

## Исследование эффективности, безопасности и влияния на функциональное состояние эндотелия гиполипидемической терапии аторвастатином у больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожные коронарные вмешательства.

М.П. Мальгина, О.И. Игнатьева\*, Н.В. Морошкина\*, Ю.В. Скоробогатова, А.О. Недошивин\*, О.А. Беркович\*

ФГУ НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова Росздрава, \*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова. Санкт-Петербург, Россия

## Effectiveness, safety, and endothelial function effects of atorvastatin lipid-lowering therapy in coronary heart disease patients undergoing percutaneous coronary intervention

M.P. Mal'gina, O.I. Ignatyeva\*, N.V. Moroshkina\*, Yu.V. Skorobogatova, A.O. Nedoshivin\*, O.A. Berkovich\*

V.A. Almazov Research Institute of Cardiology, State Federal Agency for Health and Social Development, \*I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. St. Petersburg, Russia

---

**Цель.** Изучить липидные и плеiotропные эффекты аторвастатина у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших реваскуляризацию миокарда методом чрескожных коронарных вмешательств.

**Материал и методы.** В исследование включены 40 больных ИБС после успешной коронарной ангиопластики со стентированием. Критерии включения: первичная гиперлипидемия с уровнем общего холестерина  $> 4,5$  ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП)  $> 2,5$  ммоль/л, триглицеридов  $\leq 3,5$  ммоль/л. Стартовая доза аторвастатина составила 20 мг/сут. Эндотелиальная функция оценивалась в пробе с реактивной гиперемией с расчетом показателя эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Выполняли ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа. Оценка производилась исходно и через 26 недель терапии.

**Результаты.** К концу 14-недельного периода лечения целевой уровень ХС ЛНП  $< 2,5$  ммоль/л был достигнут у 56% пациентов, к концу 26 недели терапии — у 74%. Средняя величина ЭЗВД до начала терапии составила  $2,8 \pm 1,23$ , через 26 недель —  $2,984 \pm 0,881$  ( $p=0,12$ ). Доля отрицательных ЭЗВД исходно была 56,5%, при контроле — 34,78%. Обнаружена тенденция к увеличению ЭЗВД, снижению доли отрицательных ЭЗВД, что косвенно свидетельствует об улучшении сосудодвигательной функции эндотелия на фоне длительной терапии аторвастатином. Препарат в дозе 20 мг/сут. не вызывал клинически значимых нежелательных явлений в течение всего курса терапии.

**Заключение.** Лечение аторвастатином имеет высокую гиполипидемическую эффективность, безопасность. Препарат обладает плеiotропными действиями, что указывает на целесообразность его применения у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда.

**Ключевые слова:** чрескожные коронарные вмешательства, реваскуляризация миокарда, аторвастатин, гиполипидемические и плеiotропные эффекты.

**Aim.** To study lipid-lowering and pleiotropic atorvastatin effects on lipid metabolism, endothelial function, fibrinogen level in coronary heart disease (CHD) patients who underwent myocardial revascularization (percutaneous coronary intervention).

**Material and methods.** The study included 40 CHD patients who underwent successful coronary angioplasty and

stenting. Inclusion criteria were: primary hyperlipidemia with total cholesterol (CH) level  $>4,5$  mmol/l, low-density CH (LDL-CH) level  $>2,5$  mmol/l, and triglycerides level  $\leq 3,5$  mmol/l. Initial atorvastatin dose was 20 mg/d. Endothelial function was assessed in reactive hyperemia test, with calculation of endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) parameter. Carotid artery ultrasound, with intima-media thickness assessment, was performed. The participants were examined at baseline and after 26 therapy weeks.

