5% соответственно) [7].

Относительное снижение риска было пропорционально абсолютному снижению холестерина ЛПНП и длительности терапии и было примерно одинаковым в разных возрастных группах, у мужчин и женщин, у пациентов с анамнезом ИМ или ИБС и без него. Во всех исследованиях абсолютная клиническая польза от лечения статинами была пропорциональна изначальному абсолютному риску кардиоваскулярных событий.

В целом эпидемиологические и клинические исследования (HPS и СТТ) подчеркивают необходимость длительной непрерывной гиполипидемической терапии, особенно у больных с высоким риском сосудистых событий. В свете этих данных использование группы плацебо в исследованиях с участием пациентов с ИБС было признано неэтичным, и в последующих исследованиях стали сравнивать более и менее интенсивные режимы статинотерапии.

Исследование TNT

Главной целью этого исследования было установить, будет ли снижение холестерина ЛПНП < 100 мг/дл у больных стабильной ИБС сопровождаться соответствующим снижением риска основных кардиоваскулярных исходов [8]. После 8-недельного открытого периода (аторвастатин 10 мг/сут) примерно 10 тыс. пациентов рандомизировали для получения аторвастатина 10 или 80 мг/сут. На протяжении открытого периода холестерин ЛПНП снизился в среднем на 35% (вся популяция исследования), а затем оставался примерно на 20% ниже в группе интенсивной терапии (77 vs 100 мг/дл). Конечная точка развилась у 8,7% пациентов, получавших аторвастатин 80 мг/сут, и у 10,9% больных, которые принимали препарат в дозе 10 мг/сут (абсолютное снижение риска 2,2%; относительное снижение риска 22%; ОР 0,78). Это преимущество было достигнуто благодаря значительному снижению риска нефатального ИМ (ОР 0,78) и фатального/нефатального инсульта (ОР 0,75) без достоверных различий в частоте реанимированной остановки сердца ($p = 0,09$) и смерти от ИБС ($p = 0,89$). Неблагоприятные события, связанные с лечением, достоверно чаще развивались в группе аторвастатина 80 мг/сут (8,1 vs 5,8% в группе 10 мг/сут; $p < 0,001$), в том числе повышение печеночных ферментов (1,2 vs 0,2%; $p < 0,001$) и необходимость в отмене лечения (7,2 vs 5,3%; $p < 0,001$). Несмотря на это, интенсивная терапия аторвастатином была признана в целом безопасной и не повышающей риска жизнеугрожающих состояний. Безопасность достижения низких уровней холестерина ЛПНП была доказана в последующем анализе исследования TNT [9].

Исследование IDEAL

В исследовании IDEAL (Incremental Decrease in End-Point Through Aggressive Lipid Lowering) 8888 пациентов с ИМ

в анамнезе рандомизировали для получения симвастатина в стандартных дозах 20-40 мг/сут или аторвастатина в высокой дозе 80 мг/сут [10]. Около 75% пациентов каждой группы до рандомизации уже получали лечение статинами. Наблюдение продолжалось в среднем 4,8 года; главной конечной точкой было развитие любого из трех коронарных событий (нефатального ИМ, реанимированной остановки сердца, смерти от ИБС). Средний уровень холестерина ЛПНП был на 23% ниже в группе аторвастатина 80 мг/сут по сравнению с группой симвастатина 20 мг/сут. Статистически значимого снижения главной конечной точки достигнуть не удалось (ОР 0,89), однако произошло достоверное снижение по дополнительным конечным точкам – частоте основных кардиоваскулярных событий (ОР 0,87) и событий, связанных с ИБС (ОР 0,84). По сравнению с другими исследованиями частота неблагоприятных событий в исследовании IDEAL была очень высокой, однако не различалась между группами (47,4% в группе симвастатина 20-40 мг/сут и 46,5% в группе аторвастатина 80 мг/сут; $p = 0,42$). С другой стороны, частота неблагоприятных событий, ставших причиной выхода пациента из исследования, была низкой и сравнимой с таковой в других исследованиях (4,2 и 9,6% в группе симвастатина и аторвастатина соответственно; $p < 0,001$).

Обсуждение

С практической точки зрения внимания заслуживают два вопроса: во-первых, снижает ли интенсивная статинотерапия риск сосудистых событий у пациентов с ИБС в анамнезе и, во-вторых, не дается ли это снижение риска дорогой ценой (например, за счет повышения риска побочных эффектов).

