

# Ефективност на аторвастатин в първичната и вторичната превенция на сърдечно-съдовите инциденти

Д-р Борислав Георгиев, г-р Вера Байчева, г-р Елена Костова  
Национална кардиологична болница

Статините са сред най-подробно проучените медикаменти в общата медицинска практика и превантивните им и редуциращи сърдечно-съдовия риск ефекти са подкрепени от голям доказателствен материал. Установяват се обаче известни разлики в ефективността на отделните представители от този клас медикаменти. Аторвастатин е медикамент, подробно изследван в първичната и вторичната профилактика на сърдечно-съдовите заболявания.

Основното проучване за прилагане на аторвастатин при първична профилактика на коронарната болест на сърцето е ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm), в което са включени повече от 10 000 пациенти с хипертония и ниво на общия холестерол след хранене  $\leq 6.5$  mmol/L. Участниците в проучването са получавали аторвастатин, 10 mg веднъж дневно, или плацебо за среден период от 3.3 години.<sup>1</sup> Резултатите от проучването показаха, че аторвастатин редуцира относителния риск за настъпване на коронарни инциденти с 36% ( $p=0.0005$ ) в сравнение с плацебо при пациенти с хипертония.<sup>1</sup>

Много клинични проучвания потвърждават ефективността на аторвастатин във вторичната профилактика:<sup>2-14</sup>

■ Проучванията ALLIANCE (Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events) и GREACE (GREek Atorvastatin and Coronaryheart-disease Evaluation) потвърждават благоприятните ефекти на аторвастатин при пациенти със стабилна коронарна болест на сърцето в „реалния живот“.<sup>2, 4</sup>

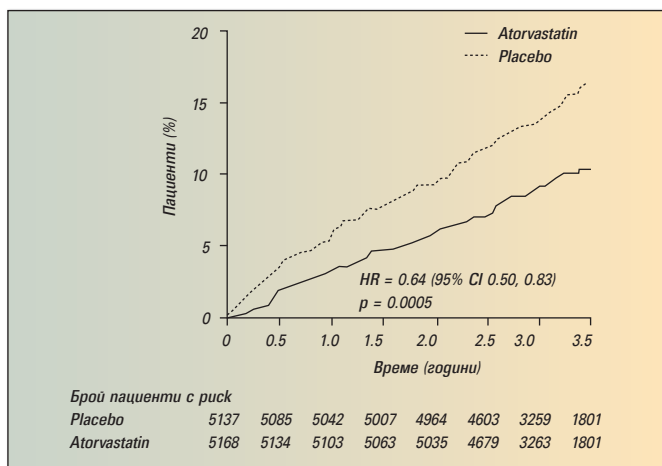
■ Проучването TNT (Treating to New Targets) е първото рандомизирано проучване, чийто дизайн има за цел да потвърди благоприятните ефекти от понижението на плазменото ниво на LDL-холестерола  $<100$  mg/dL (2.6 mmol/L) при пациенти със стабилна коронарна болест.<sup>5</sup> Линеината зависимост между нивото на LDL-холестерола и коронарния риск вече бе показана и от други проучвания за вторична превенция. Тера-

пията с аторвастатин, 80 mg дневно, води до понижение на плазменото ниво на LDL-холестерола до  $<80$  mg/dL (2.07 mmol/L) и показва клинична полза, надвишаваща ползата, свързана с понижението на LDL-холестерола до нивата, препоръчвани от международните препоръки.<sup>5</sup>

■ Проучването IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering)<sup>8</sup> може да се приеме за „идеалното“ продължение на проучването 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)<sup>12</sup>, което показва, че статините редуцират заболеваемостта и смъртността спрямо плацебо при пациенти със стабилна коронарна болест. Резултатите от проучването IDEAL показват, че терапията с аторвастатин в максимална препоръчана доза има допълнителен благоприятен сърдечно-съдов ефект в сравнение със симвастатин и представя аторвастатин като стандарт в терапията на пациенти със стабилна сърдечно-съдова болест. Проучването PROVE IT (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy) показва, че терапията с аторвастатин във висока доза е по-ефективна с 16% ( $p=0.005$ ) в сравнение с правастатин по отношение на комбинирания критерий, включващ обща смъртност, миокарден инфаркт, нестабилна ангина, изискваща хоспитализация, реваскуларизация и инсулт при пациенти с остър коронарен синдром.<sup>3</sup>