**Results.** By the end of 14-week therapy period, target LDL-CH level  $<2,5$  mmol/l was achieved in 56% of the patients, and by the end of Week 26 – in 74%. Mean EDVD was  $2,8 \pm 1,23$  at baseline and  $2,984 \pm 0,881$  26 weeks later ( $p=0,12$ ). Baseline and control negative EDVD percentage was 56,5% and 34,78%, respectively. Therefore, long-term atorvastatin therapy was associated with improved EDVD, decreased negative EDVD percentage, and improved vasoactive endothelial function. Atorvastatin dose of 20 mg/d caused no clinically significantly adverse events during 26-week therapy course.

**Conclusion.** Lipid-lowering therapy with atorvastatin is highly effective and safe. Due to its pleiotropic action, the medication should be used in patients after myocardial revascularization.

**Key words:** Percutaneous coronary intervention, myocardial revascularization, atorvastatin, lipid-lowering and pleiotropic effects.

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза и их осложнения – главная причина смертности и инвалидизации населения в большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию [3,5]. Наиболее распространенными осложнениями атеросклероза являются инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт и гангрена нижних конечностей. Широкое применение статинов – ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) обусловлено массивной доказательной базой, подтвердившей эффективность влияния препаратов не только на параметры липидного обмена, но и выявившей «нелипидные» (плейотропные) действия статинов. Плейотропные или дополнительные эффекты гиполипидемической терапии (ГЛТ) статинами связаны, прежде всего, с положительным влиянием на функцию эндотелия (ФЭ). К эндотелий-зависимому действию статинов относятся [1,7]:

- снижение активности восстановленной никотинамидадениндинуклеотид-оксидазы, что приводит к уменьшению окислительного стресса;
- уменьшение синтеза эндотелина-1;
- снижение экспрессии рецепторов ангиотензина-I (АТ I);
- снижение экспрессии тканевого активатора плазминогена, повышение экспрессии ингибитора активатора плазминогена и, как следствие, уменьшение риска тромбозов;
- увеличение активности NO-синтазы с улучшением вазодилатирующей ФЭ;
- влияние на процессы дифференцировки эндотелиальных клеток и улучшение процессов неоваскуляризации и реэндотелизации сосудов;

- уменьшение экспрессии адгезивных молекул и подавление процесса воспаления;
- ингибирование процесса апоптоза.

Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в комплексе с улучшением ФЭ приводит к замедлению развития атеросклероза. Окисленные ЛНП нарушают ФЭ и ведут к активации его клеток. Статины нивелируют эти эффекты за счет снижения уровня циркулирующих окисленных ЛНП, а также за счет прямого действия на эндотелиальные клетки, что приводит к увеличению активности NO-синтазы, подавлению экспрессии вазоконстрикторных агентов и снижению продукции реактивных окислительных субстанций [1,7].

Аторвастатин – синтетический статин, который в настоящее время хорошо изучен во многих международных исследованиях и доказал свою эффективность [6,9,10]. Действие препарата оценивалось при остром коронарном синдроме [11,12], у пациентов с сахарным диабетом (СД) [10]. В настоящее время проводится ряд исследований по применению препарата у больных без гиперлипидемии (ГЛП). В выполненных работах, благодаря высокой активности препарата, был достигнут и поддерживался существенно более низкий уровень ХС ЛНП, чем в длительных испытаниях других ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы. В них впервые удалось сравнить эффективность и безопасность различных режимов ГЛТ [2]. Аторвастатин не только эффективно снижает уровень липидов, но вызывает благоприятные изменения сосудистой стенки, т. е. оказывает не только гиполипидемическое, но и антиатеросклеротическое действия [8].

В настоящем исследовании оценивалась эффективность аторвастатина (Торвакард,

Таблица 1

| Дизайн исследования             |         |         |         |         |
|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Неделя исследования             | 0       | 2       | 14      | 26      |
| Визит                           | 1 визит | 2 визит | 3 визит | 4 визит |
| Липидограмма                    | +       | +       | +       | +       |
| Б\х анализ крови: АЛТ, АСТ, КФК | +       | +       | +       | +       |
| ЭЗВД                            |         | +       |         | +       |
| Осмотр больных                  | +       | +       | +       | +       |

ЗЕНТИВА, Чешская Республика) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших операцию реваскуляризации миокарда методом коронарной ангиопластики (КАП) со стентированием. Этим пациентам показан постоянный, регулярный прием статинов с жестким контролем биохимических показателей липидного обмена с целью достижения целевого уровня ХС ЛНП более низкого, чем в общей популяции. Необходимо достижение оптимального уровня ЛНП  $\leq 2,5$  ммоль/л для снижения риска прогрессирования атеросклероза и, как следствие, уменьшения количества повторных госпитализаций и хирургических вмешательств [3,5].