Следует отметить, что ни в одном из вышеуказанных исследований (TNT и IDEAL) лечение высокими дозами статинов не сопровождалось достоверным снижением важнейшей конечной точки – общей смертности – по сравнению с менее интенсивной терапией, в то время как в более ранних клинических исследованиях статинов, в частности 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study [11]), было показано достоверное снижение общей смертности. Одним из возможных объяснений этому может быть тот факт, что в исследованиях TNT и IDEAL пациенты получали медицинскую помощь в целом на более высоком уровне, и статинотерапия проводилась на фоне всевозрастающего использования реваскуляризации, антитромбоцитарных препаратов, блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и β -блокаторов. С другой стороны, в обоих этих исследованиях в группах интенсивной терапии было отмечено преимущество в отношении снижения риска основных кардиоваскулярных событий, что может указывать на необходимость более длительного наблюдения, чтобы этот эффект отразился на показателе общей смертности.

Помимо эффективности и безопасности интенсивной гиполипидемической терапии важным вопросом является стоимость такого лечения, определяющая его профилактическую ценность. На основании результатов недавно завершившихся исследований были пересмотрены европейские (NICE) и американские (ATP III)

руководства, и теперь у пациентов с ИБС в анамнезе уровень холестерина ЛПНП рекомендуется снижать < 78 и < 70 мг/дл соответственно. В Европе и США для оценки соотношения стоимости и эффективности лечения используют показатель QALY (quality-adjusted life year) – год жизни, стандартизированной по ее качеству, приобретаемый при помощи какого-либо лечения. Devlin и соавт. подсчитали, что для больных стабильной ИБС каждый QALY, получаемый при постоянной терапии высокими дозами статинов, будет стоить 30-45 тыс. долларов США [12].

До настоящего времени не проводилось исследований по оценке пользы, получаемой при достижении конкретных уровней холестерина ЛПНП. Так называемые целевые уровни, рекомендованные различными руководствами, основываются на средних уровнях холестерина ЛПНП в клинических исследованиях. Значительная часть пациентов не достигнет низких уровней холестерина ЛПНП даже на фоне интенсивной гиполипидемической терапии. Таким образом, одним из вариантов достижения холестерина ЛПНП < 70 мг/дл является следующий подход: начинать терапию со средних доз симвастатина (40 мг/сут; генерический и широко доступный препарат), а негенерические препараты в высоких дозах (например, аторвастатин 80 мг/сут) назначать больным стабильной ИБС, которые не достигли целевых уровней холестерина ЛПНП на 40 мг симвастатина.

Сценарий второй: острый коронарный синдром

Период времени непосредственно после острого коронарного события характеризуется высоким риском неблагоприятных кардиоваскулярных исходов, таких как внезапная кардиальная смерть, сердечная недостаточность, нарушения ритма, повторный ИМ, ишемия миокарда и инсульт. Существенным ограничением исследований 4S [11], LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease [13]) и CARE (Cholesterol and Recurrent Events [14]), в которых участвовали пациенты с ОКС в анамнезе, является невключение больных в первые 4-6 мес после ОКС, что не позволяет адекватно оценить эффективность статинов в снижении риска неблагоприятных исходов ОКС. Этого недостатка лишены более современные исследования, в частности MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation & Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) и A to Z (Aggrastat to Zocor).

Исследование MIRACL

В этом исследовании аторвастатин 80 мг/сут сравнивали с плацебо при начале лечения в первые 24-96 ч после развития острого коронарного синдрома (определенного как нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q). Главной конечной точкой было развитие любого из следующих событий: смерть; нефатальный острый ИМ; реанимированная остановка сердца; повторная симптоматическая ишемия миокарда, подтвержденная объективно и требующая госпитализации [15].