## Аторвастатин в първичната профилактика

В оригиналното проучване ASCOT – мултицентрово, международно проучване, имащо за цел да сравни ефективността на амлодипин ( $\pm$  ACE-инхибитор) с ателолол ( $\pm$  тиазиден диуретик) по отношение на комбиниран критерий, включващ не-фатален миокарден инфаркт или фатален коронарен инцидент, са включени 20 000 пациенти с хипертония и поне три допълнителни рискови фактора.<sup>13</sup> В липидното рамо



Фиг. 1. Основни резултати от проучването ASCOT-LLA: честота на първичния критерий (не-фатален миокарден инфаркт или фатален коронарен инцидент); HR - честотно отношение.

на проучването 10305 пациенти с хипертония и плазмено ниво на общия холестерол  $\leq 6.5$  mmol/L са рандомизирани допълнително към терапия с аторвастатин, 10 mg дневно, или плацебо.<sup>1</sup> Средното плазмено ниво на LDL-холестерола е 131 mg/dL (3.4 mmol/L) и в двете групи; 1 година по-късно се наблюдава понижение на нивото до 87 mg/dL (2.26 mmol/L) в групата на аторвастатин и липса на промяна в плацебо-групата. В края на периода на проследяване (3.3 години) в групата на аторвастатин са установени 100 коронарни инцидента (нефатални миокардни инфаркти или фатални коронарни инциденти) в сравнение с 154 инцидента в плацебо-групата (честотно отношение 0.64; 95% CI 0.50-0.83). Редукцията на относителния риск за настъпване на първи коронарен инцидент възлиза на 36% ( $p=0.0005$ ) (фиг. 1).<sup>1</sup>

Ефектът на аторвастатин (спрямо плацебо) по отношение на първичния критерий се различава сигнификантно в липидното рамо и в общото проучване.<sup>1</sup> Ефективността на терапията с аторвастатин не е сигнификантно по-значима при някои групи пациенти, включително пациенти с диабет (неажустирано честотно отношение 0.84;  $p=0.425$ ) и пациенти от женски пол (1.10;  $p=0.769$ ). По-ниската клинична полза в тези случаи вероятно се дължи на по-малкия брой пациенти в тези подгрупи, ниската честота на коронарните инциденти и излизане от проучването 2 години преди определения краен срок.

По отношение на вторичните критерии на проучването, терапията с аторвастатин редуцира статистически сигнификантно честотата на нефаталните и фаталните инсулти с 27% ( $p=0.024$ ), на сърдечно-съдовите инциденти и интервенции – с 21% ( $p=0.0005$ ), на коронарните инциденти – с 29% ( $p=0.0005$ ) и на не-фаталните миокардни инфаркти (с изключение на тихите форми) и коронарната смъртност – с 38% ( $p=0.0005$ ).<sup>1</sup> Аторвастатин редуцира относителния риск за общата смъртност с 13% и за

сърдечно-съдовата смъртност с 10% в сравнение с плацебо, въпреки че тези промени не са сигнификантни. Статистически сигнификантно е понижението на относителния риск за развитие на хронична ангина в групата на аторвастатин с 41% ( $p=0.014$ ).<sup>1</sup>

Благоприятните клинични ефекти на аторвастатин са значимо по-изразени при пациенти на съпровождаща антихипертензивна терапия с амлодипин ( $\pm$  АСЕ-инхибитор) в сравнение с атенолол ( $\pm$  тиазиден диуретик).<sup>14</sup> Аторвастатин редуцира относителния риск (спрямо плацебо) по отношение на първичния критерий с 53% ( $p<0.0001$ ) в групата на амлодипин, но само с 16% ( $p=0.295$ ) в групата на атенолол ( $p=0.025$  за разликата). В групата на терапия с амлодипин аторвастатин (спрямо плацебо) води до сигнификантна редукция на относителния риск за сърдечно-съдови инциденти и процедури с 27% ( $p=0.001$ ) и за коронарни инциденти – с 42% ( $p<0.001$ ); съответните стойности за групата на атенолол са 15% и 15%, като разликата не е сигнификантна.<sup>14</sup>