Цель исследования — изучить липидные и плейотропные эффекты аторвастатина, его влияние на показатели липидного обмена, ФЭ у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда методом чрескожных коронарных интервенций.

В задачи исследования входили:

- оценка динамики показателей липидного профиля (ЛП) у больных ИБС, перенесших операцию коронарного шунтирования (КШ) или КАП, через 14 и 26 недель терапии препаратом Торвакард в дозе 20 мг/сут.
- изучение влияния аторвастатина на ФЭ сосудов — эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией.

## Материал и методы

В исследование были включены 40 пациентов с ИБС, которым была выполнена КАП со стентированием. Критериями включения в исследование послужили: первичная ГЛП с уровнем общего ХС (ОХС)  $> 4,5$  ммоль/л, ХС ЛНП  $> 2,5$  ммоль/л, триглицеридов (ТГ)  $\leq 3,5$  ммоль/л. Обязательными условиями были возраст пациентов  $\geq 18$  лет и информированное согласие на участие в исследовании.

Не участвовали в исследовании следующие категории больных:

- лечившиеся в предшествующие периоды ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы ( $< 1$  месяца до включения в исследование);
- отмечавшие непереносимость ингибиторов ГМГ-

КоА-редуктазы в анамнезе, а также имевшие противопоказания к назначению этой группы препаратов;

- перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3 месяцев;
  - с нарушением функции почек (уровень креатинина  $> 0,13$  ммоль/л);
  - с заболеваниями печени, сопровождающимися повышением печеночных ферментов — аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ) в 2 раза по сравнению с нормой;
  - с повышением креатининфосфокиназы (КФК) в 5 раз по сравнению с нормой;
  - с выраженным ожирением — индекс массы тела (ИМТ)  $> 35$ ;
  - с алкогольной и лекарственной зависимостью;
  - с потенциальной возможностью беременности
- ЭЗВД оценивалась в пробе с реактивной гиперемией.

Среди участников исследования: 12 женщин и 28 мужчин, в дальнейшем один больной был исключен из анализа результатов в связи с семейной ГЛП. Только в одном случае прием препарата был прекращен по медицинским показаниям вследствие индивидуальной непереносимости, выражавшейся в появлении петехиальной сыпи. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил  $58 \pm 8,5$  лет. Большинство пациентов (31 из 40) после перенесенной операции продолжали активно работать и только 9 больных пенсионного возраста не работали, хотя отмечали более высокий уровень активности по сравнению с предоперационным периодом. На момент включения в исследование продолжительность ИБС составляла 1 месяц — 18 лет. 2 больных до КАП перенесли операцию КШ, 64,1% перенесли один и более ИМ. После КАП 12,8% имели клинический синдром стенокардии, у остальных пациентов болевой синдром отсутствовал. Все пациенты имели сочетание многих факторов риска (ФР), в т.ч.: 61,5% продолжали курить, у 64,1% отмечен отягощенный семейный анамнез по ИБС. Подавляющее большинство больных (87,2%) страдали артериальной гипертензией, у 12,8% диагностирован СД; практически у половины больных (46,2%) было ожирение разной степени выраженности. Средний рост пациентов составил  $170,7 \pm 9,3$  см, средний вес  $83,2 \pm 15,1$  кг, ИМТ  $28,4 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>. 87,2% пациентов относились к возрастной группе  $> 55$  и 45 лет для мужчин и женщин, соответственно. Малоподвижный образ жизни вели  $> 74\%$  исследуемых. У 74,4% ИБС сочеталась с патологией желудочно-кишечного тракта, почек, легких, эндокринной системы (рисунок 1).