Около 3 тыс. пациентов в возрасте 18 лет и старше были рандомизированы для получения соответствующего лечения с последующим наблюдением до 16 нед после ОКС. По сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших статин в высокой дозе, отмечалось снижение главной конечной точки (14,8 vs 7,4%) с пограничным уровнем достоверности

($p=0,048$). Статистически значимых различий в отношении смерти, нефатально-го ИМ и остановки сердца между группами не было, однако в группе аторвастатина наблюдалось достоверно меньше симптоматических ишемических эпизодов, требующих госпитализации (6,2 vs 8,4%). Достоверные различия отсутствовали также для дополнительных конечных точек (выполнение реваскуляризационных вмешательств, усугубление сердечной недостаточности или стенокардии). Уровни холестерина ЛПНП были значительно ниже (в среднем на 50%, $p<0,001$), а активность трансаминаз – значительно выше (в среднем в 2 раза; $p<0,001$) у пациентов, получавших аторвастатин 80 мг.

Исследование PROVE IT-TIMI 22

Изначально целью исследования было доказать, что правастатин 40 мг/сут (стандартная терапия), по крайней мере, не хуже, чем аторвастатин 80 мг/сут (интенсивная терапия), при назначении в первые 10 дней после ОКС [16]. Однако силы статистических данных для этого оказались недостаточно, и дальнейший анализ проводили для оценки пользы высокодозовой статинотерапии при ОКС. Дополнительно изучалась целесообразность 10-дневного курса гатифлоксацина (vs плацебо), назначаемого 1 раз в месяц на протяжении всего периода исследования.

Через 2 года наблюдения в группе аторвастатина 80 мг/сут уровни холестерина ЛПНП были примерно на 20% ниже ($p<0,001$), а частота достижения главной конечной точки (включала смерть от любой причины; ИМ; нестабильную стенокардию, требующую госпитализации и реваскуляризации) – на 3,9% ниже по сравнению с группой правастатина 40 мг/сут (снижение риска на 16% в пользу интенсивной терапии; $p=0,005$). В группе аторвастатина уровни С-реактивного белка значительно снизились в первые 30 дней по сравнению со стандартным лечением ($p<0,001$), и эти различия сохранялись на протяжении всего 2-летнего периода наблюдения. Кроме того, было отмечено достоверное снижение риска (на 14%; $p=0,029$) по дополнительным конечным точкам (смерть от ИБС, нефатальный ИМ и реваскуляризация в первые 30 дней после рандомизации). Преимущество интенсивной терапии было одинаковым в предопределенных группах (у мужчин и женщин, у пациентов с диабетом и без диабета, у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ), однако оно было значительно более выраженным у пациентов с изначальным холестерином ЛПНП >125 мг/дл. Частота отмены лечения между группами не различалась ($p=0,3$), хотя повышение трансаминаз достоверно чаще встречалось в группе интенсивной терапии ($p<0,001$). Во всех случаях этот симптом разрешался после снижения дозы или отмены препарата.

Исследование A to Z

В ходе фазы Z этого исследования сравнивали ранний и интенсивный режим статинотерапии (симвастатин 40 мг/сут на протяжении 1 мес, затем 80 мг/сут) с отсроченным назначением менее интенсивного лечения (плацебо на протяжении 4 мес, затем симвастатин 20 мг/сут) у пациентов с ОКС (ИМ без элевации или с элевацией сегмента ST) [17]. Главная конечная точка была комбинированной и включала кардиоваскулярную смерть, нефатальный ИМ, повторные госпитализации по поводу ОКС или инсульта. Дополнительными конечными точками были компоненты главной конечной точки, а также реваскуляризация по поводу ишемии, развитие сердечной недостаточности и общая смертность. До включения в исследование 44% пациентов было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ); 32% пациентов в группе плацебо С-реактивного белка + симвастатин 20 мг и 34% пациентов в группе

симвастатина 40/80 мг досрочно прекратили лечение. На протяжении периода наблюдения уровни холестерина ЛПНП и СРБ были значительно ниже в группе симвастатина 40/80 мг ($p<0,001$). Главная конечная точка была зарегистрирована у 14,4% пациентов, получавших симвастатин 40/80 мг, и у 16,7% больных, которые принимали плацебо + статин (ОР 0,89). Последующий анализ показал, что различия в главной конечной точке отсутствовали в первые 4 мес лечения (ОР 1,01), однако затем они становились достоверными и сохранялись до конца исследования (ОР 0,75). Повышение трансаминаз сыворотки больше 3-кратной верхней границы нормы было отмечено у 0,4% пациентов группы плацебо + статин и у 0,9% больных, получавших только симвастатин ($p=0,05$). Однако тяжелая миопатия развилась в 9 случаях в группе симвастатина 40/80 мг и только у 1 пациента из группы симвастатина 20 мг. Другими словами, на каждые 3 тяжелых кардиоваскулярных события, предотвращенные при помощи симвастатина 80 мг, приходился 1 случай тяжелой миопатии.