Друг интересен резултат от проучването ASCOT-LLA е ранната поява на благоприятния ефект на аторвастатин.<sup>15</sup> Дивергенция между Каплан-Майеровите криви за първичния критерий на проучването се наблюдава още през първия месец след началото на терапията. В проучванията ASCOT-LLA и WOSCOPS аторвастатин и правастатин постигат сходно по степен понижение на първичния критерий ( $\approx 30$ -35%), но понижението е постигнато на 3-та година при аторвастатин и на 6-та година от правастатин.<sup>15</sup>

## Аторвастатин при вторичната профилактика

### Стабилна коронарна болест на сърцето

Проучването TNT е първото обширно, рандомизирано проучване, целящо да установи благоприятните ефекти на прицелното ниво на LDL-холестерола  $<100$  mg/dL (2.6 mmol/L) при пациенти със стабилна коронарна болест на сърцето.<sup>5</sup> В проучването са включени 15 464 пациенти с анамнеза за коронарна болест и плазмени нива на LDL-холестерола в обхвата 130–250 mg/dL (3.4–6.5 mmol/L) и на триглицеридите  $\leq 600$  mg/dL (6.8 mmol/L). След 8-седмична, отворена терапевтична фаза с аторвастатин в доза 10 mg дневно, 10 001 пациенти са постигнали ниво на LDL-холестерола  $<130$  mg/dL (3.4 mmol/L) и са рандомизирани към терапия с аторвастатин в доза 10 mg дневно ( $n=5006$ ) или 80 mg дневно ( $n=4995$ ) за среден период от 4.9 години.

По време на отворената фаза средното ниво на LDL-холестерола в общата популация на проучването е понижено от 152 до 98 mg/dL (от 3.93 до 2.48 mmol/L) ( $-36\%$ ). Средното ниво на LDL-холестерола в групата на високо-дозова терапия с аторвастатин е 77 mg/dL (2.0 mmol/L), а в групата на нискодозова терапия – 101 mg/dL (2.6 mmol/L). Статистически сигнификантна е

редукцията на риска между двете групи по отношение на следните критерии: сърдечно-съдови инциденти, вкл. коронарна смъртност, не-фатален миокарден инфаркт, сърдечен арест и ресусцитация, фатален и не-фатален инсулт (-22%;  $p < 0.001$ ); не-фатален миокарден инфаркт (-22%;  $p = 0.004$ ); фатален или не-фатален инсулт (-25%;  $p = 0.02$ ); какъвто и да е сърдечно-съдов инцидент (-19%;  $p < 0.001$ ); какъвто и да е коронарен инцидент, вкл. реваascularизация, миокарден инфаркт, свързан с интервенция, или ангина (-21%;  $p < 0.001$ ); тежък коронарен инцидент (-20%;  $p = 0.002$ ); мозъчно-съдови инциденти (-23%;  $p = 0.007$ ); хоспитализация по повод на конгестивна сърдечна недостатъчност (-26%;  $p = 0.01$ ).<sup>5</sup>

От значение е фактът, че честотата на тежките сърдечно-съдови инциденти и при двете дози аторвастатин в проучването TNT<sup>5</sup> е по-ниска в сравнение с посочената от други проучвания за вторична превенция със статини, като HPS (Heart Protection Study),<sup>16</sup> CARE (Cholesterol and Recurrent Events),<sup>17</sup> LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease)<sup>18</sup> и 4S<sup>12</sup> (фиг. 2). Резултатите от групата на терапия с аторвастатин във висока доза в проучването TNT потвърждават резултатите от проучването IDEAL;<sup>8</sup> така например редукцията на първичния критерий в TNT (тежък коронарен инцидент и инсулт) възлиза на 22% ( $p < 0.001$ ), а същият критерий (вторичен критерий) в проучването IDEAL – на 13% ( $p = 0.02$ ) за групата на аторвастатин във висока доза в сравнение със стандартна доза симвастатин.