Все пациенты получали комбинированную антигипертензивную, антиангинальную, антитромботическую терапию. 97,7% лечились  $\beta$ -адреноблокаторами, 7,7% — нитратами, 12,8% — антагонистами рецепторов к АТ II, 46,2% — блокаторами кальциевых каналов, 23,1% — диуретиками, 79,5% — ингибиторами ангиотензин-превраща-

шающего фермента, 5,1% — антигипертензивными препаратами центрального действия, 100% больных получили антитромботическую терапию аспирином и клопидогрелем.

Все пациенты группы наблюдения соблюдали режим приема Торвакарда в течение 26 недель и придерживались гипохолестеринемической диеты.

ФЭ оценивалась по результатам пробы с реактивной гиперемией. Определялся диаметр левой ПА исходно и после 90 секунд компрессии. По формуле рассчитывался показатель ЭЗВД.

Выполняли ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) исходно и через 26 недель после начала терапии Торвакардом.

Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Сбор, хранение и обработка результатов исследований осуществлялась на основе базы данных, реализованной с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel-2000 для операционной системы Microsoft Windows-98 (фирма «Microsoft», США). Были использованы методы вариационной статистики с выведением среднего значения квадратичной ошибки и расчетом критерия достоверности *t* по Стьюденту. Этот критерий позволяет судить о достоверности различий совокупностей со сравнительно небольшим числом вариантов. Достоверными считали такие различия, при которых вероятность нулевой гипотезы не превышает 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

**Эффективность.** Изменения показателей ЛП при приеме Торвакарда в дозе 20 мг/сут. представлены в таблице 2 в динамике через 14 и 26 недель. Анализ липид-снижающего действия Торвакарда через 14 и 26 недель терапии в процентном соотношении к исходному представлен на рисунке 2. К концу 14-недельного периода терапии целевой уровень ХС ЛНП  $< 2,5$  ммоль/л был достигнут у 56% пациентов, к концу 26 недели терапии — у 74% (рисунок 3). Таким образом, Торвакард в дозе 20 мг/сут. обеспечил коррекцию ХС ЛНП до целевого уровня у большинства пациентов в соответствии с Рекомендациями экспертов ВНОК 2004.

Средняя величина ЭЗВД до начала терапии

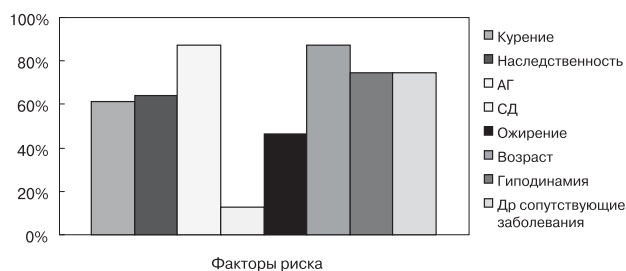


Рис. 1 Распространенность ФР.

составила  $2,8 \pm 1,23$ , через 26 недель —  $2,984 \pm 0,881$  ( $p = 0,12$ ). Доля отрицательных ЭЗВД до терапии была 56,5%, при контрольном визите — 34,78%. На основании полученных данных можно сделать вывод о наметившейся тенденции к увеличению показателя ЭЗВД, доля отрицательных ЭЗВД снизилась, что косвенно свидетельствует об улучшении сосудодвигательной функции эндотелия на фоне длительной терапии Торвакардом. У большинства пациентов при ультразвуковом исследовании сонных артерий было обнаружено атеросклеротическое поражение, что оценивалось по ТИМ и/или наличию бляшек в сонных артериях. Полученные результаты свидетельствуют о наличии мультифокального атеросклероза с более агрессивным течением у пациентов, перенесших операцию реваскуляризации коронарных артерий (КА).