Обсуждение

Очевидное несоответствие результатов вышеуказанных исследований (MIRACL, PROVE IT-TIMI 22 и A to Z) подчеркивает важное значение различий в дизайне и проведении исследований, в частности таких как отбор пациентов, принадлежащих к разным популяционным группам; различия в начальных характеристиках участников; переменные критерии включения/исключения и разные определения конечных точек; неодинаковый период лечения (A to Z); использование сопутствующей терапии, включая интервенционные процедуры по поводу ОКС. Уже в ходе исследования могут появляться новые факторы – различия в числе пациентов, досрочно вышедших из исследования; ниже по сравнению с ожидаемой частота событий, не позволяющая провести статистически адекватный анализ и др. Кроме того, так как в исследованиях использовались разные представители группы статинов, можно предположить, что различия в результатах по крайней мере частично могут быть связаны с различным действием отдельных статинов и их так называемыми плейотропными (нелипидными) эффектами.

В более ранней публикации Wiviott и соавт. сравнивали результаты, полученные в исследовании PROVE IT-TIMI 22 и A to Z [18]. Два главных различия состояли в том, что в исследовании A to Z было на 50% меньше пациентов с проведенным ЧКВ до включения и оно проводилось в основном в Европе, в то время как PROVE IT-TIMI 22 является, по сути, североамериканским исследованием. Также следует отметить различия в изначальных и конечных уровнях высокочувствительного СРБ и холестерина ЛПНП и наличие длительного (4 мес) плацебо-периода в исследовании A to Z. В обоих исследованиях частота кардиоваскулярных событий была несколько ниже в группе более интенсивной терапии. Недавно проведенный метаанализ этих исследований продемонстрировал, что интенсивная статинотерапия снижала общую смертность после ОКС примерно на 23% (ОР 0,77) без статистически значимых различий между исследованиями.

В исследовании A to Z в группе интенсивной терапии (симвастатин 40/80 мг) значительное повышение трансаминаз наблюдалось в 2 раза чаще по сравнению с группой плацебо/симвастатин 20 мг. По данным Nissen и соавт., нарушение функции печени и миалгия – известные побочные эффекты лечения высокими дозами статинов, которые сами по себе не вызывают необходимости в отмене лечения, но могут требовать снижения дозы препарата [20]. В 2008 г. был опубликован

детальный алгоритм по оценке и ведению статининдуцированных побочных эффектов [21].

Высокая частота миопатии в исследовании A to Z подняла вопрос о безопасности высоких доз симвастатина. В последующем в исследовании SEARCH (Study of Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine), сравнивавшем симвастатин 20 мг и симвастатин 80 мг при стабильной ИБС, были получены данные относительно отдаленной токсичности симвастатина 80 мг: частота миопатии в этой группе лечения составила 4%, причем в большинстве случаев это осложнение развивалось у пациентов, получавших сопутствующее лечение амиодароном (нежелательные межлекарственные взаимодействия).

Дополнительный анализ исследования PROVE IT-TIMI 22, выполненный Ray и соавт., показал значительное снижение главной конечной точки (все случаи смерти, ИМ и повторных госпитализаций) через 30 дней после ОКС у пациентов, рандомизированных для получения интенсивной терапии (аторвастатином 80 мг по сравнению с правастатином 40 мг) [22]. Авторы пришли к выводу, что этот ранний эффект был связан с плейотропными эффектами высокодозового лечения статинами, так как преимущество в группе интенсивной терапии сохранялось даже после стандартизации по уровню холестерина ЛПНП, достигаемого к 30-му дню исследования.

Хотя преимущества интенсивной терапии после ОКС проявляются уже в первые 30 дней, наиболее заметными они становятся после 4 мес лечения. Однако этот срок все равно значительно меньше, чем 1-2 года, требуемые для получения статистически достоверной пользы у больных стабильной ИБС, что подчеркивает значение механизмов, влияющих на стабильность атеросклеротической бляшки, в ближайший период после ОКС.