Както бе споменато, проучването IDEAL<sup>8</sup> може да се приеме за „идеалното“ продължение на проучването 4S със симвастатин,<sup>12</sup> което бе публикувано през

1994 г. и е първото проучване, потвърждаващо значимата редукция на заболяемостта и смъртността при терапия със статини спрямо плацебо при пациенти със стабилна коронарна болест.

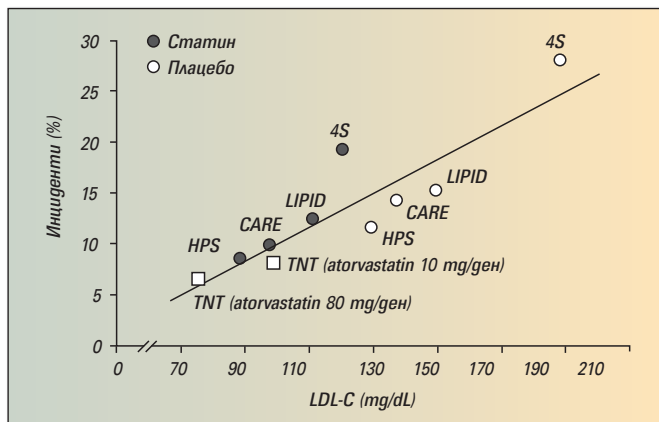
Проучването IDEAL е мултицентрово, проспективно, отворено проучване, със слъпа оценка на крайните критерии<sup>8</sup>. То включва 8888 пациенти (два пъти повече от пациентите на проучването 4S – 4444) със стабилна коронарна болест, рандомизирани към аторвастатин, 80 mg дневно ( $n = 4439$ ), или симвастатин, 20 mg дневно ( $n = 4449$ ), за среден период от 4.8 години. Дозата на аторвастатин е била намалявана до 40 mg дневно при възникване на странични реакции, а дозата на симвастатин е била удвоявана при ниво на общия холестерол  $> 190$  mg/dL (4.9 mmol/L) към 24 седмица.

Основните разлики в демографските характеристики на популациите на проучванията IDEAL и 4S са почти трикратно по-високият брой на пациентите с диабет (12.0% vs 4.5%) и 4-кратно по-високият брой на пациентите, претърпели реваascularизация (30% vs 8%). Освен това към момента на набиране на пациентите значително повече участници в проучването IDEAL са получавали статини (75% vs 0%), аспирин (79% vs 37%) и ACE-инхибитори (30% vs 0%), което отразява значително подобрения стандарт на коронарна превенция през последните две десетилетия.<sup>8, 12</sup>

В проучването IDEAL средната изходна концентрация на LDL-холестерола е  $\approx 122$  mg/dL (3.15 mmol/L) и в двете групи (на аторвастатин и симвастатин); след лечението стойността се понижава съответно до 81 mg/dL (2.1 mmol/L) и 104 mg/dL (2.7 mmol/L). По-ниското ниво на LDL-холестерола, постигнато с аторвастатин, е свързано с допълнителна редукция на риска в сравнение със симвастатин по отношение на следните критерии: първичния композитен критерий, включващ коронарна смърт, не-фатален миокарден инфаркт или сърдечен арест с ресусцитация (-11%;  $p = 0.07$ ); не-фатален миокарден инфаркт (-17%;  $p = 0.02$ ); коронарен инцидент, вкл. коронарна реваascularизация или хоспитализация поради нестабилна ангина (-16%;  $p < 0.001$ ); голям сърдечно-съдов инцидент (-13%;  $p = 0.02$ ); периферна артериална болест (-24%;  $p = 0.02$ ); сърдечно-съдов инцидент (-16%;  $p < 0.001$ ).<sup>1</sup> Линеинна зависимост се установява между плазменото ниво на LDL-холестерола и риска от коронарен инцидент,<sup>19</sup> което подчертава клиничната значимост на по-изразеното понижение на нивото му при терапия с аторвастатин в сравнение със симвастатин (23 mg/dL (0.6 mmol/L)).<sup>8</sup>