**Переносимость.** Торвакард в дозе 20 мг/сут. не вызывал клинически значимых негативных явлений у пациентов в течение 26-недельного курса терапии. При целенаправленном опросе больные не отмечали мышечной слабости или повышенной утомляемости. Изменения в лабораторных показателях с повышением АСТ или АЛТ более, чем в 2 раза по сравнению с исходным, или нарастание КФК более, чем в 3 раза по сравнению с верхним показателем, соответствующим нормальному значению, отсутствовали.

Таблица 2

Исходные показатели ЛП и их изменение через 14 и 26 недель лечения Торвакардом в дозе 20 мг/сут.

| Показатель | Значение среднего показателя |                       |     |                      |     |
|------------|------------------------------|-----------------------|-----|----------------------|-----|
|            | Исходно<br>ммоль/л           | Через 14 недель       |     | Через 26 недель      |     |
|            |                              | ммоль/л               | (%) | ммоль/л              | (%) |
| ОХС        | $5,5 \pm 0,91$               | $4,5 \pm 0,78^*$      | -19 | $3,96 \pm 0,8^*$     | -28 |
| ХС ЛНП     | $3,66 \pm 0,7$               | $2,5 \pm 0,74^{**}$   | -31 | $2,20 \pm 0,7^{**}$  | -40 |
| ХС ЛВП     | $1,25 \pm 0,25$              | $1,40 \pm 0,29$       | +12 | $1,44 \pm 0,3$       | +15 |
| ХС ЛОНП    | $0,77 \pm 0,32$              | $0,67 \pm 0,29$       | -13 | $0,54 \pm 0,2$       | -30 |
| ТГ         | $1,7 \pm 0,71$               | $1,48 \pm 0,65^{***}$ | -13 | $1,34 \pm 0,5^{***}$ | -21 |
| КА         | $3,47 \pm 0,97$              | $2,29 \pm 0,98$       | -34 | $2,19 \pm 0,9$       | -37 |

Примечание: достоверность различий с исходными показателями: (\*) - при  $p < 0,01$ , (\*\*) - при  $p < 0,001$ , (\*\*\*) - при  $p < 0,05$ ; ЛВП - липопротеины высокой плотности; ЛОНП - липопротеины очень низкой плотности; КА - коэффициент атерогенности.



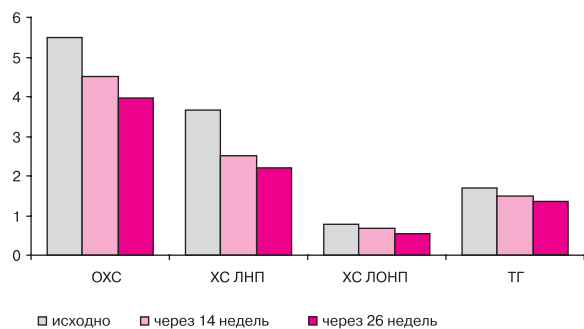


Рис. 2 Липид-снижающий эффект Торвакарда через 14 и 26 недель лечения.

## Обсуждение

Впервые КАП была выполнена в 1977г Gruentzig A, как хирургический метод реваскуляризации миокарда [4]. С 1977г по 1980г в мире было произведено 377 процедур, в настоящее время в США ежегодно проводится ~ 1 млн. вмешательств и > 2 млн. во всем мире [3,5]. Столь широкое распространение метода обусловлено успешным сочетанием эффективности и безопасности. Десятилетняя выживаемость после чрескожных коронарных интервенций составляет в целом 89,5%-95% при однососудистом поражении и 81% при многососудистом поражении [5].

У пациентов со стабильной ИБС чрескожные коронарные вмешательства должны рассматриваться как возможный первоначальный метод реваскуляризации миокарда при наличии объективных признаков ишемии и практически любом типе поражения КА с одним лишь исключением, когда хронические тотальные окклюзии не могут быть пройдены проводником во время ангиографического исследования [3,5]. Решение о рекомендации выполнения чрескожного коронарного вмешательства либо КШ должно основываться на технических возможностях кардиологического или хирургического отделений, характеристиках поражения КА и выборе пациента. КАП следует применять с оговорками у пациентов с СД, многососудистым поражением и с незащищенным стенозом ствола левой КА [3,5].