Эксперты из Национального института клинического мастерства (NICE) Великобритании подсчитали, что затраты на один QALY, приобретаемый пациентом с ОКС при интенсивной статинотерапии аторвастатином на протяжении 2 лет, составляет примерно 6900 долларов США. На этом основании NICE рекомендует назначение высоких доз статинов, эффективность которых доказана в РКИ, всем пациентам с ОКС независимо от изначального уровня холестерина ЛПНП [23].

Выводы

Имеющиеся на сегодня результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что по сравнению с плацебо и средними дозами статинов интенсивная (с использованием высоких доз) статинотерапия значительно снижает риск кардиоваскулярных событий. Это преимущество, наблюдаемое как у больных стабильной ИБС, так и у пациентов с ОКС, по всей видимости, не зависит от сопутствующего лечения, а в случае ОКС, по крайней мере, частично связано с плейотропными эффектами статинов (противовоспалительным и др.). В РКИ с использованием высоких доз статинов такое лечение не было связано с существенным увеличением частоты тяжелых побочных реакций, требовавших отмены препарата, однако у многих пациентов оно сопровождалось субклиническим повышением активности печеночных ферментов. Также следует отметить, что в большинстве РКИ с помощью интенсивной гиполлипидемической терапии удавалось снизить лишь частоту нефатальных кардиоваскулярных событий и нефатальных конечных точек без значимого влияния на фатальные исходы и общую смертность, что может быть связано с малым размером выборки и/или относительно небольшим периодом наблюдения.

На основании современных данных наиболее рационально выглядит сбалансированный подход к использованию интенсивной статинотерапии: такое лечение при отсутствии противопоказаний следует назначать всем пациентам с ОКС, а у больных стабильной ИБС высокие дозы статинов использовать только в случае, если лечение средними дозами статинов не позволяет достичь целевого уровня холестерина ЛПНП – ниже 70 мг/дл.

Литература

- Nissen S.E., Tuzcu E.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.
- Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006, 295 (13), 1556-1565.
- Stone P.H., Lloyd-Jones D.M., Kinlay S. et al. Effect of intensive lipid lowering, with or without antioxidant vitamins, compared with moderate lipid lowering on myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease: the Vascular Basis for the Treatment of Myocardial Ischemia Study. *Circulation* 2005, 111 (14), 1747-1755.
- Law M.R., Wald N.J. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ* 2002, 324 (7353), 1570-1576.
- Robinson J.G., Smith B., Maheshwari N., Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005, 46 (10), 1855-1862.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002, 360 (9326), 7-22.
- Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005, 366 (9493), 1267-1278.
- LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352 (14), 1425-1435.
- LaRosa J.C., Grundy S.M., Kastelein J.J., Kostis J.B., Greten H. Safety and efficacy of atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] study). *Am. J. Cardiol.* 2007, 100 (5), 747-752.
- Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005, 294 (19), 2437-2445.
- Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994, 344 (8934), 1383-1389.
- Devlin N., Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ.* 2004, 13 (5), 437-452.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group. *N. Engl. J. Med.* 1998, 339 (19), 1349-1357.
- Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335 (14), 1001-1009.
- Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 285 (13), 1711-1718.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350 (15), 1495-1504.
- de Lemos J.A., Blazing M.A., Wiviott S.D. et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004, 292 (11), 1307-1316.
- Wiviott S.D., de Lemos J.A., Cannon C.P. et al. A tale of two trials: a comparison of the post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22. *Circulation* 2006, 113 (11), 1406-1414.
- Murphy S.A., Cannon C.P., Wiviott S.D. et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am. J. Cardiol.* 2007, 100 (7), 1047-1051.
- Nissen S.E. High-dose statins in acute coronary syndromes: not just lipid levels. *JAMA* 2004, 292 (11), 1365-1367.
- Jacobson T.A. Toward 'pain-free' statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin. Proc.* 2008, 83 (6), 687-700.
- Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H., Cairns R. et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005, 46 (8), 1405-1410.
- Statins for the prevention of cardiovascular events in patients at increased risk of developing cardiovascular disease or those with established cardiovascular disease. www.nice.org.uk/Guidance/TA94.

Статья напечатана в сокращении.

Sreenivasa R.K. Seshasai, Kausik K. Ray.
Intensive Statin Therapy in Coronary Artery Disease:
Is Lower Cholesterol Better and Safe?
Future Cardiology. 2009; 5(2): 129-139.

Перевел с англ. Алексей Гладкий