### Остър коронарен синдром

Проучването MIRACL е 16-седмично, рандомизирано, двойно-слъпо, плацебо-контролирано, изследващо ефективността на терапията с аторвастатин, 80 mg дневно, стартирана рано (24-96 часа) след настъпването на остър коронарен инцидент (нестабилна



Фиг. 2. Честота на тежките сърдечно-съдови инциденти по отношение на средната плазмена концентрация на холестерола, свързан с липопротеини с ниска плътност (LDL-C) по данни от проучванията за вторична профилактика със статини. Към тежките сърдечно-съдови инциденти се отнасят коронарната смърт и не-фатален миокарден инфаркт във всичките пет проучвания, а така също и сърдечен арест и ресусцитация в проучванията TNT и 4S (по данни на LaRosa et al.<sup>18</sup>). 4S – Scandinavian Simvastatin Survival Trial,<sup>15</sup> CARE – Cholesterol and Recurrent Events,<sup>28</sup> HPS – Heart Protection Study,<sup>27</sup> LIPID – Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease,<sup>29</sup> TNT – Treating to New Targets<sup>8</sup>

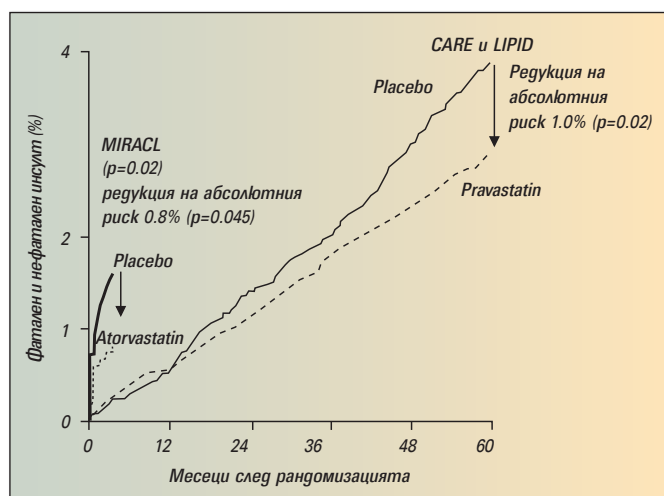
ангина или миокарден инфаркт без Q-зъбец).<sup>11</sup> В проучването са включени 3086 пациенти, рандомизирани към терапия с аторвастатин (n=1538) или плацебо (n=1540). В групата на аторвастатин средното плазмено ниво на LDL-холестерола се е понижило с 42%, от 124 (3.25 mmol/L) до 72 mg/dL (1.85 mmol/L). Първичният критерий на проучването (смърт, не-фатален миокарден инфаркт, сърдечен арест и ресусцитация, рекурентен исхемичен инцидент, изискващ хоспитализация) настъпва при 14.8% от пациентите на терапия с аторвастатин в сравнение със 17.4% от пациентите на плацебо (относителен риск 0.84; 95% CI 0.7-1.0; p=0.048). Терапията с аторвастатин във висока доза води до редуция на исхемичните инциденти, нуждаещи се от рехоспитализация, с 26% в сравнение с плацебо (6.2% vs 8.4%; p=0.02), риска от настъпване на мозъчна исхемия с 50% (0.8% vs 1.6%; относителен риск 0.50; p=0.045). Интересен е фактът, че абсолютната редуция на риска от инсулт към 4 месец в проучването MIRACL<sup>11</sup> е съпоставима с редуцията, постигната след 5-годишна терапия с правастатин, 40 mg дневно, в проучванията CARE<sup>17</sup> и LIPID<sup>18</sup> (фиг. 3).

Проучването PROVE-IT включва 4162 пациенти, хоспитализирани по повод на остър коронарен синдром (остър миокарден инфаркт с или без ST-елевация или високо-рискова нестабилна ангина) в предходните 10 дни.<sup>3</sup> Пациентите са рандомизирани двойно-сляпо към терапия с аторвастатин, 80 mg дневно (n=2099; интензивна терапия), или правастатин, 40 mg дневно (n=2063; стандартна терапия), за период 18-36 месеца (средно 24 месеца). Проучването има за цел да демонстрира съпоставимата ефективност на правастатин в сравнение с аторвастатин по отношение на композитния първичен критерий, включващ обща смъртност, миокарден инфаркт, нестабилна ангина с нужда от рехоспитализация, реваскуларизация ( $\geq 30$  дни след