Эффективность чрескожных коронарных интервенций высока, но долгосрочный клинический эффект может быть нивелирован рецидивом ишемии миокарда в послеоперационном периоде. Существует две принципиально различающиеся по механизму развития причины рецидива ишемии: рестеноз в стенте и прогрессирование атеросклероза. Причины, патогенез, методы коррекции рестенозов в данном исследовании не обсуждаются, но прогресси-

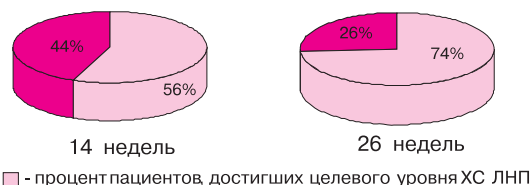


Рис. 3 Динамика достижения целевых уровней ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л через 14 и 26 недель терапии Торвакардом в дозе 20 мг/сут.

рование атеросклероза является точкой приложения назначения статинов.

В группе пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, характерно, как правило, более агрессивное течение атеросклероза, распространены наиболее атерогенные типы дислипидемий IIa и IIb по классификации Fredrickson D 1967. Распространенность атеросклеротического процесса носит преимущественно мультифокальный характер [8], что подтверждено в данном исследовании наличием атеросклероза брахиоцефальных артерий; многие пациенты страдали облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Перечисленные обстоятельства требуют более агрессивной тактики в отношении данной категории пациентов, более жесткого контроля показателей ЛП и влияния на другие модифицируемые ФР атеросклероза и ИБС. В настоящем исследовании получены статистически достоверные результаты положительной динамики показателей ЛП на фоне терапии Торвакардом в дозе 20 мг/сут.; у более 70% пациентов достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, достоверно повышался уровень ХС ЛВП. Переносимость препарата была хорошей, только в одном случае отмечено развитие петехиальной сыпи, возможно не связанной с исследуемым препаратом, который, однако, был отменен. Получены данные о наметившейся тенденции к улучшению ЭЗВД (статистически недостоверной вероятно из-за малой выборки и короткого срока наблюдения) и снижении доли отрицательных ответов ЭЗВД, что может прогнозировать улучшение ФЭ при длительной терапии статинами.

В итоге по результатам исследования подтверждены высокие гиполипидемическая эффективность и безопасность терапии Торвакардом, обозначены Торвакардом плеiotропные влияния, что является основанием для рекомендации назначения Торвакарда пациентам, перенесшим реваскуляризацию миокарда.

## Литература

1. Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endotelium- Dependent Effects of Statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 729-36.
2. McKenney JM. An Assessment of Statin Safety. *Am J Manag Care* 2006; 12(11 Suppl): S310-7.
3. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113(7): e166-286.
4. Kaltenbach M. The first coronary angioplasties in Germany. *Z Kardiol* 2005; 94: 152-62.
5. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. The Task Force for Percutaneous Coronary Intervention of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(8): 804-47.
6. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
7. Ti M, Losordo DW. Statins and the endothelium. *Vascul Pharmacol* 2007; 46(1): 1-9.
8. Derk CT, Jimenez SA. Statins and the vasculopathy of systemic sclerosis: potential therapeutic agents? *Autoimmun Rev* 2006; 5(1): 25-32.
9. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investing tors. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average cholesterol concentrations, in the Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm. (Ascot-LLA): a Multicentre controlled lipid-lowering trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
10. Collhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary Prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 685-96.
11. Schwartz GG, Ollson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering. MIRACLE study Investigators. Effects of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACLE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13): 1711-8.
12. Canno CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy- thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid- lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.

Поступила 19/03-2007