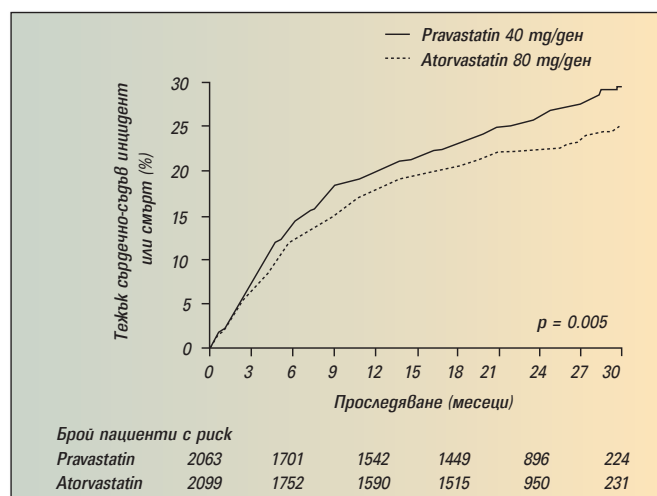
рандомизация) и инсулт. В резултат на терапията средната плазмена концентрация на LDL-холестерола е 62 mg/dL (1.62 mmol/L) в групата на аторвастатин и 95 mg/dL (2.46 mmol/L) в групата на правастатин (p<0.001). Честотата на първичния критерий е 22.4% в групата на аторвастатин и 26.3% в групата на правастатин, включително 16% редуция на относителния риск в полза на аторвастатин (95% CI 5-26; p=0.005) (фиг. 4).<sup>3</sup>

### Реваскуларизация

Проучването AVERT<sup>10</sup> е отворено, мултицентрово проучване и включва 341 пациенти със стабилна коронарна болест, рандомизирано към агресивна липид-понижаваща терапия с аторвастатин, 80 mg дневно (n=164) или към коронарна ангиопластика и стандартна терапия (n=177). Пациентите са със стеноза  $\geq 50\%$  при поне една коронарна артерия, плазмено ниво на LDL-холестерола  $\geq 115$  mg/dL (2.95 mmol/L) и ниво на триглицеридите  $\leq 500$  mg/dL (5.7 mmol/L). След 18-месечна терапия средното плазмено ниво на LDL-холестерола е редуцирано до 77 mg/dL (2.0 mmol/L) при пациентите на терапия с аторвастатин (-46%) и до 119 mg/dL (3.1 mmol/L) (-18%) в групата на ангиопластика (p<0.05). Терапията с аторвастатин в сравнение с групата на ангиопластика е свързана със сигнификантно понижаване на честотата на исхемичните инциденти, вкл. сърдечно-съдовата смъртност, сърдечния арест и ресусцитация, не-фаталния миокарден инфаркт, ангиопластиката и случаи на влошаване на ангината с необходимост от хоспитализация (13.4% vs 20.9%; p=0.048). Времето до настъпване на първи исхемичен инцидент е сигнификантно удължено в групата на аторвастатин в сравнение с групата на ангиопластика (p=0.03), което възлиза на редуция на риска с 36% в полза на аторвастатин. Резултатите



Фиг. 3. Ранна редуция на абсолютния риск от инсулт в проучването MIRACL<sup>14</sup> в сравнение с проучванията CARE и LIPID (по данни на Schwartz и Olsen<sup>32</sup>). CARE – Cholesterol and Recurrent Events, LIPID – Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease, MIRACL – Myocardial Ischaemia Prediction with Aggressive Cholesterol Lowering



Фиг. 4. Честота на първичния критерий (обща смъртност или тежък сърдечно-съдов инцидент) в проучването PROVE-IT. Редуция на относителния риск за настъпване на първичния критерий при високо-дозова спрямо стандартна терапия с аторвастатин с 16% (по данни на Cannon et al.<sup>6</sup>). PROVE-IT – PRavastatin Or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy

от това проучване показват, че агресивната липидопонижаваща терапия с високи дози аторвастатин е поне толкова ефективна, колкото и ангиопластиката плюс стандартна терапия, по отношение на редуцията на риска от исхемични инциденти при пациенти със стабилна коронарна болест и нисък риск.<sup>10</sup>

### Реална клинична ситуация

Ограниченията на клиничните проучвания с „реални“ популации включват липса на пълно проследяване на пациентите, липса на добре дефиниран протокол и липса достатъчно придържане от страна на участниците към протокола. Тези проучвания обаче са от значение, тъй като отразяват реалната клинична ситуация.

Проучванията ALLIANCE<sup>4</sup> и GREACE<sup>2</sup> демонстрират, че интензивната липидопонижаваща терапия с аторвастатин, 80 mg дневно, при пациенти с установена коронарна болест на сърцето е сигнификантно по-ефективна в редуцията на коронарната заболяемост и смъртност в сравнение със стандартната терапия в условията на реалната клинична практика.

В проучването ALLIANCE като стандартна се определя терапията, смятана за необходима за пациентите от лекуващите ги лекари – напр. хранителна диета, физическа активност и/или медикаментозна терапия), и която може да бъде променена от тях на всеки етап от проучването.<sup>4</sup> Проучването GREACE проследява 1600 пациенти с коронарна болест на сърцето и плазмени нива на LDL-холестерола >100 mg/dL (2.6 mmol/L) за 3-годишен период на терапия с аторвастатин в доза 10–80 (средно 24) mg дневно или конвенционална терапия.<sup>2</sup> Пациентите на конвенционална терапия са лекувани в кардиологични клиники с цел титриране на дозата на аторвастатин до препоръчаното от National Cholesterol Education Program (NCEP) таргетно ниво на LDL-холестерола до <100 mg/dL (2.6 mmol/L).<sup>2</sup> В проучването ALLIANCE таргетното ниво на LDL-холестерола е достигнато от 72.4% от пациентите на аторвастатин в сравнение с 40.0% от пациентите на стандартна терапия ( $p < 0.0001$ ); съответните стойности за пациентите от проучването GREACE са 95% спрямо 3% (само 14% от пациентите на стандартна терапия обаче са получавали липидопонижаваща терапия).

Честотата на първичния критерий на ALLIANCE – комбинация от сърдечна смъртност, не-фатален миокарден инфаркт, сърдечен арест с ресусцитация, сърдечна ревазуларизация или нестабилна ангина с необходимост от хоспитализация, е сигнификантно по-ниска в групата на аторвастатин в сравнение с групата на стандартна терапия (23.7% vs 27.7%;  $p = 0.026$ ), което възлиза на относителна редукция на риска 17%.<sup>4</sup>

## Заклучение

Благоприятният ефект на терапията със статини е потвърден в клиничната практика. Резултатите от проучванията показват, че отделните представители на този медикаментозен клас проявяват известни различия в клиничните си характеристики. В някои ситуации аторвастатин предлага значителни предимства пред други, по-стари медикаменти от групата. Проучването за първична профилактика ASCOT-LLA подчерта сигнификантния благоприятен ефект на аторвастатин в редуцията на коронарния риск. По отношение на вторичната профилактика проучванията IDEAL и TNT потвърдиха ефективността на аторвастатин при стабилна коронарна болест, проучванията ALLIANCE и GREACE предоставиха данни за ефективността на аторвастатин в условията на реалната клинична практика при пациенти със стабилна коронарна болест, проучванията MIRACL, PROVE-IT и IDEAL-ACS подчертаха благоприятните ефекти на интензивната терапия с аторвастатин при остър коронарен синдром. Значителната ефективност на аторвастатин в първичната и вторичната профилактика на сърдечно-съдовите заболявания поставя медикамента на ключова позиция в сърдечно-съдовата терапия.

След като изберем правилния медикамент трябва да изберем и правилната доза, чрез която ще постигнем контрол на рисковите параметри, но и ще се възползваме от допълнителните доказани ползи от клиничните проучвания.

### Книгопис

1. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149–58.
2. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention: the GREek Atorvastatin and Coronary heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:215–9.
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495–504.
4. Koren MJ, Hunninghake DB, ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1772–9.
5. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425–35.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.